

Skal hjernens autoregulation revurderes?

Erfaring fra måling af hjernens oxygenering under anæstesi – professortilrædelsesforelæsning

Professor Niels H. Secher

Generel anæstesi har et implicit problem. Patienten kan ikke kontaktes, og nogle patienter har et reduceret mentalt niveau efter anæstesi, måske fordi hjernens gennemblødning (CBF) og oxygenering (ScO_2) har været påvirkede. I 1846 blev anæstesi med æter demonstreret i *The Ether Dome* på Massachusetts General Hospital, og den første anæstesi i Danmark fandt allerede sted i 1847 på Almindeligt Hospital [1]. Men det tog 100 år, inden anæstesiologi blev et lægevidenskabeligt speciale og da betinget af, at ventilation skulle sikres under thoraxkirurgiske indgreb. I store dele af verden var Erik Husfeldt initiativtager til denne udvikling med oprettelsen af Anesthesiology Center Copenhagen under World Health Organization (WHO).

Kampen for den frie luftvej fik betydning ikke alene for anæstesi, men også for akutmedicin og intensiv terapi, som blev etableret på Blegdamshospitalet i forbindelse med polioepidemien i 1952 med Bjørn Ibsen som den drivende kraft for de patienter, som H. C. A. Lassens modtog. Maskeventilation, trakeal intubation og larynxmasken sikrer nu, at den arterielle ilt saturation er $> 97\%$, og den slutekspiratoriske kuldioxidtension holdes $\sim 4,5$ kPa under anæstesi og intensiv terapi.

Den væsentligste forudsætning for at bevare hjernens oxygenering under anæstesi er dermed etableret, og nu er komplikationer efter (hjerne)operationer i forbavsende grad afhængige af, om behandling af kredsløbet bevarer ScO_2 [2]. CBF er under indflydelse af den arterielle kuldioxidtension, og sammenhængen mellem CBF og hjernens perfusionstryk er udtrykt ved cerebral autoregulation (Figur 1), som formuleret af Niels A. Lassen [3] bl.a. på baggrund af eksperimentelle undersøgelser, der blev udført af Mogens Fog i 1938. Ud fra dette begreb er CBF konstant inden for et blodtryk fra ca. 60 til 150 mmHg, mens lavere tryk udløser faldende CBF, hvorimod højere tryk øger CBF.

Fra et anæstesiologisk synspunkt er denne model for regulation af CBF en udfordring. For at reducere det operative blodtab kan kirurgi gennemføres under såkaldt hypotensionsanæstesi, og blodtrykket er da markant lavere end det, der angives som den nedre grænse for cerebral autoregulation (Figur 1).

Omvendt kan sympatisk stimulation med f.eks. administration af noradrenalin [4] eller Metaoxedrin øge blodtrykket til højere tryk end angivet som den øvre grænse for cerebral autoregulation, men der etableres da et fald og ikke den forventede stigning i ScO_2 .

Disse observationer af hjernens oxygenering antyder, at den kendte cerebrale autoregulationskurve må suppleres. Selv om der næppe kan opstilles en generel model for regulation af CBF, skal det fremhæves, at også hjertets minutvolumen (CO) og/eller sympatisk nerveaktivitet synes at være af betydning for CBF. En første observation af en diskrepans mellem CBF og hjernens perfusionstryk var, at hjernens perfusion og ScO_2 er lavere i stående end i liggende stilling, selv om blodtrykket på niveau med hjernen er uændret [5, 6]. Niels Lassen ville forklare dette forhold med, at selv inden for det blodtryksinterval, hvor den cerebrale autoregulation er effektiv, er CBF ikke helt konstant. I flere situationer synes der dog at være en konsekvent indflydelse af det centrale blodvolumen (CBV) eller CO på hjernens perfusion, der måske er betinget af, at sympatikustonus øges ved et reduceret CBV og dermed CO. Hjernens kar er forsynet med sympatiske nervefibre, og selv i hvile er der noradrenalin »spill-over« fra hjernen, og stimulation af sympatikus reducerer CBF.

