

Monitorowanie leczenia mannitołem chorych z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego w przebiegu udaru mózgu

Mannitol treatment monitoring in stroke patients with intracranial hypertension syndrome

Magdalena Nowaczewska, Barbara Książkiewicz

Klinika Neurologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Wstęp. Zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego jest zagrażającym życiu powikłaniem udaru mózgu, a jedną z metod jego leczenia jest osmotherapia przy użyciu 20-procentowego mannitolu. Do tej pory monitorowanie leczenia zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego było możliwe tylko metodami inwazyjnymi. Przechiaszkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD, *transcranial doppler*) pozwala na nieinwazyjne monitorowanie leczenia tego zespołu poprzez pomiar prędkości przepływu krwi (BFV, *blood flow velocity*) i wskaźnika pulsacyjności (PI, *pulsatility index*).

Materiał i metody. Badaniem objęto 30 pacjentów z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, w przebiegu nadnamiotowego udaru mózgu, leczonych mannitołem: 18 z udarem niedokrwiennym oraz 12 z udarem krwotocznym. Chorzy włączeni do badania 3–4 razy na dobę otrzymywali 20-procentowy mannitol *i.v.* Przed wlewem mannitolu i 60 minut po jego rozpoczęciu przeprowadzano badanie neurologiczne z oceną w skalach Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) i niedomogi pnia mózgu (ITC, *insufficiencia trunci cerebri*). Po zakończeniu badania klinicznego, bezpośrednio przed, a także 30 i 60 minut po rozpoczęciu wlewu mannitolu wykonywano badanie TCD z pomiarem średniej BFV i PI w tętnicach środkowych mózgu (MCA, *media cerebral arteries*).

Wyniki. W 30. minucie od rozpoczęcia wlewu mannitolu obserwowano wzrost BFV i spadek PI w obu MCA — większy w grupie pacjentów, którzy przeżyli, w porównaniu z grupą zmarłych; największy podczas pierwszych wlewów mannitolu. Wykazano istotną statystycznie korelację między BFV i PI a punktacją w skalach GCS i ITC oraz między BFV a PI w obu MCA, zarówno przed, jak i 30 oraz 60 minut po rozpoczęciu wlewu mannitolu.

Wnioski. Badanie przechiaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej pozwala na ocenę skuteczności działania mannitolu i można je wykorzystać jako uzupełnienie badania klinicznego chorych z udarem mózgu i zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Słowa kluczowe: udar mózgu, osmotherapia, przechiaszkowa ultrasonografia dopplerowska

Abstract

Introduction. Intracranial hypertension is a life threaten complication of stroke. The most popular treatment is osmotherapy using 20% mannitol. The therapy monitoring was possible only using invasive tools. Transcranial doppler examination (TCD) allows noninvasive monitoring of intracranial hypertension treatment by measurement of blood flow velocity (BFV) and pulsatility index (PI) in media cerebral arteries (MCA). The aim of this study was to assess the clinical usefulness and prognostic value of TCD in monitoring mannitol therapy.

Material and methods. 30 patients with intracranial hypertension as a complication of supratentorial stroke were treated with 20% mannitol, 3 or 4 times per day, *i.v.*, 18 patients with ischemic stroke and 12 patients with haemorrhagic stroke. Before the mannitol drip neurological examination with the assessment in GCS and ITC scales were performed. This procedure was repeated 60 minutes after mannitol drip. After neurological examination, before and 30 and 60 min after mannitol drip TCD was performed including measurements of BFV and PI in both MCA.

Results. BFV increased and PI decreased 30 minutes after mannitol drip; changes were greater in the group of patients who survived comparing with the group who died. The greatest changes were observed during the first mannitol drips. There was a statistically significant correlation between BFV, PI and GCS, ITC scoring and a correlation between BFV and PI in both MCA before and 30 and 60 minutes after mannitol drip.

Conclusion. Transcranial doppler examination allows noninvasive assessment of mannitol therapy and can be used in patient with intracranial hypertension due to stroke. Changes of BFV and PI after mannitol drip may be used as a prognostic sign in patients with stroke.

Key words: stroke, osmotherapy, transcranial doppler examination

Adres do korespondencji:

Dr med. Magdalena Nowaczewska
Klinika Neurologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
UMK w Toruniu
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz
tel./faks: 052 585 47 41
e-mail: magy_mat@by.onet.pl
Praca wpłynęła do Redakcji: 11 maja 2006 r.
Zaakceptowano do druku: 8 czerwca 2006 r.

