

2004-11-28

Ang: Radiologiska tekniker för att påvisa upphävd cirkulation i hjärnan.

Syftet med att använda en radiologisk metod för att påvisa upphävd cirkulation i hjärnan är att sedvanliga kliniska metoder av en eller annan anledning ej kan användas. Genom att med radiologisk metod påvisa upphävd cirkulation i hjärnan under en tid av minst 30 minuter anses det att detta måste förutsätta ett totalt bortfall av hjärnfunktionerna. Patofysiologiskt är det primära ett omfattande hjärnödem orsakat av hjärnskadan. Ödemet i sin tur orsakar så högt intrakraniellt tryck (ICP) att den intrakraniella perfusionen upphör då ICP överstiger det arteriella perfusionstrycket. En total upphävd cirkulation i hjärnan måste leda till en total hjärninfarkt och därmed bortfall av alla hjärnfunktioner. Sålunda skulle en radiologisk undersökningsmetod som med säkerhet kan påvisa en total hjärninfarkt kunna ge samma resultat som den som med säkerhet kan påvisa upphävd cirkulation under minst 30 minuter. På grund av den speciella situation som råder hos det lilla barnet där skallen ännu på grund av öppna suturer kan öka i volym och därmed kompensera för ett ökande ICP, är diagnostiken av total hjärninfarkt särskilt svår.

Diagnostiken av upphävd cirkulation i hjärnan och hjärndöd har blivit föremål för allmänt hållna artiklar under senare år^{1 2}. De radiologiska undersökningsmetoder som kan komma ifråga är:

- konventionell angiografi med kontrastinjektion med hjälp av kateter i arcus aortae.
- scintigrafi med radioisotopen technetium och avsökning över hjärnan
- datortomografi kompletterad med angiografisk avbildning efter intravenös kontrastinjektion
- magnetkameraundersökning kompletterad med angiografiska sekvenser med eller utan föregående kontrastinjektion samt diffusionsviktade bildsekvenser
- ultraljudsundersökning med transkraniell doppler.

Konventionell angiografi

Konventionell angiografi utförs genom att en tunn plastslang, kateter, placeras med sin spets strax ovan hjärtat i den stora kroppspulsådern (aorta ascendence). Med tryck sprutas kontrastmedel in i kroppspulsådern som genom blodflödet från

¹ Wijdicks EFM: The Diagnosis of Brain Death
New England Journal of Medicine 2001;344:1215-1221

² Brommeland T, Hennig R & Bajic R: Bør cerebral angiografi fortsatt være et krav før organdonasjon?
Tidsskr Nor Lægeforening 2004;124:2513

hjärtat förs till samtliga halskärl som försörjer hjärnan. Samtidigt tas en serie röntgenbilder över halsen och huvudet. Denna procedur upprepas efter 30 minuter. På dessa bilder kan man då se att kontrastmedlet kommer upp i samtliga halsens kärl och ser hur kontrastmedlet följer blodströmmen perifert och förutsatt att undersökningen är gjord på rätt sätt, kan kontrastmedel ses i de blodkärl som försörjer halsen, ansiktet och skalpen. Vid upphävd cirkulation i hjärnan kan man vidare på bilderna se att kontrastmedlet ej passerar in i skallkaviteten utan stannar senast vid den plats där hjärnans kärl passerar genom den hårda hjärnhinnan, duran. Att kontrastmedlet ej passerar in i skallkaviteten betyder att det inte finns någon blodcirkulation in i skallen och därmed ej heller in i hjärnan. Om fyndet är entydigt vid två på varandra följande men i tid separerade kontrastmedelsinjektioner anses hjärnans cirkulation upphävd även under tiden mellan dessa två bildtagningstillfällen³.

Från början gjordes konventionell angiografi med bildtagning på bladfilm i filmväxlare. Den tekniska utvecklingen under sent 1980-tal gjorde att bladfilm ersattes av bildförstärkare och digital registrering av bilden från bildförstärkaren. Denna tekniska utveckling ökade känsligheten för små variationer i bildens kontrast och farhågor uttrycktes att detta skulle göra det svårare att tolka bilderna då känsligheten skulle vara så hög att även mycket små och för diagnostiken betydelselösa mängder kontrast skulle kunna påvisas. Dessa farhågor visade sig emellertid överdrivna och digital bildregistrering är idag standard vid konventionell angiografi.

