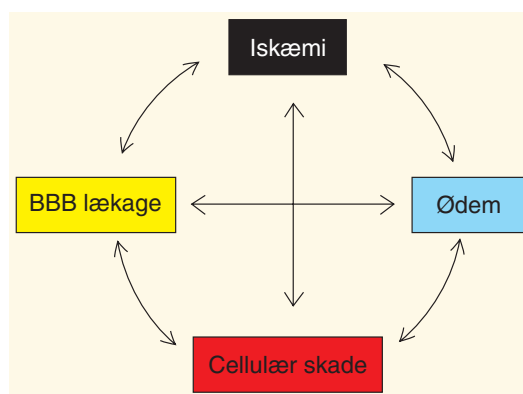


11

Hjernens fysiologi

Gitte Moos Knudsen og
Olaf B. Paulson

Ved patofysiologiske tilstande i hjernen indgår der ofte primært eller sekundært ændringer i hæmodynamik, metabolisme og blod-hjerne barrierens permeabilitet (Fig. 11.1). Kendskab til disse forhold er derfor vigtig for forståelsen af patogenese og behandling ved en række intrakranielle sygdomme samt ved cerebrale komplikationer til systemiske medicinske og kirurgiske sygdomme. Dette kapitel vil desuden omtale nogle af de nyere fysiologiske billeddannede teknikker, der får tiltagende betydning ved diagnostik og behandling af de neurologiske sygdomme.



Figur 11.1. Skematisk fremstilling af en »ond« cirkel ved akut eller rumopfyldende cerebral læsion betinget af fx iskæmi, traume eller tumor. Den primære læsion, i figuren iskæmi, fører til beskadigelse af blod-hjerne barrieren (BBB), til stofskifteændringer med øget antal osmotisk aktive partikler og til cellulær beskadigelse som følge af iltmangel. Den beskadigede blod-hjerne barriere forværrer ødemet, og ødemet fører til dårligere diffusionsforhold og øgning af det intrakranielle tryk, hvilket igen kan kompromitere cirkulationen og forværrer skaden af den cellulære funktion og blod-hjernebarrieren.

Blod-hjerne barrieren

Hjernens blodkar er – i modsætning til karrene i de fleste andre organer – impermeable for de fleste hydrofile substanser. Nogle områder i hjernen, fx i hypothalamus og area postrema i bunden af 4. ventrikel, har ingen blod-hjerne barriere, hvilket skyldes, at disse områder er involveret i specifikke regulatoriske mekanismer, som nødvendiggør kontakt med det systemiske kemiske miljø.

Blod-hjerne barrierens anatomi og fysiologi

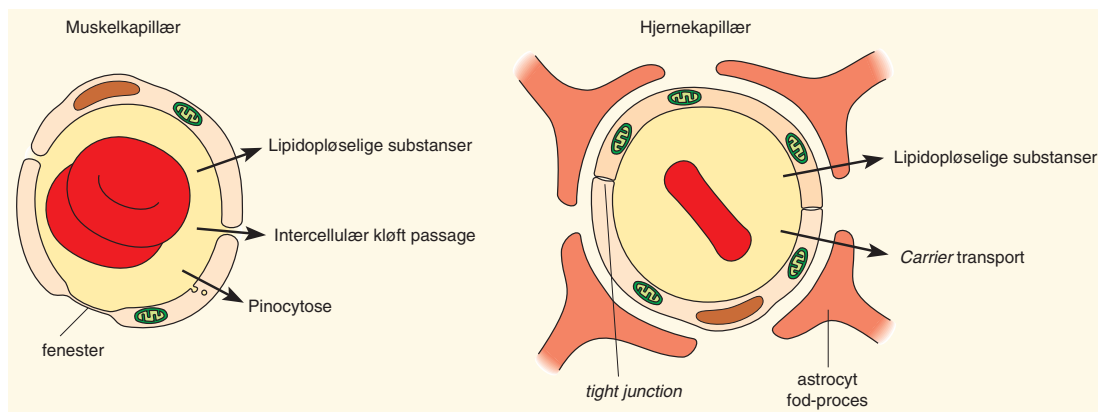
Blod-hjerne barrieren er hos pattedyr lokaliseret til karrenes endotel. Endotelcellerne er bundet tæt sammen af de såkaldte *tight junctions*, der forhindrer stofpassage mellem endotelcellerne (Fig. 11.2). Hjernens kapillærvæg kommer herved til at virke som en kontinuerlig lipidmembran, der kun tillader diffusion gennem membranen.

Den fysiologiske betydning af blod-hjerne barrieren er at opretholde et konstant ekstracellulært miljø i hjernen, hvilket blandt andet afspejles i cerebrospi-

nalvæskens konstante sammensætning. Generelt gælder, at lipofile substanser passerer blod-hjerne barrieren ved fri diffusion gennem endotelcellemembranen, medens passagen af vigtige hydrofile molekyler reguleres af specifikke transportmolekyler, der består af membranindlejrede proteiner. Til de relativt impermeable hydrofile stoffer hører plasmaproteiner, ladede molekyler samt de fleste neurotransmittere. En række farmaka er hydrofile, fx penicillin og acetylsalicylsyre og passerer derfor kun langsomt den normale blod-hjerne barriere. Andre farmaka med lipidopløselige egenskaber, fx de fleste benzodiazepiner, barbiturater og anæstesigasser passerer derimod hurtigt blod-hjerne barrieren, og deres cerebrale virkning indtræder derfor hurtigt efter indgift ved henholdsvis intravenøs injektion eller inhalation. Alkohol passerer også let blod-hjerne barrieren. For morfika synes der at være en sammenhæng mellem et stofs euforiserende og vane-dannende egenskaber og dets permeabilitet over blod-hjerne barrieren.

Stoffers passage over blod-hjerne barrieren kan inddeles i:

- *lipofile substanser* passerer endotelcellernes lipidmembraner relativt uhindret, fx ilt, kuldioxid og andre gasser.
- *vand* diffunderer let over blod-hjerne barrieren. Pga. vandmolekylets lille størrelse kan det passere ved at »opløses« i endotelcellernes lipidmembraner.



Figur 11.2. Skematisk fremstilling af muskelkapillær- og hjernekapillær-endotel. De specielle forhold i sidstnævnte med *tight junctions* mellem endotelcellerne er grundlaget for blod-hjerne barrieren.

- *faciliteret diffusion* af specifikke hydrofile substanser, fx glukose, laktat, aminosyrer, peptider og neurotransmitterforstadier. Ved faciliteret diffusion forstås at diffusionen af det enkelte molekyle over blod-hjerne barrieren sker ved hjælp af et i membranen indlejret specifikt transportmolekyle med en slags svingdørsfunktion. Ved faciliteret diffusion foregår nettotransporten ikke mod en koncentrationsgradient og transporten er derfor ikke energikrævende.
- *aktiv (energiekrævende)* transport over blod-hjerne barrieren for visse ioner, neurotransmittere og metabolitter. Disse membranindlejrede transportproteiner er koblede til ATP-ase. Et eksempel på et stof, der transporteres via denne mekanisme er kalium, som findes i lavere koncentration i hjernens ekstracellulærvæske og i cerebrospinalvæsken end i blodet.
- *vesikulær transport* (pinocytose) består i at der lumnalt eller ablumnalt afsnøres en vesikel indeholdende henholdsvis plasma eller ekstracellulærvæske. Vesiklen bevæger sig gennem endotelcellen og udtømmer sit indhold på den anden side.

Der eksisterer derudover en række receptorsystemer indlejret i blod-hjerne barrieren for blandt andet insulin og transferrin. Disse systemer kan sikre at systemiske ændringer kommunikerer videre i centralnervesystemet.

Transport ud af hjernen af uønskede stoffer, så som transmittersubstanser, der er penetreret fra blodet, sker under anvendelse af p-glykoprotein. P-glykoprotein forefindes på den lumenale side af blod-hjerne barrieren og bevirker en aktiv (energiekrævende) effluks af blandt andet lægemidler, hvilket medfører, at nettotransporten over blod-hjerne barrieren ikke altid er forudsigelig alene på baggrund af graden af et stofs lipofile egenskaber.