Wstęp

Zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego jest zagrażającym życiu powikłaniem udaru mózgu, a jego leczenie zachowawcze stanowi poważny problem kliniczny. Jedną z farmakologicznych metod leczenia zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego jest osmoterapia [1–5]. Do tej pory skuteczne monitorowanie takiego leczenia było możliwe jedynie poprzez ciągły pomiar ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP, *intracranial pressure*). Jednak ta inwazyjna metoda jest droga, wiąże się z dużym ryzykiem powikłań i można ją stosować tylko na oddziałach intensywnej opieki medycznej. W ostatnich latach pojawiło się wiele prac, potwierdzających związek między ICP a parametrami przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD, *transcranial doppler*). Wiadomo, że zmiany wskaźnika pulsacyjności (PI, *pulsatility index*) oraz średniej prędkości przepływu krwi (BFV, *blood flow velocity*) w naczyniach mózgowych korelują w sposób liniowy ze zmianami ICP; wraz ze wzrostem ICP wzrasta PI, a BFV maleje. Analogicznie; kiedy ICP się zmniejsza, maleje również PI, a BFV wzrasta [6–11]. Powyższe zależności wiążą się z nowymi możliwościami zastosowania TCD do monitorowania efektów osmoterapii w leczeniu zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Celem pracy była ocena wpływu mannitolu na przepływ krwi w tętnicach środkowych mózgu (MCA, *media cerebral arteries*) u chorych z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego w przebiegu nadnamiotowego udaru mózgu oraz ocena korelacji między stanem klinicznym chorych a parametrami TCD.

Material i metody

Badaniem objęto 30 pacjentów z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (16 kobiet i 14 mężczyzn, śr. wieku $69 \pm 15,17$ roku), w przebiegu nadnamiotowego udaru mózgu, leczonych mannitolem. W analizowanej grupie było 18 chorych z udarem niedokrwiennym i 12 z udarem krwotocznym. Jako podstawę rozpoznania udaru mózgu przyjęto kryteria udaru według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), natomiast typ udaru (krwotoczny lub niedokrwienny) weryfikowano za pomocą tomografii komputerowej głowy wykonywanej w pierwszych godzinach hospitalizacji, przed włączeniem pacjentów do badania. Uczestniczyli w nim chorzy z udarem krwotocznym leczeni zachowawczo, niezakwalifikowanych do leczenia operacyjnego.

Badanie rozpoczynano w ciągu 1. doby od pojawienia się objawów klinicznych wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (spowolnienie psychoruchowe, bóle głowy, nudności i wymioty oraz zaburzenia przytomności), w momencie podjęcia decyzji o zastosowaniu osmoterapii.

Chorzy włączeni do badania otrzymywali 20-procentowy mannitol, w dawce 0,3–0,7 g/kg mc., w dożylnym wlewie kroplowym, ze średnią prędkością wlewu 10 ml/min, 3 lub 4 razy na dobę. Dobową dawkę i częstość podawania leku ustalano indywidualnie, na podstawie stanu klinicznego pacjentów. Bezpośrednio przed rozpoczęciem wlewu mannitolu wykonywano badanie TCD, które powtarzano po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu leku. Mierzono średnią BFV oraz PI w tętnicach środkowych mózgu, na głębokości 56–60 mm. Badanie TCD wykonywano aparatem Pionier firmy EME, sondą 2 MHz, według ogólnie przyjętych reguł [12].

Przed, a także 60 minut po podaniu mannitolu przeprowadzano badanie neurologiczne wraz z oceną punktacji w skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) i skali niedomogi pnia mózgu (ITC, *insufficiencia trunci cerebri*) oraz mierzono skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, częstość tętna, temperaturę ciała i częstość oddechów. Powyższą procedurę powtarzano w całości podczas każdego wlewu mannitolu, czyli co 6 lub co 8 godzin. Każdego chorego monitorowano do chwili ustąpienia zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego lub zgonu (od momentu pierwszego wlewu mannitolu do ostatniego).

Wyniki badań opracowano statystycznie. Do porównania średnich wartości badanych zmiennych między grupami wykorzystano test *t*-Studenta dla zmiennych niezależnych lub test U Manna-Whitneya. Natomiast istotność różnic w kolejnych pomiarach oceniono za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych zależnych lub testu kolejności par Wilcoxon. Przeanalizowano również macierz korelacji, testując istotność otrzymanych współczynników korelacji za pomocą testu *t*-Studenta. W pracy jako istotny statystycznie przyjęto poziom istotności *p* poniżej 0,05.

Wyniki

Trzydziestu badanych pacjentów otrzymało łącznie 220 wlewów mannitolu (śr. $7,37 \pm 3,3$ wlewu u każdego chorego). Monitorowanie przepływu w tętnicach środkowych mózgu z oznaczeniem średniej BFV i PI za pomocą badania TCD wykonano 660 razy. Ocenę stanu klinicznego chorych z uwzględnieniem punktacji w skalach GCS i ITC oraz z pomiarem ciśnienia, tętna, oddechów i temperatury przeprowadzono 440 razy.

Przeżyło 18 (60%) pacjentów, a 12 (40%) zmarło. Prędkość przepływu w obu MCA w grupie pacjentów, którzy przeżyli, była wyższa niż w grupie pacjentów zmarłych, zarówno przed, jak i po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu. Różnice były istotne statystycznie ($p < 0,0001$) (tab. I).

