

Cerebral monitorering af neurointensive patienter

Axel Forsse¹, Anders Hedegaard Clausen², Troels Halfeld Nielsen³, Carl-Henrik Nordström¹ & Frantz Rom Poulsen¹

STATUSARTIKEL

1) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
 2) Anæstesiologisk og Intensiv Afdeling, Odense Universitetshospital
 3) Department of Neurosurgery, Stanford University School of Medicine

Ugeskr Læger
 2018;180:V01180025

I december 1953 åbnede verdens første intensivmedicinske afdeling på Kommunehospitalet i København [1]. Det skete efter en svær polioepidemi, hvor mange indbyggere døde pga. lammelser af åndedrætsmuskulaturen. Senere epidemier kunne heldigvis dæmpes ved hjælp af børnevaccinationerne, men udviklingen af det intensivmedicinske subspecialt fortsatte.

De første skridt mod specifik neurointensiv behandling blev taget allerede i 1930'erne på Johns Hopkins Hospital i USA af en af neurokirurgiens pionerer *Walter Dandy* [2]. I 1980'erne udvikledes neurointensiv behandling som et selvstændigt subspecialt drevet af udviklingen af nye monitoreringsmetoder [3]. I denne artikel beskrives disse centrale monitoreringsmetoder og den fysiologiske grundviden, de er baseret på.

I dag findes der 43 neurointensive behandlingspladser i Danmark fordelt på landets fire neurokirurgiske centre i København, Aarhus, Odense og Aalborg (oktober 2017). I et tværfagligt samarbejde mellem neuroanæstesiologer, neurokirurger/neurologer, fysioterapeuter, ergoterapeuter, neuropsykologer og intensivsygeplejersker behandler man her kritisk syge patienter med hovedtraume, hjerneblødning og neuroinfektion samt mere sjældne diagnoser.

NEUROINVASIV MONITORERING

Centralt i håndteringen af neurointensive patienter er at forebygge, diagnosticere og behandle sekundære hjerneskader. Den primære skade defineres her som den sygdomsudløsende hændelse, for eksempel en svær hjernekontusion, som pådrages ved et trafikuheld og kun er tilgængelig for forebyggende indsatser. De sekundære skader udgøres af efterfølgende hæmodyna-

miske forstyrrelser, blødninger, inflammation, ødem samt metaboliske og infektiøse komplikationer.

De vigtigste sekundære komplikationer kan hos ikke-sederede patienter detekteres ved traditionel monitorering af vågenhedsgrad (Glasgow komascore), fokalneurologiske udfald og vitale parametre. Erkendelse af neurospecifikke komplikationer hos bevidstløse eller sederede patienter kræver invasiv monitorering og en overordnet forståelse for centralnervøse patologiske mekanismer [4]. Denne monitorering tilbydes på de fire hospitaler i Danmark, hvor der er adgang til neurokirurgisk ekspertise. De seneste 40 år er en lang række forskellige neuromonitoreringsmetoder blevet udviklet. Nogle af dem har haft afgørende indflydelse på klinisk praksis [5].

INTRAKRANIALT TRYK

Den på verdensplan mest udbredte neurointensive monitoreringsmetode ved både hovedtraumer og spontane intrakraniale blødninger er kontinuerlig måling af det intrakraniale tryk (ICP) [6]. Selvom ikkeinvasive metoder til indirekte ICP-registrering, såsom Doppler-pulsatilitetsindeks, måling af opticusnerveskedebredde og kvantitativt elektroencefalogram er under udvikling, kan ICP stadig kun måles pålideligt via en intrakranial adgang – anlæggelse af en trykmålingselektrode eller et intraventrikulært kateter [4]. Registreringen giver en pulsølge, som kan analyseres på middeltrykniveau og bølgeform. Den optimale fortolkning af målingerne er et aktuelt forskningsfelt [7, 8].

Ud fra ICP-værdien og middelarterielt blodtryk (MAP) kan det cerebrale perfusionstryk (CPP) beregnes ($CPP = MAP - ICP$) og bruges som behandlingsmål. På trods af en veldokumenteret sammenhæng mellem forhøjet ICP og mortalitet har det vist sig at være vanskeligt at bevise effekten af ICP-styret behandling på det kliniske *outcome* i randomiserede studier. I dag går tendensen mod individualiserede ICP-mål og udvikling af den multimodale monitorering [9]. Patienter med infratentorielle og medullære læsioner kan ikke monitoreres tilfredsstillende med traditionel teknik og følges indtil videre bedst med klinisk undersøgelse og billeddiagnostik [10].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Neurointensiv behandling er en tværfaglig disciplin, der bygger på viden om neurospecifikke patofysiologiske mekanismer og invasiv cerebral monitorering.
- ▶ Multimodal monitorering af cerebral metabolisme giver nye muligheder for at differentiere patologiske mekanismer og skræddersy behandling, men udfordrer på kompleksitet.
- ▶ Der er behov for udvikling af den eksperimentelle grundforskning såvel som kliniske studier på multicenserniveau.

