

Prof. dr. Frank Erbguth ■ Dr. Wenke Dietrich

# Újdonságok a neurointenzív ellátásban

Kommentár: Dr. Kakuk Ilona

A közlemény többek között az iszkémiás stroke utáni trombolízissel és mechanikus trombektómiával, a malignus media-infarktust követő hemikraniectómiával, az agyállományi vérzés utáni műtéti vérömleny-eltávolítással, a bakteriális meningo-enkefalitisz és a status epilepticus gyógyszeres kezelésével, valamint a „vigil kóma” kórjólataival kapcsolatos új eredményeket tekinti át.

**Kulcsszavak:** AGYÁLLOMÁNYI VÉRZÉS, BAKTERIÁLIS AGYHÁRTYAGYULLADÁS, HIPOXIÁS ENKEFALOPÁTHIA, ISZKÉMIÁS STROKE, STATUS EPILEPTICUS, SZUBARACHNOIDEÁLIS VÉRZÉS, TÉRFOGLALÓ MEDIA-INFARKTUS, „VIGIL KÓMA”

## Iszkémiás stroke (agyi infarktus)

### Rekanalizáció szisztémás intravénás trombolízissel és embolektómiával

A 2011 óta 4,5 órára bővített időablakban engedélyezett, kombináns szöveti plazminogén-aktivátorral (rtPA: alteplase, 0,9 mg/ttkg) végzett szisztémás intravénás trombolízist továbbra is az iszkémiás stroke akut ellátása során alkalmazható leghatásosabb kezelésnek tekintik. Az IST-3 tanulmányban<sup>12</sup> a teljes, 3035 fős csoportra nézve ugyan csak minimális mértékben bizonyult előnyösebbnek a trombolízis, ám ennek oka valószínűleg az volt, hogy a tanulmány szerzői tudatosan tesztelték az indikáció határait (időablak: 6 óra időtartamig; 80 évesnél idősebb betegek bevonása). Hat hónap elteltével vizsgálva a terápia eredményességét, a kedvező kimenetel valószínűségét 3 órás időablakon belül alkalmazott trombolízis esetén találták a legnagyobbak. A trombolízis a 80 évesnél idősebbek kezelése során legalább olyan hatásosnak bizonyult, mint a fiatalabb betegeknél. Az IST-3 tanulmány adatait is felhasználó, 12 rtPA-tanulmányt felöle-

ló metaanalízis<sup>24</sup> (n=7012) eredményei szerint az intravénás trombolitikus kezelés a 3 órás időablakon belül javította a kedvező kimenetel esélyét (40,7 vs. 31,7%, NNT: 11). Az IST-3 tanulmány 18 hónapos adatai<sup>13</sup> szintén nem mutattak különbséget a halandóság terén (34,9% vs. 35,1%), viszont a trombolízis mintegy 30%-kal növelte a jobb funkcionális kimenetel valószínűségét. Ezzel az IST-3 tanulmány újból alátámasztotta az intravénás trombolízis hasznosságát.

Megnyugtató, hogy egy új tanulmány<sup>26</sup> eredményei is azt mutatták: olyan páciensek körében, akiknek nem stroke-juk volt („stroke mimics”), de stroke gyanúja miatt sürgősséggel szisztémás trombolitikus kezelésben részesültek, csak rendkívül ritkán (<1%) fordult elő vérzéses szövődmény. Ezekben az esetekben legtöbbször epilepsziás roham, pszichogén tünet vagy migrénes roham keltette stroke gyanúját.

A hosszú tromboembóliás érelzáródások szisztémás trombolízissel alig rekanalizálhatók. Ilyen esetben a mechanikus endovaszkuláris trombektómiá adhat reményt, melyhez

számos eszközt fejlesztettek ki. Összehasonlító tanulmányok<sup>29</sup> eredményei azt mutatták, hogy az új sztent-retriever rendszerekkel (TREVO, SOLITAIRE) 30%-kal gyakrabban sikeres a rekanalizáció, mint a régebbi eljárásokkal (MERCİ). A klinikai hatékonyságot illetően 2013. február

### Hol tartunk?

**Rekanalizáció iszkémiás stroke esetén.** Eddig nem bizonyosodott be, hogy az endovaszkuláris mechanikus trombektómiá előnyösebb volna a rekombináns szöveti plazminogénaktivátorral végzett intravénás trombolízisnél. Továbbra is a vérrög intravénás oldása a standard terápia; 80 évesnél idősebb betegek is biztonságosan kezelhetők ezzel a módszerrel.

**Műtéti dekompreszió térfoglaló media-infarktus után.** E beavatkozás révén a 60 évesnél idősebb betegek halálódása is (>70%) csaknem felére csökkenthető, ám bár a túlélők súlyos visszamaradó károsodása árán.

**Intracerebrális vérzés.** Nagyobb lobáris vérzés esetén az operáció valamivel jobb túléléssel jár együtt, mint a konzervatív kezelés. Egyre ígéretesebbek a minimálinvazív műtéti eljárások.

**Bakteriális agyhártyagyulladás.** A dexamethazon korai adása az ipari országokban ésszerű, és szignifikánsan javítja a hosszú távú túlélést.