Zarówno w grupie chorych, którzy przeżyli, jak i w grupie zmarłych w 30. minucie od rozpoczęcia wlewu mannitolu następował istotny statystycznie wzrost BFV w obu MCA ($p < 0,0001$). Jednak w grupie chorych, którzy przeżyli, przyrost prędkości był ponad 2-krotnie większy w porównaniu z grupą zmarłych. W MCA po stronie udaru BFV wzrastała średnio o 22% w grupie osób, które przeżyły i o 9% w grupie zmarłych; w MCA po stronie zdrowej odpowiednio: o 16% i o 8%. Po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w obu grupach prędkość istotnie malała w porównaniu z 30. minutą ($p < 0,0001$), jednak wciąż była wyższa niż przed podaniem leku (tab. I).

W obu grupach chorych BFV w MCA po stronie udaru była niższa niż w MCA po stronie zdrowej ($p < 0,0001$) (tab. I).

Zarówno w grupie pacjentów, którzy przeżyli, jak i w grupie zmarłych największy wzrost BFV obserwowano podczas pierwszego podania mannitolu, w 30. minucie od rozpoczęcia wlewu. Jednak w grupie chorych, którzy przeżyli, był on o 28% większy niż w grupie zmarłych. Podczas kolejnych wlewów leku przyrost BFV był coraz mniejszy. Podczas ostatniego wlewu mannitolu w grupie zmarłych obserwowano spadek BFV większy w MCA po stronie udaru (ryc. 1).

W grupie pacjentów, którzy przeżyli, przyrost BFV był zawsze większy niż w grupie zmarłych i zawsze większy w MCA po stronie udaru niż w MCA po stronie zdrowej (ryc. 1).

W grupie chorych, którzy przeżyli, wartości PI w obu MCA były niższe niż w grupie zmarłych. Różnice utrzymywały się po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu i były istotne statystycznie ($p < 0,0001$) (tab. II).

Zarówno w grupie pacjentów, którzy przeżyli, jak i w grupie zmarłych po 30 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w obu MCA obserwowano istotny statystycznie spadek wskaźnika pulsacyjności ($p < 0,0001$). W grupie chorych, którzy przeżyli, był on większy niż w grupie zmarłych. Po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu leku w obu grupach PI wzrosło w porównaniu z 30. minutą ($p < 0,0001$), lecz wciąż było niższe niż przed podaniem mannitolu (tab. II).

Zarówno w grupie pacjentów, którzy przeżyli, jak i w grupie zmarłych w MCA po stronie udaru wskaźnik pulsacyjności był wyższy niż po stro-

nie zdrowej. Różnice były istotne statystycznie (tab. II).

W grupie pacjentów, którzy przeżyli, największy spadek wskaźnika pulsacyjności 30 minut po rozpoczęciu wlewu mannitolu obserwowano w czasie pierwszego wlewu leku, a w grupie zmarłych — podczas drugiego i trzeciego wlewu. W trakcie kolejnych wlewów leku w obu grupach chorych spadek PI był coraz mniejszy (ryc. 2).

W grupie chorych, którzy przeżyli, po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu obserwowano istotny statystycznie wzrost punktacji w skalach GCS i ITC, odpowiednio o 0,87 pkt. (8,9%) i o 3,53 pkt. (7%) ($p < 0,0001$). W grupie zmarłych po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu punktacja w tych skalach nie ulegała istotnym statystycznie zmianom (tab. III).

Pacjenci, którzy przeżyli, uzyskali istotnie statystycznie wyższą punktację w obu skalach w porównaniu z chorymi, którzy zmarli, zarówno przed, jak i po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu ($p < 0,0001$) (tab. III)

Zarówno u pacjentów, którzy przeżyli, jak i u zmarłych chorych obserwowano istotny statystycznie wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po podaniu mannitolu (tab. IV).

U chorych, którzy przeżyli, po podaniu mannitolu następował istotny statystycznie wzrost częstości tętna ($p < 0,03$), natomiast liczba oddechów i temperatura ciała nie zmieniały się. W grupie pacjentów zmarłych po podaniu leku nie obserwowano istotnych zmian powyższych parametrów (tab. IV).

Dyskusja

Głównym celem osmoterapii jest obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W badaniach wielu autorów potwierdzono, że mannitol spełnia to zadanie, nie tylko obniżając ICP, lecz także poprawiając perfuzję mózgową i przepływ mózgowy [2, 13–16]. Badanie autorów niniejszej pracy jest kolejnym dowodem potwierdzającym skuteczność działania mannitolu. Po 30 minutach od rozpoczęcia wlewu tego leku wartości wskaźnika pulsacyjności obniżały się, a średnia prędkość przepływu wzrastała, a zatem można założyć, że ICP się zmniejszało. Powyższe obserwacje są zgodne z wynikami badań innych autorów [14].

