

Inget vetenskapligt stöd för aktiv kylning vid svår skallskada

Behandlingen kan till och med vara skadlig



BERTIL ROMNER, professor, neurokirurgiska kliniken, Rigshospitalet, Köpenhamn, Danmark
bertil.romner@rh.regionh.dk



PER-OLOF GRÄNDE, professor, anesthesiologi och intensivvård, Universitetssjukhuset i Lund
per-olof.grande@med.lu.se

Även om det är väl dokumenterat, bl a från druckningstillbud vintertid, att hypotermi är neuroprotektivt efter ischemi, är de bakomliggande mekanismerna långt ifrån klarlagda. Det finns i dag övertygande indikationer på förbättrad neurologisk utgång av nedkylning hos patienter som återupplivats efter hjärtstillstånd [1, 2]. Såväl djurexperimentella som kliniska studier har indikerat att hypotermi kan vara gynnsamt efter stroke [3] och perinatal asfyxi [4].

Det faktum att traditionell terapi vid skallskador delvis styrts av uppfattningen att cerebral hypoxi är den viktigaste patofysiologiska triggermekanismen för dålig utgång och att hypotermi sänker ett förhöjt intrakraniellt tryck har stärkt tron på att hypotermibehandling är gynnsamt efter svår skallskada.

En singelcenterstudie som publicerades 1997 testade hypotermi ned till 33 °C i 24 timmar efter svår skallskada (GCS 5–7 [Glasgow coma scale]) hos 82 patienter. Patienter behandlade med hypotermi uppvissade bättre utfall efter 3 och 6 månader men inte efter 12 månader [5].

Denna studie initierade intresset för hypotermi som neuroprotektion vid svår skallskada.

Ingen gynnsam effekt i studier på vuxna

Det finns vissa indikationer från såväl djurexperimentella studier och några mindre kliniska studier på vuxna och barn att hypotermi skulle vara gynnsamt

efter skalltrauma, men resultaten har inte varit konklusiva [6-10].

Hittills finns endast två randomiserade studier publicerade, den ena på vuxna och den andra på barn, där utfallet av behandling med hypotermi efter svår skallskada jämförts; båda studierna är välgjorda och uppfyller rimliga evidensbaserade krav [11, 12].

Ogynnsam effekt i studie på vuxna

Den första studien, som omfattade totalt 392 vuxna patienter, publicerades 2001 i New England Journal of Medicine och visade inte någon gynnsam effekt av nedkylning (kyltid 48 timmar); snarare fanns en tendens till att hypotermi försämrade prognosen [11]. I efterdebatten till denna studie påtalades att dess negativa resultat kunde förklaras av svagheter i studiens upplägg, ojämnheter mellan deltagande centra och att uppvärmningstiden på ca 18 timmar var för kort.

Denna kritik resulterade i att en ny, ännu ej avslutad, liknande randomiserad studie på vuxna nu genomförs i USA. Denna studie är bättre kontrollerad med färre centra och med delvis annorlunda protokoll.

Ny studie på barn blev en besvikelse

Dessa negativa resultat förändrade inte nämnvärt den allmänna uppfattningen att hypotermi är gynnsamt efter svår traumatisk skallskada, och hypotermi har etablerats som en relativt vanlig behandling av dessa patienter världen över. Marknadsföring av ett flertal varianter på effektiv kylutrustning har bidragit till detta.

Eftersom det vetenskapliga stödet för att hypotermi är gynnsamt efter skallskada fortfarande saknades, startades för några år sedan en andra randomiserad studie som utfördes på barn. Resultaten från denna studie har nyligen publicerats i New England Journal of Medicine [12].

Till många förvåning och besvikelse

kunde inte heller denna studie visa att aktiv kylning är skyddande efter en traumatisk skallskada – även denna studie visade en tendens till försämrad utgång av hypotermi efter skallskada.

Två likvärdiga grupper i barnstudien

Vi vill här beskriva denna studie, och på basis av några basala patofysiologiska skillnader mellan effekter av kortvarig global ischemi och skallskada försöker vi ge en förklaring till varför den protektiva effekten av hypotermi kan skilja sig mellan dessa två tillstånd.

