

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: *Michael Pedersen*, MR ForskningsCentret, Klinisk Institut, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: michael@mr.au.dk

Antaget: 6. oktober 2004

Interessekonflikter: Arbejdet er støttet af Dansk Sundhedsvidenskabelig Forskningsråd.

Litteratur

- Hunt JW. Principles of ultrasound used for hyperthermia: NATO ASI Series E:127. Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1987.
- Cline HE, Hynynen K, Hardy CJ et al. MR temperature mapping of focused ultrasound surgery. *Magn Reson Med* 1994;31:628-36.
- Chavrier E, Chapelon JY, Gelet A et al. Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles. *J Acoust Soc AM* 2000;108:432-40.
- Fry FJ, Johnson LK. Tumor irradiation with intense ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1978;4:337-41.
- de Zwart JA, Salomir R, Vimeux F et al. On the feasibility of local drug delivery using thermosensitive liposomes and MR-guided focused ultrasound. Proceedings of the 8th Scientific Meeting of ISMRM, Denver CO, USA, 2000.
- Guilhon E, Voisin P, de Zwart JA et al. Spatial and temporal control of transgene expression in vivo using a heat-sensitive promoter and MRI-guided focused ultrasound. *J Gene Med* 2003;5:333-42.
- De Poorter J, De Wagter C, De Deene Y et al. Non-invasive MRI thermometry with the proton resonance frequency (PRF) method: in-vivo results in human muscle. *Magn Reson Med* 1995;33:74-81.
- Peters RD, Hinks RS, Henkelman RM. Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry. *Magn Reson Med* 1998;40:454-9.
- Quesson B, de Zwart JA, Moonen CTW. Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy. *J Mag Reson Imag* 2000;12:523-33.
- de Zwart JA, Vimeux F, Palussière J et al. On-Line correction and visualization of motion during MRI-controlled hyperthermia. *Magn Reson Med* 2001;45:128-37.
- Weidensteiner C, Quesson B, Caire-Gana B et al. Realtime MR temperature mapping of rabbit liver in vivo during thermal ablation. *Magn Reson Med* 2003;50:322-30.
- Salomir R, Vimeux FC, de Zwart JA et al. Hyperthermia by MR-guided focused ultrasound: accurate temperature control based on fast MRI and a physical model of local energy deposition and heat conduction. *Magn Reson Med* 2000;43:342-7.
- McDannold NJ, Jolesz FA, Hynynen KH. Determination of the optimal delay between sonications during focused ultrasound surgery in rabbits by using MR imaging to monitor thermal buildup in vivo. *Radiology* 1999;211:419-26.
- Salomir R, Palussiere J, Vimeux FC et al. Local hyperthermia with MR-guided focused ultrasound: spiral trajectory of the focal point optimized for temperature uniformity in the target region. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:571-83.
- Salomir R, Mougenot C, Palussière J et al. MRI Guided Focused Ultrasound: automatic spatial-and-temporal control of temperature evolution within a large treatment volume. Proceedings of the 12th ISMRM Meeting, Kyoto, Japan, 2004.
- Palussiere J, Salomir R, Le Bail B et al. Feasibility of MR-guided focused ultrasound with realtime temperature mapping and continuous sonication for ablation of VX2 carcinoma in rabbit thigh. *Magn Reson Med* 2003;49:89-98.
- Guilhon E, Quesson B, Moraud-Gaudry F et al. Image-guided control of transgene expression based on local hyperthermia. *Mol Imaging* 2003;2:11-7.
- Abbott NJ, Romero IA. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today* 1996;2:106-13.
- Hynynen K, McDannold N, Vykhotseva N et al. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. *Radiology* 2001;220:640-6.
- Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* 2001;219:176-85.
- Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196:593-610.
- Tempany CM, Stewart EA, McDannold N et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003;226:897-905.