CEREBRAL BLODGENNEMSTRØMNING

Under normale fysiologiske forhold sørger den cerebrale autoregulering for, at tilstrækkelig blodgennemstrømning til hjernen opretholdes, hvis CPP holdes inden for bestemte grænser (50-150 mmHg) [11]. Gennem en række endogene mekanismer reguleres den prækapillære kardiameter for at bibeholde et konstant intrakapillært tryk. Disse mekanismer inkluderer partielt kuldioxidtryk, systemisk blodtryk og metabolisk rate [12], som udgør klinisk vigtige faktorer og er påvirkelige gennem ventilationsgrad, inotropika og sedativa [13]. Ved cerebral skade kan denne autoregulering ødelægges, og kravet til nøjagtig blodtryksregulering og monitoreringsstyret behandling stiger markant.

Man har udviklet et instrument til kontinuerlig og direkte måling af CBF med fokal termodiffusionsteknik i hvid substans [14], men anvendelsen heraf er ikke udbredt. Derudover findes der flere billeddiagnostiske metoder som positronemissionstomografi, MR-skanning og XeCT, som kan give udmærkede øjebliksbilleder og bruges i forskningsøjemed [15]. Transkraniell ultralydskanning med Doppler kan bruges *bedside* til at vurdere blodgennemstrømningshastigheder i større intracerebrale kar og give indirekte mål til brug ved erkendelse af vasospasmer eller hyperæmi [16]. Undersøgelsen bør ikke stå alene, men kan understøtte en klinisk beslutningsproces. CBF og ICP er intimt forbundne og for hver intervention, som øger CBF, må der tages højde for en eventuel stigning af ICP.

CEREBRAL ILTMÆTNING

Fokus på tilstrækkelig kontinuerlig tilførsel af ilt til hjerneparenkymet ligger implicit i alle lægers fysiologiske grundviden, og store bestræbelser er tilsvarende lagt på kvantitativ måling heraf. Der findes flere metoder til kontinuerlig analyse af hjernens iltning: 1) jugulær venøs oxymetri, som i dag sjældent bruges på landets neurointensive afsnit, 2) *near-infrared spectroscopy*, en ikkeinvasiv metode, som er beslægtet med det velkendte pulsoximeter og mest anvendes i ikke-traumatiske og ikke-hæmorrhagiske tilfælde, og 3) intraparenkymatøs cerebral iltmåling med mikrokateter, separat eller indbygget i tidligere omtalte ICP-målere (**Figur 1**). Sidstnævnte benævnes *partial brain tissue oxygenation* (PbtO₂) og er blevet den mest udbredte målemetode i praktisk brug hos patienter med hovedtraumer og intrakranielle blødninger. PbtO₂ beskrives bedst som produktet af cerebral blodgennemstrømning og arteriovenøs ilttensionsdifference ($CBF \times AVTO_2$ – Ficks princip) og er således i højere grad relateret til »udbud« end »efterspørgsel« (hjernens metaboliske aktivitet) [17]. Der findes en vis evidens for både sammenhængen mellem neurologisk *outcome*/død og lave PbtO₂-værdier og effektiviteten af at behandle efter PbtO₂-referenceværdier hos den neurointensive patientpopulation [18].

FIGUR 1

Patient med svær aneurysmal subaraknoidalblødning med multimodal monitorering. Indsat billede: Lateralt hjerneventrikeldræn for monitorering og behandling samt kombineret måling af det intrakranielle tryk, *partial brain tissue oxygenation* og cerebral temperatur samt mikrodialyse i højre frontallap.



INTRACEREBRAL MIKRODIALYSE – KONTINUERLIG MONITORERING AF HJERNENS ENERGI-METABOLITTER

Hjernens energiforbrug er meget stort i forhold til dens størrelse. Ca. 20% af kroppens energiforbrug foregår cerebralt, primært med opretholdelse af Na⁺/K⁺-gradienten, som muliggør neuroelektrisk aktivitet. Glukose er under normale forhold hjernens foretrukne og nødvendige energisubstrat [15]. Glukose omdannes via den biologisk universale enzymdrevne glykolyse til pyruvat og laktat i cytoplasma. Pyruvat omdannes til acetyl-CoA, som inde i cellens mitokondrier, via Krebs' cyklus, producerer den reducerede form af nikotinamid-adenin-dinukleotid (NADH). I mitokondriens indre membran kan NADH siden bruges som substrat i elektrontransportkæden, hvorved størstedelen af adenosintrifosfat syntetiseres. CO₂ og vand er de primære biprodukter af denne proces [19].

