

Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

สลิลทิพย์ ภูมาดิศร, พ.บ.*

ภาวะ Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (HIE) เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของระบบประสาทด้านระดับความรู้สึกตัว และประสาทสั่งการเคลื่อนไหวของร่างกาย พบได้ถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่เคยมีภาวะหัวใจหยุดเต้น และได้รับการรักษาด้วยการนวดหัวใจผายปอดกู้ชีพสำเร็จ^(1,2) หรือมีภาวะที่ความดันโลหิตต่ำมากเป็นเวลานาน ทำให้ขาดออกซิเจน และ/หรือเลือดไปเลี้ยงสมองอย่างเพียงพอ เช่น ล้มเลือดอุดตันในปอด, ภาวะช็อก, ภาวะเลือดเป็นพิษ เหตุติดเชื้อ, โรคสมองพิการเมแทบอลิซึม, การใช้ยาบางชนิด เกินขนาด, ภาวะขาดอากาศหายใจ, การอุดตันของหลอดเลือด, จมน้ำ, ได้รับสารพิษ (เช่น คาร์บอนมอนอกไซด์)⁽²⁾ ผู้ป่วยเพียงร้อยละ 25 ของ HIE สามารถจำหน่ายจากโรงพยาบาลได้ แต่โดยมากผู้ป่วยจะยังคงมีความผิดปกติทางระบบประสาทหลงเหลืออยู่⁽²⁾

พยาธิสรีรวิทยา

เมื่อสมองเกิดภาวะขาดออกซิเจน และ/หรือขาดเลือด ส่งผลให้กระบวนการสูบไอออนของโซเดียมและโพแทสเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (sodium-potassium pump) ที่ผิวเซลล์ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ เนื่องจากขาดพลังงาน ทำให้เสียสมดุลของเกลือแร่ระหว่างภายในและ

ภายนอกเซลล์ ก่อให้เยื่อหุ้มเซลล์เกิดการลดความต่างศักย์ (depolarization) และเกิดการหลั่งสารกลูตาเมต ซึ่งเป็นสารส่งผ่านประสาทเร็ว (excitatory neurotransmitter) สารกลูตาเมตที่มากขึ้นกว่าปกตินี้ เป็นพิษต่อเซลล์ประสาทโดยตรง และสามารถกระตุ้นตัวรับชนิด N-methyl-D-aspartate (NMDA receptor) และ ตัวรับชนิด 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl) propanoic acid (AMPA receptor) ซึ่งเป็นช่องแคลเซียม (calcium channel) เมื่อแคลเซียมเข้าสู่ภายในเซลล์ จะเกิดการกระตุ้นเอนไซม์ของกระบวนการสลาย (catabolic enzyme) ได้แก่ protease, phospholipase และ endonuclease ให้ไปทำลายโปรตีนในสารดีเอ็นเอ หรือกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (deoxyribonucleic acid; DNA) และไมโทคอนเดรียของเซลล์ประสาท รวมทั้งกระตุ้นเอนไซม์ nitric oxide synthase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ก่อให้เกิดอนุมูลอิสระ ทำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis)

นอกจากนี้ ในภาวะขาดออกซิเจนนั้น เซลล์ประสาทจะย่อยสลายกลูโคสโดยกระบวนการที่ไม่ใช้ออกซิเจนในการสันดาป ทำให้ได้กรดแลคติกออกมาในท้ายที่สุด จึงก่อให้เกิดการบาดเจ็บซ้ำเติมต่อเซลล์ประสาทและเซลล์เกลีย (glial cell) ภายในระบบประสาท

* หน่วยประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

เนื่องจากเซลล์ประสาทในบริเวณต่าง ๆ ของสมอง มีความทนทานต่อภาวะขาดออกซิเจนและเลือดที่แตกต่างกัน อาการและอาการแสดงจึงเป็นผลมาจากบริเวณที่ไม่สามารถทนทานต่อภาวะดังกล่าว ได้แก่ บริเวณ CA1 และ CA4 ของ hippocampus, ชั้นกลางของ neocortex, reticular thalamic nucleus, amygdala, cerebellar vermis, caudate nucleus, periaqueductal grey nucleus และ pars reticularis ของ substantia nigra ในก้านสมอง

การเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว

อาการแสดงมีความหลากหลายทางคลินิกได้แก่ สับสน เพ้อ โคม่า ง่วงซึมและภาวะสมองตาย ซึ่ง เกิดจากความเสียหายของเซลล์ประสาทของระบบ reticular formation ในก้านสมอง, thalamus และสมองใหญ่ทั้ง 2 ข้าง

