

Effekten av noradrenalin på perfusjon av
isolerte lipokutane hudtransplantat kartlagt
med dynamisk infrarød termografi

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
FORKORTELSER	4
SAMMENDRAG	5
ARBEIDSPROSESSEN	7
INTRODUKSJON	9
BRYSTREKONSTRUKSJON MED FRIE LAPPER	9
VASKULÆR FYSIOLOGI OG ANATOMI	10
HEMODYNAMIKK	12
NORADRENALIN	12
INFRARØD STRÅLNING	13
TERMOGRAFI	15
MEDISINSK TERMOGRAFI	16
BRUK AV TERMOGRAFI VED KIRURGI MED FRIE LAPPER	18
FORMÅL MED STUDIEN	19
2 MATERIALE OG METODE	20
TILLATELSER OG ETIKK	20
EKSPERIMENTELT VEV	20
BUFFER	21
DYNAMISK INFRARØD TERMOGRAFI	21
PERFUSJONSSYSTEM	22
PROTOKOLL	24
ANALYSEMETODE	24
STATISTIKK	25
RESULTATER	26
PERFUSJONSTRYKK	26
MAKSIMUM TEMPERATUR	28
GJENNOMSNIITTLIG TEMPERATUR	29
ENDRING AV VISUELT PERFUSJONSMØNSTER	31
VEKT	34
DISKUSJON	35
KONKLUSJON	39

Takk

Takk til mine fantastiske veiledere James Mercer og Louis De Weerd for en inspirerende, helhetlig og ærlig innføring i forskningens verden.

Dere har vært forbilder for kritisk tankegang, positiv innstilling, pågangsmot og respekt for forskningsprosessen.

Det var et privilegie å få oppleve og delta i deres verden.

Forkortelser

CPP	Cerebral perfusion pressure
DIEP	Deep inferior epigastric artery (perforator)
DIRT	Dynamisk infrarød termografi
ICP	Intracranial pressure
IR	Infrarød
MAP	Mean arterial pressure
NA	Noradrenalin
PT	Perfusjonstrykk
SCIA	Superficial circumflex iliac artery
SIEA	Superficial inferior epigastric Artery
Tavg	Gjennomsnittlig temperatur
Tmax	Høyeste temperatur
Tmin	Laveste temperatur
TRAM	Transvers rectus abdominis myocutaeus
UiT	Universitetet i Tromsø

Sammendrag

Bakgrunn

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner (2). De fleste pasientene gjennomgår i behandlingsforløpet kirurgisk behandling som innebærer fullstendig tap av ett eller begge bryster. Mange kvinner opplever i ettertid endret selvbilde og psykiske plager som følge av en mastektomi. En økt bevisstgjøring rundt fordelene ved brystrekonstruksjon har fremhevet operasjonen som et viktig tilbud for kreftpasienten. Rekonstruksjon med eget vev er en stadig mer ønsket metode, i det det gir et naturlig og estetisk resultat uten bruk av kunstig materiale. Det kirurgiske inngrepet er imidlertid tidskrevende, omfattende og må utføres med pasienten i full narkose. Komplikasjonene er potensielt alvorlige, og inkluderer foruten infeksjoner og blødninger også nekrose av transplantatet.

Formål og problemstilling

Studiens formål er å kartlegge effekten av noradrenalin på perfusjonen av isolerte og perfunderede lipokutane transplantat fra menneske. Gjennom dette søkes det å komme nærmere et svar på noradrenalins effekt i klinisk bruk under kirurgiske allogene transplantasjoner.

Noradrenalin er et medikament som brukes hyppig under generell så vel som plastisk kirurgi. Det har en kjent og veldokumentert vasoaktiv effekt, og kan derfor forventes å påvirke den sårbare og essensielle blodperfusjonen av transplantatet. Det vil ha stor klinisk betydning dersom disse endringene er reelle og innebærer økt sannsynlighet for komplikasjoner etter en allogen transplantasjon. Hovedformålet med studien var å kartlegge endret perfusjon av transplantatet ved administrasjon av noradrenalin.

Materialer og metoder

Prosjektet omfattet en vitro studie på lipokutane hudtransplantet fra menneske. Materialet ble hentet fra overskuddsvev fra informerte, samtykkende pasienter som gjennomgikk abdominoplasti. Vevet ble oksygenert gjennom mikrokanylering og perfusjon av en utvalgt periumbilical arterie. Perfusjonsløsningen ble i definerte perioder oppvarmet slik at vevet fikk endret overflatetemperatur i faser med oppvarming. Noradrenalin ble kontrollert administreres inn i systemet gjennom en

treveiskran. Lappen ble regelmessig fotografert med et kamera følsomt for infrarød stråling som var montert over forskningsbenken. Endring i overflatetemperaturen til vevet ble slik dokumentert ved hjelp av termografi som ble brukt som et mål på distribusjonsmønsteret av oksygenert bufferløsning i vevet. Dette gjennom endring i termografisk mønster ved endret overflatetemperatur. Bildene ble registrert i et analyseprogram for termografiske data, hvor de deretter kunne analyseres. Slik kunne fysiologiske parameterne maksimal temperatur, gjennomsnittlig temperatur og perfusjonstrykk sammenlignes mellom oppvarmingsperioder med og uten infusjon av noradrenalin. Distribusjonsmønsteret av oppvarmet perfusjonsvæske ga et objektivt og standardisert mål for oppnådd perfusjon, samt endring i vevsdistribusjon.

Resultater

Som forventet fant vi et signifikant økt perfusjonstrykk ved distribusjon av noradrenalin forenelig med noradrenalins kjente vasoaktive effekt. Det kunne ikke påvises noen klar divergens i visuelt vurdert distribusjonsmønster med og uten distribusjon av noradrenalin. Ved flere av forsøkene ble det imidlertid observert nye varmepunkter under påvirkning av noradrenalin. Maksimal og gjennomsnittlig temperatur i lappen etter endt oppvarming ble likevel ikke påvirket av infusjon med noradrenalin.

Konklusjon

Den observerte økningen i perfusjonstrykk under noradrenalininfusjon er forenelig med medikamentets kjente vasokonstriktive effekt. At endringen i trykk ikke ga utslag på maksimal og gjennomsnittlig temperatur på overflaten av lappen, kan forklares med at gjennomstrømmingen av buffer ble opprettholdt også ved økt vaskulær motstand. Dette vil føre til at vevet perfunderes med samme mengde oppvarmet buffer uavhengig av vaskulær motstand. Tendensen til dannelse av nye varmepunkter kan forklares ved at vasokonstriksjonen driver perfusjonsløsningen til perifere perfusjonsområder og til dypere, subkutan vev.