Intracerebral mikrodialyse er i dag den eneste systematisk brugte metode til kontinuerlig analyse af hjernens metabolisme hos neurointensive patienter. Ved hjælp af en balanceret væskeinfusion forbi en semipermeabel membran placeret i hjerneparenkymet måles interstitielle koncentrationer af basale metabolitter, transmittersubstanser, cellekonstituentter og farmaceutiske molekyler alt efter membranporestørrelse og analysemetode (**Figur 2**).

Teknikken, som er påvist at kunne bruges til forudsigelse af forsinket neurologisk forværring og i en vis

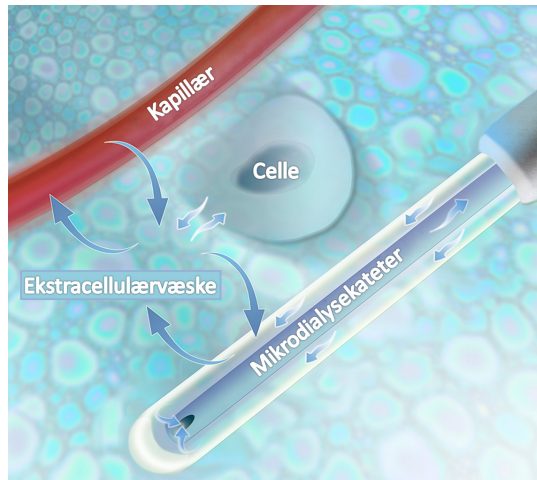
grad til forudsigtelse af morbiditet og mortalitet, anses for at være god klinisk praksis i Danmark og internationalt som tillæg til ICP- og ilttensionsmonitorering, oftest hos patienter med hovedtraume eller spontan intrakranial blødning, men den er også protokolleret ved

neuroinfektion og efter neuroonkologiske indgreb [20-23].

Mikrodialyse giver punktmålinger fra hjerneparenkymet over tid, typisk hver time. Fra disse værdier beregnes tendenserne i glukose-, pyruvat- og laktatkoncentrationer. Sammen med ICP og ilttension giver dette mulighed for tidligere manglende differentialdiagnostik imellem iskæmi, hyper-/hypoglykæmi og mitokondriel dysfunktion [24-26]. Som illustreret i **Figur 3** kan analyse af ratioen mellem laktat og pyruvat i kombination med deres respektive koncentrationer understøtte behandlingsbeslutninger. Ved iskæmi kan billeddiagnostiske undersøgelser være indicerende for at udelukke vasospasmer, og tiltag kan rettes mod at optimere CBF. Ved hypo- eller hyperglykæmi kontrolleres og justeres systemiske forhold. Mitokondriel dysfunktion karakteriseres ved nedsat energimetabolisme trods tilstrækkelig tilførsel af substrater og er en vigtig patologisk mekanisme ved både vaskulære og traumatiske skader [24, 27]. Dysfunktionen drives af ændringer i mitokondriemembranens permeabilitet og efterfølgende calciumfluks. Der er endnu ingen godkendte behandlinger mod cerebral mitokondriel dysfunktion, men med et øget fokus på intermediære energimetabolitter og neu-

FIGUR 2

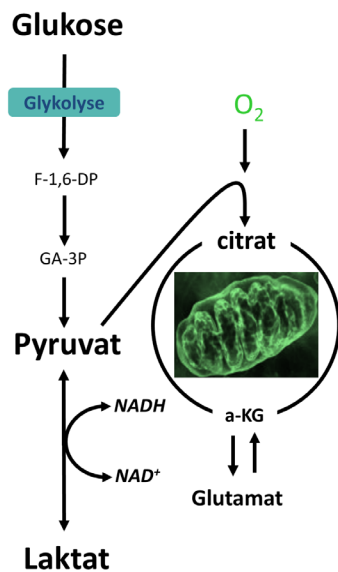
Mikrodialyseteknikken, som bruges i mange typer af humant væv, bygger på opsamling af substanser i extracellulærrummet gennem en semipermeabel membran. Teknikken er oprindelig inspireret af blodkapillærens egenskaber. (Med tilladelse af M Dialysis AB).