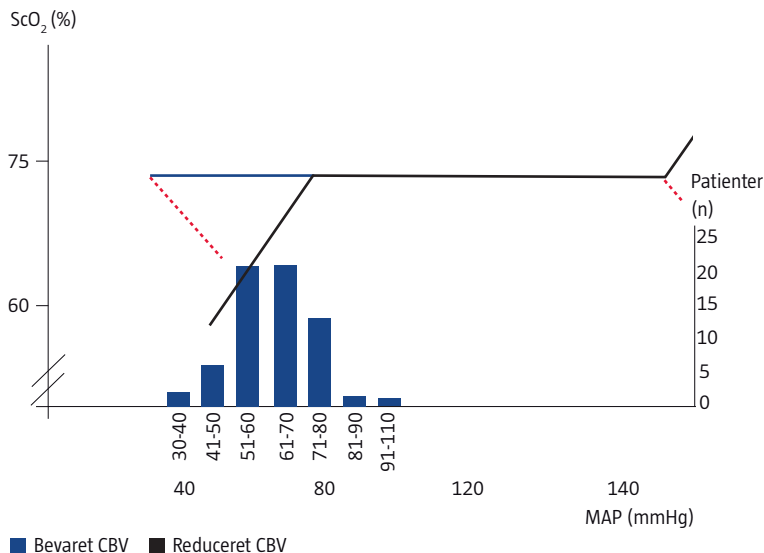
En tilsvarende observation er, at den stigning i hjernens perfusion, der indtræder under fysisk arbejde, er proportional med evnen til at øge CO. Dette gælder både, når evnen til at øge CO manipuleres ved administration af et beta-adrenerg blokeringemiddel (propranolol eller metoprolol) og ved sammenligning af resultater fra patienter med hjereteinsufficiens og raske kontrolpersoner [7]. Vigtigt er det, at denne restriktion i CBF under arbejde med en reduceret stigning i CO er et resultat af sympatisk aktivitet, da den ophæves med stelatumblokade [7]. En tydelig sammenhæng mellem hjernens perfusion og CO ses hos patienter, der er forsynet med Heartmate-apparat. Med den sædvanlige indstilling af den propel, som da driver CO, er der ingen stigning i hjernens perfusion under arbejde. Omvendt øges hjernens perfusion proportionalt med hastigheden, som propellen indstilles til og dermed CO, og stigning i hjernens perfusion bliver da sammenlignelig med den normale for arbejde

STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,
Anæstesiologisk Klinik


FIGUR 1

Relation mellem cerebral oxygenering og arterielt blodtryk. Faldende værdier for et givet blodtryk optræder, hvis hjertets minutvolumen mindskes som følge af reduceret centralt blodvolumen eller pga. administration af f.eks. Metaoxedrin. Også vist typiske blodtryk under anæstesi.



Søjler = Antal patienter. Kurver = ScO₂. Stiplede kurver = Administration af Metaoxedrin.
ScO₂: cerebral oxygenering; CBV: centralt blodvolumen; MAP: mean arterial pressure.

(18% versus 25%). Når CBF stiger under fysisk arbejde, selv om den sympatiske aktivitet øges, skyldes det formentlig »sympatolyse«, der er betinget af intens hjerneaktivitet, som det er kendt fra balancen mellem sympatisk aktivitet og muskelmetabolisme for karrene til de arbejdende muskler.