Abnorme forhold ved blod-hjerne barrieren

Ved patologiske tilstande kan permeabiliteten af blod-hjerne barrieren øges for både ioner og protei-

ner. Ved *status epilepticus* eller *persisterende svær arteriel hypertension* kan en øget blod-hjerne barriere permeabilitet således medvirke til udvikling af cerebralt ødem. Ved *meningitis* øges blod-hjernebarriere permeabiliteten på grund af frigørelse af inflammatoriske mediatorer. Dette medfører en forøget passage af penicillin fra blodet til ekstracellulær- og cerebrospinalvæsken. *Fokal forøgelse af blod-hjerne barriere permeabiliteten* ses ved blandt andet cerebrale tumorer, dissemineret sklerose og cerebral iskæmi. Dette kan demonstreres ved CT- eller MR-skanning som en opladning efter indgift af intravenøs kontrast (Fig. 12.2 og 4).

Ved *svær arteriel hypertension* med blodtryk over autoregulationens øvre grænse, ved *udtalt hyperkapni* og *under epileptiske anfald* ses kraftig pinocytotisk aktivitet i arterioler og kapillærer.

Hjerneødem

Hjerneødem defineres som en tilstand med øget vandindhold i hjerneparenkymet. Makroskopisk viser ødemet sig som en diffus eller fokal forøgelse af hjernens volumen. Symptomerne på fokalt ødem er de samme som ved andre rumopfyldende processer. Ved udbredt ødem optræder der symptomer på forhøjet intrakranielt tryk. Øget cerebralt blodvolumen (fx kardilatation ved hyperkapni), og obstruktiv hydrocephalus må ikke forveksles med hjerneødem. Hjerneødem er et fremtrædende patofysiologisk respons, som hyppigt ses ved blandt andet iskæmiske, neoplastiske, infektiøse og traumatiske sygdomme (Fig. 18.2).

Hjerneødem inddeles almindeligvis i tre kategorier: interstitielt, vasogent og cytotoxisk ødem.

Interstitielt ødem, dvs. øget vandindhold i ekstracellulærrummet, ses ved vandintoksikation og ved tilstande med salttab, hvor der fremkommer en systemisk hypoosmolalitet. Periventrikulært ødem ved hydrocephalus er også interstitielt.

Vasogent ødem skyldes øget permeabilitet af blod-hjerne barrieren. Hydrofile substanser – herunder plasmaproteiner – passerer fra blodet ind i hjernens ekstracellulære rum. På grund proteinernes osmotiske aktivitet, »suges« vand fra plasma ind i hjernen, hvorved der opstår ekstracellulært ødem. Ødemet spredes langs ledningsbanerne og er fortrinsvis lokaliseret i den hvide substans. Denne fordeling medfører, at et fokalt ødem kan spredes til store dele af den ipsilaterale og endog til den kontralaterale hemisfære. Vasogent ødem ses typisk ved cerebrale tumorer, fx metastaser (Fig. 12.2).

Cytotoxisk ødem skyldes svigt af cellemembranernes ionpumpefunktion i neuroner og gliaceller på grund af ændret metabolisme i cellerne. Derved indtræder der en intracellulær hyperosmolalitet og et primært intracellulært ødem. Cytotoxisk ødem ses blandt andet ved iskæmi og hypoksi.

Inddelingen i vasogent og cytotoxisk ødem har betydning for forståelsen af de mekanismer, der ligger til grund for udviklingen af et cerebralt ødem. Men inddelingen er mere teoretisk end praktisk, idet der ved de fleste tilstande med cerebralt ødem er såvel vasogene som cytotoxiske komponenter. Således vil en cerebral tumor med afficeret blod-hjerne barriere også medføre metaboliske forstyrrelser, og omvendt vil der ved cerebral anoksi ikke blot være metabolisk forstyrrelser, men også sekundær påvirkning af blod-hjerne barrieren.

Hjernens stofskifte

Under normale omstændigheder er hjernens energibalance for over 97% vedkommende dækket ved den oksidative forbrænding af glukose. Denne udgør normalt omkring 0,3 mol/g/min.

I den intakte hjerne ændres blodtilførslen oftest parallelt med ændringer i stofskiftet, et fænomen som kaldes kobling (*coupling*). Når hjernen aktiveres fokalt under udførelse af en bestemt opgave sker der en lokal øgning i hjernens stofskifte og gennemblødning, men da glukosestofskifte og gennemblødning stiger mere end iltstofskiftet, stiger blodets iltindhold i den pågældende hjerneregion. Gennemblødningstigningen anvendes til kortlægningen af hjernens funktioner, som omtalt senere i kapitlet.

Hjernen besidder mulighed for fx ved faste, hurtigt at omstille sig til forbrænding af ketonstoffer. Dette sker, så snart der er større mængder af ketonstoffer i blodet.

Størstedelen af hjernens stofskifte medgår til opholdelse af iongradienter. Selv under dyb søvn, hvor hjernens elektriske aktivitet er minimeret, ses der kun en reduktion til omkring 75% af normalværdien. Ved et dybt barbitursyrecoma er metabolismen reduceret til ca. 40% af normalværdien. Svarende hertil antages det, at omkring 40% af energiproduktionen går til processer nødvendige for at opretholde nervesystemets integritet, mens resten bruges til neuronal aktivitet. Afkøling af hjernevævet kan imidlertid reduceret energibehovet betydeligt og nedsætte hastigheden af enzymatiske processer. Dette er baggrunden for at accidentel afkøling kan medføre betydelig forbedret prognose for den neurologiske restitution. Det er også baggrunden for igangværende undersøgelser af værdien af afkøling ved blandt andet apopleksi og kranietraumer.

Barbitursyreintoksikation og afkøling mindsker således organismens, inklusive hjernens, iltforbrug og forøger dermed hjernens modstandsevne over for ilt-

mangel. Men selv om disse forhold er kendte, er det vanskeligt at afgøre, hvor længe en anoksi eller iskæmi kan tåles. I kliniske situationer er der desuden ofte usikkerhed om både varighed og grad af iltmangel. Hovedreglen er dog, at en patient, der ikke er hypoterm eller barbitursyreintoksikeret, får blivende cerebrale skader efter 5 (10) minutters svær iskæmi eller anoksi. I tilfælde af hypotermi kan denne periode øges flere gange. Da hjernen ikke tåler glukosemangel, bør hypoglykæmi altid korrigeres hurtigst muligt for at undgå irreversible skader. Hypoglykæmi behøver ikke at vise sig alene ved bevidsthedstab, men kan også manifestere sig ved generaliserede krampeanfald, hemiparese eller bilateralt ekstensive plantarreflekser.

