

Autoregleringen av hjärnans blodflöde en viktig faktor vid behandling av traumatisk hjärnskada

Modern neurointensivvård har förbättrat behandlingsresultaten vid traumatisk hjärnskada betydligt och behandlingsprinciperna har delvis överförts till andra typer av akuta hjärnskador med positiva resultat. Traumatisk hjärnskada innebär dock fortfarande risk både för morbiditet och mortalitet. Aktuell forskning talar för att en mer individualiserad behandling styrd av hjärnans förmåga att reglera sitt blodflöde, vilket ofta kan vara påverkat i samband med hjärnskador, kan vara en lovande nyckel till ytterligare förbättring av behandlingsresultaten både för traumatisk hjärnskada och andra akuta hjärnskador.

TRADITIONELL NEUROINTENSIVVÅRD MED ÖVERVAKNING AV DET CEREBRALA PERFUSIONSTRYCKET

Neurointensivvårdens viktigaste uppgift är att förhindra sekundära händelser som kan leda till utveckling av sekundär hjärnskada vilken oftast är ischemisk. Ischemi innebär att det cerebrala blodflödet är för lågt för att tillföra tillräckligt med syre till hjärnans metabolism. Allvarliga sekundära händelser som kan sänka cerebrala blodflödet och resultera i ischemi är stegring av det intrakraniella trycket, exempelvis på grund av ökande blödningar eller hjärnödemi, och hypotension. Det är därför centralt att monitorera intrakraniellt tryck under neurointensivvården, antingen med ett ventrikelkatetersystem kopplat till en

extern tryckgivare eller med en intracerebral tryckgivare. Medelartärtrycket monitoreras via artärnål. När det gäller cerebrala blodflödet finns det inga metoder för kontinuerlig monitorering utan istället måste man utnyttja indirekta sätt. Cerebrala blodflödet är direkt proportionellt mot det så kallade cerebrala perfusionsstrycket. Cerebrala perfusionsstrycket är skillnaden mellan medelartärtrycket och intrakraniella trycket. Genom att monitorera intrakraniellt tryck och medelartärtrycket kan cerebrala perfusionsstrycket kalkyleras som ett indirekt mått på cerebrala blodflödet, vilket görs automatiskt i övervakningsmonitorerna där värdet syns. De flesta eftersträvar i dag ett intrakraniellt tryck under 20 mmHg och ett cerebralt

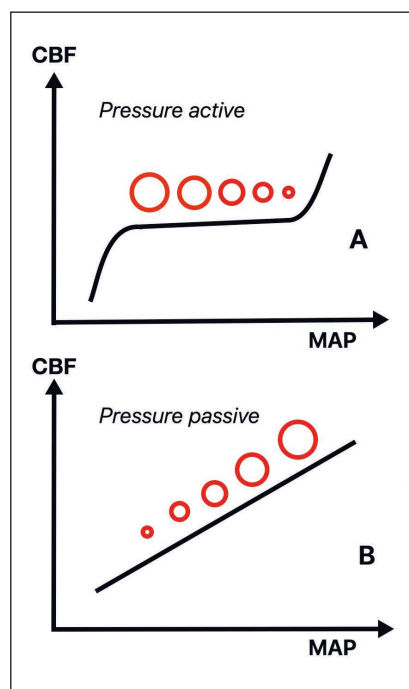
perfusionsstryck på 60–70 mmHg. Vad som ansetts optimala nivåer för cerebralt perfusionsstryck har debatterats mycket genom åren och målnivåerna har varierat över tid. Forskningen talar för att utvecklingen kommer att gå mot mer individualiserad behandling istället för fixerade generella målnivåer. I artikeln ges en historisk tillbakablick över hur filosofierna för behandling av cerebralt perfusionsstryck utvecklats och en aktuell uppdatering var vi står nu och vart vi är på väg i framtiden.

FILOSOFIER KRING CEREBRALT PERFUSIONSTRYCK

På 1960-talet var man väl medveten om vikten att undvika lågt cerebralt perfusionsstryck på grund av risken för hypo-



Genom att monitorera intrakraniellt tryck och medelartärtrycket kan cerebrala perfusionstrycket kalkyleras som ett indirekt mått på cerebrala blodflödet, vilket görs automatiskt i övervakningsmonitorerna där värdet syns.