**Status epilepticus.** Fölvették a protokollba a levetiracetam és a lacosamid intravénás adagolását a II. eszkalációs fokozat során.

**Hipoxiás enkefalopátia és vigil kóma.** Az újraélesztést követő hipotermiás kezelés alatt egyes negatív prognosztikus jelek elveszítik apodiktikus jelentőségüket, és csak a leletek összességének részeként interpretálандók. A vigil kóma kifejezés helyett új elnevezést vezettek be (unresponsive wakefulness syndrome).

7-én első pillantásra elkedvetlenítő hírt tett közzé a *New England Journal of Medicine*, amikor három tanulmány – IMS-III,<sup>3</sup> SYNTHESIS-Expansion,<sup>5</sup> MR-RESCUE<sup>15</sup> – összesítve sem találta előnyösebbnek az endovaszkuláris rekanalizációt az intravénás trombolízisnél. Az eredményeket jelenleg élénken vitatják, minthogy e tanulmányokat különböző módszertani problémák terhelik, és nem jelenthetik a kérdésben az „utolsó szót”: az embolektómiát manapság túlhaladott technikával végezték; a mai, hatékonyabb technikákat (pl. TREVO, SOLITAIRE) a három tanulmányban vizsgált 669 esetben csupán a 4%-ában használták. Mindezek ismeretében a trombektómia nem tekinthető csodafegyvernek, de azt sem mondhatjuk ki véglegesen, hogy a technika teljesen haszontalan volna. Ki kell várni, milyen eredményeket hoznak a jelenleg folyamatban levő, új embóliaeltávolító rendszerekkel és klinikai végpontokkal végzett tanulmányok.

## Hemikraniectómia térfoglaló media-infarktus esetén

Egy friss Cochrane-áttekintés három randomizált tanulmány (DESTINY, DECIMAL, HAMLET) egyesített elemzése alapján megerősítette a malignus, térfoglaló media-infarktus miatt, 60 évesnél fiatalabb betegeken végzett tehermentesítő hemikraniectómia létjogosultságát.<sup>6</sup> Az eljárással a mintegy 80%-os halandóság 30%-ra csökkenthető. A halálból és súlyos károsodásból álló kombinált végpont (mRS >3) gyakoriságát sikerült alig több mint felére csökkenteni (esélyhányados: 0,56; 95%-os MT: 0,27–1,15). A Destiny-II tanulmányt,<sup>14</sup> amely 112 páciens bevonásával készült, annak tisztázására tervezték, hogy a 60 évesnél idősebb betegek éle-

tének megmentéséhez elkerülhetetlenül vállalni kell-e a súlyos károsodást. Az operáltak csoportjában tapasztalt 57%-os túlélési arány szignifikánsan nagyobb a kontrollcsoport 24%-os túlélési arányánál, egy beteg életének megmentéséhez három beavatkozást kellett elvégezni (NNT=3). Az igen súlyos károsodásból és a halálozásból létrehozott kombinált végpont tekintetében is szignifikáns előny mutatkozott az operált betegcsoport javára, bár a túlélők 16%-ának igen súlyos károsodása maradt vissza, és a többiek is közepesen súlyos vagy súlyos károsodással éltek tovább. A károsodások kialakulásának magas aránya (77%) ellenére az érintettek, illetve hozzátartozók visszatekintve úgy nyilatkoztak, hogy ha újra dönteniük kellene, ismét az életmentő műtétet választanák. Abban a csoportban azonban, amelyiknek a betegeit nem operálták meg, és ezért nagyobb volt a halálozás, a hozzátartozók 73%-a szintén elfogadhatónak ítélte utólag a döntést. Vagyis a hemikraniectómia a 60. életéven túl is életmentő beavatkozás, ám ebben az életkorban nagyobb a viszsamaradó károsodások aránya, mint a fiatalabb betegek között. Emiatt az

### Klinikai jelentőség

Az intravénás trombolízissel kapcsolatos új adatok igazolják ezt a terápiás koncepciót, és kiemelik, hogy annál kedvezőbb eredmény várható, minél korábban kezdik a kezelést („time is brain”). A sokat ígérő endovaszkuláris embóliaeltávolítást még nem támasztja alá annyi tudományos adat, hogy az a mindennapi klinikai gyakorlat része legyen. Malignus, térfoglaló media-infarktus esetén a műtéti dekompreszió felére csökkenti a halálozást, 60 évesnél idősebb betegek esetében is, de súlyos károsodások maradhatnak vissza, fiatalabbak és idősebbek esetében egyaránt, így e beavatkozás indikációját gondos és kritikus mérlegelésnek kell megelőznie.

idősebbek esetében az indikáció egyedi elbírálására van szükség; a mérlegelés során figyelembe kell venni a hozzátartozók prioritásait is.