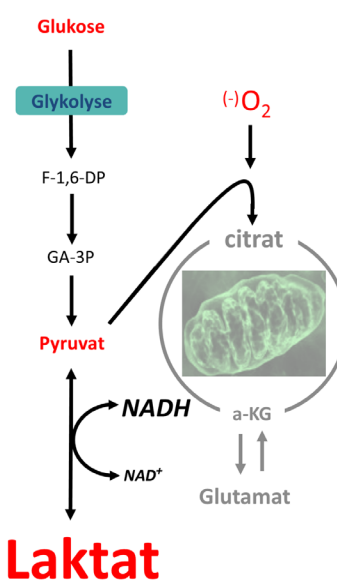
FIGUR 3

Skematisk beskrivelse af redoxmetabolismen under normale forhold, iskæmi/substratmangel samt mitokondriel dysfunktion. Baggrunden for diagnostiske overvejelser under mikrodialysemonitorering af neurointensive patienter ligger i ligevægtsforholdet mellem de intermediære metabolitter laktat (L) og pyruvat (P). Under iskæmi ses høj L/P-ratio grundet højt laktatniveau og lavt pyruvatniveau, imens en høj L/P-ratio ved højt laktatniveau og samtidig normalt eller forhøjet pyruvatniveau tyder på mitokondriel dysfunktion. Parenkymatøs iltmåling kan styrke diagnostikken. L/P-ratioen relaterer til cytoplasmatiske redoxstatus gennem den såkaldte laktatdehydrogenase (LDH)-ligevægt.

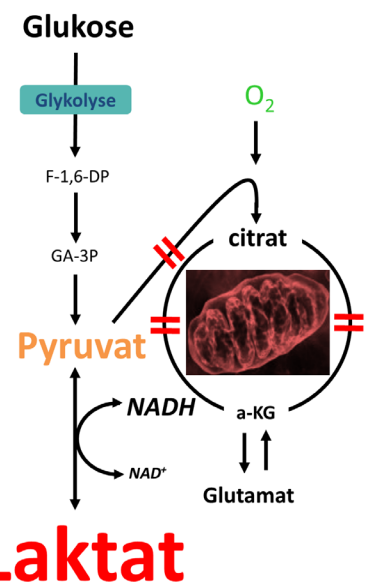
Normal



Iskæmi



Mitokondriel dysfunktion



$$\text{Cytoplasmatiske redoxstatus (L/P-ratio): } \frac{[\text{laktat}]}{[\text{pyruvat}]} \times K_{\text{LDH}} = \frac{[\text{NADH}][\text{H}^+]}{[\text{NAD}^+]}$$

a-KG = alfa-ketoglutarat; F-1,6-DP = fruktose-1,6-difosfat; GA-3P = glyceraldehyd-3-fosfat; NAD = nikotinamidadenindinukleotid.

rometabol differentialdiagnostik forventes der nye vigtige fremskridt på dette område i en nær fremtid [28]. En komplicerende begrænsning af mikrodialyseteknikken er, at måleværdierne kun viser forholdene i de få mm³ hjernevæv, hvor proben er placeret. Cerebrale læsioner kan være fokale eller diffuse, og en regional organpåvirkning kan være mindre væsentlig for prognosen. Udvikling af globale måleteknikker kan formentlig muliggøre bedre diagnostik og dermed bedre behandling.

KONKLUSION OG FREMTIDSUDSIGTER

Cerebral monitoreringsteknologi udvikles løbende, og felter som ikkeinvasiv monitorering, automatiseret fortolkning og målrettet mitokondriel diagnostik er endnu i sin vorden. For at maksimere udbyttet af vores monitorering kræves der yderligere viden og fortsat forskningsudvikling inden for hjernens metabolisme. Med nye monitoreringsinstrumenter og komplekse synteser mellem modaliteter får man forbedrede resultater, men også nye udfordringer. Fokus på differentialdiagnostik inklusive monitorering af cerebral metabolisme kan drive udviklingen af neuroprotektiv behandling fremad. Farmakologiske interventioner rettet mod forskellige mekanismer i dysfunktionel cerebral metabolisme inklusive oxidativ stress, mitokondriepermeabilitet og substratmangel har vist lovende resultater. De mest imponerende resultater kommer fra eksperimentelle modeller, men i mindre grad ses der nu også relevant terapeutisk effekt i kliniske studier [28, 29]. Fortsat eksperimentel forskning med fokus på translative aspekter er ligesom kliniske studier nødvendige.