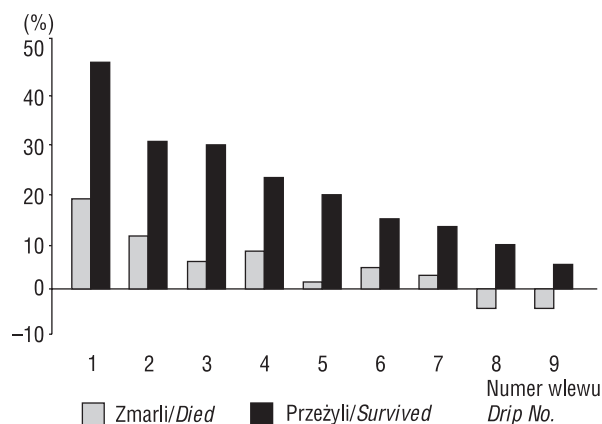
Homburg i wsp. [10] zauważyli, że po podaniu mannitolu początkowo następują obniżenia ICP oraz PI, lecz po godzinie od podania leku powyższe parametry wracają do wartości wyjściowych. Szczyt działania mannitolu następuje już kilka minut po zakończeniu dożyłnej infuzji i trwa około 30–60 minut [2, 13, 15, 17]. Wprawdzie wyniki badań autorów nie

Tabela I. Średnia prędkość przepływu w tętnicy środkowej mózgu (MCA, *media cerebral arteries*) po stronie udaru i w MCA po stronie zdrowej po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w grupie pacjentów, którzy przeżyli, oraz w grupie zmarłych

Table I. Mean velocity in MCA in stroke hemisphere and in healthy hemisphere 30 and 60 min. after mannitol drip in the group of patients who survived and in the group of patients who died

Parametr Parameter		V [cm/s]						
		MCA			Po stronie udaru In stroke side		Po stronie zdrowej In healthy side	
Przeżyli Survived	Czas (min) Time (min)	0	30	60	0	30	60	
	Liczba badań Number of examinations	138	138	138	138	138	138	
	Średnia Mean	43,2101	52,8152	49,21	51,2819	59,459	56,710	
	Odchylenie standardowe Standard deviation	17,0013	22,8244	20,888	14,4380	17,253	17,6165	
	Minimum	12,00	18,00	14	14,50	20,0	16,3	
	Maksimum Maximum	93,30	137,30	115	80,80	110,0	105,0	
	Wartość stat. Z Stat. value Z		-10,048	-7,964		-9,664	-7,439	
	Istotność p < Significance		0,0001	0,0001		0,0001	0,0001	
	Zmarli Died	Czas (min) Time (min)	0	30	60	0	30	60
		Liczba badań Number of examinations	82	82	82	82	82	82
Średnia Mean		33,1329	36,3833	34,83	36,8634	39,815	38,588	
Odchylenie standardowe Standard deviation		18,1995	20,4761	19,126	15,3471	16,644	16,8854	
Minimum		10,50	12,30	13	11,00	16,3	16,3	
Maksimum Maximum		85,60	104,80	93	70,00	80,4	84,0	
Wartość stat. Z Stat. value Z			-5,027	-3,938		-4,546	-4,078	
Istotność p < Significance			0,0001	0,0001		0,0001	0,0001	
U Manna-Whitneya			3220,500	2710,000	2379,500	2826,500	2379,500	2710,000
W Wilcoxon			6623,500	6113,000	5782,500	6229,500	5782,500	6113,000
Z		-5,340	-6,458	-7,182	-6,203	-7,182	-6,458	
Istotność p < Significance		0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
Po stronie zdrowej In healthy side								
Przeżyli Survived	Czas Time	0	30	60				
	0	Z	-6,576					
		p <	0,0001					
	30	Z		-6,041				
		p <		0,0001				
	60	Z			-6,116			
	p <			0,0001				
Zmarli Died	Czas Time	0	30	60				
	0	Z	-3,753					
		p <	0,0001					
	30	Z		-4,000				
		p <		0,0001				
	60	Z			-4,247			
	p <			0,0001				

Po stronie udaru
In stroke side

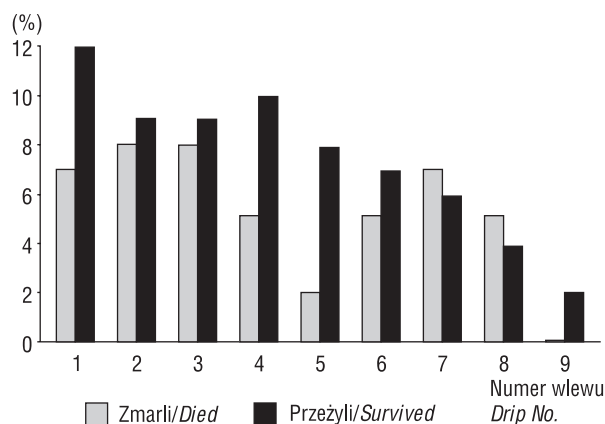


Rycina 1. Przyrost średniej prędkości przepływu krwi (%) w tętnicy środkowej mózgu (MCA, *media cerebral arteries*) po stronie udaru 30 minut od rozpoczęcia wlewu mannitolu podczas kolejnych wlewów leku w grupie pacjentów, którzy przeżyli oraz w grupie zmarłych

