

Cerebrala skador av hypotensionsnarkos?

Anestesiteknik och narkosmedel måste väljas med omsorg

En rad olika faktorer påverkar uppkomsten och förloppet av cerebral påverkan i samband med narkos, bl a patientens ålder, preoperativa tillstånd och samtidig förekomst av olika riskfaktorer, liksom operationstyp och ingreppets duration.

Valet av anestesiteknik och narkosmedel är dock särskilt viktigt, då hypotensionsnarkos kan ha en negativ effekt på det cerebrala flödet och metabolismen.

Postoperativt övergående cerebral dysfunktion, särskilt hos äldre patienter, är ett välkänt fenomen för anestesiloger och kirurger [1]. Symtomen kan variera alltifrån kortvarig postoperativ desorientering till fulminant psykos. Även bestående rubbningar, främst av kognitiva funktioner och perifer neurologi, har beskrivits. I allmänhet har dock tillstånden betraktats som godartade, och med få undantag kan man förvänta sig en total restitution.

En rad olika faktorer påverkar uppkomsten och förloppet av cerebral påverkan i samband med narkos, t ex patientens ålder och preoperativa tillstånd, samtidig förekomst av olika riskfaktorer, operationstyp och ingreppets duration, anestesiteknik och val av narkosmedel.

Hypotensionsnarkos i 50 år

Hypotensionsnarkos, dvs en narkos med samtidig kontrollerad sänkning av medelartärtrycket (MAP), beskrevs redan på 1940-talet av Gardner [2], och har sedan dess varit etablerad i klinisk praxis. Syftet är att minska blödningsbenägenheten och att ge ett bättre operationsfält, t ex vid neurokirurgiska ingrepp, kirurgi i mellanörat, prostektomi och höftoperationer.

Författare

GÖRAN FRITZH

docent, överläkare, medicinska kliniken, Mälarsjukhuset, Eskilstuna.

Vid hypotensionsnarkos är hjärnan det organ som är känsligast för ett nedsatt perfusionsstryck med åtföljande hypoxi sekundärt till ett lågt systemblodtryck. När medelartärblodtrycket underskrider den nedre gränsen för hjärnans autoregulation sjunker det cerebrala flödet (CBF) linjärt med MAP. I litteraturen anges denna nedre gräns med varierande värden, MAP 50–80 mm Hg hos normotensiva individer [3, 4]. Narkosgaser, som t ex isofluran, kan dock påverka autoregulationen i ett dosberoende förhållande.

Som en konsekvens därav minskar CBF även när MAP reduceras inom normala gränser. Perfusionsstrycket bibehålls däremot, och det anges att detta ger en cerebral protektion [5]. Vid perifert blodtrycksfall till följd av t ex blödning fås å andra sidan en generell vasokonstriktion med försämrad CBF som följd.

Hypotensionsnarkos har beskrivits som en i allmänhet säker narkosform hos normotensiva individer. Dock har såväl fokala symtom som stora cerebrala katastrofer rapporterats i samband med hypotensionsnarkos [6]. Från experimentella studier vet man att en reduktion med ungefär 50 procent av det cerebrala flödet leder till förändringar i den cerebrala metabolismen som är i nivå med ischemiskt framkallad hypoxi [7].

Förutom neurologiska symtom kan hypotensionsnarkos även ge påverkan på de intellektuella funktionerna, en påverkan som kan registreras med olika typer av psykologiska testbatterier. Redan 1962 beskrevs nedsatt mental funktion efter hypotensionsnarkos med triklorytylen, petidin och trimetafan, och skadorna var i vissa fall bestående vid undersökning efter ett år [8]. Självfallet är också subtila skador i den intellektuella funktionen i grunden oacceptabla efter alla former av narkos.

Tecken på cerebral påverkan efter narkos kan alltså registreras på olika sätt. Grova defekter påvisas naturligtvis med ett vanligt kliniskt neurologiskt status. Subtila förändringar i de intellektuella funktionerna kräver däremot ett omfattande psykometriskt testbatteri.

Olika biokemiska markörer i cerebrospinalvätskan (CSF) har också visat sig mycket användbara för att påvisa även minimala störningar i hjärncellerernas energiomsättning.