SUMMARY

Axel Forsse, Anders Hedegaard Clausen, Troels Halfeld Nielsen, Carl-Henrik Nordström & Frantz Rom Poulsen:

Cerebral monitoring of neurocritical patients
Ugeskr Læger 2018;180:V01180025

The neurointensive care field emerged as a separate medical speciality in the 1980s, driven by the development of new monitoring tools. The most important goal of neurointensive care is avoiding secondary brain injuries or detecting them in time to implement effective treatment. Understanding cerebral metabolism is key in the care of neurocritical patients, and continuous monitoring through intracerebral microdialysis allows for differentiation of different pathological mechanisms, in turn catalysing development of novel treatments.

KORRESPONDANCE: Axel Forsse. E-mail: jon.axel.forsse@rsyd.dk

ANTAGET: 22. marts 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. juli 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1190-5.
- Wijdicks EFM, Worden WR, Miers AG et al. The early days of the neurosciences intensive care unit. *Mayo Clin Proc* 2011;86:903-6.
- Nordström C-H, Nielsen TH, Jacobsen A. Techniques and strategies in neurocritical care originating from southern Scandinavia. *J Rehabil Med* 2013;45:710-7.
- Chesnut R, Videtta W, Vespa P et al. Intracranial pressure monitoring: fundamental considerations and rationale for monitoring. *Neurocrit Care* 2014;21(suppl 2):S64-S84.
- Becker DP, Miller JD, Ward JD et al. The outcome from severe head injury with early diagnosis and intensive management. *J Neurosurg* 1977;47:491-502.
- Stocchetti N, Maas AIR. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:2121-30.
- Güiza F, Depreitere B, Piper I et al. Novel methods to predict increased intracranial pressure during intensive care and long-term neurologic outcome after traumatic brain injury: development and validation in a multicenter dataset. *Crit Care Med* 2013;41:554-64.
- Nucci CG, de Bonis P, Mangiola A et al. Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:581-8.
- Le Roux P. Intracranial pressure monitoring and management. CRC Press/Taylor and Francis Group, 2016.
- Moise E, Ros M, Marhar F et al. Characterisation of supra- and infratentorial ICP profiles. *Acta Neurochir Suppl* 2016;122:37-40.
- Armstead WM. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016;34:465-77.
- Yang S-H, Liu R. Cerebral autoregulation. I: Caplan LR, Biller J, Leary MC et al, red. *Primer on cerebrovascular diseases*. Second ed. Academic Press, 2017:57-60.
- Koerner IP, Brambrink AM. Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:481-6.
- Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT et al. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics* 2016;3:1-31.
- Nordström C-H, Koskinen L-O, Olivecrona M. Aspects on the physiological and biochemical foundations of neurocritical care. *Front Neurol* 2017;8:274.
- Rigamonti A, Ackery A, Baker AJ. Transcranial Doppler monitoring in subarachnoid hemorrhage: a critical tool in critical care. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2008;55:112-23.
- Rosenthal G, Hemphill JC, Sorani M et al. Brain tissue oxygen tension is more indicative of oxygen diffusion than oxygen delivery and metabolism in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2008;36:1917-24.
- Le Roux PD, Oddo M. Parenchymal brain oxygen monitoring in the neurocritical care unit. *Neurosurg Clin N Am* 2013;24:427-39.
- Siesjö BK. Brain energy metabolism. Wiley, 1978.
- Poulsen FR, Schulz M, Jacobsen A et al. Bedside evaluation of cerebral energy metabolism in severe community-acquired bacterial meningitis. *Neurocrit Care* 2015;22:221-8.
- Skjøth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR et al. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;100:8-15.
- Rostami E, Engquist H, Howells T et al. Early low cerebral blood flow and high cerebral lactate: prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2017;2:1-9.
- Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A et al. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med* 2015;41:1517-28.
- Jacobsen A, Nielsen TH, Nilsson O et al. Bedside diagnosis of mitochondrial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 2014;130:156-63.
- Nielsen TH, Schalén W, Ståhl N et al. Bedside diagnosis of mitochondrial dysfunction after malignant middle cerebral artery infarction. *Neurocrit Care* 2014;21:35-42.
- Theilin EP, Carpenter KLH, Hutchinson PJ et al. Microdialysis monitoring in clinical traumatic brain injury and its role in neuroprotective drug development. *AAPS J* 2017;19:367-76.
- Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC et al. Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? *J Neurosci Res* 2005;79:231-9.
- Yonutas HM, Vekaria HJ, Sullivan PG. Mitochondrial specific therapeutic targets following brain injury. *Brain Res* 2016;1640:77-93.
- Nighoghossian N, Berthezène Y, Mechtouff L et al. Cyclosporine in acute ischemic stroke. *Neurology* 2015;84:2216-23.