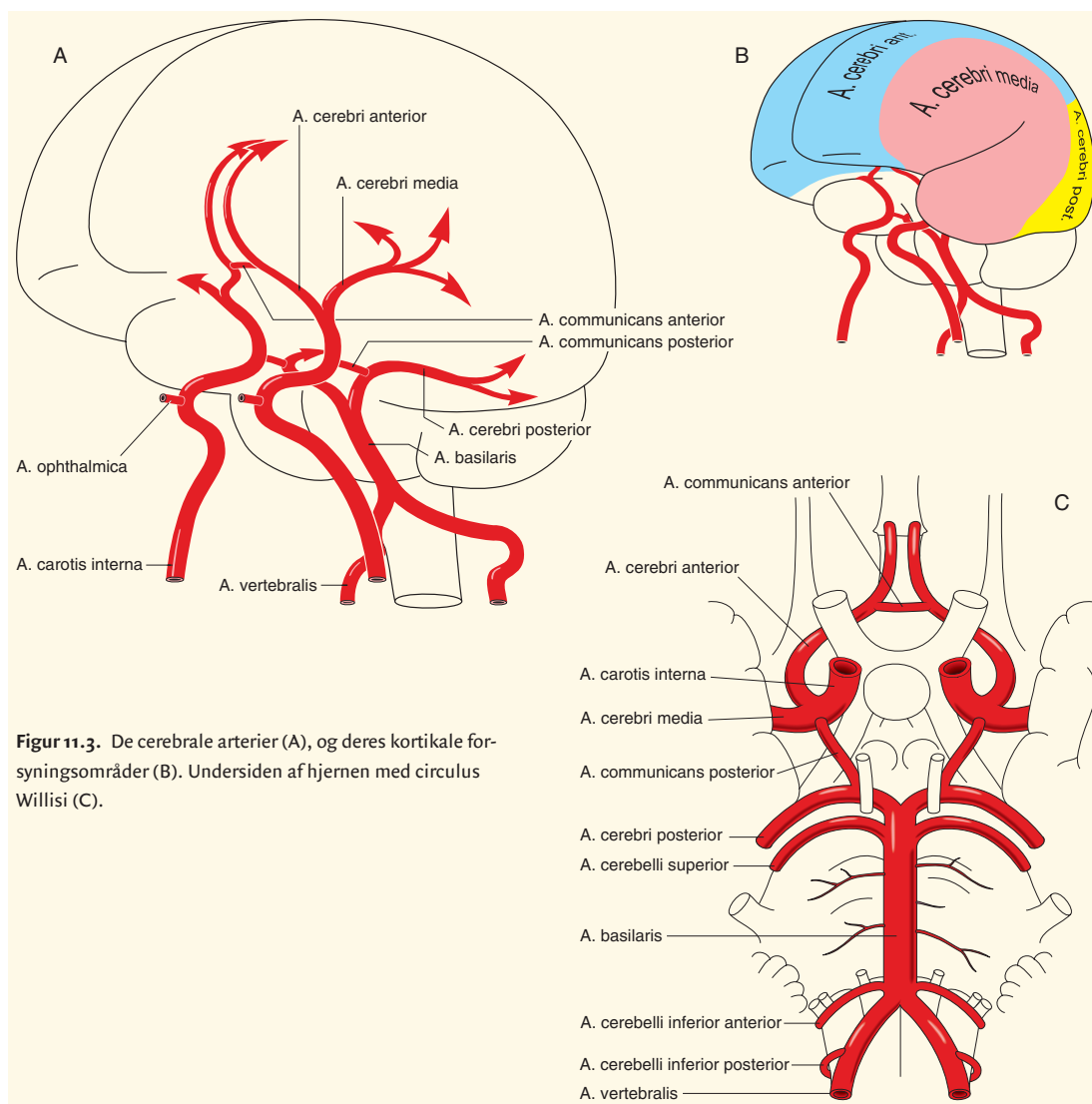
Under omstændigheder, hvor ilt- og/eller glukosetilførslen nedsættes, fx som følge af reduceret blodtilførsel eller ved hypoglykæmi, kan der i vidt omfang kompenseres ved en forøget ilt- eller glukoseekstraktion over blod-hjerne barrieren. Når denne kompensationsmekanisme bliver utilstrækkelig, vil der påbegyndes en anaerob omdannelse af glukose til laktat. Ved aerob glukoseomsætning produceres 19 gange så meget ATP som ved anaerob omsætning med laktatproduktion. Anaerob glukoseomsætning i hjernen medfører derfor hurtigt laktat-acidose med påvirkning af de homeostatiske forhold, herunder vasomotorisk paralys.

Hjernens hæmodynamik

Kredsløbsforandringer er den direkte årsag til iskæmi ved cerebrovaskulære sygdomme. Desuden ses hyppigt forstyrrelser i hjernens blodforsyning og dennes regulation ved mange andre diffuse og fokale sygdomme i centralnervesystemet.

Hjernens karforsyning

Hjernen forsynes med blod fra Halsens arterier, fortil af højre og venstre a. carotis interna og bagtil af højre og venstre a. vertebralis. Arteriernes forløb på Halsen og intrakranielt er vist på Fig. 11.3.A. Arteria carotis interna forløber S-formet gennem basis cranii og sinus cavernosus og bliver herefter intradural. Dens hovedgrene er a. ophthalmica, a. communicans posterior, a. cerebri anterior og a. cerebri media. De to aa. vertebrales passerer intrakranielt via foramen



Figur 11.3. De cerebrale arterier (A), og deres kortikale forsyningsområder (B). Undersiden af hjernen med circulus Willisii (C).

magnum. De forener sig på kraniets basis til a. basilaris, der løber langs forsiden af pons, hvor den afgiver grene til cerebellum og derefter deler sig i to aa. cerebri posteriores. Circulus Willisii er et anastomosesystem, der forbinder aa. cerebri anteriores, mediae og posteriores via a. communicans anterior og de to aa. communicantes posteriores (Fig. 11.3.C). Da anastomoserne ofte er inkomplette er der ikke altid sikret sufficient blodforsyning, hvis én af halsarterierne okkluderes. Arteriernes kortikale forsyningsområder er vist i Fig. 11.3.B. Grænseområderne i hjernen mellem de tre store arteriers hovedforsyningsområder benævnes »vandskelsområder«, fordi de er mere udsatte for iskæmi end de øvrige dele af hjernen, hvis det systemiske blodtryk falder.

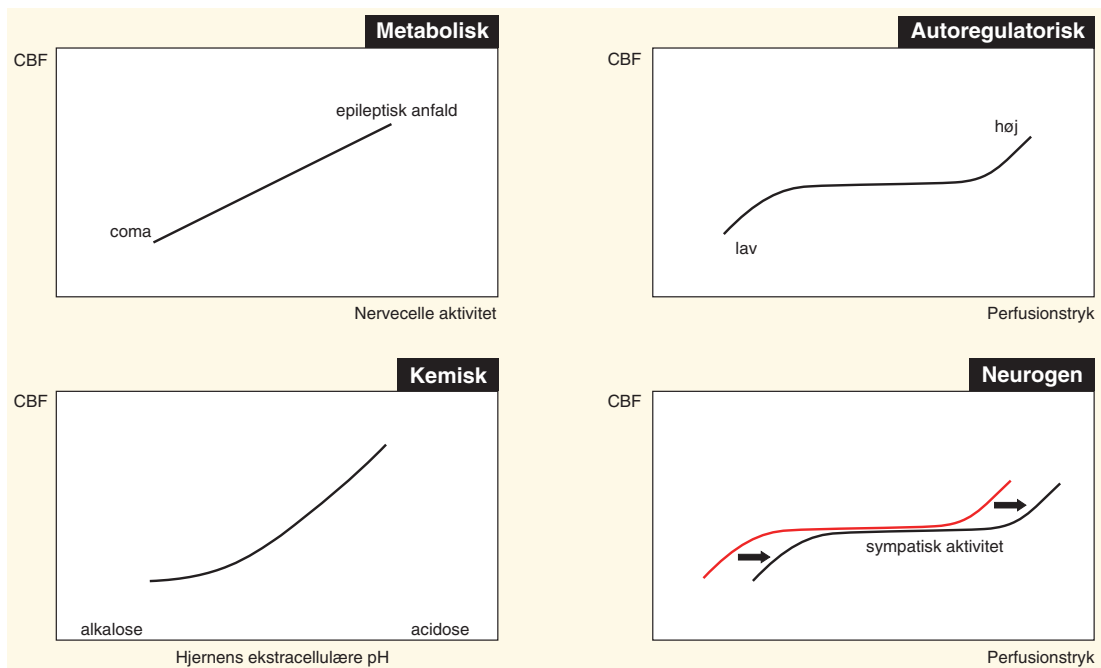
Fra både den dybe og overfladiske del af hjernen er der venøst afløb via vener, som passerer igennem subaraknoidalrummet og munder ud i de durale sinus. Det største venøse afløb sker via sinus sagittalis superior og de to sinus transversi, der løber videre i vv. jugulares internae på halsen.