Propofolinfusionssyndromet hos børn

Overlæge Tom G. Hansen

Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling

Siden det blev markedsført i 1986 er propofol (2,6-diisopropylphenol) blevet et af de mest anvendte intravenøse anæstetika til børn. Det har mange fordele: hurtigt anslag, hurtig restitution efter ophør og en lav incidens af bivirkningerne kvalme og opkastninger. Propofol blev ligeledes hurtigt introduceret som det ideelle sedativum til kritisk syge børn, men i dag anser de fleste klinikere propofol for at være kontraindiceret til langtidssedering af børn på intensivafdelinger. Dette skyldes en række kasuistiske meddelelser om børn, som er døde, eller har fået svære komplikationer i form af tiltagende metabolisk acidose, rabdomyolyse samt hjerte- og nyresvigt i forbindelse med langtidssedering med propofol [1-5].

I 1990 udsendte Bivirkningsnævnet i Danmark som den første myndighed i verden en advarsel, efter at en toårig pige døde under tiltagende hypotension, hepatomegali og multi-

organssvigt i forbindelse med længerevarende sedering med propofol. Det var imidlertid først efter *Parke et al's* publikation – omhandlende fem børn, der havde svære luftvejsinfektioner og døde på intensivafdelinger efter flere dages propofolinfusion – at bekymringen for alvor tog til [2]. Samtlige fem børn fik kredsløbssvigt med svær metabolisk acidose, lipæmi, hepatomegali og multiorgansvigt. Efterfølgende ophørte sedering af børn med propofol stort set over det meste af verden. Food and Drug Administration (FDA) i USA fandt dog ikke, at der var nogen direkte forbindelse mellem brugen af propofol og død i de beskrevne tilfælde. De efterfølgende fire år rapporteredes der om yderligere syv lignende tilfælde, heraf flere med dødelig udgang. På trods af dette fortsatte man i USA med at bruge propofolsedering til børn på intensivafdelinger, om end en mere restriktiv politik blev indskærpet, idet FDA nu anbefalede at begrænse dosis og behandlingsvarighed.

Med en serie fra 1996 omfattende mere end 140 børn såede *Reed & Blumer* tvivl om den kausale sammenhæng mellem brug af propofol og den beskrevne metaboliske acidose [6].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Flere lignende serier har siden været publiceret. *Martin et al* beskrev i 1997, hvorledes propofolinfusion i doseringen op til 4 mg/kg/time i op til 48 timer ikke resulterede i hæmodynamiske, metaboliske eller biokemiske forstyrrelser hos ni børn uden respiratoriske problemer og uden behov for parenteral ernæring [7].

I 1998 beskrev *Bray* de første 18 pædiatriske tilfælde fra det meste af verden, hvor der var udviklet svære bivirkninger til propofolsedering [3]. Ti af tilfældene var fatale. Data var indsamlet på baggrund af litteratursøgning, fra nationale lægemiddelmyndigheder og personlig kommunikation. De børn, der overlevede, var alle blevet behandlet med peritoneal dialyse eller hæmodialyse/filtration. Fjorten af de 18 børn led af luftvejsinfektioner. Den gennemsnitlige propofoldosering var 8,4 mg/kg/time (spændvidde 4,5-15,2 mg/kg/time), og den gennemsnitlige behandlingsvarighed var på 68 timer (29-115 timer). Med udgangspunkt i de beskrevne tilfælde introducerede *Bray* begrebet propofolinfusionssyndromet (PRIS) (Figur 1). Samtidig administration af steroider og katekolaminer har muligvis patogenetisk betydning.

De seneste år er der også rapporteret om PRIS-tilfælde i forbindelse med propofolanæstesi hos børn [4-5]. I en kasuistik fra 1999 rapporteredes der om et 18 måneder gammelt barn, der havde kongenit multipel artrogrypose og fik PRIS fem timer efter påbegyndelsen af en propofolanæstesi (6 mg/kg/time). Barnet fik svær acidose, som krævede kontinuerlig infusion af natriumbikarbonat i 36 timer, kredsløbs- og nyresvigt, med behov for respiratorbehandling, inotropistøtte og peritoneal dialyse, men overlevede episoden uden men [4].