Biokemisk markör för hjärnskada

En sådan biokemisk markör är enzymet adenylatkinas (AK), som katalyserar en dismutationsreaktion mellan $2\text{ADP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$. Enzymets huvuduppgift är alltså att säkra cellens bildning av ATP även i extremlägen.

Vad som gör enzymet speciellt lämpat som markör för intracellulär energibrist är emellertid dess molekylära egenskaper. Det har en låg molekylvikt, endast 22 kilo Dalton (kDa), ett högt s k omsättningstal, och det är intracellulärt. En nedgång i cellens energiladdning, »energy charge» (EC), leder till en ökad membranpermeabilitet, och i konsekvens därmed läcker AK ut i det omgivande extracellulära mediet, som står i jämvikt med CSF, där det lätt kan påvisas.

Analys av AK-aktivitet i CSF, som normalt innehåller låga nivåer av AK-aktivitet, har visat sig vara en mycket känslig metod för att påvisa olika tillstånd med nedsatt EC i hjärnans celler, t ex vid transitoriska ischemiska attacker (TIA), ischemiskt slaganfall, hypoglykemi och manodepressiv psykos [9–12]. Analysmetoden är väl dokumenterad och standardiserad [13].

Tidigare studier har visat en stegring av AK-aktivitet i CSF hos patienter som genomgått hjärtoperation med hjälp av extrakorporeal cirkulation. Denna AK-stegring var väl korrelerad till förändringar i den intellektuella funktionen mätt med ett speciellt index [14]. Några makroskopiska patologiska förändringar i hjärnan kunde däremot ej påvisas med skalldatortomografi.

I dessa fall kan den cerebrala påverkan tänkas uppstå, förutom genom hypoxi också som en följd av multifokal mikroembolisering från den extrakorporeala cirkulationen.

Oavsett genes visade sig alltså bestämning av AK-aktiviteten i CSF, ensam eller i kombination med olika psykometrisk test, kunna påvisa även en

cerebral påverkan av subtilt slag vid denna typ av kirurgiska ingrepp. Hittills har dylika undersökningar varit sällsynta.

Nya studier, nya fynd

En nyligen redovisad avhandling av Mats Enlund vid anestesikliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, har emellertid belyst risken för cerebral påverkan vid narkos, speciellt vid hypotensionsnarkos. Därvid har AK-aktiviteten i CSF använts som markör för cerebral skada; även psykometriska test har utnyttjats [15].

I ett inledande arbete undersöktes patienter som genomgick operation med korrigerande av dentofaciala deformiteter i hypotensionsnarkos [16]. Medelartärtrycket vid operationen sänktes till 50–65 mm Hg med hjälp av isofluran. AK-aktiviteten i CSF bestämdes före och ca 20 timmar efter operationen. En kraftig stegring av AK-aktivitet kunde noteras postoperativt; ökningen var ca 400 procent jämfört med de preoperativa värdena. Självfallet är denna skillnad höggradigt statistiskt signifikant.

Detta fynd väcker frågan huruvida hypotensionen per se kan ge hypoxisk hjärnskada. Därför undersöktes ett större patientmaterial, som randomiserades till narkos antingen med inducerad hypotension eller med normotension i samband med rekonstruktiv käkkirurgi [17].

Grupperna jämfördes med avseende på AK-aktivitet i CSF postoperativt. Av olika skäl gjordes inga preoperativa analyser.

För båda grupperna användes isofluran i kombination med kvävgas/syrgas. Patienterna monitorerades med oximetri.

Ungefär hälften av patienterna genomgick också neuropsykologiska undersökningar pre- och postoperativt. Speciellt testades olika minnesfunktioner, då hippocampus anses speciellt känslig för hypoxi. Hos en majoritet av patienterna påvisades postoperativt patologiskt hög AK-aktivitet i CSF, men detta förekom även hos patienter ur normotensionsgruppen.

