

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 litteraturregennemgang. 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

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

leverparenkymet, de intrahepatiske og de ekstrahepatiske galdegange, indtil der ved optagelse med et gammakamera observeres sikker aktivitetsophobning i duodenum.

Den fysiologiske baggrund for fremstilling af galdevejene

Bærmolekylet ved galdevejsskintigrafi er et iminodiacetyl (IDA)-derivat. Mebrofenin (tri-methyl-bromo-imino-diacetyl) er den mest anvendte tracer og foretrækkes, fordi den hepatiske ekstraktionsfraktion er tæt på 100%, og den renale udskillelse er lav, ca. 1,5%, ved normal eller kun let nedsat leverfunktion. Selv ved høj S-bilirubinkoncentration displaceres mebrofenin ikke fra hepatocytten af bilirubin (ved S-bilirubin på ca. 300 mikromol/l er ekstraktionsfraktionen af mebrofenin >70%).

Traceren indgives intravenøst, samtidig med at billedoptagelsen starter. Det radioaktive lægemiddel transporteres albuminbundet i blodbanen og ekstraheres fra blodet i konkurrence med bilirubin ved aktiv transport ind i hepatocytten, hvorfra det secernerer næsten uomdannet til galdekappillæret, både ved aktiv transport og ved passiv diffusion, dersom hepatocytfunktionen er intakt eller kun let nedsat.

Ved længerevarende, ikkeaflest galdevejsatresi aftager leverfunktionen. Ekstraktionsfraktionen reduceres, ekskretionen til galdekappillæret kompromitteres, og den renale udskillelse tiltager [2, 3].

Undersøgelsens kliniske relevans

Ved persisterende neonatal ikterus (mere end to uger ved mature børn), hvor det drejer sig om konjugeret hyperbilirubinæmi (Figur 1), rekvireres undersøgelsen mhp. afklaring af, om årsagen er intrahepatisk eller ekstrahepatisk kolestase i de tilfælde, hvor andre undersøgelser (biokemisk, ultralyd, evt. leverbiopsi) ikke muliggør denne differentiering. Ved ekstrahepatisk kolestase er det overordentligt vigtigt at diagnosticere de børn, der perinatalt får biliær atresi. I disse tilfælde er det af største betydning så hurtigt som muligt ad kirurgisk vej (portoenterostomi a.m. Kasai) at få skabt afløb fra galdevejene til duodenum. På den måde kan der – på trods af varierende leverinsufficiens efter indgrebet – vindes tid og sikres, at barnets tilvækst og udvikling bliver maksimal, indtil det evt. bliver nødvendigt at tilbyde barnet en levertransplantation. Hvis barnet opereres inden tomånedersalderen, kan der etableres sufficient galdeflow i ca. 90% af tilfældene, mens der ved operation i tremånedersalderen kun er ca. 20% sandsynlighed for et vellykket resultat [2, 3].

1. Persisterende neonatal ikterus
2. Ekstrahepatisk biliær atresi
3. Galdevejsskintigrafi

Indikationer

1. Persisterende neonatal ikterus
2. Konjugeret hyperbilirubinæmi (>20% og/eller >20 µM)

De hyppigste ætiologier

1. Parenkymatos: neonatal hepatitis syndrom
 - infektiøs (viral: cytomegalovirus, coxsackievirus, hepatitis B, o.a. bakteriel: *Escherichia coli*, o.a.)
 - metabolisk/genetisk (cystisk fibrose, α -1-antitrypsinmangel, myksødem, tyrosinæmi og galaktosæmi)
 - idiopatisk
2. Obstruktiv: biliær atresi, koledokuscyster
3. Andre (Alagilles syndrom – arteriohepatisk dysplasi, juvenil xanthogranulom og langvarig parenteral ernæring hos præmature børn)

Figur 1. Indikationerne for galdevejsskintigrafi hos neonatale og de hyppigste ætiologier.

Prævalensen af de forskellige ætiologier til længerevarende neonatal ikterus varierer i litteraturen. *Nadel* angiver, at 70-80% af de spædbørn, der undersøges for neonatal ikterus, enten har biliær atresi eller neonatal hepatitis. Alpha-1-antitrypsin-mangel og Alagilles syndrom udgør tilsammen 10-15% [2].