Hjernens gennemblødning

Hos mennesket er den cerebrale gennemblødning (*cerebral blood flow* = CBF) i hvile ca. $0,5 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$; dvs. at omkring 15% af hjertets minutvolumen går til hjernen. Gennemblødningen er størst i hjernens grå substans og lavere i hvid substans; henholdsvis ca. $0,8 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ og ca. $0,2 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Hjernens gennemblødning er normalt tæt reguleret af flere mekanismer, som søger at holde et konstant kemisk miljø i hjernevævet, blandt andet ved at adaptere gennemblødningen til de metaboliske krav. Disse regulationsmekanismer omfatter blandt andet kemisk kontrol, autoregulation, metabolisk og funktionel kontrol samt neurogen kontrol (Fig. 11.4).

Kemisk kontrol

Øgning af den arterielle kuldioxid-tension (hyperkapni) medfører cerebral vasodilatation og dermed stigning i CBF, mens hypokapni medfører vasokonstriktion og fald i CBF (Fig. 11.4). Disse ændringer er



Figur 11.4. Den cerebrale gennemblødnings væsentligste regulationsmekanismer. Autoregulation: ovenfor og nedenfor »knæene« er henholdsvis kontraktion og dilatation af karrene, utilstrækkelig til at opretholde regulationen.

forholdsvis store, 3% pr. 0.1kPa og ledsages af samtidige ændringer i det intravaskulære volumen. CO₂ virker på selve arteriolevæggen, og som følge heraf indtræder gennemblødningsændringer momentant ved ændring af den arterielle CO₂ tension (PaCO₂). PaCO₂ påvirker karrenes tonus via pH-ændringer i karvæggen, hvor dannelsen af nitrogenmonoxid (NO) medvirker til kardilatation. Idet blod-hjerne barrieren er frit permeabel for gassen CO₂, men impermeabel for ionen HCO₃⁻, bliver det bikarbonatkoncentrationen i hjernen og kuldioxid-tensionen i det arterielle blod, der bestemmer det periarteriolære pH. Systemisk metabolisk acidose, fx laktatophobning i kroppen ved svært muskelarbejde, har således ingen indflydelse på hjernens gennemblødning, hvorimod laktatophobning i et patologisk område af hjernen medfører lokalt bikarbonatfald og dermed kardilatation. Systemisk metabolisk acidose kan dog via kemoreceptorerne øge respirationen og dermed reducere PaCO₂, der igen som nævnt ovenfor reducerer den cerebrale gennemblødning. Ved længerevarende hyper- eller hypokapni indtræder en adaptation, og hjernens og cerebrospinalvæskens pH vender gradvis tilbage mod normalværdierne. Adaptationen foregår indenfor ca. 24 timer og er et udtryk for, at organismen søger at holde hjernens kemiske miljø konstant. Ved kronisk metabolisk systemisk forskydning af syrebaseforholdene vil der således kun være lettere forskydninger i hjernevævet og cerebrospinalvæsken. Den kemiske kontrol er af største kliniske betydning, specielt under patologiske forhold. CO₂ retention vil fx kunne øge et i forvejen forhøjet intrakranielt tryk med risiko dels for kompromitteret blodcirkulation i læderede vævsområder, og dels for herniering.

Andre kemiske faktorer end pH indgår i regulationen af hjernens gennemblødning, blandt andet NO og den ekstracellulære kaliumkoncentration. Når disse stiger, øges den cerebrale gennemblødning.

Autoregulation

Ved autoregulation af hjernens gennemblødning forstås hjernekarrenes evne til at holde CBF konstant trods større ændringer af hjernens perfusionstryk, hvor perfusionsstrykket udgøres af differencen

mellem det systemiske arterielle blodtryk og det intrakranielle tryk. Regulationen foregår ved ændring af strømningmodstanden i hjernens mindre arterioler, som kontraheres, når perfusionsstrykket stiger og dilateres, når det falder. Hjernens kredsløb autoreguleres altså både som funktion af ændringer i det arterielle blodtryk, men også ved ændringer i det intrakranielle tryk. Under normale forhold er ændringerne i det intrakranielle tryk dog små og autoregulationen foregår alene på baggrund af ændringer i det systemiske blodtryk. Under patologiske tilstande, som fx hjerneødem, udgør det intrakranielle tryk imidlertid en vigtig faktor. En reduktion i det systemiske blodtryk vil under disse omstændigheder være risikabelt, især hvis perfusionsstrykket derved bringes under den nedre grænse for autoregulationen eller hvis autoregulationen på grund af en cerebral læsion er helt eller delvist ophævet.

Autoregulationens mekanisme er antageligt et direkte myogent respons i karvæggen. Der er såvel en nedre som en øvre grænse for autoregulationen (Fig. 11.4). Hos normale personer aftager CBF, når middelblodtrykket falder under ca. 80% af middelarterieblodtrykket i hvile, almindeligvis omkring 60 mmHg. Men da iltekstraktionen fra blodet samtidigt øges, forbliver hjernens oksidative stofskifte konstant, indtil middelblodtrykket kommer under ca. 40 mmHg. Ved et blodtryksfald under dette niveau kan en øgning af iltekstraktionen ikke længere kompensere for reduktionen af den cerebrale gennemblødning, og den oksidative metabolisme falder. Da optræder globale cerebrale hypoksisymptomer med bleghed, sveden, gaben, hyperventilation og nystagmus. Falder blodtrykket yderligere, mistes bevidstheden.

Den øvre grænse for autoregulationen ligger normalt omkring et middelblodtryk på 160 mmHg. Stiger blodtrykket derover, kan de cerebrale modstandskar ikke længere modstå det høje tryk. Der indtræder segmentær vasodilatation, øget CBF samt lækage af blod-hjerne barrieren for osmotisk aktive stoffer og dermed cerebralt ødem.

Autoregulationsgrænserne kan forskydes ved forskellige fysiologiske og farmakologiske påvirkninger. Både øvre og nedre grænse forskydes mod højere blodtryksniveauer ved stimulation af det sympatiske

nervesystem (se afsnittet om neurogen kontrol), og autoregulationens nedre grænse kan sænkes ved indgift af stoffer, der hæmmer angiotensin systemet.

Metabolisk og funktionel kontrol

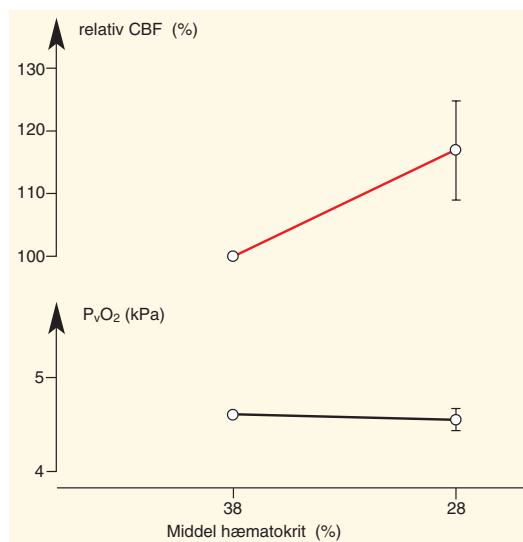
Som ovenfor nævnt er der under normale omstændigheder sammenhæng mellem funktion, gennemblødning og metabolisme. Eksempler på dette er epileptiske anfald med stærkt forøget neuronal aktivitet, metabolisme og gennemblødning eller – i den anden ende af spektret – coma med udtalt nedsættelse af neuronal aktivitet, metabolisme og gennemblødning (Fig. 11.4). Også almindelige fysiologiske former for cerebral aktivering som håndbevægelser, øjenbevægelser, lytten, tale, tankevirksomhed m.m. ledsages af øget metabolisme og gennemblødning i de involverede cerebrale områder. En reduktion i blodets iltindhold medfører også en prompte stigning i blodtilførslen. Gennemblødningstigningen anvendes til kortlægningen af hjernens funktioner, som omtalt senere i kapitlet.