Arbeidsprosessen

Arbeidet med studien har gitt meg muligheten til å forme og gjennomføre et mindre forskningsprosjekt gjennom alle stadier. Dette har inkludert å utforme problemstillingen, diskutere egnet protokoll, modifisere oppsettet for eksperimentet, gjennomføre prosjektet og analysere data.

Arbeidet med oppgaven kan oppsummeres som femdelte:

1. Planlegging av prosjektet

September 2013 ble jeg kjent med James Mercer og Louis De Weerd og deres engasjement for medisinsk termografi og mulighetene teknologien gir. Prosessens tok til ved flere samtaler med mine veiledere om formulering av problemstilling og metoder for gjennomføring av prosjektet. I løpet av høsten 2013 fikk jeg god innføring i teorien rundt medisinsk termografi gjennom flere veiledningstimer med Mercer. Jeg gjennomførte også et litteraturstudie vedrørende medisinsk bruk av termografi, brystrekonstruksjon ved bruk av DIEP-teknikk samt relevant generell saturasjonsfysiologi. Forberedelsene inkluderte dessuten avklaring av nødvendige tilganger til utstyr og laboratorier, innføring i regler og rutiner for kardiologisk forskningsgruppe, samt avklaring av REK-godkjenning og refleksjon rundt denne.

Til slutt ble prosjektbeskrivelse ferdigstilt og veilederkontrakten undertegnet.

2. Opplæring i bruk av utstyr og teknologi

I januar 2014 fikk jeg praktiske demonstrasjoner av bruk av medisinsk termografi. Jeg deltok på forberedelse av pasienter for operasjon der teknologien benyttes som ledd i operasjonsforberedelse. Jeg var også til stede ved gjennomføring av bukplastikk og brystrekonstruksjon for innføring i kirurgiske teknikker og praktisk medisinsk bruk av termografi. Jeg fikk opplæring i bruk av varmekamera og muligheten til å praktisere dette også på operasjonssalen.

Forsøkene forutsatte bruk av avansert teknologisk utstyr, og omfattende opplæring i dette var nødvendig. Dette inkluderte opplæring på perfusjonslabb om montering av kamera og bruk av dataprogram for monitorering og analyse av termografiske data. Jeg fikk grundig innføring i bruk av dataprogrammene PhysAq og PhysAna med avdelingsingeniør ved DHF, Knut Steinnes. Programmet skal brukes for å monitorere og analysere fysiologiske data. Det ble lagt betydelig fokus på betydning og gjennomføring av kalibrering, feilkilder og analyse av rådata. Jeg studerte også brukermanual for programmene for fysiologiske parametre.

Labben ble klargjort for forsøk og jeg fikk gjennom dette en gjennomgang av relevant perfusjonsutstyrs funksjon og bruk. Jeg fikk også opplæring i tillaging av buffer.

Louis de Weerd lærte meg mikrokirurgiske teknikker for kanylering av perforatorene, herunder bruk av operasjonsmikroskopet.

3. Gjennomføring av forsøkene

Forsøkene ble gjennomført over en periode på 12 uker våren 2014. De første fire lappene som ble brukt var pilot-lapper, der systemet for perfusjon ble testet og flere modifikasjoner ble gjort på både protokollen og perfusjonssystemet. Ved slutten av mars måned vurderte vi protokollen som ferdigstilt og perfusjonssystemet som velfungerende. I løpet av april og mai ble det gjennomført eksperimenter på 7 lapper, og 13 individuelle perforatorer. På hver perforator ble det utført to eller tre forsøk.

4. Analyse av data

Sommeren 2013 ble data fra forsøkene samlet og analysert.

5. Formulere oppgaven under veileder i kritisk litteratursøk og kilder.

Introduksjon

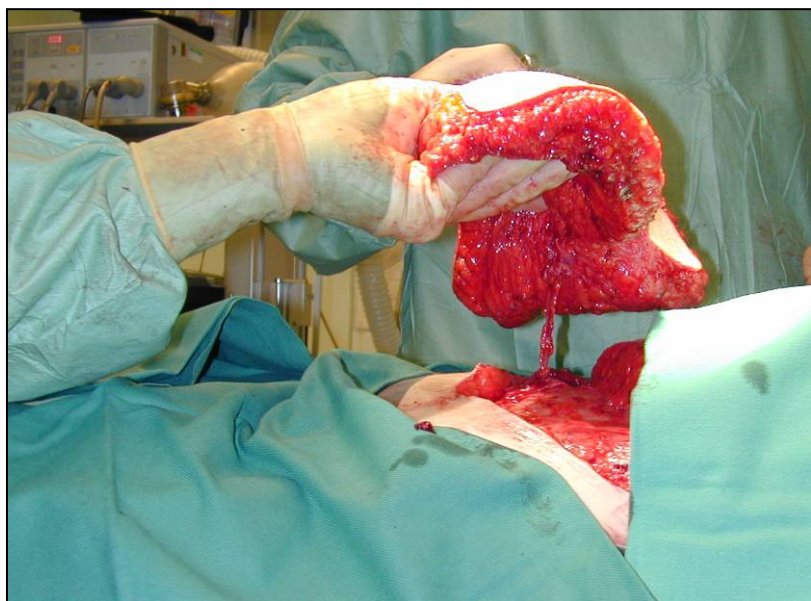
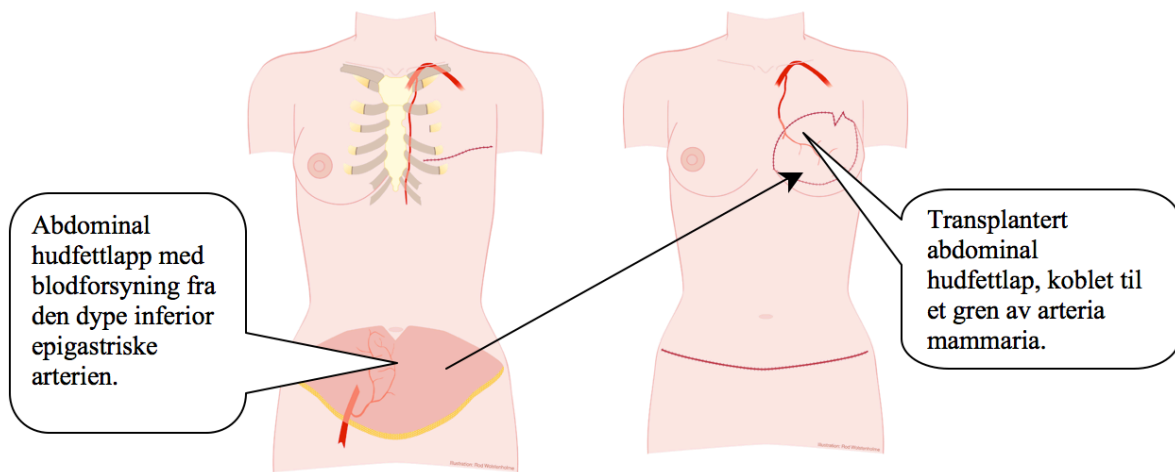
Brystrekonstruksjon med frie lapper

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner, og rammer rundt 12% av kvinner i den generelle befolkningen (2). De fleste pasientene gjennomgår i behandlingsforløpet kirurgisk behandling som innebærer fullstendig tap av ett eller begge bryster. Mange kvinner opplever i ettertid endret selvbilde og psykiske plager som følge av en mastektomi. En økt bevisstgjøring rundt fordelene ved brystrekonstruksjon har fremhevet operasjonen som et viktig tilbud for kreftpasienten (6-9). Stadig flere foretrekker autolog brystrekonstruksjon med eget vev fremfor rekonstruksjon med implantat.