Figure 1. Increase of BFV_{mean} (%) in MCA in stroke side, 30 minutes after mannitol drip, during following mannitol drips in the group of patients who survived and who died

umożliwiają dokładnego określenia momentu maksymalnego działania mannitolu, ponieważ parametrów TCD nie monitorowano w sposób ciągły, pozwalają jednak stwierdzić, że w 30. minucie wartości PI były najniższe, a BFV — najwyższa, podczas gdy w 60. minucie następował ponowny wzrost PI i spadek BFV, nieosiągający jednak wartości wyjściowych. Zatem maksymalne działanie mannitolu następowało w przedziale czasowym krótszym niż 60 minut od rozpoczęcia wlewu leku.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że efekt działania mannitolu zależy od ciężkości stanu klinicznego pacjenta. W dostępnej literaturze brakuje informacji na temat do wartości rokowniczej zmian w TCD u chorych leczonych mannitolem. W przeprowadzonym przez autorów tej pracy badaniu w grupie chorych zmarłych i tych, którzy przeżyli, po 30 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu następował istotny przyrost BFV, jednak w grupie zmarłych był on 2-krotnie mniejszy niż w grupie chorych, którzy przeżyli. Spadek PI był mniejszy w grupie zmarłych niż w grupie pacjentów, którzy przeżyli. U chorych, którzy zmarli, wskaźnik pulsacyjności, zarówno przed, jak i po podaniu mannitolu, był znacznie wyższy niż u pacjentów, którzy przeżyli. Korelowało to z niższą punktacją w skalach GCS i ITC w grupie zmarłych. Zarówno stan kliniczny, jak i badanie TCD wskazywały, że u pacjentów w tej grupie ciśnienie wewnątrzczaszkowe było wyższe niż w grupie chorych, którzy przeżyli. Z podstawowych reguł fizycznych dotyczących przestrzeni wewnątrzczas-



Rycina 2. Spadek wskaźnika pulsacyjności (PI, *pulsatility index*; %) w tętnicy środkowej mózgu (MCA, *media cerebral arteries*) po stronie udaru 30 minut od rozpoczęcia wlewu mannitolu podczas kolejnych wlewów leku w grupie pacjentów, którzy przeżyli, oraz w grupie zmarłych

Figure 2. Decrease of PI (%) in MCA in stroke side, 30 minutes after mannitol drip during following mannitol drips in the group of patients who survived and who died

kowej wynika, że największych zmian ICP można się spodziewać u chorych z najwyższymi wartościami ICP [1, 2]. Ilustruje to krzywa zależności między wewnątrzczaszkową objętością a ciśnieniem, z której wynika, że po przekroczeniu krytycznej objętości wewnątrzczaszkowej następuje gwałtowny wzrost ICP. Odnosząc powyższe wnioski do wykonanych badań, należy przypuszczać, że w grupie zmarłych wyjściowe PI przed podaniem mannitolu było wyższe niż u pacjentów, którzy przeżyli, a zatem teoretycznie spadek PI w tej grupie powinien być większy. Wyniki badania autorów tylko pozornie zaprzeczają tej teorii. Obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, przy istniejącej redukcji przepływu mózgowego, powoduje napływ krwi do wnętrza czaszki. Według Masseta i wsp. [19], nawet jeśli mannitol zdoła obniżyć wysokie ICP, to efekt jego działania jest przejściowy i można się spodziewać szybkiego powrotu tego ciśnienia do wartości wyjściowych. W grupie chorych, którzy przeżyli, zmiany parametrów TCD po podaniu mannitolu korelowały ze stanem klinicznym chorych, a w grupie zmarłych nie stwierdzono takiej korelacji. Rodzi się więc pytanie, czy efekt działania mannitolu monitorowany za pomocą badania TCD może mieć znaczenie rokownicze. Jak już wspomniano, zarówno przyrost BFV, jak i spadek PI po podaniu mannitolu były mniejsze w grupie zmarłych. Zależność ta była szczególnie widoczna na początku terapii — podczas 1., 2. i 3. wlewu leku przyrost BFV był ponad 2-krotnie większy w grupie chorych, którzy przeżyli. Zatem, efekt działania mannitolu na

Tabela II. Zmiany wskaźnika pulsacyjności (PI, *pulsatility index*) w tętnicy środkowej mózgu (MCA, *media cerebral arteries*) po stronie udaru i w MCA po stronie zdrowej po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w grupie pacjentów, którzy przeżyli, oraz w grupie zmarłych

Table II. Changing of PI in MCA in stroke side and in MCA in healthy side 30 and 60 minutes after mannitol drip in the group of patients who survived and who died