## Agyállományi vérzés

### Műtéti eljárások

A szélütések 10–15%-át spontán agyállományi vérzés (ICB) okozza, mely – nagysága és elhelyezkedése függvényében – átlagosan 50%-os halálozási aránnyal jár. Esetenként vitatható, hogy indokolt-e a műtét. A STICH tanulmányban 2005-ben nem mutatkozott különbség az operáció és a konzervatív kezelés eredményessége között. Újabbán, a STICH-II tanulmányban<sup>17</sup> a lobáris vérzések alcsoportján (n=583) belül, a kedvezőtlen kimenetel (59 vs. 62%; esélyhányados: 0,86; 95%-os MT: 0,62–1,20; p=0,37) és a halálozás (18% vs. 24%; esélyhányados: 0,71, 95%-os MT: 0,48–1,06; p=0,10) csökkentése tekintetében előnyösebbnek mutatkozott az operáció. Ez az eredmény a gyakorlatban azért is tekinthető relevánsnak, mert az eredeti kezelési szándék szerinti elemzésben a konzervatíván kezelt kontrollcsoport betegeinek 21%-át a beválasztást követően mégis megműtötték, vagyis ők tulajdonképpen az operáltak csoportjához tartoztak. A gyakorlatban tehát operálhatók a nagyobb kiterjedésű lobáris vérzésekben szenvedő, súlyos tüneteket mutató betegek.

A STICH-II tanulmányban is alkalmazott, klasszikus, nyitott vérömleny-eltávolítás potenciálisan hatékony, közelmúltban közzétett alternatívái a tiszta dekompresziós műtét<sup>9</sup> és a minimálinvazív eljárások (sztereotaktikus, endoszkópos),<sup>25</sup> részben szakaszos rtPA-adással az intracerebrális vérömleny oldása és drenálása céljából, minimálinvazív eljárás útján fölhelyezett parenchima-

katéteren át (MISTIE tanulmány).<sup>18</sup> Az utóbbi eljárással sikerült szignifikánsan csökkenteni a vérömleny térfogatát és a perifokális vizenyőt. Ki kell várni, hogy a tervezett multicentrikus, randomizált, kontrollcsoportos III. fázisú tanulmány (MISTIE III), amely több eset bevonásával vizsgálja majd ennek a kezelésnek a funkcionális kimenetelre gyakorolt hatását, tisztázza a terápiás koncepció létjogosultságának kérdését. Elsődleges fontosságú lesz annak egyértelmű bizonyítása, hogy az rtPA bevitele az agyvérzés területére nem növeli az utóvérzések gyakoriságát.

#### **Drasztikus vagy mérsékelt vérnyomáscsökkentés?**

AZ INTERACT2 tanulmány során,<sup>1</sup> amely 2839, spontán ICB-t elszenvedett beteg bevonásával készült, erőteljes vérnyomáscsökkentés mellett – egy órán belül 140 Hgmm alá, szemben a protokollban javasolt mérsékelt, 180 Hgmm-nél alacsonyabbra történő csökkentéssel – 13%-kal alacsonyabb lett a halálozást és a súlyos károsodást magába foglaló kombinált végpont előfordulási gyakorisága. Mivel azonban a tanulmányt 7%-os különbségre tervezték, de csak 4%-os különbség volt kimutatható, az eredmény statisztikai okokból kevésbé a szignifikanciahatár alatt maradt. A gyakorlatban tehát a vérnyomást nyugodtan 140–160 Hgmm alá csökkenthetjük, anélkül hogy hátrányos következményektől kellene tartanunk.

#### **Klinikai jelentőség**

A klasszikus, törzsdúccokat érintő vérzések től eltérően intracerebrális, lebenyi vérzés esetén a betegnek hasznára válhat a vérömleny műtéti eltávolítása. Agyállományi vérzés után a szisztolés vérnyomást legalább 160 Hgmm alá lehet és kell csökkenteni.

#### **Új európai ajánlások a szubarachnoideális vérzéssel kapcsolatban**

Az új európai ajánlásokban<sup>22</sup> fontos alapvetéseket fektettek le a szubarachnoideális vérzés és az intrakraniális aneurizma ellátásával kapcsolatban: az előbbi akut ellátása során a betegeket mindenekelőtt nyugalomba helyezik, és hányáscsillapítóval, fájdalomcsillapítóval, laxatívummal kezelik. A 10 mmol/l-t meghaladó hiperglikémiát inzulinnal csökkentik, az esetleges láz szintén csillapítandó.

Az aneurizmát a lehető leggyorsabban ki kell iktatni, műtétileg (clipping) vagy intervencionálisan (coiling); a szisztolés vérnyomás 180 Hgmm alatt tartandó. Az érgörcsök megelőzése céljából négyóránként 60 mg nimodipint adnak szájon át. A műtétet, illetve az intervenciót, valamint a nimodipin adását vizsgáló tanulmányoktól eltekintve számos ajánlást nem támaszt alá randomizált terápiás tanulmány, így az evidenciaszint meg lehetőségen alacsony.

#### **Klinikai jelentőség**

A szubarachnoideális vérzés kezelésével kapcsolatos európai irányelvek messzemenően megegyeznek a németországi ajánlásokkal, és részletes, konkrét gyakorlati eljárási rendet kínálnak fel.