Neurogen kontrol

I hjernens kar findes talrige autonome nerver, hvis funktion indgår i den neurogene kontrol af kardonus og CBF. Kendskabet til de fysiologiske mekanismer er dog stadig mangelfuldt. Ændret tonus i det autonome nervesystem påvirker ikke CBF, så længe blodtrykket holdes inden for autoregulationens grænser, men stimulation af de cervikale sympatiske ganglier forskyder såvel autoregulationens nedre som dens øvre grænse mod højere blodtryksniveauer (Fig. 11.4). Dette forhold har stor praktisk fysiologisk betydning, da der ved de fleste fysiologiske tilstande med udtalt blodtryksforhøjelse (coitus, springen i isvand m.m.) er en generel aktivering af det sympatiske nervesystem. Herved beskyttes hjernens kapillærer mod en ekstreme trykstigning og dermed mod hypertensive cerebrale forandringer (hypertensiv encefalopati).

Andre regulationsmekanismer

De vigtigste er oxihæmoglobins dissociationskurve, blodets viskositet og visse farmaka. En venstreforskydning af oxihæmoglobins dissociationskurve øger O_2



Figur 11.5. Hjernens gennemblødning stiger med faldende hæmatokrit, og ilttensionen i hjernens venøse blod forbliver derved konstant (lodrette linier angiver standarddeviationer).

affiniteten til hæmoglobin (dvs. højere saturation ved en given ilttension). Da ekstraktion af O_2 dermed falder, øges CBF kompensatorisk, og denne reguleringsmekanisme modvirker, at den cerebrale ilttension falder. Reduktion af viskositeten, fx ved anæmi, mindsker den cerebrovaskulære modstand og CBF øges alt andet lige. Stigningen ved anæmi svarer til reduktionen af blodets iltransportevne, og ilttensionen i hjernens vener og hjernevæv forbliver stort set konstant (Fig. 11.5). Ved polycytemi er blodets viskositet øget og CBF reduceret, men også her forbliver ilttilbuddet til hjernen uændret. Ændringer i hæmotokrit har således inden for ret vide fysiologiske grænser ingen indflydelse på ilttilbuddet til hjernen.

Farmakologisk ændring af CBF

Kun få farmaka påvirker direkte regulationen af hjernens gennemblødning, men nogle farmaka reducerer den cerebrale metabolisme og medfører en tilsvarende reduktion af CBF. Teofylamin og indometacin virker karkontraherende i den normale hjerne og nedsætter gennemblødningen. Omvendt virker papaverin kardilaterende. Kulsyreanhydrasehæmmere, fx acetazolamid, dilaterer de cerebrale

kar og øger CBF ved at fremkalde en acidisering med fald i det perivaskulære pH. Angiotensin konverterings enzyminhibitorer, som bruges i antihypertensiv behandling og i behandling af hjerteinsufficiens, nedsætter autoregulationens grænser uden at ændre gennemblødningen inden for autoregulationsniveauet. Dette har stor terapeutisk patofysiologisk interesse, idet lavere blodtryk vil tolereres bedre. Hydralazin, et antihypertensivum, påvirker eller ophever den cerebrale autoregulation og fjerner dermed hjernens beskyttelsesmekanisme mod ændringer i blodtrykket.

Hjernens gennemblødning under patologiske forhold

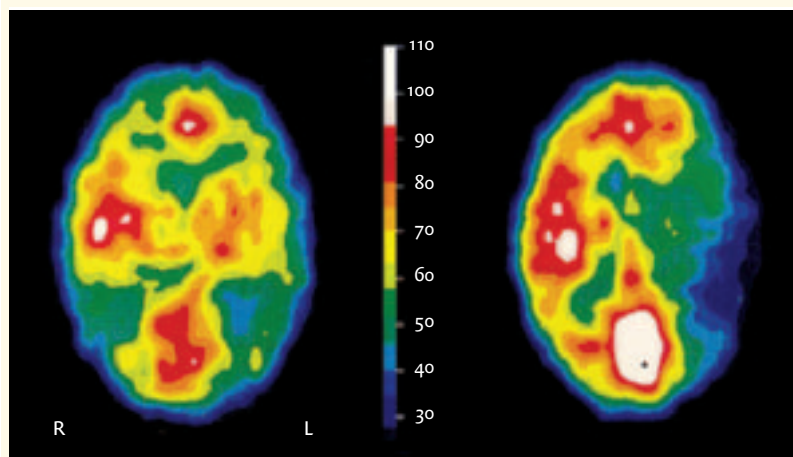
Akutte cerebrale læsioner

Afhængig af sygdomsprocessens udbredning i centralnervesystemet ses fokale eller globale ændringer af CBF. Fokale processer kan dog påvirke naboområder ved distorsion af omkringliggende væv og påvirke fjerntliggende områder ved at fremkalde kar-kompression eller ødem, som spredes langs ledningsbanerne i hvid substans både i den samsidige og til den modsidige hemisfære samt til hjernestammen.

Ved akutte cerebrale læsioner ses i de afficerede områder *vasomotorisk paralysis*, dvs. ophævet autoregulation, manglende respons på PaCO₂-ændringer og

på farmaka, der normalt ændrer CBF. De akutte hjernelæsioner, som kan ledsages af vasomotorisk paralysis er mangfoldige: fokal eller diffus iskæmi, traumer, tumorer, blødninger, encephalitis m.m. Vasomotorisk paralysis kunne således umiddelbart synes at være et forholdsvis uspecifikt fænomen fremkaldt af mange forskellige årsager. Imidlertid må det antages, at alle de nævnte tilstande er ledsaget af mere eller mindre insufficient iltforsyning, hvorved der opstår laktacidose i den afficerede region samtidig med, at der formentlig sker en forøgelse af den ekstracellulære K⁺-koncentration. Gennemblødningen i områder med vasomotorisk paralysis vil udelukkende afhænge af perfusionstryk og cerebrovaskulær modstand. Perfusionstrykket kan være højt ved svær arteriel hypertension og lavt ved intrakranielt trykforøgelse eller distalt for arterielle stenoser eller okklusioner. Den cerebrovaskulære modstand mindskes ved vasoparalyse med kardilatation, men udvikling af et lokalt ødem kan atter komprimere karsengen, hvorved modstanden kan blive høj.

I områder med vasomotorisk paralysis kan ses et paradoks respons, hvor et givet stimulus medfører CBF-ændringer, der er modsat de forventede (Fig. 11.6). Stimuli som inhalation af kuldioxid eller indgift af acetazolamid kan således fremkalde et abnormt CBF-fald i et fokalt læderet vasoparalytisk område samtidig med, at CBF øges i de ikke-læderede cerebrale områder – dette paradokse respons er



Figur 11.6. SPECT-skanning som viser hjernens gennemblødning hos en patient med carotis-stenose. Efter indgift af Diamox ses til højre et fald i rCBF på samme side som stenosen pga. af et steal-fænomen fra de velperfunderede områder.

blevet kaldt *steal syndrome*. Det forklares ved, at karrene i det vasoparalytiske område ikke kan dilateres yderligere, hvorimod de dilateres i de raske naboområder, så blodet ganske enkelt shuntes væk fra det læderede væv. Medvirkende hertil er en stigning i det intrakranielle tryk som følge af kardilatation i de raske vævsområder, hvorved perfusionstrykket yderligere aftager. På tilsvarende måde forklares det modsatte respons, det såkaldte *inverse steal syndrome*, hvor et karkonstriktorisk stimulus som hyperventilation medfører et normalt CBF-fald i det ikke-læderede hjernevæv, hvorved CBF sekundært øges i det fokalt læderede vasoparalytiske område.

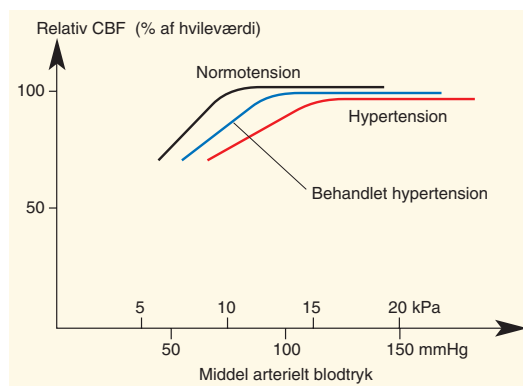
Autoregulationen synes mere vulnerabel end CO_2 -regulationen. I lettere afficeret hjernevæv kan således ses defekt autoregulation, men bevaret respons på ændringer i PaCO_2 , en tilstand som kaldes dissocieret vasoparalyse. Dette forekommer ved svære diffuse cerebrale sygdomme, fx akut fulminant leversvigt, bakteriel meningitis eller i forløbet efter hjertestop. Dissocieret vasoparalyse kan normaliseres under hypokapni og skyldes derfor muligvis cerebral acidose.