I en stor gruppe på 210 patienter, der var henvist til galdevejsskintigrafi pga. vedvarende neonatal ikterus, har *Howman-Giles* opgjort, at den endelige diagnose hos 40% var biliær atresi, hos 44% neonatal hepatitis (25% genetisk/metabolisk sygdom, 10% infektion og 9% idiopatisk sygdom) og Alagilles syndrom hos 6% [3]. De to hyppigste årsager til persisterende neonatal ikterus er således biliær atresi og neonatal hepatitis. Tilstanden kompliceres af, at det kan være umuligt klinisk og med sædvanlige biokemiske undersøgelser at skelne mellem intra- og ekstrahepatisk kolestase [2-4].

Parakliniske, billeddannende undersøgelser er derfor afgørende for at identificere ætiologien. Ultralydundersøgelse af lever og galdeveje er førstevalg til at erkende lever- og galdevejsanatomien visuelt samt evt. at udelukke kongenitte misdannelser såsom galdegangsdilatation eller koledokuscyster. Ultralydundersøgelse er derimod uegnet til at diagnosticere biliær atresi, og selv om man med ultralyd påviser en galdeblære, udelukker det ikke galdegangsatresi. Hvis en ultralydundersøgelse ikke umiddelbart afklarer ætiologien til konjugeret hyperbilirubinæmi, er der indikation for hurtigt at henvise barnet til galdevejsskintigrafi.

Leverbiopsi vil i mange tilfælde kunne bruges differentialdiagnostisk til at skelne mellem ekstrahepatisk og intrahepatisk kolestase, men der forekommer tilfælde, hvor det histologiske fund er inkonklusivt [3-5].

Galdevejsskintigrafi er en relativt noninvasiv undersøgelse, hvor der ved biliær atresi med 100% sandsynlighed ikke findes aktivitet i duodenum (ingen falsk negative). Specificiteten angives forskelligt, men er væsentligt lavere end sensitiviteten

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

(82% (2), 70% (3), 67% (5)). En række forfattere anfører, at specificiteten af mebrofeninskintigrafi kan øges ved at forbehandle patienten i fem dage med phenobarbital [2-4, 6].

Manglende aktivitetsophobning i duodenum efter 24 timer betyder omvendt, at man ikke kan skelne mellem svær parenkymatos sygdom og biliær atresi. Herefter henvises barnet umiddelbart til et nationalt center, hvor videre diagnostik baseres på peroperativ leverbiopsi og kolangiografi.

Praktisk udførelse af galdevejskintigrafi hos neonatale med konjugeret hyperbilirubinæmi

For at få den bedste visuelle erkendelse af galdeblæren skal patienten faste i minimum en time før undersøgelsen, så galdeblæren ikke er kontraheret ved starten af billedoptagelsen. Hvis undersøgelsen trækker ud, kan barnet laves undervejs, dog tidligst en time efter billedoptagelsen er startet. Det er sjældent nødvendigt at bedøve barnet, der lejres på ryggen, støttet af puder og sandsække, evt. svøbt i et tæppe.

Ved undersøgelse for neonatal ikterus med IDA-derivaterne anbefales det fra flere sider at forbehandle barnet med phenobarbital givet peroralt 5 mg pr. kg pr. dag, fordelt på to doser i minimum fem dage. Hvis tiden er knap, kan undersøgelsen foretages uden phenobarbitalforbehandling, men hvis resultatet er positivt, tilrådes det at gentage behandlingen efter relevant forbehandling [3].

Rationalet bag dette er, at phenobarbital inducerer mikrosomale enzymer i leveren, øger ekstraktionen og konjugeringen af bilirubin samt øger ekskretionen til galdevejene [2-7]. Dette øger den diagnostiske sikkerhed (undersøgelsens specificitet) ved sondren mellem intrahepatisk og ekstrahepatisk kolestase, idet der hurtigere vil kunne observeres aktivitet i tarmen ved åbentstående galdetræ. Det skal anføres, at der endnu ikke eksisterer internationale rekommandationer for udførelse af galdevejskintigrafi på neonatale ved mistanke

om biliær atresi vedr. fasteperiodens længde, sedering, phenobarbitalforbehandling og tracerdosis.