Dyreeksperimentelt er det siden vist, at propofol kan afkoble den oxidative fosforylering og energiproduktion (af de fede frie syrer) i mitokondrierne [1, 5], hæmme iltforbruget og elektronflowet i mitokondriernes elektronkædeprocesser [1, 5, 8, 9] og hæmme hjerteventriklernes *performance* og dermed hjertets minutvolumen [9].

Hos flere børn, der har fået PRIS, har man kunne påvise nedsat aktivitet i muskelcellernes kompleks IV (cytokrom C-oxidase), hvilket indikerer tilstedeværelsen af en mitokondriel respirationskædeenzymdefekt. Disse forandringer er formentlig sekundære til propofolinfusionen, idet man bagefter ikke har kunnet påvise nogen bagvedliggende metabolisk årsag [1, 5].

Frie fede syrer (FFA) (især langkædede, men også mellemkædede) udgør de vigtigste substratbrændstoffer for hjerte- og muskelceller under længerevarende faste og feber eller i tilfælde af kritisk sygdom. Intramitokondriel β -oxidation er nøgleprocessen, ved hvilken der dannes elektroner til respirationskæden og acetyl-koenzym A til Krebs' cyklus med efterfølgende adenosintrifosfatdannelse

I en kasuistik om et toårigt barn med PRIS fandt man forhøjet koncentration af malonyl karnitin (3,3 mol/l, normalværdi <0,2 mmol/l) og C5-acylkarnitin (8,4 mol/l, normalværdi <0,8 mmol/pr. l) i plasma. Værdierne normaliseredes,

Figur 1. Diagnosen propofolinfusionssyndromet (PRIS) er sandsynliggjort, når første punkt er til stede sammen med et af de øvrige punkter hos patienter, der har været sederet med propofol i længere tid.

Propofolinfusionssyndromet (PRIS)

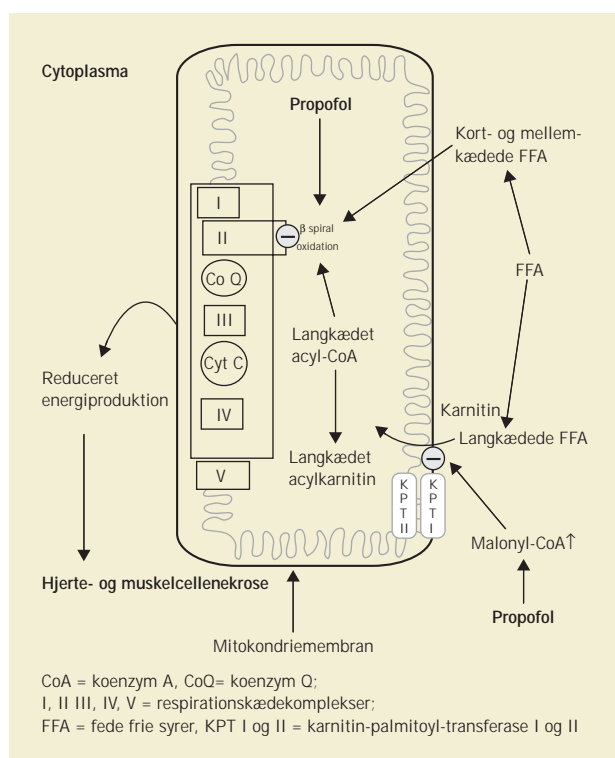
- Pludselig, ofte terapieresistent, bradykardi, evt. tredjegrads AV-blok
- Lipæmisk plasma
- Hepatomegali
- Metabolisk acidose, med *base excess* >10 m mol/l
- Evt. rbdomyolyse og myoglobinæmi