Rekonstruksjon med eget vev kan gjøres ved flere ulike teknikker hvorav den vanligste er rekonstruksjon med TRAM (Transvers Rectus Abdominis Myocutaneous) lapp (5). Det innebærer at område med hud, fett og deler av rektus-muskulatur delvis fridissekeres og svinges fra magen til brystveggen hvor det formes et bryst. Gjennom rektusmuskulaturen sikres blodforsyningen til lappen. Metoden øker imidlertid risiko for abdominale hernier ved at rektusmuskulaturen svekkes (11).

Ved rekonstruksjon med fri lapp vil lappen fridissekeres totalt som vist på figur 2. Variantene av inngrepet navngis etter hvilket blodkar som velges for å sikre lappens saturasjon; Deep inferior epigastric perforator(DIEP) eller superficial inferior epigastric artery (SIEA). Kirurgen kan velge å inkludere bukmuskulatur som inneholder perforatoren (fri TRAM), eller fridissekere perforatoren slik at ikke muskulatur eller fascia tas med (DIEP/SIEA). For å sikre lappens kirurgen ved mikrokirurgi anastomosere perforatoren til *arteria mammary interna* og lappens vene til vena *mammaria interna* på den aktuelle siden (figur 1)(5, 12).

En vellykket rekonstruksjonen gir et naturlig og estetisk resultat uten bruk av kunstig materiale. Det kirurgiske inngrepet er imidlertid tidskrevende, omfattende og må utføres med pasienten i full narkose. Komplikasjonene er potensielt alvorlige, og inkluderer foruten infeksjoner og blødninger også nekrose av transplantatet.



Figur 1: Konseptet bak autolog rekonstruksjon med DIEP lapp. Bildet til venstre viser donorområdet. Bildet til høyere viser rekonstruert bryst. Bilde hentet fra referanse (11).

Figur 2 Peroperativ bilde av DIEP lapp. Foto med tillatelse fra Dr. Louis de Weerd.

Vaskulær fysiologi og anatomi

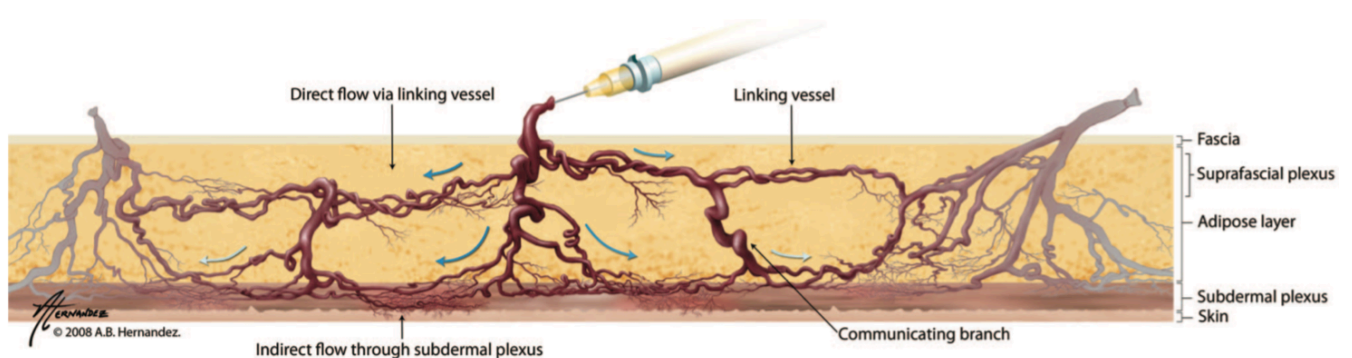
Hudens vaskulære fysiologi og anatomi er nødvendige bakgrunnskunnskaper for tolkning og bruk av infrarøde bilder (termogrammer- se under). Huden består av to lag; epidermis, som består av keratinisert flerlaget plateepitel, og dermis som består av bindevev. Dermis inneholder blodårer, lymfesystem, sensoriske nerver og hud-assosierte strukturer som hår og kjertler. Det vaskulære systemet består av to sammenhengende pleksussystemer, det subdermale og det superficiale pleksus. Det subdermale pleksus ligger umiddelbart under dermis og foser det superfisielle pleksus, som ligger i overgangen mellom dermis og epidermis. Forsyningen av det

subdermale pleksus kommer fra perforatorer med septokutan eller muskulokutan opprinnelse. En perforator kan defineres som arterie med subcutane opprinnelse som forsyner huden med blod (24).

På trunkus er de muskulokutane perforatorene dominerende og det vil bli fokusert på disse videre. Disse perforatorene vil avgrense seg fra kildearterier under muskellaget og passere gjennom overliggende muskel med fascia mot superfisielt vev (11).

Et hudområde som forsynes av en enkelt perforator betegnes et perforasom, et begrep innført av Saint_Cyr et al i 2009. Et perforasom er ikke en isolert struktur, men kommuniserer med andre nære perforasomer gjennom direkte og indirekte koblingskar (Figur 3). Koblingskarene gir en klar fordel ved kompromittert blodforsyning ved å tillate blodforsyning til iskemiske områder fra omkringliggende perforasomer. (25).

Huden dreneres gjennom et rikt venøst pleksus med anastomoser til superfisielt pleksus, og tømmes deretter gjennom konkomitante vener i relasjon til perforatorene. Arteriovenøse anastomoser (AVAs) i underhuden har stor betydning for saturasjonsfysiologi og varmeregulering. Gjennom en AVA kan blodet passere med lav resistens fra arteriell til venøs side dersom anastomosen åpnes gjennom vasodilatasjon av åreveggenes kraftige muskellag. Slik kan intrikate fysiologiske mekanismer regulere mengden blod som passerer perifere hudlag, samt varmetapet hudperfusjonen samtidig medfører. Blodgjennomstrømmingen i AVAs er mediert av temperaturforandringer i både kroppen og omgivelsene og medieres i hovedsak gjennom regulert aktivitet i sympatisk nervesystem.