Figur 1. Normal (A) och utslagen (B) *pressure autoregulation* av cerebralt blodflöde (CBF). Vid normal autoreglering minskar kärlens diameter när blodtrycket stiger och ökar när blodtrycket sjunker så att cerebralt blodflöde hålls konstant (pressure active). Vid utslagen autoreglering varierar kärldiametern passivt med blodtrycket så att diametern ökar vid stigande blodtryck och minskar vid sjunkande blodtryck (pressure passive). (MAP=medelartärtryck.)

perfusion och ischemi, och man var också rädd för högt cerebralt perfusionsstryck på grund av den skadade blod-hjärnbarriären och risken för hjärnöd. Banbrytande forskning av Lassen på 1950- och 1960-talet visade att cerebralt blodflöde var konstant trots att medelartärtrycket varierade, så kallad *pressure autoregulation* [Figur 1A]. Kliniska studier talade för att *pressure autoregulation* kunde slås ut vid trauma men ofta inte helt [Figur 1B]. Detta var en av orsakerna till att Rosner på 1990-talet förespråkade att cerebralt perfusionsstryck var det viktiga målet för behandlingen, det vill säga cerebralt perfusionsstrycksorienterad terapi.¹ Supranormalt cerebralt perfusionsstryck >70 mmHg skulle induceras, vilket blev den dominerande skolan under en period. Från Lund lanserade Nordström och Grände istället en modell med lågt cerebralt perfusionsstryck (>50 mmHg) där det hydrostatiska kapillärtrycket minskades genom sänkning av blodtrycket och bevarande av ett högt kol-

loidosmotiskt tryck med transfusioner av albumin.² Syftet var att minska läckaget genom den skadade blod-hjärnbarriären och förhindra hjärnödutveckling. Chesnut introducerade konceptet att cerebralt perfusionsstrycksterapi kanske skulle kunna individualiseras och han kunde visa att genom att analysera hur förändringar i medelartärtryck/cerebralt perfusionsstryck påverkade intrakraniella trycket var det möjligt att karakterisera en patients vasoreaktivitet (pressure autoregulation) som *pressure active* [Figur 1A] eller *pressure passive* [Figur 1B].³

I Uppsala var vår behandling mer orienterad mot det intrakraniella trycket, men med cerebralt perfusionsstryck >60 mmHg som krav.⁴ Vid problem med högt intrakraniellt tryck och samtidigt högt cerebralt perfusionsstryck sänktes blodtrycket för att testa om intrakraniellt tryck skulle sjunka utan att cerebralt perfusionsstryck blev för lågt vilket kan fungera för patienter som är *pressure passive* och har störd autoreglering. I andra fall med intrakraniella tryckproblem kunde det noteras att det intrakraniella trycket låg mer normalt med högre blodtryck vilket indikerade att patienten var *pressure active* och då eftersträvades ett högre blodtryck. I ett samarbetsprojekt med Edinburgh som använde Rosners cerebralt perfusionsstrycksorienterade terapi studerade vi insamlade data för intrakraniellt tryck och cerebralt perfusionsstryck i relation till behandlingsresultaten och jämförde med vår mer intrakraniellt tryckorienterade terapi.⁵ Till vår förvåning såg det ut som att lågt cerebralt perfusionsstryck gav bättre resultat i Uppsala men sämre resultat i Edinburgh och omvänt med högt cerebralt perfusionsstryck. Vid noggrannare analys där patienterna karakteriserades som *pressure active* och *pressure passive* visade det sig att *pressure active*-patienter fick bättre utfall med Edinburgh-behandlingen och *pressure passive*-patienter med Uppsala-behandlingen. Vi kunde därmed visa att en mer individualiserad behandling vore fördelaktig utifrån autoregleringsstatus vilket introducerades i amerikanska guidelines 2017.

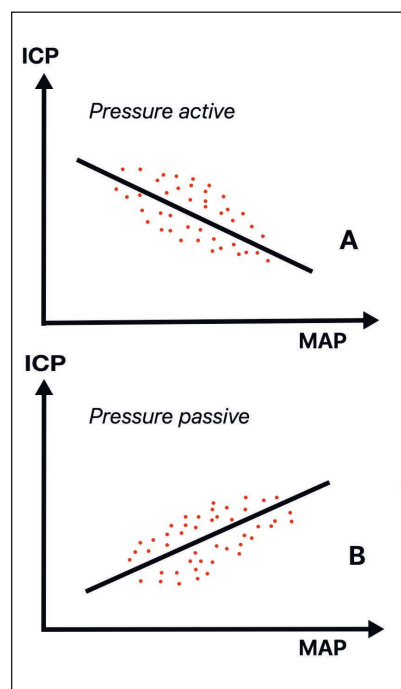
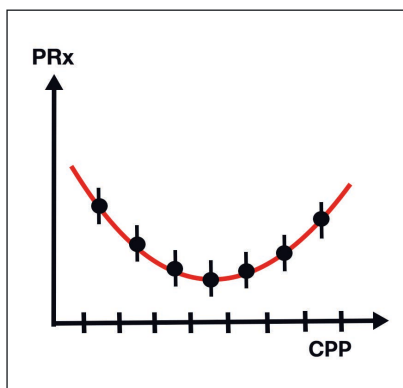