Parametr <i>Parameter</i>		PI					
		MCA			Po stronie zdrowej <i>In healthy side</i>		
Przeżyli <i>Survived</i>	Czas (min) <i>Time (min)</i>	0	30	60	0	30	60
	Liczba badań <i>Number of examinations</i>	138	138	138	138	138	138
	Średnia <i>Mean</i>	1,182	1,094	1,125	1,124	1,046	1,071
	Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	0,23646	0,2089	0,2106	0,21260	0,19809	0,19781
	Minimum	0,68	0,7	0,8	0,82	0,76	0,70
	Maksimum <i>Maximum</i>	1,91	1,8	1,8	2,02	2,01	2,09
	Wartość stat. Z <i>Stat. value Z</i>		-9,304	-6,782		-9,791	-6,769
	Istotność p < <i>Significance</i>		0,0001	0,0001		0,0001	0,0001
	Zmarli <i>Died</i>	Czas (min) <i>Time</i>	0	30	60	0	30
Liczba badań <i>Number of examinations</i>		82	82	82	82	82	82
Średnia <i>Mean</i>		1,599	1,481	1,548	1,559	1,463	1,479
Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>		0,63820	0,5570	0,6156	0,61588	0,53602	0,55544
Minimum		0,68	0,6	0,7	0,68	0,60	0,60
Maksimum <i>Maximum</i>		3,98	2,9	3,8	3,67	2,78	3,29
Z			-5,550	-4,145		-5,588	-3,432
Istotność p < <i>Significance</i>			0,0001	0,0001		0,0001	0,001
U Manna-Whitneya			3042,000	2806,000	2705,000	2338,000	2007,500
W Wilcoxon		12633,00	12397,00	12154,00	11929,00	11598,50	11654,00
Z		-5,731	-6,248	-6,356	-7,274	-7,998	-7,463
Istotność p < <i>Significance</i>		0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Po stronie zdrowej <i>In healthy side</i>							
Przeżyli <i>Survived</i>	Czas <i>Time</i>		0	30	60		
	0	Z	-6,558				
		p <	0,0001				
	30	Z		-5,914			
		p <		0,0001			
	60	Z			-7,234		
	p <			0,0001			
Zmarli <i>Died</i>	Czas <i>Time</i>		0	30	60		
	0	Z	-3,206				
		p <	0,001				
	30	Z		2,304			
		p <		0,021			
	60	Z			-4,188		
	p <			0,0001			
Po stronie udaru <i>In stroke side</i>							

Tabela III. **Porównanie średnich wartości punktacji w skalach Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) i niedomogi pnia mózgu (ITC, *insufficiencia trunci cerebri*) przed i po podaniu mannitolu w grupie pacjentów, którzy przeżyli, i w grupie zmarłych**Table III. **Comparison of mean scoring in GCS and ITC scale before and after mannitol drip in the group of patients who survived and who died**

Skala <i>Scale</i>	Grupa <i>Group</i>	Czas (min) <i>Time (min)</i>	Liczba badań <i>Number of examinations</i>	Średnia <i>Mean</i>	Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	Minimum <i>Minimum</i>	Maksimum <i>Maximum</i>	Wartość statystyki Z <i>Statistical value Z</i>	Istotność p < <i>Significance</i>
GCS	Przeżyli <i>Survived</i>	0	138	9,80	2,73	3	15	-8,145	0,0001
	Przeżyli <i>Survived</i>	60	138	10,67	2,88	3	15		
ITC	Przeżyli <i>Survived</i>	0	138	50,53	6,44	13	63	-6,119	0,0001
	Przeżyli <i>Survived</i>	60	138	54,06	8,26	13	63		
GCS	Zmarli <i>Died</i>	0	82	6,71	2,52	3	14	-1,730	0,084
	Zmarli <i>Died</i>	60	82	6,78	2,63	3	15		
ITC	Zmarli <i>Died</i>	0	82	40,15	15,56	8	53	-0,270	0,788
	Zmarli <i>Died</i>	60	82	40,41	16,20	7	63		

Grupa <i>Group</i>	Przeżyli/zmarli <i>Survived/died</i>		Przeżyli/zmarli <i>Survived/died</i>	
	GCS		ITC	
	0	60	0	60
U Manna-Whitneya	2390,000	1902,500	3038,000	2411,500
W Wilcoxonu	5793,000	5305,500	6441,000	5814,500
Wartość stat. Z <i>Stat. value Z</i>	-7,216	-8,275	-5,816	-7,197
Istotność p < <i>Significancy</i>	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

BFV i PI jest dostrzegalny już w czasie pierwszego wlewu, i wydaje się mieć znaczenie prognostyczne. Brak efektu klinicznego oraz brak zmian w obrazie TCD po podaniu mannitolu wskazują, że szanse na obniżenie ICP są niewielkie, a w związku z tym ryzyko zgonu jest duże.

Interesujące wydawało się porównanie zmian parametrów TCD po podaniu mannitolu ze stanem klinicznym pacjentów, ocenianym za pomocą skal GCS i ITC. Te korelacje nieczęsto były przedmiotem badań klinicznych. Manno i wsp. [15], badając wpływ pojedynczej dawki mannitolu na obrzęk mózgu u pacjentów z udarem mózgu, nie zauważyli istotnych statystycznie zmian w punktacji GCS po podaniu mannitolu. W badaniach autorów niniejsze-

go artykułu po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w grupie pacjentów, którzy przeżyli, obserwowano istotny statystycznie przyrost punktacji w skalach GCS i ITC. Wraz ze wzrostem liczby punktów w obu skalach wzrastała BFV, a PI malało. Zatem obserwowany po podaniu mannitolu spadek PI, a więc pośrednio ICP, korelował z poprawą stanu klinicznego pacjentów. Porównanie grupy chorych, którzy przeżyli, z grupą zmarłych pozwoliło na dokładniejsze prześledzenie powyższych korelacji. Jak już wspomniano wyżej, w obu tych grupach po podaniu mannitolu BFV zwiększała się, a PI malał. Jednak tylko w grupie pacjentów, którzy przeżyli, zmianom tym towarzyszyła poprawa stanu klinicznego w postaci przyrostu punktacji w skalach GCS i ITC.