da barnet var blevet rask [5]. Disse metaboliske fund indikerer en påvirkning af transporten af langkædede FFA ind i mitokondrierne som følge af hæmning af karnitin-palmitoyltransferase 1, hvilket resulterer i en afkobling af β -oxidationen og respirationskædeprocesserne svarende til kompleks II. Transporten af de langkædede FFA ind i mitokondrierne er hæmmet, i modsætning til transporten af de mellem- og kortkædede FFA, som frit passerer over mitokondriemembranen, da de ikke kræver enzymmedieret transport. Metabolismen af mellem- og kortkædede FFA er imidlertid kompromitteret, tilsyneladende via en af propofol forårsaget hæmning af kompleks II, der manifesterer sig ved forhøjet C5-acylkarnitin. Nettoresultatet er substratmangel (fra langkædede FFA) og en ophobning af intermediaære metabolitter (fra metabolismen af mellem- og kortkædede FFA) (Figur 2).

Ubalancen mellem energibehov og -tilbud synes derfor at udgøre en patogenetisk vigtig mekanisme for udvikling af hjerte- og muskelcellenekrose. Ultimativt resulterer propofol-induceret blokade af mitokondriernes fedtoxidation i, at der ophobes FFA i mitokondrierne, hvilket i sig selv vides at prædisponere til arytmiudvikling.

Børn med medfødte defekter i β -oxidationen er ofte asymptomatiske, indtil de udsættes for svær stress, for eksempel i forbindelse med infektioner eller længerevarende faste, hvor de er afhængige af fedtmetabolisme for at kunne danne energi. Under sådanne omstændigheder kan der hos disse børn udvikles livstruende rbdomyolyse, hjerte- og leversvigt. Tilstanden skyldes cellulær energimangel som følge af svigt i respirationskæden med manglende produktion af energiholdige substanser og akkumulering af toksiske langkædede fede frie syrer. Behandlingen består i understøttende terapi, hæmodialyse/filtration og sikring af sufficient kulhydratindgift (~6 mg/kg/min kulhydrat), så fedtmetabolisme og den deraf følgende produktion af toksiske substanser undgås [5].

På mange måder ligner PRIS meget denne tilstand. Propofol er præpareret i en olie-vand-emulsion, som indeholder 100 mg/ml sojabønneolie, 22,5 mg/ml glycerol og 12 mg/ml æglecitin. Infusion af propofol resulterer således i en betydelig indgift af mellem- og langkædet triglyceridfedt. Teorien om patienter, der får PRIS, er derfor, at propofol i mitokondrierne afkobler β -oxidationen og hæmmer respirationskædeenzymene ved kompleks II, hvorved oxidationen af fede frie syrer hæmmes. Propofol hæmmer også transporten af de



Figur 2. Propofols teoretiske effekter på mitokondrieniveau. Propofol menes at øge aktiviteten af malonyl-CoA; herved hæmmes karnitin-palmitoyl-transferase I og følgelig fluksen af de langkædede frie fede syrer ind i mitokondrierne. Propofol afkobler desuden β -oxidationen og respirationskæderne ved kompleks II, så hverken kort- eller mellemkædede frie fede syrer, som frit kan penetrere mitokondriemembranen, metaboliseres. Nettoresultatet er reduceret energiproduktion og hjerte- og muskellencroser. Reproduceret med tilladelse efter [1].

langkædede FFA ind i mitokondrierne. Kombinationen af indgift af en betydelig fedtmængde og hæmmet oxidation af FFA resulterer i, at der hurtigt dannes toksiske intermediære metabolitter.

Hos de fleste patienter med PRIS har man noteret lipæmiske blodprøver [1-3] i lighed med, hvad der igennem mange år har været kendt i relation til intravenøs indgift af total parenteral ernæring med fedtemulsioner (intralipid). En daglig intravenøs lipidindgift på 2-3 g/kg anses almindeligvis for at være dækkende. Mht. fedtindgift modsvarer dette en infusion af 4 mg/kg/time af 1% propofol. I hovedparten af de rapporterede tilfælde af PRIS har patienterne modtaget mere fedt end dette.