#### **Bakteriális meningoenkefalitisz**

##### **Szteroidkezelés**

A korszerű intenzív ellátás és a rendelkezésre álló antibiotikumok ellenére a bakteriális agyhártyagyulladás (ME) halálozási aránya még mindig 20–25%. Vita folyik a dexamethazon korai adásának hasznosságáról. Egy holland tanulmányban 2002-ben a halálozási arány feleződését tapasztalták szteroidok adása mellett – ez egyértelműen

a szteroidok alkalmazása mellett szólt. Később több metaanalízis, pl. egy 2013-as Cochrane-áttekintés,<sup>4</sup> sem kedvező, sem kedvezőtlen hatást nem mutatott ki, ezzel hozzájárult ahhoz, hogy az orvosok, az összefoglalást felületesen értelmezve, kétségbe vonják a szteroidok alkalmazásának hasznosságát. Az összesen 4221 esetet felölelő 25 tanulmány áttekintése során nem találtak szignifikánsan előnyösebbnek a szteroidok alkalmazását a halálozási arány szempontjából (verum: 18,8%, placebo: 19,9%). Valójában az áttekintést a fejlődő országokból (pl. Malawiból és Vietnamból) származó, negatív eredményű tanulmányok pecsételték meg, amelyekben nagy volt a HIV-fertőzöttek, illetve a gyermekek aránya), ám a Cochrane-áttekintés utal erre a körülményre. A gyakorlatban a fejlett országokban továbbra is ajánlott kiegészítő kezelés a dexamethazon adása. A történelmi európai kortizontanulmány<sup>8</sup> nemrég közzétett hosszú távú eredményei – melyek szerint 13 év elteltével a kortizoncsoportban 22%, a placebocsoportban 33% volt a halálozási arány ( $p=0,03$ ) – szintén a dexamethazon adása mellett szólnak. A szteroidadás előnyös hatásai a pneumokokkusz okozta meningitiszre korlátozódnak; újabb adatok azt mutatták, hogy meningokokkusz okozta meningitiszben a dexamethazon adagolása nem jár előnyökkel, ám bár nem is ártalmas.<sup>10</sup>

#### **Klinikai jelentőség**

Bakteriális agyhártyagyulladás esetén a dexamethazon korai kiegészítő adása továbbra is ajánlott terápia Európában. A szteroid csökkenti a szövődmények kialakulását és a halálozást, bár a világ más tájain folytatott tanulmányokon alapuló metaanalízisek nem támasztják alá a hatékonyságát.

## Status epilepticus

A tónusos-klónusos rohamokból álló status epilepticus (SE) életveszélyes állapot, mielőbb meg kell szüntetni. A terápiás séma három fokozatból épül fel: az 1. fokozat benzodiazepinek (mindenekelőtt lorazepam), a 2. fokozat intravénás gyógyszerek (phenhydán, valproát és újabban levetiracetam vagy lacosamid), a 3. fokozat az előbbiekre nem reagáló esetekben barbiturátok (elsősorban tiopental), midazolam és propofol adását jelenti. Az intravénásan adható újabb szereket, a levetiracetamot és a lacosamidot több esetsorozat alapján (ezeket utoljára a lacosamid kapcsán foglalták össze egy metaanalízisben<sup>11</sup>) fölvtették az új németországi és európai irányelvekbe,<sup>7</sup> annak ellenére, hogy ezt randomizált, kontrollcsoportos összehasonlító tanulmányok nem alapozták meg. Mindkét szer áttörési aránya 50% fölött van, előnyük a valproáttal és a fenitoinnal szemben, hogy jóval ritkábban lépnek kölcsönhatásba más gyógyszerekkel. Egyik gyógyszer sem engedélyezték kifejezetten a status epilepticus kezelésére – de szerepelnek az engedélyezett javallati körben az „olyan rohamok, amikor a szájon át történő gyógyszeradagolás nem lehetséges”.

A propofol és a barbiturátok refrakter SE-re gyakorolt hatásának összevetése során – egy svájci multicentrikus tanulmányra épülő Cochrane-áttekintésben<sup>19</sup> – az áttörési arány tekintetében nem szignifikáns előny mutatkozott a propofol javára, szignifikánsan kevesebb szövődmény és egyértelműen rövidebb lélegeztetési idő (13,5 nap vs. 4 nap;  $p=0,03$ ) mellett. A propofolcsoportban egy esetben lépett fel nem halálos kimenetelű propofolinfúziós szindróma (PRIS).

„Szuperrefrakter” status epilepticus esetén, vagyis amikor még narkotikumok adásával sem sikerül tartósan megszakítani a rohamot, a következő terápiás lehetőségek állnak még rendelkezésre:<sup>21</sup> ketamin, inhalációs narkotikumok (izoflurán, dezflurán), orális antiepileptikumok, hipotermia, magnézium, piridoxin, immunterápia (kortizon, immunglobulinok, plazmaferezis), ketogén diéta, sürgősségi epilepsziasebészeti beavatkozás, elektrosokk-terápia, likvordrenázs, vagus-ingerlés, mély agyi stimuláció.