Några signifikanta skillnader mellan gruppernas medelvärden kunde dock ej påvisas. Däremot kunde man i en post hoc-analys påvisa ett visst samband mellan CSF-AK-aktiviteten och medeldosen av isofluran oberoende av blodtrycksnivån. Detta är anmärkningsvärt och skulle kunna indikera en farmakologisk förklaring till de patologiskt stegrade AK-värdena. Fyra patienter uppvisade försämrade neuropsykologiska testresultat postoperativt; samtliga tillhörde hypotensionsgruppen. Någon statistisk relation mellan de psyko-

metriska testvärdena och de biokemiska fynden förelåg dock ej.

Inga enkla samband

Något enkelt kausalsamband mellan hypotensionsnarkos och cerebral påverkan framkom inte, men det är uppenbart att ett icke negligerbart antal patienter får en nedsatt mental funktion postoperativt.

Hypotetiskt skulle denna skada alltså kunna tänkas uppstå genom i princip tre olika mekanismer: hypotensionsnarkosen och därav betingad förändrad cerebral perfusion, inverkan av narkosmedel samt en rent mekanisk effekt framkallad av högfrekventa vibrationer från operationsverktygen.

I ett fortsatt arbete studerades därför en helt annan typ av operation, nämligen hysterektomi utförd i normotension [18]. Som narkosmedel användes antingen isofluran eller propofol, ett intravenöst narkosmedel. CSF-AK-aktiviteten bestämdes postoperativt. Även hos dessa patienter, som opererades i normotension, kunde en CSF-AK-stegring noteras i ett antal fall postoperativt. Denna stegring var hälften till en tredjedel av den som iakttagits vid käkkirurgi i hypotensionsnarkos.

Aktivitetsökning kunde noteras i såväl propofol- som isoflurangruppen. Sålunda kan tecken på viss cerebral påverkan påvisas även efter ett »mjukt» ingrepp av relativt kort duration och i normotension, men i betydligt lägre frekvens.

Narkosmedeleffekt?

Intresset fokuseras då mot narkosmedel och dessas effekt på hjärnan. Genom att mäta medeldosen isofluran under narkosen får man ett mått på den totala exponering för narkosmedlet, och detta kan sättas i relation till CSF-AK-stegringen och psykologiska test. Given dos propofol är naturligtvis lätt att beräkna.

I ett försök att närmare analysera den direkta effekten på hjärnfunktionen av dessa båda narkosmedel gjordes ytterligare en studie på patienter som genomgick käkoperationer [19]. Därvid var blodtrycket ej den styrande variabeln, utan doseringen av anestesimedlet styrdes till samma narkosdjup med hjälp av datoranalyserat EEG och EMG. Blodtrycket justerades med vasopressorsubstans endast om patienten tenderade att bli hypotensiv.

En patologiskt ökad CSF-AK-aktivitet kunde noteras postoperativt, men något statistiskt samband mellan dosen, anestesimedel och AK-aktivitet förelåg ej. Ej heller kunde man finna någon skillnad i aktivitetsnivå mellan de olika grupperna. De psykometriska test som genomfördes påvisade klart sämre pre-

stationsförmåga hos 30 procent av patienterna postoperativt.

Några av dessa efterundersöktes efter ytterligare 12–30 månader; i tre fall indikerade testresultaten irreversibel hjärnskada. Detta förelåg emellertid i såväl isofluran- som propofolgruppen.

Ingen lätt fråga att besvara

Frågan om huruvida hypotensionsnarkos per se förorsakar cerebrala skador, eller om skadorna även kan vara en ren effekt av narkosmedlen, kan alltså inte enkelt besvaras. I litteraturen har angivits en nedre gräns för »säker hypotension», nämligen MAP 50 mm Hg, men det är möjligt att denna gräns är satt för lågt.

Uppenbart är att cerebrala störningar av samma slag som ses vid hypotensionsnarkos kan påvisas även hos personer som sövts under strikt normotensiva förhållanden.

Det har tidigare beskrivits att den nedre gränsen för autoregulation av cerebralt flöde varierar, och är olika för personer med respektive utan arteriell hypertension [3, 20]. Möjligen kan ett tröskelvärde föreligga, vilket kan påverkas av ytterligare faktorer. Detta stöds av det faktum att någon säker korrelation ej kunde påvisas mellan MAP-förändringen och AK-aktivitet i CSF i den först relaterade undersökningen. Intressant i detta sammanhang är att man i denna studie också påvisade en patologisk stegring av AK-aktiviteten i CSF hos en patient som av misstag förblev definitionsmässigt normotensiv.