Tabela IV. Zmiany ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, tętna, oddechów i temperatury po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu u wszystkich chorych oraz w grupie pacjentów, którzy przeżyli oraz którzy zmarli

Table IV. Changing of systolic and diastolic blood pressure, pulse, breathing and temperature in all patients, in the group of patients who survived and in the group who died

	Skurczowe BP Systolic BP		Rozkurczowe BP Diastolic BP		Tętno Pulse		Oddechy Breathing		Temperatura Temperature		
	0	60	0	60	0	60	0	60	0	60	
Wszyscy badani chorzy <i>All examined patients</i>											
Średnia <i>Mean</i>	148,68	151,73	86,55	89,81	83,71	84,68	22,91	23,11	37,303	37,281	
Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	29,876	31,285	12,637	15,139	15,927	15,470	4,842	4,816	0,6989	0,9994	
Minimum	80	90	50	50	50	50	14	15	35,0	27,0	
Maksimum <i>Maximum</i>	240	240	150	200	130	130	35	36	40,1	40,1	
Z	-4,073		-4,451		-2,268		-1,878		-1,314		
Istotność p < <i>Significance</i>	0,0001		0,0001		0,033		0,06		0,189		
Zmarli <i>Died</i>											
Średnia <i>Mean</i>	142,93	145,61	84,51	88,41	87,27	88,06	25,34	25,61	37,494	37,432	
Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	32,365	34,537	15,166	19,905	19,412	19,548	4,050	3,931	0,8266	1,4580	
Minimum	80	90	50	50	50	50	14	17	35,0	27,0	
Maksimum <i>Maximum</i>	220	220	150	200	130	130	35	36	40,1	40,1	
Przeżyli <i>Survived</i>											
Średnia <i>Mean</i>	152,10	155,36	87,75	90,64	81,59	82,67	21,46	21,63	37,189	37,192	
Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	27,854	28,698	10,740	11,413	13,062	12,072	4,705	4,691	0,5847	0,5641	
Minimum	110	100	70	60	50	55	15	15	36,0	36,2	
Maksimum <i>Maximum</i>	240	240	140	120	110	110	34	34	38,5	38,5	
U Manna-Whitneya	4680,00	4797,50	4998,00	5098,50	4878,00	4887,50	2947,50	2905,00	4348,00	4311,00	
W Wilcoxon	8083,00	8200,50	8401,00	8501,50	14469,0	14478,5	12538,5	12496,0	13939,0	13902,0	
Wartość stat. Z	-2,155	-1,898	-1,513	-1,282	-1,727	-1,706	-5,963	-6,054	-2,887	-2,972	
Stat. value Z	0,031		0,058		0,13		0,2		0,084		
Istotność p < <i>Significance</i>	0,0001		0,0001		0,088		0,0001		0,0001		
Zmarli <i>Died</i>	Z	-2,491		-2,687		-1,091		-1,49		-1,682	
	Istotność p < <i>Significance</i>	0,013		0,007		0,275		0,135		0,092	
Przeżyli <i>Survived</i>	Z	-3,216		-3,571		-2,157		-1,139		-0,166	
	Istotność p < <i>Significance</i>	0,001		0,0001		0,031		0,255		0,868	

BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze

W grupie zmarłych, mimo widocznych zmian BFV i PI, nie obserwowano poprawy stanu klinicznego. Biorąc pod uwagę, że przyrost BFV w grupie zmarłych był ponad 2-krotnie mniejszy niż w grupie chorych, którzy przeżyli, można przypuszczać, że zaistniałe zmiany przepływu mózgowego i ICP były zbyt małe, aby wywołać istotny efekt kliniczny. Być może w takich przypadkach należałoby zwiększyć dawkę leku albo dołączyć inny lek, na przykład diuretyk pętlowy. Takie działania mogłyby zwiększyć efekt hemodynamiczny mannitolu.

Już jednorazowe podanie mannitolu obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe i redukuje obrzęk mózgu [13–15]. Rodzi się jednak pytanie, czy wielokrotnie powtarzane wlewy mannitolu są równie skuteczne. Kaufmann i Cardoso [20] dowiedli, że wielokrotne stosowanie mannitolu może zwiększać naczyniopochodny obrzęk mózgu w obszarach mózgu z dużym uszkodzeniem bariery krew–mózg. Zaobserwowali oni kumulację mannitolu i zwiększenie zawartości wody w istocie białej po 5 dawkach dożylnych leku. W przeciwieństwie do nich Berenberg i wsp. [21] wykazali, że nawet po 8 wlewach mannitolu nie dochodzi do zwiększenia obrzęku mózgu ani całkowitej zawartości wody w tkance mózgowej. W badaniu autorów największy przyrost BFV i spadek PI następował podczas pierwszego wlewu leku, zwłaszcza w grupie pacjentów, którzy przeżyli. Natomiast w trakcie kolejnych wlewów zwiększenie BFV i zmniejszenie PI były coraz mniejsze. Można więc przypuszczać, że z każdym kolejnym wlewem efekt działania mannitolu maleje. Odnosi się to szczególnie do grupy zmarłych. Jednak z drugiej strony, z każdym kolejnym wlewem leku zmniejsza się obrzęk mózgu i ICP; być może dlatego przyrost BFV i spadek PI są mniejsze. Wydaje się, że w grupie pacjentów, którzy przeżyli, właśnie ten mechanizm odpowiadał za mniejsze zmiany BFV i PI. Powyższe spostrzeżenia dowodzą, że zmiany parametrów TCD muszą być interpretowane zależnie od stanu klinicznego chorych.