Hyperventilationsbehandling kan således ved mange hjernesygdomme medvirke til at 1) genetablere CBF autoregulationen hvor der er dissocieret vasoparalyse, 2) modvirke acidose i læderet hjernevæv, 3) mindske det intrakranielle tryk og 4) nedsætte produktionen af cerebrospinalvæske. Reduktion af den arterielle kuldioxidtension (PaCO_2) medfører desuden, at CBF nedsættes. Der skal derfor ved hyperventilationsbehandling stiles mod et moderat reduceret PaCO_2 , idet CBF reduktionen ikke bør være så udtalt, at der er risiko for vævshypoksi. I praksis stiles der ofte mod et PaCO_2 på omkring 4.0 kPa (30 mmHg) i terapeutiske situationer ved hjernekirurgi, karkirurgiske operationer på halsen, svære akutte cerebrale læsioner og forhøjet intrakranielt tryk. Hvor længe en hyperventilationsbehandling bør fortsætte ved akutte cerebrale skader er vanskeligt at afgøre. I praksis vedligeholdes den oftest nogle døgn. Efter længerevarende hyperventilation indtræder som nævnt adaptation til det lave PaCO_2 . En pludselig ændring til normoventilation vil nu sænke pH i hjernen og øge både CBF og det intrakranielle tryk med

risiko for forværring af tilstanden. Derfor seponeres en hyperventilationsbehandling gradvist i løbet af et eller flere døgn. Hvis patienten kan vende tilbage til spontan ventilation direkte fra mekanisk hyperventilation, vil vedkommende fortsætte med at hyperventilere, til en ny adaptation har fundet sted.

Arteriel hypertension

Ved *kronisk hypertension* er såvel autoregulationens nedre som øvre grænse forskudt mod højere blodtryksniveauer (Fig. 14.6). Denne forskydning svarer til den midlertidige forskydning, som ses under aktivering af det sympatiske nervesystem. Autoregulationsforskydningen beskytter til en vis grad hjernen mod det kronisk forhøjede blodtryk. Beskyttelsen er dog kun partiel, fordi hypertensive forandringer i arterier og arterioler kan blive irreversible. Dermed nedsættes karrenes evne til at regulere CBF ved hjælp af vasomotorisk aktivitet. Meget taler for, at forskydningen af autoregulationens grænser ved kronisk arteriel hypertension kan normaliseres – i hvert fald hos yngre – ved behandling (Fig. 11.7). Hvor hurtigt dette sker vides ikke. Det er derfor, i hvert fald ved behandling af yngre hypertensivere, rimeligt at sigte mod en gradvis normalisering af blodtrykket. Ved malign hypertension bør blodtrykket hurtigt, men forsigtigt bringes ned på et acceptabelt niveau. Er det ubehandlede diastoliske blodtryk 140-150 mmHg, bør det ved den initiale behandling næppe



Figur 11.7. Hjernens autoregulation med illustration af den nedre grænse ved normotension, kronisk arteriel hypertension og behandlet hypertension.

bringes ned under 110-120 mmHg, fordi der ellers er risiko for cerebral iskæmisk skade – især i »vandskelsområderne« – ved middelblodtryksværdier under autoregulationens nedre grænse. Efter den initiale reduktion kan blodtrykket i løbet af uger eller måneder bringes gradvist ned mod normalområdet under stadig observation for symptomer på cerebral iskæmi.

Hypertensiv encefalopati er en kritisk cerebral tilstand, der oftest ses hos patienter, som i forvejen har moderat eller svær arteriel hypertension, og hos hvem blodtrykket af en eller anden grund pludselig er steget yderligere. I sjældne tilfælde kan akut opstået hypertension, fx ved fæokromocytom eller ved overdosering af pressorstoffer fremkalde hypertensiv encefalopati. Den hypertensive encefalopati er betinget af, at blodtrykket når op over autoregulationens øvre grænse, hvorved der indtræder en trykinduceret dilatation af modstandskarrene, forhøjet intrakapillært tryk og øget permeabilitet af blod-hjerne barrieren. Alle disse faktorer bidrager til udvikling af hjerneødem og til stigning af det intrakranielle tryk. De almindeligste symptomer er generaliserede eller fokale epileptiske anfald, ledsaget af hovedpine og opkastning, kortikal blindhed samt andre neurologiske udfald. Påvirket bevidsthedsplan med tiltagende konfusion og delir gående over i coma ses ved svær hypertensiv encefalopati. Ved oftalmoskopi ses almindeligvis udtalte retinale forandringer med fundus hypertonicus IV. Det retinale ødem og hæmragier kan bidrage til differentialdiagnostisk at skelne fra forhøjet intrakranielt tryk. I øvrigt kan CT- eller MR-skanning af hjernen anvendes til at adskille tilstanden fra apopleksi. Diagnosen er i øvrigt ofte vanskelig, blandt andet fordi den blodtryksstigning, der fremkaldte den hypertensive encefalopati kan være forbigående og blodtrykket således nået tilbage til habitualværdien, når patienten kommer til undersøgelse. De vigtigste differentialdiagnoser er akut cerebralt infarkt hos en hypertensiv patient, akut intrakranielt blødning, akut encephalitis med epileptiske anfald og uræmisk coma.

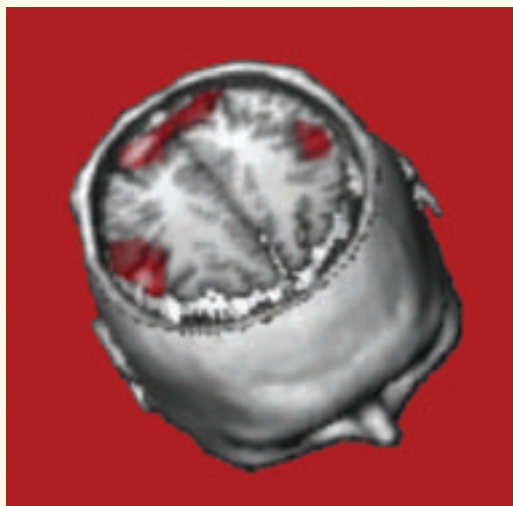
Korrekt terapi ved hypertensiv encefalopati er af største betydning, fordi symptomerne som regel er fuldt reversible ved tidlig behandling. Ved insuffi-

cient behandling kan permanent hjerneskode opstå. På den anden side er overbehandling lige så farlig og kan også medføre irreversible iskæmiske hjerneska-der. Behandling af hypertensiv encefalopati er vanskelig og er en specialopgave. Til den akutte antihypertensive behandling benyttes furosemid, evt. små refrakte doser af labetalol. Angiotensin konverteringsenzym-hæmmere kan også anvendes til akut behandling, da de forskyder autoregulationsgrænserne mod lavere niveauer samtidig med blodtryks-sænkningen. Dihydralazin i intravenøst drop har været brugt men bør undgås, da det ophæver autoregulationen og fremkalder en betydelig stigning af det intrakranielle tryk.