Figure 2. Pressure reactivity index (PRx) är korrelationskoefficienten för 40 konsekutiva femsekunders medelvärden av intrakraniellt tryck (ICP) och medelartärtryck (MAP). Vid bevarad *pressure autoregulation* (pressure active) blir *pressure reactivity index* negativ på grund av att intrakraniellt tryck är lägre när blodtrycket är högre på grund av den minskade cerebrala cirkulerande blodvolymen orsakad av vasokonstriktionen (A). Vid utslagen *pressure autoregulation* (pressure passive) blir *pressure reactivity index* positiv på grund av att intrakraniella trycket är högre när blodtrycket är högre på grund av den ökade cerebrala cirkulerande blodvolymen orsakad av vasodilatationen (B).

MONITORERING AV PRESSURE AUTOREGULATION OCH OPTIMALT CEREBRALT PERFUSIONSTRYCK

För att man fullt ut ska kunna använda en cerebralt perfusionsstrycksterapi som styrs av autoregleringen krävs en metod som möjliggör kontinuerlig monitorering av autoregleringens status. Från Cambridge introducerade Czosnyka ett *pressure reactivity index* (PRx) beräknat som en rörlig korrelationskoefficient för 40 konsekutiva femsekunders medelvärden av intrakraniellt tryck och medelartärtryck [Figur 2].⁶ Ett positivt värde för *pressure reactivity index* indikerar störd autoreglering (*pressure passive*) och ett negativt värde fungerande autoreglering (*pressure active*). Lågt *pressure reactivity index* är associerat med bättre behandlingsresultat. Cambridge har också introducerat optimalt cerebralt perfusionsstryck (CPPopt) som är den nivå där



Figur 3. Optimalt cerebralt perfusionsstryck (CPP). Pressure reactivity index (PRx) plottas i olika intervaller av cerebralt perfusionsstryck vilket i regel ger en U-formad kurva och optimalt cerebralt perfusionsstryck är då det cerebrala perfusionsstryck där det lägsta värdet på pressure reactivity index ligger.

autoregleringen fungerar bäst. Optimalt cerebralt perfusionsstryck fås fram genom att pressure reactivity index plottas i olika intervaller av cerebralt perfusionsstryck vilket i regel ger en U-formad kurva och optimalt cerebralt perfusionsstryck är då det cerebrala perfusionsstryck där det lägsta värdet på pressure reactivity index ligger [Figur 3]. Avvikelser från optimalt cerebralt perfusionsstryck har också visat sig vara associerat med sämre behandlingsresultat. Vi har också genom neurokemisk monitorering med intracerebral mikrodialys kunna visa att patienter med nivåer nära optimalt cerebralt perfusionsstryck hade bättre energimetabolism.⁷



Konklusionerna blev att individualiserad behandling utifrån hjärnans pressure autoregulation av blodflödet är genomförbart och utan ökad risk för biverkningar.

BLODTRYCKSBEHANDLING STYRD AV PRESSURE AUTOREGULATION

Även om mycket talar för att mer individualiserad behandling utifrån hjärnans pressure autoregulation av blodflödet skulle kunna vara fördelaktigt vid traumatisk hjärnskada så har det inte varit helt klart hur genomförbart detta skulle vara på ett systematiskt sätt i praktiken.