Inför tolkningen av resultatet anges särskilt i SOSFS 1996:5 att ”kontrastfyllnad av externakärlen fordras för att säkerställa att injektionstekniken är korrekt, och att den upphävida hjärncirkulationen ej beror på en allmän cirkulationskollaps”. Denna passus är viktig då den innebär en inbyggd kvalitetskontroll vid undersökningen som betyder att det går att göra en omedelbar uppskattning om undersökningen kvalitet, finns kontrast i externakärlen så är undersökningen också bedömlig avseende den intrakraniella cirkulationen⁴.

Nackdelen med konventionell angiografi som metod för att påvisa upphävd cirkulation i hjärnan är att metoden, som förr fanns på varje centralasarett, idag blivit mindre allmänt förekommande och finns uppsatt enbart vid regionsjukhus. Vana och kunskap om hur angiografiska undersökningar skall tolkas blir därmed mindre spridd. Vid en korrekt utförd undersökning torde inte tolkningen medföra några särskilda svårigheter men problem kan uppstå till exempel vid undersökning av små barn där det intrakraniella trycket kan, på grund av öppna suturer, vara lägre än det arteriella perfusionstrycket även vid en total hjärninfarkt och det kan förekomma att mindre mängder kontrast kan ses i hjärnans stora kärl.

³ Greitz T, Gordon E, Kolmodin G & Widen L: Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death
Neuroradiology (1973) 5:13-19

⁴ Greitz T, Gordon E, Kolmodin G & Widen L: Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death
Neuroradiology (1973) 5:13-19

Scintigrafi

Scintigrafi är en metod som innebär intravenös injektion av en radioisotop där registreringen av aktivitet sker över hjärnan och halsen. På samma sätt som vid angiografi registreras vid totalt upphävd cirkulation i hjärnan, isotop i halsens kärl men någon aktivitet motsvarande hjärnan kan ej registreras. Denna metod rapporteras ha god korrelation med konventionell angiografi. En liknande metod utnyttjar SPECT (single photon emission computed tomography) och injektion av en glucosanalog (HM-PAO) för att därmed bedöma förekomsten av intrakraniell cirkulation. Metoden har provats i mindre serier vid hjärndöd men validering i större serier saknas⁵. Ett viktigt problem med metoden är den felkälla som kan orsakas av otillräcklig inmärkning av isotop vilket i sin tur kan ge en falskt positiv diagnos av upphävd cirkulation i hjärnan⁶.

Datortomografi

Vid datortomografi (CT) kan hjärnans tillstånd bedömas och infarkter påvisas. Emellertid är påvisandet av utbrett ödem i hjärnan vid total hjärninfarkt bedrägligt och här finns stora problem vid diagnostiken. CT kan ej användas för att med någon stor säkerhet kunna påvisa komplett hjärninfarkt.

Efter intravenös injektion av kontrastmedel kan metoden påvisa kontrast i de intrakraniella kärlen och denna information kan vid modern datortomografi omvandlas till bilder av de intrakraniella kärlen som på en arbetsstation kan visualiseras i 3D. Sålunda finns liknande möjligheter som vid konventionell angiografi att visualisera de intrakraniella kärlen - CT-angiografi (CTA). Tekniken medger vidare direkta mätningar av attenueringen i bilden med hjälp av datormjukvara varvid en ändring av attenueringen i exempelvis carotissifonen kan mätas noggrant både före och efter en kontrastinjektion. Vid sådana noggranna mätningar kan ändringar i attenueringen påvisas utan att det för den skull finns någon intrakraniell cirkulation. Detta fenomen kallas ”stasfyllnad”, något som också är beskrivet vid konventionell angiografi⁷.

Datortomografi kan numera också användas för studier av perfusion. Detta är emellertid en helt ny teknik vars indikationsområde ännu ej är utrett⁸.

Magnetkamerateknik

Vid magnetkamerateknik (MR) användes vattenmolekyleras kärnspinnresonans för att rekonstruera en anatomisk bild. Ett stort antal skilda parametrar, bildsekvenser, kan användas för att producera en bild som då får skilda karakteristika. Precis som vid CT kan intravenöst kontrastmedel användas för att påvisa avsaknad av

⁵ Al-Shammri S & Al-Feeli M: Confirmation of brain death using brain radionuclide perfusion imaging technique. Med Princ Pract 2004;13(5):267-272

⁶ Bonetti MG, Ciritella P, Valle G & Perrone E: 99mTc HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. Neuroradiology 1995;37:365-369

⁷ Dupas B, Gayet-Delacroix M et al: Diagnosis of Brain Death using Two-phase Spiral CT. AJNR 1998;19:641-647