Man måste alltså överväga om narkosmedlet, i detta fall främst isofluran, kan ha en negativ effekt på det cerebrala flödet och metabolismen. Relativt nyligen diskuterades detta i en ledare i British Journal of Anaesthesia [21]. Allmänt gäller att det cerebrala flödet förblir opåverkat till ett lägre MAP om hypotensionen induceras med en vasodilaterare jämfört med hypotension i samband med blödning. I det senare fallet stimuleras sympatikusaktiviteten, med åtföljande vasokonstriktion och flödespåverkan.

Isofluran ger en minskad cerebral metabolism, men samtidigt bibehålls ett cerebralt blodflöde som med god marginal överskrider behovet. Man konkluderar att isoflurannarkos är en säker teknik på i övrigt friska patienter och att en minskning av den cerebrala metabolismen minskar risken för cerebrala komplikationer. Extra försiktighet bör dock iaktas när det gäller äldre patienter, som ofta har en ökad känslighet för cerebral ischemi.

Propofol ger en dosberoende reduktion av den cerebrala metabolismen

med motsvarande reduktion av det cerebrala flödet. Propofol motverkar också den ökning av CBF och stegring av metabolismen som ses vid samtidig administration av kväveoxid.

Inga enkla förklaringar

Någon enkel och enhetlig förklaring till de påvisade effekterna av olika narkosformer kan ej ges. Hypotension i sig förefaller ej vara en avgörande faktor. Även om några säkerställda statistiska samband ej kunde påvisas, verkar dock narkostidens längd och därmed exponering för narkosmedlet vara av viss betydelse. I djurexperiment på primater har man med positronemissionstomografi (PET-teknik) kunnat visa att det sker en adekvat cerebral syresättning vid anestesi med isofluran eller propofol, trots skilda flödesmönster [22]. Hypotension reducerade CBF, men resulterade ej i hypoxi.

Någon annan form av påverkan av den intracellulära energiomsättningen kan också övervägas. På cellulär nivå kan effekten av narkosmedel på såväl överledning i synapser som nervretbarhet förklaras genom inverkan på olika jonkanalfunktioner, vilka dock endast delvis är kända [23].

Isofluran påverkar främst inflödet av Ca^{2+} -joner i presynaptiska nervändar, medan propofol och andra intravenösa narkosmedel har gammaaminosmörtsyre-receptorn (GABA-A) som mål. Via dessa mekanismer kan EC påverkas, med ett utflöde av AK extracellulärt som resultat.

Nyligen har man i samband med neurokirurgiska ingrepp visat att isofluran kan åstadkomma en cellsvullnad genom ökade koncentrationer i CSF av den excitatoriska aminosyran glutamat. Cellsvullnaden är ett resultat av ett ökat inflöde av Na^+ och Cl^- samt vatten från det extracellulära rummet till det intracellulära, vilket ytterligare ökar cellsvullnaden. Härigenom skapas förutsättningar för ett utflöde av intracellulära substanser som t ex AK till det extracellulära rummet [24].

Är hypotensionsnarkos motiverad?

Mot bakgrund av de refererade fynden uppstår naturligtvis frågan huruvida hypotensionsnarkos medför sådana kliniska vinster att de motiverar ett inte negligerbart risktagande. Avhandlingen belyser också detta problem i ett delarbete [25]. Man gjorde en klinisk skattning av operationsresultaten med, respektive utan hypotensionsnarkos vid käkbettskorrektion. Några skillnader kunde ej påvisas. Vid normotension förelåg, som väntat, en något större blodförlust, men denna skillnad var kliniskt betydelslös.

Vid käkkirurgi synes i alla fall hypotensionsnarkos vara överflödig.

Effekten av olika narkosmedel på den cerebrala funktionen kräver dock fortsatta studier med känsliga biokemiska och psykometriska metoder.