Figur 3: Hudens vaskulære anatomi. Perforatoren som forsyner huden er kanylerert øverst i bildet. Perforatoren forsyner et bestemt hudområde, men kommuniserer med andre kargebeter via direkte og indirekte koblingskar. Slik kan saturasjon av vevet opprettholdes også dersom et gjennomstrømming i enkelte perforatorer opphører. Figur hentet fra referanse 25.

Hemodynamikk

Hudens fysiologiske funksjon er mangeartet, dynamisk og sentral for flere prosesser i organismen. Dette avspeiles i komplekse og sterkt regulerbare mekanismer for regulering av hudens perfusjon. I termonøytrale omgivelser (25-30°C) vil huden ha en gjennomblødning på ca 250 ml/min (Johnson et al. 1986). Blodtilførselen kan imidlertid reduseres betraktelig ved behov for å bevare varme i organismen. Ved behov for avkjøling av kan gjennomblødningen av hud også økes til det mangedoblete (Charkoudian 2003). Størst variasjon i gjennomblødning finner vi i hud på hender, føtter og hode, hvor tettheten av AVAs er størst og halvparten av hudens blodforsyning normalt blir distribuert. En sannsynlig forklaring på hudens tilsynelatende overperfusjon av blod er organets viktige rolle i kroppens termoregulering.

Hemodynamikk i kutane kar er underlagt kompleks regulering fra nevrogene, hormonelle og lokale faktorer (Johnson et al. 1986). Nevrogen påvirkning utgjøres i hovedsak av sympatiske, adrenerge nerver med en vasokonstriktiv effekt, men også av et parallelt og mindre forstått sympatisk system av nerver med aktiv vasodilatorisk effekt. Ved normotermi dominerer vasokonstriktiv sympatisk påvirkning, mens systemet som medierer vasodilatasjon aktiveres ved hypertermi induisert ved ekstensiv muskelbruk eller utsettelse for varme i omgivelsene.

Noradrenalin

Noradrenalin, også kalt norepinephrin, er i likhet med adrenalin et katekolamin, en neurotransmitter i gruppen amine transmittere.

Noradrenalin blir dannet av tyrosin gjennom enzymatiske reaksjoner i kortikale medulla i binyrene og postganglionære nevroner i det sympatiske nervesystemet. I tillegg til sin funksjon som neurotransmitter har noradrenalin også en hormonell funksjon i det at lagre av noradrenalin frigjøres til blodstrøm ved sympatisk stimulering av binyrer.

Hormonene er agonister til adrenerge reseptorer på målceller i mange organer (22). I all hovedsak medierer reseptorbinding sympatikomimetiske effekter. Av størst interesse

for denne studien er noradrenalins anerkjente vasokonstriktive effekt på blodkar. Effekten blir mediert via postganglionære α_1 adrenoreptorer som ved påvirkning av noradrenalin induserer sammentrekning av glatt muskulatur i åreveggen.

Noradrenalins vasokonstriktive effekt er hyppig anvendt i medisinen for å motvirke blodtrykksfall. Under operasjoner utført i generell anestesi vil tiltak for blodtrykkskontroll være nødvendig. En viktig årsak til normalt fall i blodtrykk ved innledning og opprettholdelse av generell anestesi er at langt de fleste foretrukne anestesimidlene har bivirkninger som senker blodtrykket. Propofol og barbiturater er to hyppig brukte anestesimidler med vasodilatorisk effekt som bivirkning (23). Medikamentutløst vasodilasjon vil føre til et fall i middel arterie trykk (MAP) og dermed også redusert cerebralt perfusjonstrykk (CPP), som beskrevet ved ligningen $CPP = MAP \times ICP$ (intrakranielt trykk) (20,21).

Operasjoner med med frie lipokutane transplantat , slik som brystrekonstruksjon med fri DIEP-lapp, blir utført i generell anestesi. Pasienten ligger ved disse inngrepene flere timer til operasjon med behov for blodtrykkstabiliserende behandling. Mange kirurger er likevel restriktive med bruk av noradrenalin ved disse inngrepene av frykt for at medikamentets vasokonstriktive effekt vil forstyrre den skjøre blodforsyningen til den transplanterte lappen. Utilstrekkelig blodgjennomstrømning vil kunne gi økt risiko for komplikasjoner i form av delvis eller fullstendig nekrose av lappen, med de alvorlige følger dette innebærer. Et alternativ til bruk av noradrenalin er væskebehandling, hvor økt blodvolum vil opprettholde MAP under anestesian og det postoperasjonelle forløpet.

Ibrahim et al konkluderte i sin litteraturstudie fra 2013 med at det ikke finnes prospektive kliniske bevis som kontraindikerer bruk av vasopressorer under kirurgi med frie lapper (32).

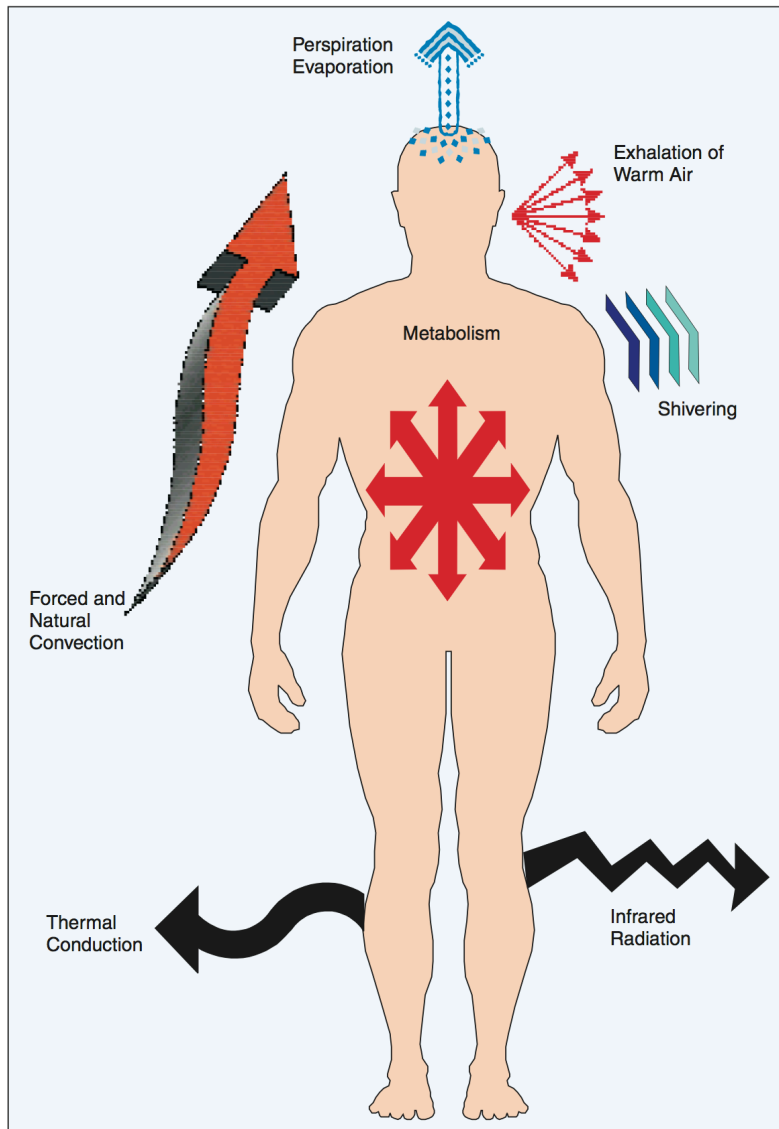
Infrarød stråling

Alle objekter med en temperatur over det absolutte nullpunkt (-273,15°C eller 0°K) vil spontant emittere infrarød elektromagnetisk stråling (11). Denne formen for stråling har en bølgelengde på 1mm – 700 nm, og ligger derfor utenom bølgelengdeområdet for