Af større relevans for anæstesi er hypovolæmisk shock som udløst ved blødning eller eksperimentelt på et vippebord eller ved at applicere undertryk på underkroppen. Med reduceret CBV og dermed CO falder CBF og ScO₂ ved et middelblodtryk, der er så højt som 80 mmHg [5, 6]. Omvendt indebærer anæstesiologisk praksis hyppigt, at blodtrykket er på et niveau, der svarer til eller er lavere end den angivne nedre grænse for cerebral autoregulation, uden at ScO₂ bliver påvirket (Figur 1). Selv om ScO₂ ikke falder, når blodtrykket bliver lavt, kan det være indikeret at øge blodtrykket f.eks.: ved administration af Metaoxedrin eller noradrenalin. I den situation reduceres ScO₂, måske fordi CO falder, da ephedrin ikke har samme negative indflydelse på ScO₂ og CO under en tilsvarende stigning i blodtrykket. Variationen i den nedre grænse for cerebral autoregulation er så betydelig, at den kan række fra tilsyneladende ikke at være eksisterende til at være tæt på det normale blodtryk, afhængigt af om CBV og CO er bevaret, og der kan også demonstreres en »omvendt« autoregula-

tionskurve med faldende ScO₂ under udvikling af stigende blodtryk.

NORMOVOLÆMI

Dermed er det afgørende at vedligeholde CBV og CO, hvilket har været begrænset af, at der ikke er etableret nogen definition af normovolæmi. De hyppigst målte kredsløbsvariabler er hjerterefrekvens og blodtryk, og deres reaktion på et reduceret CBV er kendt med en moderat stigning i hjerterefrekvensen ved et fald i CBV og et eventuelt drastisk fald i hjerterefrekvens og blodtryk, når CBV er reduceret med ca. 30% [8].

For definition af normovolæmi er det af interesse, at CO ikke afhænger af CBV i liggende stilling, hvilket kan udtrykkes ved, at hjertet da opererer på den øverste flade del af »Starling-kurven«. Normovolæmi kan derfor defineres som det CBV, der ikke begrænser CO hos den liggende person [9]. Derfor administreres væske indtil et maksimalt slagvolumen, CO eller venøs saturation er etableret ved såkaldt *individualised goal directed fluid therapy* for at sikre, at patienten er »normovolæm« i hele det perioperative forløb. Denne strategi for væskebehandling er den eneste, der konsekvent reducerer hyppigheden af postoperative komplikationer [10], og den kan gennemføres med noninvasivt udstyr baseret på registrering af slagvolumen, CO eller musklernes oxygenering. Denne volumenstrategi tager hensyn til individuelle variationer i CO, mens en strategi, der tilstræber at opnå et givet CO eller kardielt indeks, ikke reducerer postoperative komplikationer. Det skyldes, at der er store interindividuelle forskelle i CO, og disse forskelle er koblet til genetisk betinget variation i Arg16Gly β₂-adrenerg-receptoren. Desuden betyder den vasodilatation, som ofte er forbundet med sygdom og anæstesi, at patienterne kan have et hyperdynamisk kredsløb med en venøs saturation på f.eks. 85% snarere end den gen-



FAKTABOKS

Normovolæmi: Det centrale blodvolumen, der ikke begrænser hjertets minutvolumen hos den liggende patient.

Centralt blodvolumen: Det blod, der er til rådighed for hjertets fyldning.

Individualized goal directed fluid therapy: Administration af væske, indtil hjertets minutvolumen eller den venøse saturation når en maksimal værdi.

Hjernens oxygenering: Ilttensionen i hjernens mitokondrier eller saturationen i dens kapillærer.

nemsnitlige hvileværdi på 75%, og det ses ofte, at den maksimale venøse saturation er $\geq 90\%$, som det er tilfældet hos normale personer under opvarmning af kroppen.

MONITORERING AF HJERNENS OXYGENERING

Det må også erkendes, at hos nogle patienter er der et fald i ScO_2 ved et blodtryk, som kan være så højt som 90 mmHg, selv om CBV og CO er bevarede. En forklaring er, at sklerose i de arterier, der forsyner hjernen, medfører, at CBF bliver trykafhængig, og perioperativ hypotension kan måske forklare, at postoperativ apopleksi optræder med en hyppighed på op mod 1%. Yderligere har nogle patienter med sukkersyge og leversygdom ikke effektiv cerebral autoregulation, ligesom inhalationsanæstetika påvirker autoregulationen, og hjernens perfusion bliver påvirkelig både af et fald og en stigning i blodtrykket. Det kan derfor ikke vides, om CBF og ScO_2 er bevaret, uden at der foretages en måling, og ScO_2 monitoreres enkelt med den teknologi, der benyttes til pulsoximetri – dvs. med nær infrarød spektroskopi. Sammenfattende er det sandsynligt, at et stabilt niveau for ScO_2 er den parameter, som kredsløbsmonitorering skal rettes mod for at sikre et glat postoperativt forløb, og et bevaret CBV