Et andet vigtigt forhold er derfor, at disse patienter skal sikres tilstrækkelig med kulhydratindgift. Kritisk syge børn er ofte relativt underernærede. Kulhydratdepoterne tømmes hurtigere hos børn end hos voksne, dels pga. mindre depoter, dels fordi børns stofskifte er relativt højere end voksnes. I tilfælde af utilstrækkelig indgift af kulhydrater mobiliseres fedtdepoterne, og fedtmetabolismen øges. Det har været diskuteret, om påvirkningen af respirationskædefunktionen blot er en metabolisk forstyrrelse sekundært til kritisk sygdom. Imidlertid er der kommet ny evidens for, at fedtmetabolismen kan

være påvirket under en propofolinfusion, uden at der af den grund er kliniske tegn på PRIS [5].

Det er stadig uklart, hvorfor nogle patienter får PRIS. Tidlig screening er måske mulig ved måling af acylkarnitiner, hvilket desværre i dag stadig er en specialanalyse.

I 2001 blev der i USA udført en kontrolleret, randomiseret undersøgelse, som omfattede 327 børn, der var indlagt på forskellige børneintensivafdelinger [10]. I undersøgelsen sammenlignede man sedering med propofol (1% og 2%) med sedering med konventionelle sederingsmidler. Den observerede 28-dages-mortalitet er anført i **Tabel 1**. Som det fremgår, var mortaliteten i de propofolbehandlede grupper 2-3 gange så høj som i kontrolgruppen. Studiet er imidlertid aldrig blevet publiceret, hvorfor mange detaljer forbliver uafklarede. Der foreligger således ingen information om aldersfordeling, diagnoser, dosering eller varighed af propofolbehandlingen. De eneste oplysninger, der foreligger, er, at startdosering var 5,5 mg/kg/time, og at doseringen herefter blev titreret efter effekt (sedationsscore) (Tabel 1). Det er vanskeligt at vide, hvorledes disse data skal fortolkes. Under forudsætning af at grupperne har været ordentligt randomiserede, ville man forvente ca. fire dødsfald i hver af grupperne. Ud over propofoladministrationen kunne der ikke påvise nogen sammenhæng mellem børnene, deres sygdomstilstande og dødsårsagerne, og FDA konkluderede, at propofol ikke må bruges til sedering af kritisk syge børn.

PRIS har ligeledes været beskrevet hos kritisk syge voksne, og for nylig også hos voksne i forbindelse med længerevarende anæstesi, men forholdene er også her uafklarede. I den forbindelse kunne man f.eks. overveje omfanget af hidtil uerkendt subklinisk hæmning af respirationskæden hos kritisk syge voksne, der sederes med propofol, og betydningen heraf?

På trods af ovenstående anvendes propofol i dag stadig til sedering af kritiske syge børn, om end i et mere restriktivt regi, men f.eks. til børn med kranietraumer, i den umiddelbare postoperative fase efter børnehjertekirurgi og i forbindelse med aftrapning fra mere konventionelle sederingsregimer. I disse situationer bør man imidlertid være meget opmærksom på den øgede risiko, man herved løber.

Hvis de ovenfor postulerede mekanismer omkring PRIS viser sig at holde, må konklusionen vedrørende anvendelsen

Tabel 1. Resultater fra en upubliceret amerikansk undersøgelse omhandlende langtidsedering af børn med propofol (www.fda.gov/medwatch/safety/2001/diprivan_deardoc.pdf).

	Konventionel behandling ^a n = 105	Propofol 1% n = 109	Propofol 2% n = 113
28-dages mortalitet, n (%)	4 (4)	9 (8)	12 (11)

a) Lorazepam, chloralhydrat, fentanyl, ketamin, morfin og phenobarbital.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

af propofol til længerevarende anæstesier (flere timer) være, at vedligeholdelsesdoseringen bør begrænses mest muligt, ligesom tilstrækkelig indgift af kulhydrat (~6 mg/kg/min) bør sikres. Det er almindelig kendt, at småbørn ofte har behov for store doser propofol for at opnå tilstrækkelig anæstesybde. Men infusionshastigheder, der overstiger 4 mg/kg/time igen længere perioder er næppe tilrådeligt, uanset om der er tale om anæstesi til sunde og raske børn eller sedering af kritisk syge børn på en intensivafdeling. I disse tilfælde er det nok snarere tilrådeligt at øge indgiften af opioider eller at supplere med et andet sederingsmiddel for at opnå en tilstrækkelig sederings- eller anæstesybde.