Studien som utgår från Children's Hospital i Toronto, Kanada, omfattade 17 centra från tre länder.

Följande hypotes testades: Behandling med hypotermi (32–33 °C) i 24 timmar initierad inom 8 timmar efter en svår skallskada (GCS <9) skulle reducera risken för ogynnsam utgång efter 6 månader.

Kylningen skedde via kyldräkt. Den s k kylgruppen omfattade 108 patienter och icke-kylgruppen 117. Medeltiden efter traumat till start av kylning var 6,3 timmar, och medeluppvärmningstid efter kylperiodens avslutande var 18 timmar.

De två grupperna var likvärdiga och fick samma behandling i övrigt, bortsett från att den normoterma gruppen erhöll mer hypertont koksaltlösning för att kontrollera det intrakraniella trycket och den hypoterma gruppen fick mer vasoaktiva läkemedel under uppvärmningsfasen.

Ogynnsam effekt i studien på barn

Resultaten från denna studie blev således i överensstämmelse med den tidi-

SAMMANFATTAT

En studie på barn har visat, liksom en tidigare studie på vuxna, att aktiv kylning inte förbättrar utfallet efter svår skallskada – båda studierna indikerar försämrat utfall.

Kylorsakad minskad perfusion i kontusions-/penumbrazonsområden samt ökad blödningstendens kan förklara varför aktiv kylning inte är gynnsamt vid skallskada men väl vid global ischemi.

gare motsvarande studien gjord på vuxna [11]. Man fann inte någon signifikant skillnad mellan grupperna avseende neurologisk utgång och mortalitet.

Liksom i vuxenstudien fanns en icke-signifikant, men ändå uppehölls väckande, tendens till sämre utgång i hypotermigruppen. Denna tendens var till och med mer påtaglig i denna studie än i vuxenstudien. Sålunda hade 31 procent av patienterna i hypotermigruppen icke-gynnsam utgång, att jämföra med 22 procent i normotermigruppen. Begränsade man sig till en subgrupp av barn över 7 år var den försämrade utgången i hypotermigruppen till och med signifikant ($P < 0,05$). Den successiva förbättringen var bättre i normotermigruppen upp till 12 månader efter skadan. Andelen döda i hypotermigruppen för hela materialet var 21 procent, medan den var 12 procent i normotermigruppen, vilket var på gränsen till signifikant ($P < 0,06$).

Författarna drar slutsatsen från dessa resultat att aktiv kylning med det protokoll som använts inte förbättrar prognosen för barn med allvarlig skallskada. Det finns till och med indikationer på att aktiv kylning försämrar utgången för dessa barn. Trots detta menar de att kortare tid till kylning efter trauma än 6 timmar och längre kylperiod än 24 timmar skulle kunna ha förbättrat utgången i kylgruppen.

I efterdebatten även till denna studie vill de som pläderar för kylning hänföra avsaknad av positiva resultat till att uppvärmningsfasen var för kort, att tiden före kylning var för lång och kyltiden för kort [10]. Liksom efter vuxenstudien har därför en ny studie på barn med dessa förändringar i protokollet nyligen startats.

Skallskada innebär inte global ischemi

Bara för att hypotermi med största sannolikhet är neuroprotektivt efter cerebral ischemi behöver detta inte med nödvändighet gälla efter skallskada – med tanke på de stora olikheterna i patofysiologi mellan dessa två tillstånd. Utgående från patofysiologiska skillnader presenterar vi nedan en möjlig förklaring till varför nettoeffekten av hypotermi inte är gynnsam efter skallskada men väl efter kortvarig ischemi såsom efter ett hjärtstillestånd.

Efter ett hjärtstillestånd eller druckningstillbud utsätts hjärnan för en kortvarig global syrebrist åtföljd av återställande av normal perfusion av hela hjärnan. Den neuroprotektiva effekten av hypotermi kan sålunda verka på en hjärna med normal perfusion där de skadade hjärncellerna har förutsättningar för

återhämtning. Detta kanske inte minst genom att hypotermi dels motverkar negativa effekter av bildning av fria radikaler när perfusionen återställs, dels minskar risken för apoptos [10].