⁸ Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR & Siddiqui AM: Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. Neurology 2004;62:652-653

kontrast i hjärnans kärl⁹. En annan sekvens är en angiografisekvens (MRA) som avbildar flöde i kärl. MRA skapar bilder som har likhet med angiografiska bilder och vilka använts för att påvisa upphävd cirkulation i hjärnan¹⁰. Emellertid ger turbulent flöde artefakter och avsaknad av signal i ett kärl varken får eller kan tas som intäkt för att kärlet saknar flöde. Vid valet av teknik för undersökningen måste sekvensens detaljer väljas efter flödeshastigheten varför det här finns potential för misstag i programmeringen av magnatkameran.

MR kan med särskilt val av sekvenser också förmås att avbilda de spontana rörelser som finns i en vätska, diffusion. Diffusionsviktade sekvenser ger skilda signaler beroende på vattenmolekylernas förmåga att röra sig fritt i den avbildade vätskan. Sålunda begränsas dessa rörelser av membraner. Mycket av vätska som finns i vävnader finns i den extracellulära fasen, d.v.s. mellan cellerna i en vävnad. Sker en vävnadsskada med cellöd, såsom i en infarkt, svullnar cellerna genom upptag av extracellulär vätska. Denna process begränsar rörligheten i den extracellulära vätskefasen och diffusionen här minskar. Detta är den teoretiska basen för att diffusionsviktad MR (DWI) kan användas för att tidigt påvisa cellöd såsom vid en infarkt i hjärnan¹¹.

Perfusionsstudier med MR är en ny och komplicerad teknik som ännu ej utvecklats färdigt.

Ultraljud med transkranieell dopplerundersökning.

Ultraljudsundersökning med transkranieell dopplertechnik används för uppföljning av intensivvårdspatienter. I de fall då det intrakraniella trycket överstiger det arteriella perfusionstrycket ses en reverering av blodflödet i artärerna under diastole. Detta förhållande ses som ett pulssynkront flöde fram och tillbaka i artären. Studier på patienter som är komatösa har visat att det finns en hög specificitet för hjärndöd vid detta fynd. Emellertid är det också visat att det finns risk för falskt positiva fynd i vissa kliniska situationer. En av orsakerna till detta är bristande teknisk kunskap hos operatören. Detta förhållande är generellt vid alla ultraljudsundersökningar, undersökningsmetodens kvalitet är starkt operatörsberoende. Metodens förespråkare menar att den kräver stöd av kliniska undersökningar som bekräftar diagnosen hjärndöd¹².

⁹ Orrison WW, Champlin AM, Kewsterson OL, Hartshorne MF & King JN: MR "hot Nose sign" and "intravascular enhancement sign" in Brain Death
AJNR 1994;15:913-916

¹⁰ Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, Safiras D & Komnos A: Contribution of MRI and MR Angiography in early diagnosis of brain death
European Radiology 2002;12:2710-2716

¹¹ Lövblad K-O, Bassetti C: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Brain Death
Stroke, 2000;31:539-542

¹² Petty GW, Mohr JP et al: The role of transcranial Doppler in confirming brain death: Sensitivity, specificity and suggestions for performance and interpretation
Neurology 1990;40:300-303

Diskussion

Diagnostik av upphävd intrakraniell cirkulation är svår. Generellt kan sägas att varje diagnostisk procedur där det eftersökta resultatet är en avsaknad av en normal struktur eller företeelse kräver högsta möjliga sensitivitet och specificitet i metoden. Det är generellt mycket lättare att positivt påvisa en företeelse. Utfallet av en metod som innebär att ett positivt resultat i själva verket är negativt, d.v.s. det positiva resultatet innebär att någonting inte kan påvisas, är naturligtvis mycket svårare att värdera än en metod som går ut på att påvisa en företeelse som om dess påvisande är det eftertraktade svaret. I det senare fallet innebär ett positivt fynd att metodens positiva resultat samtidigt validerar metoden. Av detta resonemang följer att den optimala metoden för att påvisa hjärndöd bör utgöras av en metod som påvisar total hjärninfarkt snarare än avsaknad av intrakraniell cirkulation.

För att en radiologisk metod skall kunna användas för att påvisa avsaknad av intrakraniell cirkulation respektive total oåterkallelig hjärninfarkt måste metoden vara robust i det avseendet att den är tekniskt enkel, resultatet i alla väsentliga delar är oberoende av operatören och därför kan eftergranskas samt att den är väl etablerad för andra indikationer så att de läkare som använder metoden har hög kompetens och vana att bedöma metodens begränsningar för att kunna avgöra resultatets validitet i varje undersökning.