อาการชัก

พบได้ร้อยละ 10-40^(1,3) เกิดจากความเสียหายของเซลล์ประสาทบริเวณสมองใหญ่และโครงสร้างใต้สมองใหญ่ ที่รุนแรงแต่ไม่สมบูรณ์^(1,4) ในภาวะ HIE มีลักษณะของการชักได้หลายรูปแบบ เช่น myoclonus, partial seizure, ชักเกร็ง กระจุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizure) หรือ non-convulsive seizure (คือ การชักที่ไม่มีอาการเกร็งกระจุก แต่มีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัวร่วมกับตรวจพบความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ electrographic seizure) และอาจพบร่วมกับภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะชักต่อเนื่องแบบ myoclonus ซึ่งพบได้บ่อยและเร็วภายใน 24 ชั่วโมงแรก^(1,5) แบบ spontaneous, repetitive, synchronous jerking ของใบหน้า แขน ขา และ ลำตัวของผู้ป่วยที่โคม่า

การเคลื่อนไหวผิดปกติ

- Lance-Adams myoclonus เป็นภาวะที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิด myoclonus แบบ non-repetitive pattern และ asynchronous jerking (multifocal myoclonus) ของบริเวณต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งแตกต่างชักแบบ myoclonus และภาวะชักต่อเนื่องแบบ myoclonus ที่สามารถถูกกระตุ้นให้มากขึ้นได้จากสิ่งกระตุ้นภายนอกเช่น การขยับหรือกระตุก ส่วนของร่างกายที่มีอาการ สิ่งแวดล้อมทางกายภาพและ

อาการลดลงได้ เมื่อให้ผู้ป่วยผ่อนคลายหรืออยู่นิ่ง นอกจากนี้มีรายงานว่าสามารถพบ negative myoclonus ได้ โดยอาการนี้จะมีลักษณะเป็นการสูญเสียความตึงตัวของกล้ามเนื้อ (muscle tone) ในช่วงเวลาสั้น ๆ ระหว่างกล้ามเนื้อหดตัวเพื่อออกแรง⁽¹⁾ อาการเหล่านี้อาจดีขึ้นได้ภายในหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน

- Parkinsonism พบลักษณะเคลื่อนไหวน้อยลง ร่วมกับอาการแข็งเกร็ง (akinetic-rigid syndrome) และ dystonia (อาการแข็งเกร็งของกล้ามเนื้อที่ทำให้ข้ออวัยวะในบริเวณนั้นผิดรูปไป) เกิดจากพยาธิสภาพใน basal ganglia ที่ได้รับบาดเจ็บจากการขาดออกซิเจน และ/หรือขาดเลือด พบได้ที่ 3-10 เดือนหลังจากเกิด HIE⁽¹⁾

- อื่น ๆ มีรายงานว่าพบอาการสั่น (tremor), อาการสั่นนิบาต (chorea), อาการสั่นหลังอัมพาต (athetosis) และ tics บ้างในผู้ป่วย HIE⁽¹⁾

Paroxysmal sympathetic storms

ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยอุบัติเหตุ มีรายงานในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะหัวใจหยุดเต้นหลังได้รับการรักษาด้วยการนวดหัวใจผายปอดกู้ชีพสำเร็จบางราย⁽¹⁾ กลุ่มอาการนี้ประกอบด้วย ความดันโลหิตต่ำ, หัวใจเต้นเร็ว, เหงื่อออกมาก, มีไข้, หายใจเร็วและภาวะทำงานมากเกินของกล้ามเนื้อ (motor hyperactivity) เกิดจากรอยโรคของสมองส่วนไดเอนเซฟฟาโลน

Cognitive impairment

เกิดจากความเสียหายของเซลล์ประสาทในบริเวณ CA1 และ CA4 ของ hippocampus ทำให้ผู้ป่วยมีความจำผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบปัญหาความคิดด้านบริหารจัดการ (executive function) จากความผิดปกติในสมองส่วน frontal โดยมีระดับความรุนแรงของอาการได้ตั้งแต่ mild cognitive impairment, ขาดความใส่ใจ (attention deficit), ความงุนงง สับสน (disorientation), สูญเสียการหยั่งรู้ตนเอง (insight) และความสามารถในการตัดสินใจ (judgment) ถึงภาวะสมองเสื่อม (dementia)

Boundary zone infarction

มีอาการอ่อนแรงแขนขาและ/หรืออาการอื่น ๆ ทางระบบประสาท คล้ายคลึงกับที่เจอในโรคหลอดเลือดสมอง