### Klinikai jelentőség

Jó áttörési arányuk és főként a csekély interakciós potenciáljuk miatt az intravénásan adagolható levetiracetam és lacosamid jó kiegészítői, illetve helyettesítői a klasszikusan alkalmazott fenitoinnak és valproátnak a második eszkalációs szakaszban. A harmadik eszkalációs fokozatban a propofol előnyösebb a barbiturátoknál, mert alkalmazása során ritkábban alakulnak ki szövődmények. A „szuperrefrakter” status epilepticus kezeléséhez elkészült az „ultima ratio” eszkalációs lista.

## Hipoxiás encefalopátia újraélesztés és vigíl kóma után

**A prognosztikai jelek értéke hipotermiában**  
Az utóbbi években több tanulmány eredményei is azt sugallták, hogy hipotermiás körülmények között az egyes negatív prognosztikai jelek nem értékelendők különállóan.<sup>16</sup> Egyes részletek (pl. a neuronspecifus enolázok magas vérszintje, a szomatoszenzibilis úton kiváltott potenciálok [SSEP] hiánya, illetve az izomklónusok) biztos negatív előrejelző értéke viszonylagossá válik hipotermiás kezelés mellett. Egy friss kutatás<sup>2</sup> eredményei is arra intenek, hogy az egyes leleteket csakis a többi prognosztikai

jellel együtt értékelve bocsátkozzunk kedvezőtlen prognosztikai jóslatokba. Ennek során a medianus-SSEP-k hiányának és a klinikai képnek van a legerősebb előrejelző értéke.

### Egy új fogalom: „reakcióképtelen éberség”

Az utóbbi években több beszámoló született a „vigíl kómában” fekvő páciensek esetében észlelt tudatról, és az orvosok, a kutatók vitatni kezdték e diagnózis helytálló voltát és prognosztikai értékét. Különösen sok adatot szolgáltatott a liège-i kómakutató csoport. Funkcionális MRI-n és EEG-n alapuló inger-válasz paradigmákkal sikerült súlyos agykárosodást elszenvedett, látszólag vigíl kómában fekvő betegeknél reprodukálható reakciós mintákat kiváltani. Ez azonban szinte kizárólag sérüléssel agykárosodásokra vonatkozik, hipoxiát követően hasonló jelenséget nem észleltek. Eddig nem sikerült véglegesen tisztázni, hogy ezek a mintázatok valóban „tudatként”, reflektív agyi tevékenységként értékelhetők-e.

A European Task Force on Disorders of Consciousness nevű bizottság azt javasolta, hogy az angolból átvett „perzisztáló” vagy „permanens” vegetatív állapot – vagy a „vigíl kóma”, illetve „apallikus szindróma” fogalmak – helyett a leíró „reakcióképte-

### Klinikai jelentőség

A kedvezőtlen kórjóslatot több negatív prognosztikus jelentőségű leletnek (klinikai kép, medianus-SSEP, képpalkotó eljárások, neuronspecifus enolázok és a kórlefolás dinamikája 72 órán belül) kell alátámasztania. Egyes kedvezőtlen prognosztikai jelek hiánya nem jelenti azt, hogy a kórjóslat kedvező. Tekintettel a tudat esetleg meglévő maradványaira, a „vigíl kómában” lévő betegekre a hipotézismentes, tisztán leíró „reakcióképtelen éberség szindróma” kifejezés használatát ajánlják.

len éberség szindróma” (unresponsive wakefulness syndrome, UWS) kifejezést alkalmazzák. Ez a megfogalmazás számot vet azzal a ténnyel, hogy a betegek súlyos agykárosodásuk miatt esetleg nem képesek olyan motoros vagy más természetű reakció kivitelezésére, amely a vizsgálatot a megtartott tudatra figyelmeztethetné. A javasolt fogalom nem hordoz előfeltevéseket a tudat meglétére és a kórjóslatra vonatkozóan. Az új terminológiát Steven Laureys és mtsai a *Deutsche Ärzteblatt*ban<sup>23</sup> is propagálták.

**Nyilatkozat.** F. E. kijelenti, hogy előadóként és tanácsadóként honoráriumot vett föl a Boehringer Ingelheim és az UCB Pharma cégektől. W. D. nem jelzett érdekütközést.

**NEURO-INTENSIV-UPDATE: SCHLAGANFALL, HIRNBLUTUNG, MENINGITIS, STATUS EPILEPTICUS** • VOL 138 / NO 49 / 2013 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: erbguth@klinikum-nuernberg.de