Wnioski

1. Leczenie mannitolem powoduje wzrost prędkości przepływu i spadek wskaźnika pulsacyjności w tętnicach środkowych mózgu, a zatem zwiększa mózgowy przepływ krwi i obniża ciśnienie śródczaszkowe.
2. Zmiany prędkości przepływu i wskaźnika pulsacyjności po podaniu mannitolu u chorych z udarem mózgu i zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego mogą być wskaźnikiem rokowniczym dotyczącym przeżycia.

3. Badanie przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej pozwala na ocenę skuteczności działania mannitolu i można je wykorzystać jako uzupełnienie badania klinicznego chorych z udarem mózgu i zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Piśmiennictwo

1. Nau R.: Osmotherapy for elevated intracranial pressure — a critical reappraisal. *Clin. Pharmacokinet.* 2000, 38, 23–40.
2. Paczynski R.P. Osmotherapy: basic concepts and controversies. *Crit. Care Clin.* 1997, 13, 105–129.
3. Szczudlik A., Członkowska A., Kozubski W. i wsp.: Postępowanie w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu. Raport zespołu ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1999, (supl. 4).
4. Berecki D., Liu M., Prado G.F., Fekete I.: A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. (Cochrane report). *Stroke* 2000, 31, 2719–2722.
5. Allen C.H., Ward J.D.: An evidence-based approach to management of increased intracranial pressure. *Crit. Care Med.* 1998, 14, 485–495.
6. Cardoso E.R., Kupchak J.A. Evaluation of intracranial pressure gradients by means of transcranial Doppler sonography. *Acta Neurochir.* 1992, 55 (supl.), 1–5.
7. Czernicki Z.: Zastosowanie przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej w ocenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. *Neur. Neurochir. Pol.* 1992, 26 (3), 375–382.
8. Giulioni M., Ursino M., Alvisi C.: Correlations among intracranial pulsatility, intracranial hemodynamics, and transcranial Doppler wave form: Literature review and hypothesis for future studies. *Neurosurgery* 1988, 22, 807–812.
9. Hassler W., Steinmetz H., Gawlowski J.: Transcranial doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J. Neurosurg.* 1988, 68, 745–751.
10. Homburg A.M., Jakobsen M., Enevoldsen E.: Transcranial doppler recordings in raised intracranial pressure. *A. Neurol. Scand.* 1993, 87, 488–493.
11. Sidi A., Messinger G., Mahla M.E.: Transcranial Doppler monitoring compared with invasive monitoring of intracranial pressure during acute intracranial hypertension. *Clin. Monit. Comput.* 1999, 15 (3–4), 185–195.
12. Aaslid R., Markwalder T., Nornes H.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in the basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982, 57, 769–774.
13. Muizelaar J.P., Wei E.P., Kontos H.A., Becker D.P.: Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J. Neurosurg.* 1983, 59, 822–828.
14. Treib J., Becker S.C., Grauer M.T., Haass A.: Transcranial Doppler monitoring of intracranial pressure therapy with mannitol, sorbitol and glycerol in patients with acute stroke. *Eur. Neurol.* 1998, 40, 212–219.
15. Manno E.M., Adams R.E., Derdeyn C.P., Powers W.J., Dinger M.N.: The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology* 1999, 52, 583–587.
16. Hartwell R.C., Sutton L.N.: Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. *Neurosurg.* 1993, 32, 444–449.
17. Garcia-Sola R., Pulido P., Capilla P.: The immediate and long-term effect of mannitol and glycerol. *Acta Neurochir.* 1991, 109, 114–121.
18. Inao S., Kuchiwaki H., Wachi A., Andoh K.: Effect of mannitol on intracranial pressure volume status and cerebral haemodynamics in brain oedema. *Acta Neurochir.* 1990, 51 (supl.), 401–403.
19. Masset A.L., Marmarou A., Ward J.D. i wsp.: Pressure-volume index in head injury. *J. Neurosurg.* 1987, 67, 832–840.
20. Kaufmann A.M., Cardoso E.R. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple dose mannitol. *J. Neurosurg.* 1992, 77, 584–589.
21. Berenberg P., Unterberg A., Schneider G.H., Lanksch W.R.: Treatment of Traumatic Brain Edema by multiple doses of mannitol. *Acta Neurochir.* 1994, (supl.) 60, 531–533.