Måling af hjernens gennemblødning, stofskifte eller receptorforhold

Emissionstomografiske metoder

Måling og monitorering af fysiologiske forhold som fx CBF, hjernens oxygen- eller glukosemetabolisme, receptor- eller enzymforhold, oxygeneneringsgrad eller energireservoir er i tiltagende grad væsentlige for korrekt diagnostik eller behandling. Indenfor de seneste årtier har metoderne til regional måling af hjernens fysiologiske forhold gennemgået en betydelig udvikling. De fremherskende metoder til dette har hidtil været *single photon emission computer tomography* (SPECT), der anvender gamma-emitterende sporstoffer samt *positron emission tomography* (PET), hvor positron-emitterende stoffer anvendes. Begge metoder benytter computerassisteret tomografi til registrering af isotopaktivitets fordeling i hjernen og beregning af fysiologiske variable, fx CBF. Metoderne tillader registrering af aktiviteten med en regional opløselighed på ned til 5-8 mm. Ved at omsætte de fysiologiske variable til farver ved hjælp af en farvekodningsskala, fremstilles et »landkort« over den regionale fordeling af fx CBF (Fig. 11.8). Gamma-emitterende sporstoffer fremstilles via en Tc-generator, hvor ^{99m}Tc anvendes i et kommercielt fremstillet »kit« og sporstoffet til måling af CBF kan derved produceres lokalt. Desuden findes der, især til afbildning af hjernens receptorforhold, kommercielt til-



Figur 11.8. Aktivering af hjernen ved øjebbevægelser i totalt mørke. Der ses aktivering frontalt på begge sider svarende til centrene for bevægelse af øjnene. Bagtil ses aktivering nær midtlinjen i områderne, som analyserer synsindtryk, men ikke af selve den primære synskortex (helt bagtil). Hjernen sættes i en beredskabs-tilstand klar til at analysere synsindtryk, når øjnene bevæges, selvom der slet ingen synsindtryk kommer. PET-aktiveringsbilledet udført med $H_2^{15}O$ er lagt oven på et anatomisk MR-billede.

gængelige ^{123}I -mærkede sporstoffer med længere halveringstider, hvilket muliggør transport over længere afstande. Positron-emitterende stoffer fremstilles i en cyklotron og har gennemgående korte halveringstider, typisk under godt 2 timer. Dette nødvendiggør at fremstilling og radiosyntese af sporstofferne generelt foregår i nærheden af PET-kameraet. De noget højere omkostninger, som dette medfører, modsvares dels af de langt større muligheder, der findes for at fremstille biologisk interessante sporstoffer (med indbygning af for eksempel ^{11}C , ^{15}O eller ^{18}F), og dels af den højere billedopløselighed og generelt lavere stråledosis.

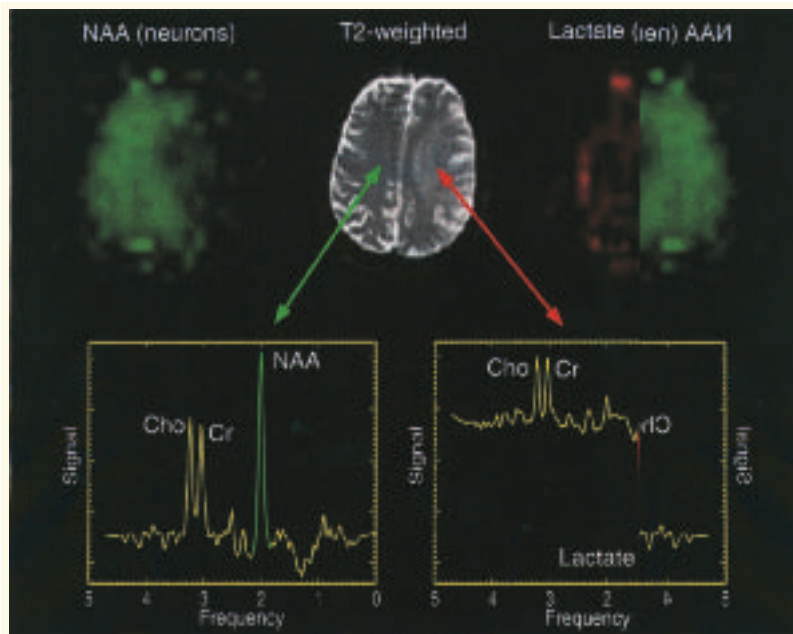
SPECT-skannere til anvendelse i hjerneundersøgelser er tilgængelige flere steder i Danmark, medens undersøgelser med PET indtil videre kun finder sted i København og Århus.

MR undersøgelser

Principperne ved MR (magnetisk resonans) gennemgås i kapitel 12 om strukturelle billeddannende undersøgelser.

Der er flere forhold af fysiologisk betydning, som influerer på MR-signalet: 1) paramagnetiske stoffer har betydning for MR-signalet fra protoner i det omkringliggende vand, fx er reduceret hæmoglobin paramagnetisk, hvorfor ændringer i mængden af reduceret hæmoglobin i hjernen vil medføre en ændring af MR-signalets intensitet. Dette har betydning for de senere omtalte funktionelle undersøgelser. 2) Hvis et vandmolekyle fra excitation til detektion bevæger sig selv et lille stykke langs en gradient i magnetfeltet, vil MR-signalet blive påvirket. 3) Hver kerne har sin egen magnetiske resonansfrekvens, som afhænger af den magnetiske feltstyrke. Den præcise resonansfrekvens afhænger imidlertid ikke alene af feltstyrken, men også af påvirkninger fra omgivende elektroner og nabokerner, hvilket er grundlaget for MR-spektroskopi (MRS).

MR spektroskopi udnytter det forhold, at resonansfrekvensen af en atomkerne afhænger af det mikromiljø atomet befinder sig i, specielt af naboatomerne og den kemiske struktur, hvori de indgår. Der fås derfor et helt spektrum af resonansfrekvenser. Protonens resonansfrekvens afhænger således af, om brintatomet befinder sig i vand, i myoinositol, i laktat eller i en anden substans. For fosforatomet gælder, at svaret vil være forskelligt afhængig af, om det drejer sig om frit fosfat eller forskellige organiske fosfatforbindelser. Forskellen mellem resonansfrekvenser for de forskellige fosfatforbindelser vil give et mål for intracellulær pH, hvor fosforatomerne befinder sig. Kun en lille del af det naturligt forekommende kulstof er kulstof-13, det meste er kulstof-12. I modsætning til kulstof-12 giver kulstof-13 et MR-signal. Kulstof-13 kan indbygges i forskellige biologiske molekyler, hvorved der er mulighed for at følge forskellige metaboliske processer. MR-spektroskopi har således stor potentiel betydning for den kliniske diagnostik. Det er muligt at rekonstruere billeder af fordelingen af koncentrationen af metabolitterne målt med MRS (Fig. 11.9).



Figur 11.9. MRS billeddannelse ved cerebral apopleksi. Venstre: billede og spektrum som viser normal forekomst af N-acetyl-aspartat i de raske dele af hjernen. Midten: anatomisk T2-vægtet billede med infarktdannelse til højre på billedet. Højre: billede og spektrum af laktat som er ophobet i infarkt.

NB!!

Dette er en LR-scanning af en kun delvis korrekt figur. Send venligst en original fig. Og måske er den for stor.

Andre metoder

Blodgennemstrømningen i halskarrene kan undersøges med Doppler metoden. Disse undersøgelser har interesse ved stenoserende processer i a. carotis. Ved transkraniel Doppler undersøgelser anvendes Dopplerprincippet under insonation af een eller flere af hjernens basale arterier, typisk a. cerebri media, til måling af cirkulationsændringer. Anvendelse til monitorering forudsætter en uændret diameter af det insonerede kar. Metoden er iverigt vel anvendelig som *bed-side* undersøgelse, er non-invasiv og relativt let at gennemføre. Undersøgelsen kan give et relativt mål for gennemblødningen i den insonerede arterie. Meget lave eller meget høje værdier for blodgennemstrømningen (gennemstrømningshastigheden) kan således almindeligvis give et fingerpeg om der er tale om sværere hypo- eller hyperperfusion.

Nær-infrarød spektroskopi er en metode, der bygger på måling af absorption af indsendt lys. Denne metode udmærker sig især ved at muliggøre non-invasiv monitorering af hjernevævet's oxygeneringsgrad. Måleenhederne placeres almindeligvis i panden, målingerne repræsenterer kun en begrænset, overfladisk lokaliseret del af hjernen.