#### Irodalom:

- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355–2365
- Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A prospective cohort study. *Ann Neurol* 2012;71:206–212
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893–903
- Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;06CD004405
- Ciccione A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904–913
- Cruz-Flores S, Berge E, Whittle IR. Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 01 CD003435
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie. Status epilepticus Aktualisierte Version 2012; [http://www.dgn.org/images/ll\\_02\\_2012\\_status\\_epilepticus\\_im\\_erwachsenenalter.pdf](http://www.dgn.org/images/ll_02_2012_status_epilepticus_im_erwachsenenalter.pdf)
- Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. *Neurology* 2012;79:2177–2179
- Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012;43:3207–3211
- Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, et al. Adjunctive examethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology* 2012;79:1563–1569
- Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54:393–404
- IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial IST-3). *Lancet* 2012;379: 2352–2363
- IST-3 Collaborative Group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:768–776
- Jüttler E, Bösel J, Amiri H, et al. DESTINY II Study Group. DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* 2011;6:79–86
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914–923
- Leithner C, Storm D, Hasper C, et al. Prognose der Hirnfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation und therapeutischer Hypothermie. *Akt Neurol* 2012;39:145–154
- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. for the STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II). *Lancet* 2013;382:397–408
- Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke* 2013;44:627–634
- Prabhakar H, Bindra A, Singh GP, et al. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;08 CD009202
- Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT). *Lancet* 2012;380:1241–1249
- Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135:2314–2328
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:93–112
- von Wild K, Laureys S, Dolce G. Apallisches Syndrom, vegetativer Zustand: Unangemessene Begriffe. *Dtsch Arztebl* 2012;109:A-143
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *Lancet* 2012;379:2364–2672
- Zhou X, Chen J, Li Q, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2923–2930
- Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics. *Stroke* 2013;44:1080–1084

## Kommentár

Újdonságok a neurointenzív ellátásban

### Iszkémiás stroke (agyi infarktus)

Az akut stroke sürgősségi ellátást igénylő megbetegedés. A „time is brain” valóban evidensnek számít. A stroke-beteg stroke-részlegen kezelendő. A terápiás ablak nagyon rövid – 4,5 óra (ECASS 3) –, és ezek a betegek rekombináns humán szöveti típusú plazminogén aktivátorral (rt-PA) kezelendők, ha nem áll fenn kizárási kritérium. Ezek I. osztályú evidenciának tekintett megállapítások.

A precerebrális és az agyi verőerekben kialakult érelzáródás az intravénás kezeléssel kívül intraarteriálisan, intravénásan kezdett, majd intraarteriálisan folytatott rt-PA-val, valamint mechanikus trombektómiával és akut műtéttel oldható meg. Prospektív vizsgálatok bizonyítják az egyes kezelések hatásosságát, de ezekre az eljárásokra nincs döntő bizonyíték.

A stroke-beteg trombolízise elvégezhető natív koponya-CT vizsgálatot követően, ha azon vérzés vagy friss, manifest iszkémiás lézió nem látható.

A perfúziós CT segít a stroke diagnózisának felállításában, pontosításában. Elkülöníthetők a funkcionális tünetek, a migrén aurájának tünetei, epilepsziás roham esetén a Todd-parézis. A perfúziós CT segít a lízis időablakának meghatározásában a penumbra kimutatásával, amellyel a nonelkovens régiók, a szimultán éroklúziók felismerésében. Az akut endarterektómia vagy perkután transzluminális angioplasztika (PTA) + sztentimplantáció indikációjának meghatározásában a nagy perfúziós deficit kizárásával meghatározó lehet.

A trombolízis hatékonysága az idő múlásával csökken. A legújabb

ajánlások szerint a fő cél jelenleg a trombolízis minél korábbi elvégzése. A stroke-beteget elsőbbségi szállítás illeti meg. A cél az, hogy a tünetek jelentkezése és a kórházba kerülés között („symptoms to door”) legfeljebb 60 perc teljen el. Kívánatos lenne, hogy az 1 órába a terápia megkezdése is beleférjen, azaz hogy a „door to needle” idő is 60 perc alá csökkenjen.



**Dr. Kakuk Ilona**

Főorvos, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Stroke Osztály, Budapest

### Dekompresszió

Malignus media-okklúzióról (MMO) akkor beszélünk, ha az arteria cerebri media (ACM) 50%-ot meghaladó elzáródása nagy citotoxikus és vazogén ödémával és következményes koponyaűri nyomásfokozódással jár. Az ACM elzáródásához az arteria cerebri anterior (ACA) és az arteria cerebri posterior (ACP) elzáródása is csatlakozhat. Ez a jelenség főleg a fiatal betegek esetében alakul ki. A cerebrális ödéma, a koponyaűri nyomásfokozódás csökkentésére kezdték el alkalmazni a dekompressziós kraniektómiát (DC). A DC-vel nemcsak az a cél, hogy a koponyaűri nyomás csökkenjen, hanem az is, hogy az ACM területének retrográd vérrellátását biztosítsa a leptomeningeális artériákon keresztül. Az MMO-ban szenvedő

fiatal stroke-betegek kezelésében a hemikraniektómia igen jó hatásfokú beavatkozás. A jelenlegi irányelvek ajánlják a fiatal (60 évesnél fiatalabb) MMO-betegek dekompresszív kraniektómiával történő kezelését, tekintettel arra, hogy a sebészi beavatkozás gondosan szelektált betegcsoportban jelentősen javíthatja a túlélés esélyét és a túlélők életminőségét. Az utóbbi tíz évben az életkori háttár 51-ről 60 évre tolódott ki a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően. A Destiny II vizsgálat szerint az idősebb betegcsoportban a dekompresszív kraniektómia eredményei kétségesek és indikációs köre nem egyértelmű.