Hur blodtrycksbehandlingen exakt skulle kunna göras på bästa sätt har varit osäkert. Erfarenheterna från Rosners cerebrala blodtrycksbehandling till supranormala nivåer där hög användning av dopamin, epinefrin och fenylepinefrin resulterade i stora lungproblem har rönt vissa farhågor. Ett annat tänkbart problem som diskuterats har varit att man inte alltid får fram en U-formad kurva när pressure reactivity index plottas i olika intervaller av cerebralt perfusionsstryck så att optimalt cerebralt perfusionsstryck kan fastställas. Det har därför genomförts en randomiserad multicenterstudie (COGITATE) där fyra centra ingick för att utvärdera genomförbarheten och säkerheten med autoregleringsstyrd cerebralt perfusionsstrycksbehandling. Patienterna randomiserades antingen till en kontrollgrupp med ett fixerat cerebralt perfusionsstrycksmål på 60–70 mmHg som mål enligt rekommendationer i amerikanska guidelines eller till en interventionsgrupp med kalkylerat optimalt cerebralt perfusionsstryck som mål, vilket visades 6 gånger per dygn i denna grupp. Sättet att påverka blodtrycket i interventionsgruppen var valfritt. Optimalt cerebralt perfusionsstryck kunde fås fram och presenteras i 74 procent av de planerade tillfällena. Medelvärde av cerebralt perfusionsstryck blev 68 mmHg i kontrollgruppen och 73 mmHg i interventionsgruppen. Medianvärdet för optimalt cerebralt perfusionsstryck var 70 mmHg och detta uppfylldes i 46,5 pro-

cent av tiden (median). Interventionsgruppen hade inte fler komplikationer/biverkningar. Konklusionerna blev att individualiserad behandling utifrån hjärnans pressure autoregulation av blodflödet är genomförbart och utan ökad risk för biverkningar. Nu planeras en större studie för att utvärdera effekten på behandlingsutfallet.

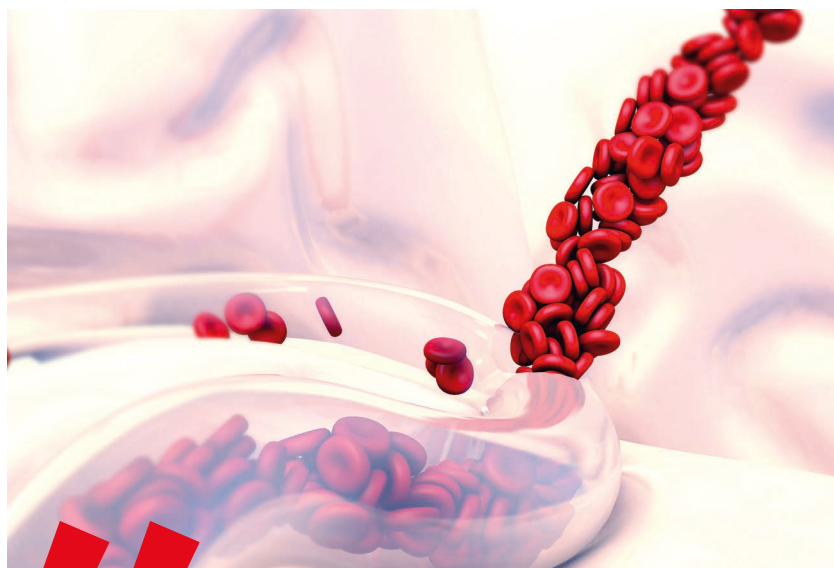
OPTIMERING AV PRESSURE AUTOREGULATION

Utöver att styra behandlingen efter optimalt cerebralt perfusionsstryck skulle man också kunna tänka sig att finna sätt att förbättra pressure autoregulation.⁸ Hyperventilation som används för att sänka intrakraniellt tryck har kritiserats för att den inducerade vasokonstriktionen skulle kunna resultera i hypoperfusion och ischemi, särskilt vid kraftig hyperventilation. Å andra sidan har det funnits indikationer på att hyperventilation skulle kunna förbättra pressure autoregulation. Vi har kunnat visa att måttlig hyperventilation förbättrade pressure autoregulation utan att den neurokemiska monitoreringen med intracerebral mikrodialys visade tecken på ischemi.⁸ Lätt till måttlig hyperventilation skulle därmed kunna vara ett sätt att förbättra vasoreaktiviteten utan att påverka blodflödet på ett kritiskt sätt.

Flera andra faktorer som kan försämra vasoreaktiviteten har också identifierats. Vi och andra har kunnat visa att hyperglykemi är associerat med sämre autoregulation.⁸ Noggrann blodsockerkontroll är därför sannolikt också viktigt för att optimera pressure autoregulation. Det finns indikationer på att höga kroppstemperaturer försämrar vasoreaktiviteten vilket talar för vikten av feberbehandling också i detta sammanhang. Vi har funnit att högre arteriella syrgasnivåer >12 kPa var associerat med bättre pressure reactivity index.⁸ Ytterligare studier inom detta område är nödvändiga för att bekräfta dessa fynd och för att finna andra sätt att förbättra vasoreaktiviteten.