Korrespondance: Tom G. Hansen, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: tomghansen@dadlnet.dk

Antaget: 18. februar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Vasile B, Rasulo F, Candiani A et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intens Care Med* 2003;29:1417-25.
2. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children. *BMJ* 1992;305:613-6.
3. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9.
4. Mehta N, DeMunter C, Habibi P et al. Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 1999; 354:866-7.
5. Wolf A, Potter F. Propofol infusion in children: when does an anaesthetic tool become an intensive care liability? *Paediatr Anaesth* 2004;14:435-8.
6. Reed MD, Blumer JL. Propofol bashing: the time to stop is now. *Crit Care Med* 1996;24:175-6.
7. Martin PH, Murthy BVS, Petros AJ. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusions of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997;79:276-9.
8. Chen RM, Wu CH, Chang HC et al. Propofol suppresses macrophage functions and modulates mitochondrial membrane potential and cellular adenosine triphosphate synthesis. *Anesthesiology* 2003;98:1178-85.
9. Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determine by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172-7.
10. AstraZeneca. Letter to Health Care Providers. www.fda.gov/medwatch/safety/2001/diprivan_deardoc.pdf /26. marts 2001

Betydningen af galdevejsskintigrafi hos neonatale med prolongeret ikterus

Reservelæge Mette Kaae Thomsen, overlæge Aksel Lange & professor Jørgen Frøkiær

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Afdeling for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin og Pædiatrisk Afdeling

Biliær atresi er en sjælden, men meget alvorlig tilstand hos neonatale. Incidensen er ca. en pr. 10.000-15.000 nyfødte, svarende til at der i Danmark årligt fødes 4-6 børn, som perinatalt udvikler obliteration af de ekstrahepatiske galdegange.

Mistanken om galdevejsatresi opstår, når den neonatale ikterus persisterer ud over det tidspunkt, hvor den fysiologiske ikterus burde have fortaget sig, ved akolisk fæces, eller hvor det opdages, at barnet har konjugeret hyperbilirubinæmi (>20% konjugeret bilirubin og/eller >20 mikromol pr. l) [1].

Prognosen ved biliær atresi forringes væsentligt ved forsinket diagnostik og behandling pga. progredierende og irreversibel levercelleskade. Det er derfor af største betydning hurtigt at få belyst ætiologien til ethvert tilfælde af ikkefysiologisk ikterus hos spædbørn; Sundhedsstyrelsen anbefaler videre udredning af et fortsat ikterisk barn senest tre uger efter fødslen [1]. Andre årsager til persisterende ikterus behandles medi-

cinsk/konservativt. Formålet med denne artikel er at pointere betydningen af galdevejsskintigrafi i forbindelse med udredningen af prolongeret neonatal ikterus.

Hvad er galdevejsskintigrafi?

Galdevejsskintigrafi er en funktionel billeddannende teknik, hvor man udnytter, at et isotopmærket, intravenøst indgivet bæreremolekyle behandles som bilirubin i lever og galdeveje og udskilles næsten uomdannet. Derved muliggøres både kvantificering af hepatocytfunktionen og visuel vurdering af galdevejenes integritet ved en række patologiske tilstande, som bl.a. omfatter:

- persisterende neonatal ikterus (konjugeret hyperbilirubinæmi)
- galdeblæredysfunktion (akut og kronisk)
- galdevejsdyskinesi
- galdevejslækage og
- postoperativ vurdering efter levertransplantation og galdevejskirurgi.

Galdevejsskintigrafi er en dynamisk undersøgelse, hvor passagen af en bolus af et ^{99m}Tc-mærket molekyle følges gennem