Vid skallskada har hjärnan utsatts för ett traumatiskt våld där enbart en begränsad del av hjärnan, kontusionsområdet med omgivande penumbrazon, drabbats av hypoxi. Även om området är litet, frisätts inflammatoriska substanser som öppnar blod-hjärnbarriären och påverkar mikrocirkulationen i den närmaste omgivningen negativt. Medan kontusionsområdet anses för evigt förlorat, har den hypoperfunderade men inte irreversibelt skadade penumbrazonen förutsättningar att överleva.

Eftersom resten av hjärnan aldrig varit utsatt för allvarlig syrebrist, blir situationen i penumbrazonen viktig för utgången. Penumbrazonen utsätts för kronisk hypoxi under flera dagar. Om hypoxin inte är alltför grav och om perfusionen genom den givna terapin förbättras i detta område, skulle celler i penumbrazonen kunna fås att överleva och fungera normalt.

En tillräckligt god mikrocirkulation i penumbraområdet är sannolikt essentiell för utgången av en svår traumatisk skallskada. Förutom att motverka en intrakraniell tryckökning är en förbättring av perfusionen i penumbrazonen kanske den viktigaste terapeutiska åtgärden vid behandling av en traumatisk skallskada.

Kontusions- och penumbrazonsområdet omfattar även varierande grad av fritt blod. Fritt blod i vävnaden är en viktig patofysiologisk komponent, eftersom det är förenat med biverkningar som vasospasm och ökad frisättning av inflammatoriska substanser med risk för ökad hjärnsvullnad och förvärrad hypoxi.

Penumbrazonen har sålunda möjlighet att överleva, speciellt om hypoxin inte förvärras och om inga ytterligare kontusionsblödningar tillkommer. Detta innebär givetvis att en terapi som försämrar en redan marginell perfusion i penumbrazonen eller ökar på kontusionsblödningarna skulle försämra prognosen för dessa patienter.

Aktiv kylning ökar blödningsrisken

Ökad blödningsbenägenhet är en välkänd biverkning av nedkylning och har konstaterats redan vid temperatursänkning på 1–2 °C [13]. Bara detta faktum innebär att hypotermi är en potentiellt riskfylld åtgärd efter svår skallskada med kontusionsblödning.

Aktiv kylning skapar ogynnsam stress

Aktiv kylning innebär att kroppstempe-

raturen sänks till en nivå som ligger under det värde som temperaturregleringscentrum i hjärnstammen (kroppens termostat) aviserar. Det medför att kroppen aktivt försöker återställa temperaturen till inställd termostattemperatur. Detta kan yttra sig i form av kraftig perifer vasokonstriktion och »shivering«.

Även om patienten är medvetlös innebär dessa omställningar en stor stress med kraftigt katekolaminpåslag. Vakna patienter med sepsis har vittnat om det stora stressobehag som en skillnad i kropps- och termostattemperatur innebär. Katekolaminpåslag försämrar genom sin vasokonstriktoreffekt cirkulationen i penumbrazonen, vilket kan innebära att hypoxin ökar trots den minskade cellmetabolism som den sänkta kroppstemperaturen innebär.

Hypotermi kan därför vara av värde efter en skallskada bara om nettoeffekten av den positiva neuroprotektiva effekten i penumbrazonen är större än negativa effekter i form av försämrad perfusion eller ökad mängd fritt blod i hjärnan.

Vi har här beskrivit ett par möjliga biverkningar av hypotermi efter traumatisk skallskada, bieffekter som rimligtvis inte har samma relevans efter tillstånd med övergående generell ischemi. Att varken hypotermistudien på vuxna eller den nu aktuella på barn visade några positiva effekter av hypotermi utan snarare en tendens till sämre utgång skulle kunna förklaras av dessa bieffekter.

Vår uppfattning är att det i dagsläget inte finns några vetenskapliga stöd för att aktiv kylning är gynnsamt vid behandling av skallskador – det kan till och med vara skadligt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

2. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346:549-56.
5. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336:540-6.
10. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet.* 2008;371:1955-69.
11. Clifton GL, Miller E, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med.* 2001;344:556-63.
12. Hutchison JS, Ward RE, Laroux J, Hébert PC, Barnes MA, Bohn DJ, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med.* 2008;358:2447-56.