synlig lys mellom 380 og 750 nm. Graden av infrarød stråling fra et objekt er påvirket av to faktorer; objektets temperatur og emissivitet. Et objekts emissivitet avhenger av dets evne til å reflektere eller absorbere stråling. Verdien defineres mellom 0 og 1, hvor 1 tilsvarer verdien til et såkalt svart legeme, et teoretisk legeme som absorberer all elektromagnetisk stråling uavhengig av frekvens og innfallsvinkel. I praksis vil ingen objekter fungere som et perfekt absorptor. Emissivitet defineres som forholdet mellom den energien som blir sendt ut fra et legeme i form av elektromagnetisk stråling (varme- og lysstråling) og den energien et svart legeme ved samme temperatur ville ha sendt ut. Emissivitet har symbolet ϵ .

Det er avgjørende å kjenne hudens egen emissivitet for å kunne tolke hudtemperatur ut i fra hudens varmestråling. Den amerikanske psykologen J.D. Hardy viste i 1934 at emissiviteten til menneskehud ligger på 0,98, og dermed fungerer tilnærmet som et svart legeme. Funnet er senere grundig etterprøvd og er nå generelt akseptert (Mitchell et al. 1967; Watmug and Oliver 1968; Steketee 1973, 1976). Den høye emissiviteten innebærer at den infrarøde strålingen huden utstråler i praksis kan konverteres direkte til presise temperaturverdier.

Isac Newtons avkjølningslov slår fast at endringen i et legemes temperatur er proporsjonal med temperaturforskjellen mellom legemet og omgivelsene (Newton, 1701). Loven innebærer at kroppens varmeavgivelse vil øke ved økt temperaturforskjell. Dette selv om mennesket beskrives som endoterme homoterme organismer, som har evne til å holde en konstant sentral kroppstemperatur til tross for endring i omgivelsestemperaturen. Huden spiller en helt sentral rolle i termoreguleringen gjennom å fungere som en isolerende barriere mellom kroppens indre organer og omgivelsene. Mennesket genererer varme gjennom metabolisme og muskelarbeid. Blodet er en effektiv transportør av varme, og konduksjon fra blodet vil være hovedmekanismen for oppvarming av hud, mens konveksjon fra dypere vevsområder spiller inn i mindre grad. Endring av den vaskulære forsyningen av vevet vil derfor sterkt påvirke lokale endringer i hudtemperatur. Kroppen kan avgi varme gjennom fire ulike mekanismer; evaporasjon fra hud og respirasjonssystem, konduksjon, konveksjon, og stråling (Figur 4). For en avkledd person ved romtemperatur vil stråling være den viktigste mekanismen, og utgjøre ca 60% av varmetapet (Guyton Hall, 2006).



Figur 4: Kroppens mekanismer for generering og utveksling av varme. Varme genereres ved metabolisme og muskelsammentrekkninger (skjelving). Varme avgis fra kroppen til omgivelsene ved stråling, evaporasjon, konveksjon og konduksjon. Bildet viser også ekshalasjon, som er en form for konduksjon fra varmt blod fra lungene til kald luft. Figur hentet fra referanse (14).

Termografi

Et varmekamera registrerer overflatetemperatur til objekter i bildet, og danner et såkalt termogram; en bearbejdet fremstilling av motivet hvor hver av fargene representerer en bestemt temperatur. Kameraet fungerer ved å registrere stråling med bølglengder som faller innenfor det infrarøde området av det elektromagnetiske spekter. Om kun et enkelt bilde blir tatt blir termografien betegnet som statisk. Ved dynamisk infrarød termografi, DIRT, blir imidlertid enkeltbilder tatt automatisk med en på forhånd definert

frekvens. Teknologien bak DIRT baseres på forholdet mellom hudperfusjon og grad av endring i hudtemperatur etter en tidsbegrenset termisk belastning, i form av avkjøling eller oppvarming av vevet. På denne måten gjengis en dynamikk i temperaturforandringene som gjør teknologien spesielt godt egnet til studie av sirkulasjon (15).

Under forsøket ble lappen fotografert med varmekamera på bestemte stadier i oppvarmingsprosessen. Slik kunne endringer i varmemønsteret observeres direkte, og termogrammene ved oppvarming med og uten infusjonen av noradrenalin kunne sammenlignes.

Medisinsk termografi

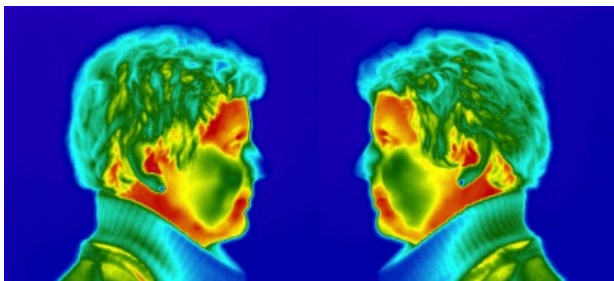
Den medisinske betydningen av vurdering av hudtemperatur er ikke et nytt fenomen. Allerede århundrer før vår tidsregning beskrev Hippokrates diagnostisering av patologiske prosesser i underliggende vev gjennom å legge et tynt lag med leire på pasientens hud over det antatt affiserte området, og så observere hvor leiren først tørket ut.

Hudperfusjon kan bedømmes gjennom klinisk evaluering der hudfarge, kapillær fyllingstid og blødningstester benyttes. Slike metoder krever imidlertid klinisk erfaring. Mer objektive metoder er kapillaroskopi, laser Doppler flowometri, ultralyd doppler, photoplethysmografi, fluorescence video angiografi eller dynamisk infrarød termografi (DIRT). DIRT er en ikke-invasiv metode som ikke innebærer risiko for pasienten. Ved DIRT kartlegges temperaturdistribusjon på hudoverflate og dermed indirekte også hudoverflatens bloddistribusjon. Termografi kan også benyttes diagnostisk ved unilaterale tilstander der patologien gir seg utslag i endret blodperfusjon.