Den metod vi idag använder, konventionell angiografi, påvisar avsaknad av intrakraniell cirkulation. Metoden är emellertid relativt enkel och kvaliteten av dess resultat kan enkelt värderas genom att på direkt bilderna utvärdera om kontrast på ett adekvat sätt presenteras till halsdelen av de kärl som försörjer hjärnan. Detta görs genom att observera kontrastfyllnad av de extrakraniella kärlen. Konventionell angiografi innebär därför, även vid digital bildregistrering, en enkel process som väl låter sig kvalitetssäkras. Resultatet av undersökningen låter sig väl eftergranskas. Är bilderna rätt exponerade och de sedvanliga anatomiska detaljerna kan iakttas är undersökningen gjord på rätt sätt och avsaknaden av intrakraniell cirkulation har validerats.

Diagnostiken av upphävd cirkulation i hjärnan är grannlaga och några misstag i diagnostiken får över huvud taget ej förekomma. Av dessa skäl måste de metoder som används ha en så hög specificitet och vara så väl validerade att resultatet i det enskilda fallet ej kan ifrågasättas. Sådan validering saknas för samtliga här ovan beskrivna metoder utom möjligen konventionell angiografi.

De angiografiska bilder som framställs efter en datortomografi eller en magnetkameraundersökning produceras av en avancerad mjukvara som ej helt lätt låter sig kontrolleras. Även om både CT och MR medger bedömning av cirkulation till de extrakraniella mjukdelarna kan många tekniska fel och artefakter ge falska bilder vars avslöjande kräver stor erfarenhet, hög kompetens och förtrogenhet med metoden. Detta kräver en så omfattande neuroradiologisk verksamhet att den i realiteten endast förekommer vid regionsjukhusen.

Utrustning och mjukvara för CTA och DWI finns på de flesta moderna CT- respektive magnetkamerautrustningar på svenska sjukhus. Uppsättningen av dessa metoder med bibehållen adekvat kvalitetssäkring, kräver emellertid ett omfattande

förarbete och en stor verksamhet av en viss minimivolym för att kompetensen skall kunna upprätthållas.

DWI användes för att diagnostisera infarkter i hjärnan och är idag den känsligaste metoden vi känner för att tidigt påvisa en färsk infarkt. Om utbredningen av sådana infarktförändringar omfattar hela hjärnan talar detta för en total hjärninfarkt och utgör därmed en bekräftelse på att det föreligger en upphävd cirkulation i hjärnan.

Användningen av DWI för att påvisa total hjärninfarkt vid diagnostik av hjärndöd finns rapporterat i litteraturen som en fallbeskrivning⁹. Resultatet är lovande men metoden måste valideras i större studier innan den kan accepteras som en diagnostisk metod som är så robust att den mera allmänt kan användas på denna specifika indikation. En av metodens absoluta fördelar är att den ej kräver injektion av kontrastmedel, en klar nackdel med de flesta andra metoder, om det är aktuellt att skörda den avlidnes organ för transplantation.

Generellt kan sägas att det finns flera radiologiska metoder med potential att påvisa avsaknad av cerebral perfusion. De flesta av dessa metoder är så komplicerade att de kräver att metoden har omfattande rutin användning för att den skall kunna användas vid så grannliga uppgifter som att bekräfta permanent bortfall av hjärnfunktionerna. Särskilt svåra är metoder där resultatet produceras av mjukvara vars bildresultat inte omedelbart låter sig kontrolleras med en oberoende metod som grovt kan uppskatta resultatets rimlighet. Här krävs en mycket god kompetens, metodvana och god kvalitetssäkring för att man skall kunna använda metoden för denna grannliga uppgift. Andra metoder, såsom ultraljud, är alltför beroende av operatörens skicklighet för att kunna användas i det enskilda fallet.

Även om konventionell angiografi också är en metod som kräver kompetens, vana och en viss minsta undersökningsvolym för att kunna användas, är resultatets rimlighet omedelbart bedömbart från bildmaterialet varför risken för felbedömningar är mindre än för andra mer komplicerade metoder som kräver avancerad bildbehandling i datorer och resultatets rimlighet därför svårare att kontrollera.

Olof Flodmark, docent
Verksamhetschef neuroradiologi
Karolinska universitetssjukhuset i Solna