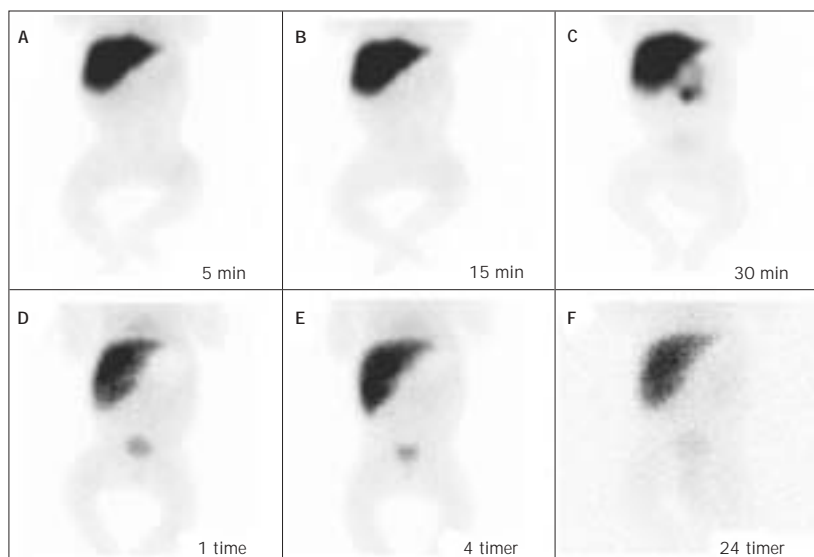
Billedoptagelsen startes samtidig med at der gives intravenøs injektion af tracer med patienten placeret i rygleje under gammakameraet. Dosis af mebrofenin opgives til 2-7 MBq pr. kg med min. 15-20 MBq [6]. Flere forfattere anbefaler samme dosis, 37 MBq til alle, uanset vægt [5, 8]. I løbet af den første time foretages der dynamisk billedoptagelse med 1 frame pr. min. Hvis der herefter ikke ses sikker aktivitet i tarmen, suppleres der med statiske optagelser efter henholdsvis to, fire og 24 timer. Ved manglende aktivitet i duodenum efter 3-4 timer foreslår flere forfattere, at der suppleres med en *single photon emission computed tomography* (SPECT)-optagelse for at detektere selv meget små aktivitetsmængder [3, 4].

Det anbefales at fødestimulere kontraktion af galdeblæren i løbet af undersøgelsen for at opnå et øget flow i galdegangene, således at en evt. galdeblæretømning kan bedømmes.

Strålebelastningen opgives af producenten af sporstoffet (Amersham Health A/S) til at være 0,85 mGy pr. MBq for et spædbarn undersøgt for biliær atresi. Til sammenligning andrager baggrundsstrålingen i Danmark årligt ca. 3 mSv, så ved en undersøgelse får barnet, hvad der ca. svarer til 7-10 års baggrundsstråling.

Billedtolkning

Hos et normalt spædbarn sker ekstraktionen af traceren næsten momentant, og maksimumaktivitet i leveren nås i løbet af 5 minutter. Galdeblæren og det ekstrahepatiske galdetræ erkendes oftest ikke visuelt ved skintigrafi i neonatalperioden. I de tilfælde, hvor galdeblæren ses, sker det i løbet af 15-20 minutter. Aktivitet i duodenum erkendes normalt efter 30-40 minutter (**Figur 2, A-C**). Positiv undersøgelse hos et spædbarn med galdevejsatresi ses uden aktivitet i duodenum 24 timer efter undersøgelsens start (**Figur 2, D-F**).



Figur 2. A-C: Normal skintigrafi hos et 11 dage gammelt barn henvist pga. stigende konjugeret bilirubin og forhøjet γ -glutamyltransferase. Der bemærkes aktivitet i duodenum efter 25-30 minutter. D-F: Positiv (patologisk) skintigrafi hos et fire uger gammelt barn med persisterende ikterus. Der ses kraftig optagelse i leveren, men aktivitetsretention og ingen aktivitet i duodenum efter 24 timer. Der ses aktivitetsudskillelse til urinblæren.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Konklusion

Galdevejskintigrafi er en meget væsentlig undersøgelse i forbindelse med udredningen af prolongeret neonatal ikterus og diagnosticeringen af galdevejsatresi, som er en meget sjælden, men potentielt dødelig tilstand som følge af leverinsufficiens.

For at opnå en vis standardisering i undersøgelsesproceduren og billedtolkningen samt rutine i håndteringen af disse børn må det anbefales, at galdevejskintigrafi af neonatale med persisterende ikterus kun udføres på nogle få nuklearmedicinske afdelinger i Danmark, ideelt set måske på kun to afdelinger. Forbehandling med phenobarbital anbefales, da undersøgelsens specificitet derved øges.