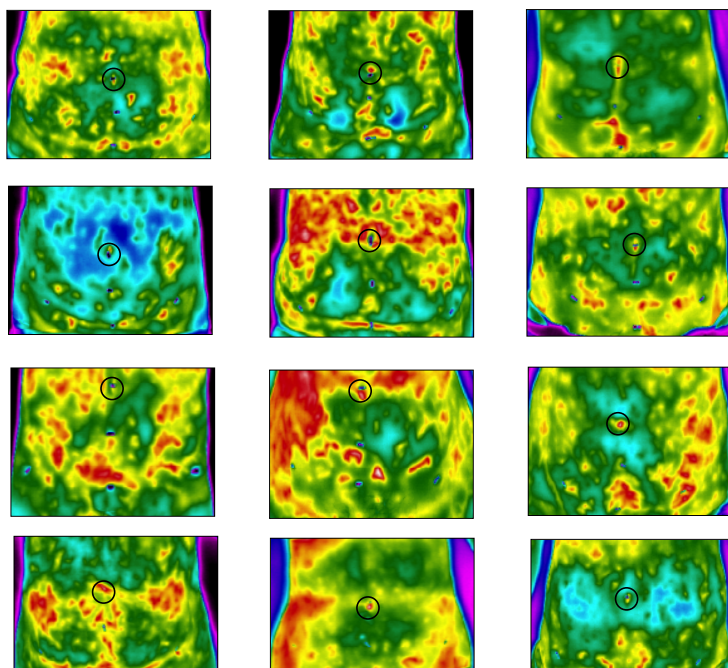
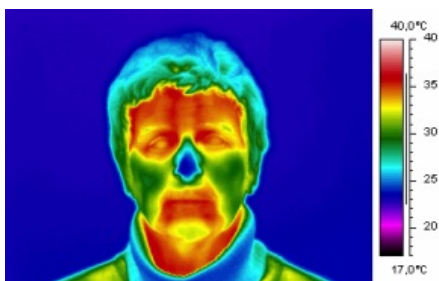
Den friske menneskekroppen viser i stor grad en anatomisk kontralateral symmetri i hudens temperaturdistribusjon som illustrert i figur 5 (Ranson 1933; Godman et al. 1986; Umatsu 1985). Uttalt termisk asymmetri er derfor ofte et tegn på patologi. Slik kan andre tumores, inflammatoriske prosesser og vevsskade påvises ved termisk asymmetri som avspeiler den vaskulære reaksjonen på abnormaliteten (Nilsson 1975).

Den termiske kollaterale symmetrien vil derimot ikke være fremtredende på abdomen (Figur 6). Her vil perforatormønsteret vise en betydelig individuell variasjon, som får klare implikasjoner for bruk av abdomen som donorområde for frie lapper til rekonstruksjon av bryst. Dette diskuteres senere i oppgaven.

Områder innenfor medisinen der termografi er blitt benyttet inkluderer nevrologi (karpal tunnell syndrom), reumatisk sykdom (reynards fenomen), brannskader, onkologi, dermatologiske sykdommer, oftalmologi, vaskulær sykdom og vaskulær kirurgi (E.F.R Ring and K. Ammer, 2012)



Figur 5: Termisk kontralateral symmetri. Gjengitt med tillatelse fra J. Mercer.

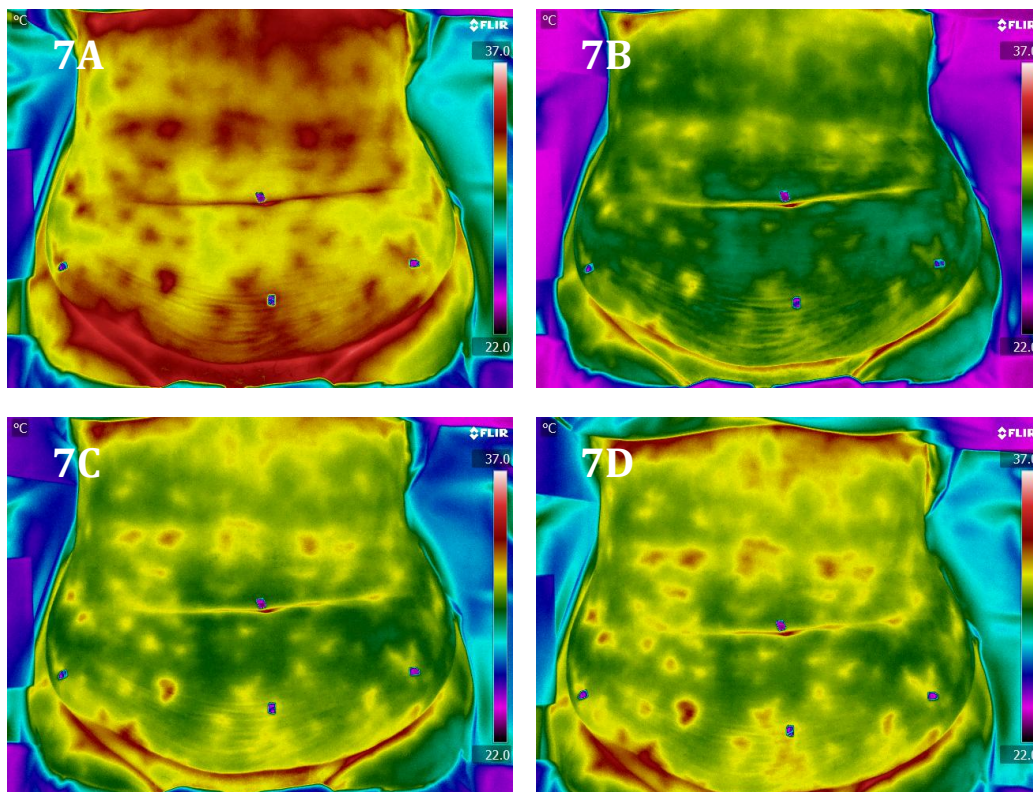


Figur 6: Fravær av termisk kontralateral symmetri på abdomen demonstrert ved 12 bilder fra preoperasjonell undersøkelse av pasienter før abdominalplastikk. Gjengitt med tillatelse fra J. Mercer.

Bruk av termografi ved kirurgi med frie lapper

Infrarød termografi er har i flere studier vist seg som en pålitelig indirekte metode for å vurdere hudens blodperfusjon (15-18). På flere områder kan dette nyttes under kirurgi med frie lapper.