PRESSURE AUTOREGULATION VID ANDRA AKUTA HJÄRNSKADOR

Studier av pressure autoregulation vid andra akuta hjärnskador än traumatisk hjärnskada är få men förefaller vara ett viktigt område att utforska. Vi har undersökt cerebralt blodflöde på patienter med subaraknoidalblödning bedside på neurointensivvårdsavdelningen med Xenon-datortomografi och fann då att patienter med sämre autoreglering (högre pressure reactivity index) hade lägre cerebralt blodflöde och att patienter med aktuellt cerebralt perfusionsstryck under kalkylerat optimalt cerebralt perfusionsstryck oftare hade kritiska cerebralt



”**Fynden talar för att monitorering av pressure autoregulation vid subaraknoidalblödning kan vara av värde men fler studier behövs för att visa detta säkert.**

blodflödesnivåer.⁹ När vi studerade pressure reactivity index över tid fann vi att autoregleringen var sämre i vasospasmfasen och att lägre cerebralt perfusionstryck då var associerat med sämre utfall.¹⁰ Fynden talar för att monitorering av pressure autoregulation vid subaraknoidalblödning kan vara av värde men fler studier behövs för att visa detta säkert.

Vi har också studerat pressure autoregulation med pressure reactivity index på patienter med svår samhällsförvärd meningit som vårdats på neurointensivvårdsavdelningen och fann då att vasoreaktiviteten var kraftigt störd hos hälften av patienterna och att bättre pressure autoregulation var associerat med bättre utfall.¹¹ Det förefaller viktigt med fortsatta studier av pressure autoregulation och möjligheten till autoregleringsstyrd cerebralt perfusionsstrycksbehandling vid samhällsförvärd meningit vilket kan vara en nyckel till förbättrade behandlingsresultat.

FRAMTIDEN

Våra och andras forskningsresultat talar hittills för att autoregleringsstyrd cerebralt perfusionsstrycksbehandling och optimering av vasoreaktiviteten kan

vara viktiga koncept för att förbättra behandlingsresultaten vid traumatisk hjärnskada och även vid andra typer av akuta hjärnskador som vid exempelvis subaraknoidalblödning och samhällsförvärd meningit. Neurointensivvården erbjuder en unik forskningsplattform för fortsatta kliniska studier inom området genom utnyttjandet av multimodal monitorering och kraftfulla datorsystem för datainsamling och analys av data tillsammans med avancerad imaging.



PER ENBLAD
Professor och överläkare i neurokirurgi,
Uppsala universitet och Akademiska
sjukhuset, Uppsala
per.enblad@neuro.uu.se

REFERENSER

1. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83:949-62.

2. Asgeirsson B, Grande PO, Nordstrom CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med* 1994; 20:260-7.

3. Lang EW, Chesnut RM. A bedside method for investigating the integrity and critical thresholds of cerebral pressure autoregulation in severe traumatic brain injury patients. *Br J Neurosurg* 2000; 14:117-26.

4. Elf K, Nilsson P, Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organized secondary insult program and standardized neurointensive care. *Crit Care Med* 2002; 30:2129-34.

5. Howells T, Elf K, Jones PA, Ronne-Engström E, Piper I, Nilsson P, Andrews P, Enblad P. Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma. *J Neurosurg* 2005; 102:311-7.

6. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD. Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery* 1997; 41:11-7; discussion 7-9.

7. Wettervik TS, Howells T, Hillered L, Rostami E, Lewén A, Enblad P. Autoregulatory or Fixed Cerebral Perfusion Pressure Targets in Traumatic Brain Injury: Determining Which Is Better in an Energy Metabolic Perspective. *J Neurotrauma* 2021.

8. Svedung Wettervik TM, Lewén A, Enblad P. Fine Tuning of Traumatic Brain Injury Management in Neurointensive Care-Indicative Observations and Future Perspectives. *Front Neurol* 2021; 12:638132.

9. Johnson U, Engquist H, Lewén A, Howells T, Nilsson P, Ronne-Engström E, Rostami E, Enblad P. Increased risk of critical CBF levels in SAH patients with actual CPP below calculated optimal CPP. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159:1065-71.

10. Svedung Wettervik T, Howells T, Lewén A, Ronne-Engström E, Enblad P. Temporal Dynamics of ICP, CPP, PRx, and CPPopt in High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and the Relation to Clinical Outcome. *Neurocrit Care* 2021; 34:390-402.