Korrespondance: Jørgen Frøklær, Afdelingen for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N.
E-mail: jf@ki.au.dk

Antaget: 29. juli 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. opsporing af galdevejsatresi. Patientforløbsprogram. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
2. Nadel HR. Hepatobiliary scintigraphy in children. *Semin Nucl Med* 1996;26:25-42.
3. Howman-Giles R, Uren R, Bernard E et al. Hepatobiliary scintigraphy in infancy. *J Nucl Med* 1998;39:311-9.
4. Roca I, Ciofetta G. Hepatobiliary scintigraphy in current pediatric practice. *O J Nucl Med* 1998;42:113-8.
5. Johnson K, Alton HM, Chapman S. Evaluation of mebrofenin hepatoscintigraphy in neonatal-onset jaundice. *Pediatr Radiol* 1998;28:937-41.
6. Balon H., Fink-Bennett DM, Brill DR et al. Procedure guidelines for hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med* 1997;38:1654-7.
7. Lee CH, Wang PW, Lee TT et al. The significance of functioning gallbladder visualization on hepatobiliary scintigraphy in infants with persistent jaundice. *J Nucl Med* 2000;41:1209-13.
8. Ben-Haim S, Seabold JE, Kao SCS et al. Utility of Tc-99m mebrofenin scintigraphy in the assessment of infantile jaundice. *Clin Nucl Med* 1995;20:153-63.

Selvekspanderende metalstents ved palliativ behandling af malign obstruktion i distale del af ventriklen eller duodenum

1. reservelæge Eydfinnur Olsen, overlæge Jørgen Kiil & overlæge Jørgen Bruun Petersen

Viborg Sygehus, Organkirurgisk Afdeling og Billeddiagnostisk Afdeling

Resume

Introduktion: Selvekspanderende stens anvendes til palliativ behandling af patienter med malign obstruktion i antrum og duodenum. Denne artikel er en redegørelse for resultaterne med metoden blandt 29 patienter gennem tre år.

Materiale og metoder: Patienterne havde obstrueret passage gennem antrum, duodenum eller jejunum efter ventrikel resektion a.m. Billroth 2 på grund af cancer i pancreas (15 patienter), galdeveje (tre patienter), ventrikel (ni patienter) eller en metastaserende colon transversum cancer (to patienter). En 9 cm lang 22 mm Wallstent anvendtes til alle patienter. Stenten blev anbragt under kombineret endoskopisk og røntgenologisk kontrol. Otte fik foretaget drænage af galdevejene før eller samtidig med den duodenale stent, hvoraf syv var selvekspanderende galdevejsstents. To fik dræneret galdevejene transhepatisk plus endoskopisk («rendezvous»-teknik) efter den duodenale intubation. En patient fik en stent i såvel galdeveje som colon ud over duodenalstenten.

Resultater: Stenten kunne anbringes i alle tilfælde og fungerede tilfredsstillende hos 23 patienter, der kunne klare sig med oral fødeindtagelse. Der var ingen umiddelbare komplikationer med

proceduren og ingen langtidskomplikationer (stentmigration eller perforation). To patienter fik en supplerende stent efter henholdsvis 27 og 105 dage på grund af overvækst af tumor. Toogtyve patienter kunne udskrives og var hjemme i 40 dage (median 2-270 dage). Den mediane overlevelse var 47 dage (0-274 dage). Syv patienter døde uden at være blevet udskrevet efter 0-16 dage.

Konklusion: En duodenal stent er relativt let at anlægge med få komplikationer. Hovedparten af patienterne kan udskrives uden symptomer på tømningproblemer fra ventriklen. Overlevelsen er kort hos patienter, der behandles palliativt for en symptomgivende malign obstruktion i ventrikel eller duodenum.

Palliativ behandling af malign obstruktion i den distale del af ventriklen, pylorus eller duodenum har traditionelt været en gastrojejunostomi (GEA). Fremskreden sygdom gør imidlertid, at den operationsrelaterede letalitet er høj [1]. Ofte fungerer en GEA dårligt eller slet ikke hos disse svært syge patienter [2] med en lang postoperativ indlæggelse til følge [1, 3].

Selvekspanderende stents (SEMS) gør det muligt at palliere patienter i dårlig almen tilstand, med lav procedurerelateret morbiditet og letalitet og med god effekt på tømningproblemerne [4, 5]. I denne artikel redegøres for forfatterens erfaringer med SEMS ved behandling af malign gastro-duodenal obstruktion hos 29 patienter gennem tre år.