Referenser

1. Parikh S, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1223-32.
2. Gardner JW. The control of bleeding during operation by induced hypotension. *JAMA* 1946; 132: 572-4.
4. Miller ED Jr. Deliberate hypotension. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone, 1990: 1374-6.
5. Hofman WE, Edelman G, Kochs E, Werner C, Segil L, Albrecht RF. Cerebral autoregulation in awake versus isoflurane anesthetized rats. *Anesth Analg* 1991; 73: 753-7.
6. Pasch T, Huk W. Cerebral complications following induced hypotension. *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3: 799-803.
8. Gruvstad M, Kebbon L, A:son Löf B. Changes in mental functions after induced hypotension. *Acta Psychiatr Scand* 1962; 37: suppl 163.
9. Frithz G, Ronquist G, Ericson P. Adenylate kinase activity in cerebrospinal fluid in connection with transitory ischemic attacks. *Ups J Med Sci* 1977; 82: 11-4.
10. Terent A, Ronquist G. Cerebrospinal fluid makers of disturbed brain cell metabolism in patients with stroke and global ischemia. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 327-55.
11. Ronquist G, Frithz G. Reversible brain cell damage due to hypoglycemia in a patient with insulinoma. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 517-24.
13. Frithz G, Ronquist G, Hugosson R. Perspectives of adenylate kinase activity and glutathione concentration in cerebrospinal fluid of patients with ischemic and neoplastic brain lesions. *Eur Neurol* 1982; 21: 41-7.
14. Åberg T, Tydén H, Ronquist G, Åhlund P, Bergström K. Release of adenylatekinase into cerebrospinal fluid during open-heart surgery and its relation to post-operative intellectual function. *Lancet* 1982; 1: 1139-42.
15. Enlund M. Induced hypotensive anaesthesia and cerebral function [dissertation]. Uppsala, 1997.
16. Enlund M, Ahlstedt B, Revenäs B, Krekmanow L, Ronquist G. Adverse effects on the brain in connection with isoflurane-induced hypotensive anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 413-5.
18. Enlund M, Mentell O, Edmark L, Ronquist G. Low frequency of adenylate kinase release into cerebrospinal fluid during balanced normotensive anaesthesia and a non-orthognathic surgical procedure. *J Int Med Res* 1997; 25: 92-7.
20. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients; The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug induced hypotension. *Circulation* 1976; 53: 720-7.
21. Editorial. Cerebral blood flow during induced hypotension. *Br J Anaesth* 1995; 74: 635-6.
22. Enlund M, Andersson J, Hartvig P, Valtysson J, Wiklund L. Cerebral normoxia in the rhesus monkey during isoflurane- or propofol induced hypotension and hypocapnia, despite disparate blood flow patterns. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1002-10.
23. Richards C. Cellular mechanisms of anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1993; 6: 616-9.

24. Frithz G, Ronquist G, Andersson B. Drug action on adenylate kinase activity in cerebrospinal fluid of arteriosclerotic patients. *Experientia* 1980; 36: 1409-10.
25. Enlund MG, Ahlstedt LH, Andersson LG, Krekmanow LI. Induced hypotension may influence blood loss in orthognathic surgery, but it is not crucial. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1997; 31: 311-7.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Göran Frithz, Mälarsjukhuset, 631 88 Eskilstuna.

Summary

Brain damage caused by hypotensive anaesthesia; both the technique and the agent used need choosing with care

Göran Frithz

Läkartidningen 1999; 96: 1010-12

During the fifty years since hypotensive anaesthesia, induced hypotension to minimise intraoperative blood loss, became an established routine, there have been few reports of associated cerebral complications. However, evidence of disturbed cerebral function among patients undergoing orthognathic surgery under induced hypotension was obtained in a recent study where the level of adenylate kinase activity in cerebrospinal fluid was used as a highly sensitive biochemical marker of brain cell injury. Moreover, psychometric tests revealed persistent postoperative mental deterioration. The underlying cause of brain cell injury seems to be complex, and as in all likelihood it is not hypotension per se that is responsible, the effect of the anaesthetic agents used (isoflurane and propofol) has to be considered. It was also noted that hypotension did not improve the clinical outcome of orthognathic surgery, as compared with comparable operations performed under normotension.

Correspondence: Associate Professor Göran Frithz, Dept of Medicine, Mälarsjukhuset, SE-631 88 Eskilstuna, Sweden.