โดยทั้งอาการและความรุนแรง ขึ้นอยู่กับการบาดเจ็บอยู่ในบริเวณระหว่างหลอดเลือดคู่ใด

การวินิจฉัย

อาศัยประวัติและการตรวจร่างกาย ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใด ๆ เป็นมาตรฐานการวินิจฉัยโรค

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป เพื่อค้นหาภาวะเมตาบอลิกที่ผิดปกติต่าง ๆ ที่ต้องแก้ไข การส่งตรวจพิเศษเพื่อระดับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเช่น creatine kinase-brain type (CK-BB) ในน้ำไขสันหลัง, neuron specific enolase (NSE), S-100 สามารถบอกพยากรณ์โรคได้^(1,2,6) แต่การใช้ยังจำกัดอยู่ในการศึกษาของต่างประเทศจึงยังไม่เป็นที่แพร่หลายในทางคลินิกและยังมีค่าใช้จ่ายในการตรวจสูงอีกด้วย

การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (Electroencephalogram)

มีประโยชน์ช่วยวินิจฉัยภาวะชักและชักต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการชักแบบ non-convulsive seizure และ non-convulsive status epilepticus ซึ่งเป็นข้อมูลที่ช่วยตัดสินใจแนวทางการรักษาและประกอบการบอกพยากรณ์โรค นอกจากนี้ยังเป็นขั้นตอนหนึ่งในการวินิจฉัยภาวะสมองตาย

การตรวจระบบกล้ามเนื้อและประสาทโดยการกระตุ้นประสาทรับความรู้สึก (Somato-sensory Evoked potential; SSEP)

เป็นการบันทึกศักย์ไฟฟ้าที่ได้จากการกระตุ้นระบบประสาทรับความรู้สึกให้เกิดกระแสประสาทส่งไปยังสมอง เพื่อประเมินว่ามีความล่าช้ากว่าปกติหรือไม่ หากมีความล่าช้า บ่งถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽¹⁾

การตรวจพิเศษทางรังสี

Computer Tomography (CT)

ในช่วงแรกจะพบการบวมของเนื้อสมองทั้งหมด รอยต่อของ gray matter และ white matter จางลง รอยโรคจะเปลี่ยนเป็นสีดำนมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป เนื่องจากเซลล์สมองบวมแบบ cytotoxic โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณ cerebral cortex, caudate nucleus, thalamus, putamen และบริเวณรอยต่อระหว่างหลอดเลือดแต่ละคู่ ส่วน white matter

มีลักษณะดำมากขึ้น จากการไหลเวียนในระบบหลอดเลือดดำในสมองที่ผิดปกติ (obstructive venous drainage)

Magnetic resonance imaging (MRI)

ในช่วง 2-3 วันแรก พบลักษณะ hyperintense ใน diffusion-weighted imaging (DWI) และ T2-weighted และ hypointense ใน apparent diffusion coefficient (ADC) ในบริเวณที่ไวต่อการขาดเลือด หลังจากนั้น ช่วงปลายสัปดาห์ถึง 1 เดือนหลังเกิด HIE พบ hyperintense ใน diffusion-weighted imaging และ hypointense ใน apparent diffusion coefficient จะหายไป เหลือแต่ hyperintense ใน T2-weighted และอาจเห็นรอยโรคเป็นบริเวณกว้างขึ้นกว่าช่วงแรก รวมทั้งใน white matter ด้วย

การรักษา

การรักษาภาวะ HIE เน้นการรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจากไม่มีการรักษาจำเพาะ โดยมีหลักการรักษา ดังนี้

ป้องกันภาวะสมองบาดเจ็บระดับทุติยภูมิ (secondary cerebral damage)

ป้องกันภาวะขาดออกซิเจน และ/หรือเลือดไม่ให้เกิดซ้ำ โดยรักษาความเสถียรของระบบไหลเวียนโลหิตและให้ออกซิเจนอย่างเพียงพอ

ป้องกันภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง (increased intracranial pressure)

ให้ผู้ป่วยนอนยกศีรษะสูงประมาณ 30-45 องศา หากมีภาวะสมองบวม พิจารณารักษาโดยให้ osmotherapy (mannitol, hypertonic saline), ควบคุมการหายใจของผู้ป่วยให้มีลักษณะ hyperventilation และแก้ไขเมตาบอลิกที่ผิดปกติต่าง ๆ เช่น ถ้ามีไข้ และ/หรืออาการหนาวสั่น หาสาเหตุและให้การรักษา, พิจารณาให้ยากันชัก เมื่อมีการชัก, แก้ไขภาวะเกลือแร่ที่ผิดปกติ