Preoperativt er det nødvendig å kartlegge det individuelle perforatormønsteret på donorstedet for den enkelte pasient, for senere bruk av donorområdet kirurgi med DIEP- og SIEA-lapper (13). Da perforatordistribusjonen på abdomen i stor grad varierer individuelt, er denne preoperative vurderingen essensiell for å oppnå en lav komplikasjonsrate ved denne typen kirurgi. Den preoperative vurderingen er tradisjonelt blitt gjort gjennom CT-røntgen. UNN Tromsø har imidlertid gått over til å utføre dette ved termografi etter at resultatet i flere studier er vurdert som jevnbyrdig sammenlignet med CT-røntgen, og med hensyn til at termografi ikke vil utsette pasienten for strålingsfare slik CT-røntgen nødvendigvis gjør (13). Vurderingen gjennomføres ved at donorområdet nedkjøles ved føning med bordvifte og deretter fotograferes på gitte tidspunkt etter endt avkjøling. Områder med rik vaskularisering vil fremtre som varmepunkter på termogrammene (14)(Figur 7).



Figur 7:
Preoperasjone
II
undersøkelse
av pasient før
abdominalplas
tikk.
Termogramme
ne viser
pasientens
abdomen
henholdsvis
før nedkjøling.
(A) etter 3
minutters
nedkjøling med
bordvifte (B),
et minutt etter
endt avkjøling
(C) og tre
minutter etter
endt avkjøling
(D). Gjengitt
med tillatelse
fra J. Mercer.

Under operasjonen vil donorvevets perforator anastomoseres til forsynende kar på mottakerstedet ved mikrokirurgi. Når anastomosen åpnes er det helt avgjørende for kirurgen å vurdere om anastomosen er patent eller om det foreligger strikturer eller embolier som forstyrrer blodsirkulasjonen. Dette gjøres ved UNN Tromsø ved at lappen monitoreres med DIRT intraoperativt når anastomosen åpnes og lappen reperfunderes (Figur 8)



Kirurgen får dermed kontinuerlig informasjon om perfusjonen er tilstrekkelig ved å studere oppvarmingsmønsteret slik at en eventuell reoperasjon kan unngås (19).

Etter gjennomført operasjon kan lappen studeres regelmessig ved bruk av DIRT for å bedømme perfusjonen og med dette risiko for alvorlige komplikasjoner ved delvis eller fullstendig nekrose av lappen. Slik kan også konsekvensene av slike komplikasjoner begrenses gjennom tidlig avdekking og reoperasjon.

Figur 8: Termografi i bruk på operasjonssalen ved

brystrekonstruksjon. Gjengitt med tillatelse fra L. D. Weerd og J. Mercer.

Formål med studien

Studiens formål er å kartlegge effekten av noradrenalin på perfusjonen av isolerte og perfunderte lipokutane transplantat fra menneske. Gjennom dette søkes det å komme nærmere et svar på noradrenalins effekt i klinisk bruk under kirurgiske allogene transplantasjoner.

Noradrenalin er et medikament som brukes hyppig under generell så vel som plastisk kirurgi. Det har en kjent og veldokumentert vasoaktiv effekt, og kan derfor forventes å påvirke den sårbare blodperfusjonen av transplantatet. Det vil ha stor klinisk betydning dersom disse endringene er reelle og innebærer økt sannsynlighet for komplikasjoner etter en allogen transplantasjon. Det er derfor vesentlig å kartlegge endret perfusjon av transplantatet ved administrasjon av medikamentet.

2 Materiale og metode

Tillatelser og etikk

Før forsøkene ble utført var protokollen for forskning på lipokutane transplantat fra menneske godkjent av regional Regional Komite for Medisinsk og Helsefaglig Forskningsetikk (REK-Nord).

Under eksperimentene ble det brukt humant abdominalt vev fra 5 pasienter som gjennomgikk bukplastikk eller brystrekonstruksjon med eget vev. Vevet vi benyttet oss av ville ikke tjent noe formål for pasienten, og ville blitt destruert etter operasjonen. Ved bukplastikk vil dette inkluderte alt det eksiterte vevet. Ved bruk av vev fra brystrekonstruksjon ble utelukkende overflødig vev benyttet. Pasientene fikk før operasjonen informasjon om prosjektet og gav skriftlig tillatelse til at restvevet fra operasjonen ble benyttet til forskning.

Etter eksperimentet ble vevet destruert i henhold til retningslinjene til Plastikk-kirurgisk avdeling ved Universitetssykehuset i Nord-Norge.

Eksperimentelt vev

Seks humane transverse abdominale hudtransplantat fra menneske ble brukt til eksperimentene.

Under eksperimentene ble lappene perfundert med bufferløsning. Metoden ble opprinnelig beskrevet av Kreidstein et al. (1991) og har siden blitt en etablert teknikk i forskning på isolerte, perfunderte hudtransplantat (26-30). Modellen ble modifisert for å inkludere mulighet for endring av infusjonsmediets temperatur, samt overvåkning av dette, som beskrevet av Miland et al. (15)

Lappene veide ved fridissekering i gjennomsnitt 787g (471g-1289g). Under operasjonen valgte kirurgen ut aktuelle arterier for kanylering, prioritert etter størst lumendiameter, og avmerket disse med doble arterieklips. Aktuelle arterier for bruk er dyp inferiør

epigastrisk arterie (DIEP), superfisiell circumflex iliac arterie (SCIA) og superfisiell inferiør epigastrisk arterie (SIEA).

Direkte etter at lappen var fridissekert ble den fraktet fra operasjonssal på UNN til laboratoriet og forsøket ble innledet. Her ble arterien identifisert, arterieklippene fjernet og arterien kanylert med en 18-gauge kanyle med avrundet spiss ved hjelp av et mikrokirurgisk mikroskop. Forbindelsen mellom arterien og kanylen ble sikret med 3-0 nylon tråd.

Den kanylerte arteien ble deretter koblet til perfusjonsapparatet. Eksperimentene med perfusjon ble fullført innen 5 timer fra iskemitid, altså opphør av normal blodtilførsel til lappen. Kreidstein et al. har tidligere demonstrert at lappen er metabolsk og fysiologisk stabil i minst 5 timer under in vitro perfusjon (29).

Buffer

Perfusjonsmediumet bestod av en modifisert Krebs_Hensleit bikarbonat buffer med følgende komposisjon: 118.5mM NaCl, 25mM NaHCO₃, 4.4mM KCl, 1.2mM MgSO₄, 1.2mM KH₂PO₄ og 2.5CaCl₂. (15). Bufferen ble laget på forhånd i 5L mengder.

Direkte i forkant av eksperimentet ble glukose og albumin tilsatt bufferen i en konsentrasjon på henholdsvis 4g/L og 30g/L.