Måling af hjernens gennemblødning

De fleste metoder til måling af hjernens gennemblødning anvender frit diffusible inaktive stoffer som indikatorer. Disse diffunderer frit mellem blod og hjernevæv, og udvaskningen fra hjernevævet afhænger af gennemblødningen; jo højere gennemblødning, jo hurtigere udvaskning. Princippet blev introduceret i 1945 af Kety og Smith, der anvendte kvælstofforilte (N_2O) som indikator. I dag anvendes radioaktive sporstoffer, der tilføres enten gennem inhalation eller intravenøs injektion. Sporstoffets fordeling i forskellige områder af hjernen og dets ankomst- eller udvaskningshastighed registreres med detektorer anbragt udenpå hovedet, hvorved den regionale hjernegennemblødning kan beregnes. Indikationerne for undersøgelse af hjernens regionale blodgennemstrømning med SPECT eller PET er diagnostik af blandt andet cerebrovaskulære sygdomme, demenssygdomme og epilepsi.

Ved MR-skanning kan den regionale blodcirkulation måles eller estimeres ved anvendelse af et MR-kontraststof eller ved måling af, hvor mange vandmolekyler der tilføres eller forlader en speciel region i hjernen. Som MR-kontraststof anvendes oftest en paramagnetisk gadolinium-DTPA, som injiceres in-

travenøst. Ved at følge dens passage gennem de forskellige hjerneafsnit fås information om transittider m.m. Følges koncentrationsprofilen også i de store kar førende til hjernen, er det i princippet muligt at beregne gennemblødningsværdier. Klinisk har metoden specielt haft interesse i forbindelse med undersøgelser af patienter med cerebrale infarkter.

Vand er ved dets passage gennem den cerebrale karseng næsten frit diffusibelt. Det vil sige, at langt størstedelen af de vandmolekyler, som med blodet tilføres kapillærene vil diffundere ud i vævet samtidig med, at en tilsvarende mængde vandmolekyler fra vævet diffunderer ind i kapillærene. Da vandmængden i vævet er betydeligt større end i kapillærene betyder det, at vandmolekyler, som er tilført hjernevævet, bliver »hængende« der i længere tid. I de lidt større kar, arterier, arterioler, vener og vener, er udvekslingen af vandmolekyler over karvæggen betydeligt mindre. Gennemblødningen kan nu i princippet måles ved at excitere vandmolekylerne i et snit længere nede, fx i halsen. Vandmolekylerne i de store arterier exciteres derved og føres med blodstrømmen op til hjernevævet. Et snitbillede af hjernen vil da afspejle, hvor mange vandmolekyler, der med blodet er tilført de forskellige hjerneregioner.

Den mest anvendte MR metode til vurdering af ændringer i blodcirkulation bygger den såkaldte BOLD (*Blood Oxygenation Dependent Level*) effekt. Denne metode anvendes i udstrakt grad til funktionelle MRI undersøgelser (fMRI), hvor man ikke måler CBF i absolutte værdier, men undersøger forskelle i gennemblødningen ved at sammenligne to tilstande, fx kan det undersøges hvilke områder, der aktiveres under tale. Da hjernens regionale gennemblødning stiger betydeligt mere end iltforbruget i fysiologisk aktiverede områder, fx under en håndbevægelse, stiger mængden af oxygeneret hæmoglobin i hjernen, og tilsvarende aftager mængden af deoxygeneret hæmoglobin. Imidlertid stiger hjernens blodvolumen også, når gennemblødningen stiger, hvilket fører til en øget mængde af både oxygeneret og deoxygeneret hæmoglobin, men det er den førstnævnte af disse to faktorer, der er dominerende, når det drejer sig om deoxyhæmoglobinmængden. Deoxyhæmoglobin er i modsætning til oxyhæmoglobin paramagnetisk og påvir-

ker dermed MR-signalet, som bliver kraftigere, når mængden af deoxyhæmoglobin aftager. Da ændringen kun er få procent, er det kun muligt at måle med 1,5 Tesla MR skannere eller mere. BOLD metoden giver ikke helt samme resultater som med PET og $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$. Dette skal blandt andet ses i sammenhæng med, at PET måler gennemblødningen svarende til den kapillære perfusion, hvorimod MR signalet ved BOLD mere vil være præget af de områder, hvor der er mest blod, dvs. i cerebrale vener.

Undersøgelser af ændringer i hjernens blodtilførsel under aktivering målt med enten $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ -PET eller fMRI har bidraget enormt til kortlægning af hjernens normale funktioner, herunder neuropsykologiske kognitive funktioner. Klinisk vil interessen specielt samle sig om defekte aktiveringsmønstre ved sygdomme i hjernen samt om lokalisation af vigtige områder, fx sprogcentrenes relation til tumorer, som potentielt kan fjernes kirurgisk. Disse anvendelsesmuligheder er fortsat under udvikling.

Måling af hjernens stofskifte

Med PET kan der udføres regional bestemmelse af hjernens ilt- og glukosemetabolisme. Hertil anvendes intravenøs indgift af af positronemitterende sporstoffer, som $^{15}\text{O}_2$, ^{11}C indbygget i glukose eller ^{18}F indbygget i et glukosederivat (fluorodeoxy-glukose, forkortet: FDG). Udfra isotopaktiviteten i arterieblod og i hjernen kan metabolismen beregnes i områder af hjernen med en regional opløselighed på ca. 5 mm. Ved hjælp af en farvekodningsskala kan de beregnede metabolismeværdier i de enkelte regioner omsættes til farver, således at der kan fremstilles et billede af hjernens regionale metabolisme. Inden for de neurologiske sygdomme har metoden indtil videre overvejende fundet anvendelse i forskningsmæssigt øjemed, dog foretages FDG-undersøgelser i lighed med SPECT-CBF undersøgelserne nu oftere som et supplement til den diagnostiske udredning af patienter med demens.

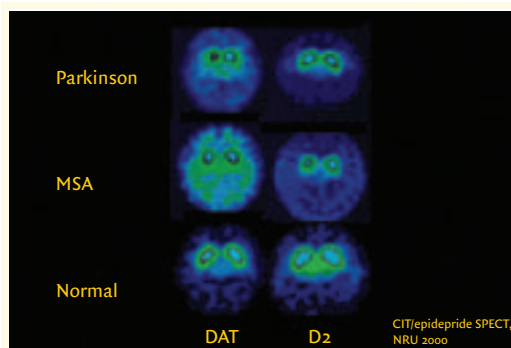
Måling af hjernens receptorforhold

Ved at radiomærke ligander for forskellige transmittersystemer kan man under anvendelse af forskellige kinetiske modeller ikke blot afbilde hjernens recep-

torsystemer, men også beregne kvantitative eller semi-kvantitative mål for disse.

Der er især for det dopaminerge transmittersystem gennemført en række undersøgelser, der peger på nytten af SPECT eller PET ved flere sygdomme. Indikationerne for undersøgelse af hjernens dopamintransmittere er 1) at konfirmere eller afkræfte tilstedeværelsen af sygdomme med parkinsonistiske træk, 2) at etablere en tidlig diagnose eller gradere sværhedsgraden af Parkinsons sygdom (Fig. 11.10) eller 3) at monitorere sygdomsprogression.

Indikationerne for undersøgelse af hjernens D2/D3-receptorer er differentialdiagnostik ved parkinsonistiske syndromer (Fig. 11.10) samt at bestemme graden af D2/D3-receptorokkupans under behandling med neuroleptika.



Figur 11.10. Sammenligning af en patient med Parkinsons sygdom (øverst), en patient med multisystem atrofi (midten) og en normal kontrolperson (nederst). I venstre side af billederne ses undersøgelser med dopamin- og serotonin-transporterliganden ^{123}I β -CIT og i højre side undersøgelser af dopamin D2/D3-receptorerne med ^{123}I epideprid. Hos patienten med Parkinsons sygdom ses påvirkning af dopamintransporterne, specielt i putamen, men normal dopamin D2/D3 binding. Hos patienten med multipel system atrofi ses abnormt lav binding af såvel dopamintransportere samt til dopamin D2/D3-receptorer.