og dermed CO er væsentlige forudsætninger for at opnå dette mål.

KORRESPONDANCE: Niels H. Secher, Anæstesiologisk Klinik, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: nhsecher@rh.dk

ANTAGET: 29. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: De nævnte undersøgelser har været støttet af Aase og Ejnar Danielsen's Fond.

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professortiltrædelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark.

LITTERATUR

1. Secher O. Fra Boston til Amaliegade. Anæstesiens vej til Danmark. Medicinhistorisk Årbog 1981. København: Systime 1981: 25–56.
2. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;104:51–8.
3. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959;39:183–238.
4. Brassard P, Seifert T, Secher NH. Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of noradrenaline in healthy subjects? *Br J Anaesth* 2009;102:800–5.
5. Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:541–60.
6. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karamaker JM et al. Syncope, cerebral perfusion and oxygenation. *J Appl Physiol* 2003;94:833–48.
7. Ide K, Secher NH. Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Prog Neurobiol* 2000;61:397–414.
8. Secher NH, Jacobsen J, Friedman DB et al. Bradycardia during reversible hypovolaemic shock: associated neural reflex mechanisms and clinical implications. *Clin Exp Pharm Physiol* 1992;19:733–43.
9. Secher NH, Van Lieshout JJ. Normovolaemia defined by central blood volume and venous oxygen saturation. *Clin Exp Pharm Physiol* 2005;32:901–10.
10. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH et al. Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;511:331–40.

Trichinosis efter indtagelse af kød importeret fra Polen

Reservelæge Caspar da Cunha-Bang & overlæge Suzanne Lunding

Den parasitære infektion trichinosis erhverves ved at indtage kød, der ikke er tilstrækkeligt varmebehandlet, og som er inficeret med larver af *Trichinella species*.

Sygdommen ses sjældent i Danmark, men udbrud er observeret i flere EU-lande inden for det seneste årti.

SYGEHISTORIE

En 59-årig kvinde, der var kendt med reumatoid arthritis blev henvist til Infektionsmedicinsk Ambulatorium på Helsingør Hospital efter fund af *Trichinella*-antistof. Kvinden havde halvanden måned forinden indtaget polsk tepølse, der var medbragt til Danmark af polske besøgende. En af polakkerne blev efter hjemkomst til Polen svært syg og fik påvist trichinosis. Tilfældet var en del af et større udbrud i det nordvestlige Polen, hvor alle registrerede tilfælde kunne spores tilbage til en bestemt fabrik [1]. Patienten

havde i hele tidsrummet været asymptomatisk. Parakliniske undersøgelser viste marginalt forhøjet laktatdehydrogenase (LDH) (225 E/l) og let forhøjet antal eosinofilytter ($0,7 \times 10^9/l$). Der fandtes normalt totalplasma immunoglobulin E (IgE) (60 kiu/l), normal hæmatologi, lever- og nyretal samt normalt elektrokardiogram.

Det blev konkluderet, at hun havde asymptomatisk infektion med *Trichinella*, og der fandtes ingen indikation for behandling.

DISKUSSION

Når rått eller utilstrækkeligt tilberedt kød, der indeholder *Trichinella species*-larver indtages, frigøres organismen i ventriken og passerer til duodenum, hvor parringen foregår.

Efter modningen penetrerer larverne til blodbanen og cirkulerer til den tværstribede muskulatur.

KASUISTIK

Helsingør Hospital,
Infektionsmedicinsk
Afdeling