Neuroprotective therapy

จากการศึกษา พบว่าการทำให้ผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายต่ำลงมาเหลือ 32-34 องศาเซลเซียส ภายใน 10 ชั่วโมงหลังจากเกิด HIE เป็นเวลา 24 ชั่วโมง⁽⁷⁾ ช่วยลดการใช้ออกซิเจนและพลังงานของเซลล์ประสาท รวมทั้งยับยั้ง

กระบวนการอักเสบและลดการหลังสารกลูตามาต จึงช่วยลดกระบวนการตายของเซลล์ ส่วนการรักษาด้วยยา ซึ่งเชื่อว่ามี neuroprotective effect ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางคลินิกที่มากพอและต้องรอผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติม

การรักษาภาวะผิดปกติทางระบบประสาท

รักษาตามอาการ ได้แก่ ให้ยากันชักที่เหมาะสมตามชนิดของการชัก ในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ myoclonus สามารถให้ยา clonazepam หรือ sodium valproate เพื่อช่วยลดอาการได้ นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า การใช้ levetiracetam หรือ propofol ก็ได้ผลดี^(1,8-10) ส่วนกลุ่มอาการ paroxysmal sympathetic storms สามารถใช้ยากลุ่ม opioid, benzodiazepine, bromocriptine, beta adrenergic receptor antagonist หรือ clonidine ได้^(1,11)

พยากรณ์โรค

ทำได้โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกจากการตรวจร่างกายเป็นหลัก ร่วมกับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามระยะเวลาที่เหมาะสม ตัวแปรที่บ่งบอกพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽⁶⁾ ได้แก่

- ไม่พบ papillary light reflex 24 ชั่วโมงหลังเกิด HIE
- พบการชักต่อเนื่องแบบ myoclonus ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิด HIE
- ไม่พบปฏิกิริยา corneal reflex (คือ การกระพริบตาหลังจากสัมผัสแก้วตา) 72 ชั่วโมงหลังเกิด HIE
- ไม่พบการกลอกตาไปมาเองของผู้ป่วย (spontaneous eye movement) หรือ doll's eye reflex (คือ ปฏิกิริยากลอกตาในแนวราบไปด้านตรงข้ามกับการหมุนศีรษะไปมา) 72 ชั่วโมงหลังเกิด HIE
- ไม่พบการขยับร่างกายหลังจากกระตุ้นด้วยความเจ็บปวด 72 ชั่วโมงหลังเกิด HIE
- ไม่พบ N20 potential ในการตรวจระบบกล้ามเนื้อและประสาทโดยการกระตุ้นประสาทรับความรู้สึก 48-72 ชั่วโมงหลังเกิด HIE
- ระดับสาร neuron-specific enolase ในน้ำไขสันหลังสูงกว่า 33 มิลลิกรัมต่อลิตร

เอกสารอ้างอิง

1. Xiong W, Hoesch RE, Geocadin RG. Post-cardiac arrest encephalopathy. *Semin Neurol* 2011; 31: 216-25.
2. Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis MA. Hypoxic-ischaemic brain injury. *Pract Neurol* 2011; 11: 4-18.
3. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008; 118: 2452-83.
4. Lu-Emerson C, Khot S. Neurological sequelae of hypoxic-ischemic brain injury. *NeuroRehabilitation* 2010; 26: 35-45.
5. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, Leppik IE, Ramirez-Lassepas M, Gummit RJ. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: III. Seizure activity. *Neurology* 1980; 30: 1292-7.
6. Fausto J. Prognosis of anoxic-ischemic encephalopathy #234. *J Palliat Med* 2011; 14: 242-3.
7. Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010; 363: 1256-64.
8. Datta S, Hart GK, Opdam H, Gutteridge G, Archer J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Crit Care Resusc* 2009; 11: 39-41.
9. Thomke F, Weilemann SL. Poor prognosis despite successful treatment of postanoxic generalized myoclonus. *Neurology* 2010; 74: 1392-4.
10. Krauss GL, Bergin A, Kramer RE, Cho YW, Reich SG. Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001; 56: 411-2.
11. Baguley IJ. Autonomic complications following central nervous system injury. *Semin Neurol* 2008; 28: 716-25.
12. Greer DM. Mechanisms of injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: implications to therapy. *Semin Neurol* 2006; 26: 373-9.
13. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med* 2009; 361: 1570-83.