Az akut stroke terápiajaként alkalmazott rt-PA-kezelés után 12 órával a DC elvégezhető. A 48 órán belül elvégzett DC javítja a funkcionális kimenetelt és a mortalitást, de a 96 óra után elvégzett DC „csak” a mortalitást javítja, a funkcionális kimenetelt nem. Hacke és mtsai 1998-ban jelentették meg retrospektív összefoglaló tanulmányukat az MMO DC-kezelésével kapcsolatban. Még abban az évben kérésünkre (OPNI-Stroke Központ) megtörtént az első, ACM- és ACAlézióval járó, MMO-t okozó stroke miatt végzett hemikraniektómia az OITI-ben. A műtétet Dr. Major Ottó végezte, sikeresen. A beteg jelenleg is visszajár kontrollvizsgálatokra, némi korlátozással éli életét. Az OITI-ben számtalan hasonló műtétet végeztek és végeznek a mai napig.

### Intracerebrális vérzés

A nemzetközi irodalmi adatok szerint az agyvérzések kimenetelét a beteg kora, az intracerebrális vérzés (ICH) volumene és helye, a beteg felvételkor talált tudati nívója, a beteg korábbi kognitív károsodása, az egészségügyre gyakorolt fiskális nyomás, az akut

szakellátás helye, valamint a multidiszciplináris rehabilitáció, ezen belül a rehabilitáció korai indítása, a gyors kórházi elbocsátás és az otthoni rehabilitációs tréning határozza meg. A jelenleg érvényes ajánlások szerint az agyvérzettek nyitott koponyaműtétének és konzervatív terápiájának eredményei között nincs érdemi különbség, időnként azonban közölnék retrospektív adatokat arról, hogy jobb eredmény érhető el műtéti beavatkozással. A műtéti kimenetel jobb eredménye elsősorban a minimálinvazív beavatkozásokra vonatkozik. A minimálinvazív terápia a hematoma sztereotaktikus endoszkópos eltávolítását és az intrakavitális hematoma drénen keresztül, rt-PA-val történő lízisét jelenti. Ezzel szemben a cerebelláris vérzések, az agytörzsi kompressziót, likvorkeringési zavart okozó vérzések és az 1 cm-nél nem mélyebben levő felszín alatti vérzések esetében műtéti eltávolítást ajánlanak.

Az intracerebrális vérzés 45%-ban intraventriculáris vérzés (IVH) is, mely többnyire a bazális ganglionokat és a thalamust érinti. A kamrába törő vérzések esetében a ventrikuláris drénnek (VD) jótékony hatása van, főleg ha az IVH oldására rt-PA-t is alkalmazunk. VD hatására csökken a mortalitás. Megszűnik az akut obstruktív hidrocefalus, az IVH volumene és az agykamrák disztenziója csökken, következményesen csökken az intrakraniális nyomás, valamint a krónikus hidrocefalus gyakorisága. Néhány magyarországi centrum is bekapcsolódott a kamrába törő vérzések kezelésére irányuló nemzetközi vizsgálatba (CLEAR-IVH Trial). A VD-nek vannak szövődményei, pl. újabb vérzés (4%), ventrikulitisz (2%), a 30 napos mortalitási ráta 17%, de

a szövődményei nem összemérhetők a biztos fatális kimenetellel. Ha az agyvérzett beteg INR-értéke magas, K-vitamint is adni kell (legalább kétszer). ICH kialakulásakor a koagulációs faktorok pótlására FFP, trombocitaszuszpenzió, VII. faktor és egyéb faktorok adása is szóba jön. Újabban friss fagyasztott plazma adása helyett a célzott kezelést, a hiányzó faktorok meghatározását, majd azok pótlását ajánlják.

Az agyvérzettek vérnyomását azonnal és minden gyógyszert, eszközt bevetve csökkenteni kell. Az ICH-betegek vérnyomásértéke lehetőleg ne legyen több, mint 140/90 Hgmm, ha az agyvérzést szenvedett betegnek diabeteses is van, akkor a vérnyomást ajánlatos 130/80 Hgmm alatt tartani.

#### Szubarachnoideális vérzés

A szubarachnoideális vérzést (SAH) szenvedett beteg intenzív osztályos kezelést igényel. Ha a vérzés hátterében agyi aneurizma is kimutatható, akkor 48 órán belül endovaszkuláris ellátás vagy műtét ajánlott, amennyiben a beteg általános állapota ezt lehetővé teszi. (Hunt–Hess I-II.) A SAH következményeként az esetek nagy százalékában alakul ki a „spazmus”. Ennek terápiájában a vazóaktív gyógyszerek (fenilefrin: 48%, norepinefrin: 39%, dopamin, doputamin) és a *per os* adott nimodipin játszanak szerepet. A „HHH” elvet (hipertónia, hipervolémia, hemodilúció) az utóbbi időben nem ajánlják, de az esettanulmányok csaknem mindig alkalmazott kezelésként említik. Valójában kissé megemelt tenzióra, euvolémiára és normodilúcióra kell törekedni az ajánlás szerint. Az IVH fibrinolízise, a mélyvénás trombózis profilaxisa, a gyomorvédelem (H<sub>2</sub>-receptor-blokkoló, protonpumpagátló), a hiponat-

rémia korrekciója (elégtelen ADH-termelés, esetleg cerebrális sóvesztés szindróma miatt) szintén beletartozik a SAH kiegészítő terápiájába.

A kontrollált hipotermia válogatott esetekben mind a műtéti, mind a posztoperatív szakban elfogadott metódus. Adott esetben súlyos mellékhatásai lehetnek, pl. a posztoperatív szakban történő ébresztést követő extrém remegés, valamint hosszabb ideig tartó, posztoperatív szakban alkalmazott hűtés esetén a pneumónia és egyéb infekciók. Magyarországon ritkán ugyan, de alkalmazzák ezt a technikát.

#### Bakteriális agyhártyagyulladás

A bakteriális meningitisz kezelésének korai stádiumában adott dexametazon felére csökkenti a halálozást. Mások szerint a mortalitást ugyan nem csökkenti, de a hallásvesztést és más neurológiai tünetek kialakulását megakadályozza. *Neisseria meningitidis* okozta fertőzésben szteroidot kell adni. A fejlett ipari országok támogatják a javaslatot, ezzel szemben a fejlődő országokban nem javasolják ezt a terápiát, mert nem tudtak hasonlóan jó szteroidkezelési eredményeket közölni. Magyarországon az érvényben lévő protokollok szerint meningitiszben szteroidot kell adni.

#### Status epilepticus

A Neuro Critical Care legutolsó, 2012-es guideline-ja szerint a status epilepticus (SE) definíciója is megváltozott. SE-ről eszerint akkor beszélünk, ha 5 percet meghaladó folyamatos klinikai és/vagy elektrográfiai (EEG) rohamaktivitás észlelhető, vagy ha a beteg visszatérően rohamozik anélkül, hogy a roham előtti állapota visszatérne. Megkülönböztetünk refrakter és szuperrefrakter status epilepticust. Az SE kezelése lépésenként változik.

Első lépésként intravénás diazepamot és intramuszkuláris midazolamot ajánlanak. A második lépés gyógyszerei a phenytoin, a valproát, a levetiracetam és a lacosamid. A harmadik lépésben a midazolam, a propofol, a pentobarbital, a ketamin a választandó gyógyszerek. Célzott kezelésként immunmodulánsok is szóba jönnek, így metil-prednizolon intravénásan, immunglobulin, plazmaferézis.

Az SE az akut fázisában szenzitív a GABA-agonistákra; az idő előrehaladtával csökken ez a szenzitivitás, de az NMDA-antagonisták egyre hatásosabbakká válnak. Membránstabilizátorként a magnézium-szulfátot is ajánlják.

#### Hipoxiás enkefalopátia és vigil kóma

Plum és Posner 1966-ban megjelent könyvében a tudzavarokról olvashatunk meglehetősen pontos összefoglalást. Ez

a nozológiai megközelítés lényegében hosszú ideig nem változott. Az utóbbi évek funkcionális MR-vizsgálatai, a hosszas EEG-monitorozás eredményeként egyre többet tudunk meg a tudzavarokról. A vegetatív kómás állapot pontosabb megközelítése érdekében új nozológiai fogalmak terjedtek el. Az „unresponsive wakefulness syndrome” reakcióképtelen éberségi szindrómát jelent. A „minimally conscious state” azt jelenti, hogy a beteg egy-két szót mond, minimális irányított mozgása, érzelmegnyilvánulása van, a fájdalmat lokalizálja. Ezek a kifejezések pontosítani kívánták a betegek vonatkozó megítélését, de lényegi változást nem hoztak.

Levelezési cím: kakuk.ilona.dr@gmail.com

#### Ajánlott irodalom:

Elsődlegesen az *Egészségügyi Közlönyben* megjelent szakmai irányelvek használhatók útmutatóként a súlyos neurológiai betegek kezelésében.

Tekintettel arra, hogy az irányelvek megjelenése nem követi szorosan és dinamikusan a változásokat, néhány angol nyelvű, elérhető, legfrissebbnek tekinthető összefoglalót is ajánlok.

1. Jaush EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischaemic AHA/ASA Stroke. *Stroke* 2013;44:870–947
2. Morgenstern LB, Hemphill JC III, Anderson C, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *AHA/ASA Stroke* 2010;41:2108–2129
3. Connolly ES, Rabinstein AA Jr., et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *AHA/ASA Stroke* 2012;43:1711–1737
4. Kakuk I, Major O, Gubucz I, Nyáry I, Nagy Z. Új módszerek a stroke intenzív terápiájában. Hemicraniectomia ischaemiás stroke-ban, valamint az intracerebralis és az intraventricularis vérzés kezelése urokinázzal. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2002;55(3-4):118–127
5. Gyimesi Cs, Juhos V, Horváth R, et al. Satus epilepticus és kezelése – update 2013. *Clin Neurosci/Idegy Szle* 2013;66(11-12):372–382
6. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnosis criteria *Neurology* 2002;58:349–353

# books.medicalonline.hu



Magyarország  
legnagyobb orvosi  
szakkönyvtáruháza

## További információk: Faragó Beatrix

Telefon: 06-1/430-4510; e-mail: b.farago@medical.tribune.hu

 books.medicalonline