For å minske risikoen for bakterie- og soppvekst i bufferen avsto vi fra å tilsette albumin og glukose på forhånd. (31)

Dynamisk infrarød termografi

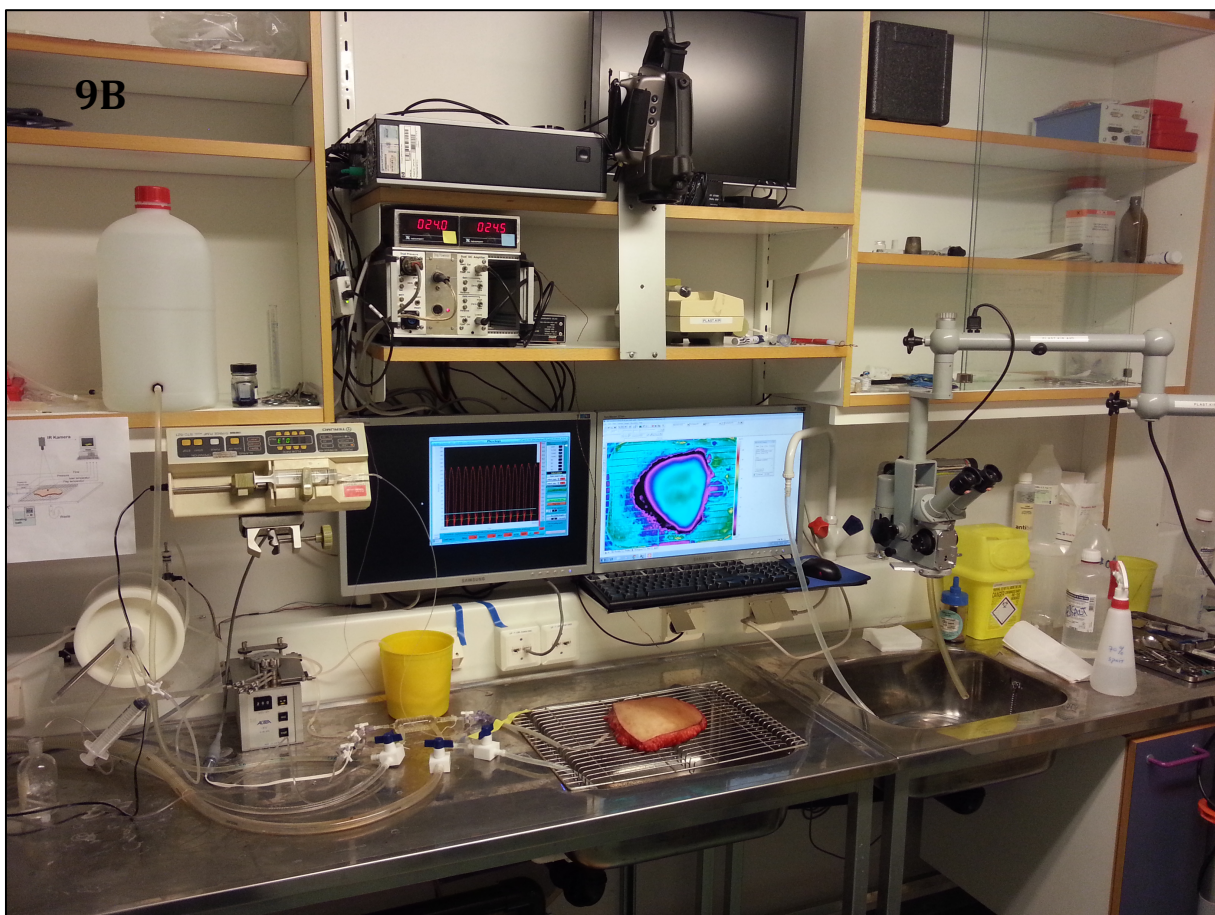
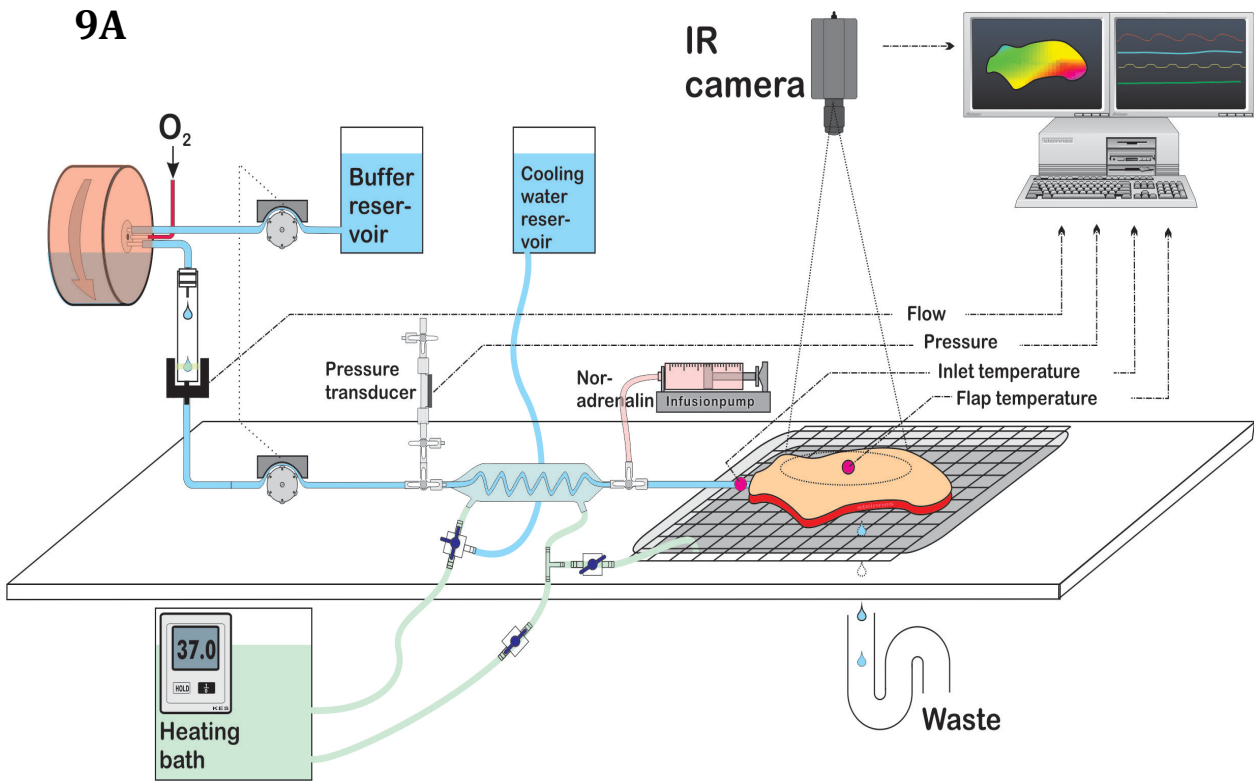
Sentralt i prosjektet sto bruk av et varmekamera av modellen FLIR ThermaCAMTM S65 HS (FLIR Systems, Sweden). Det aktuelle kameraet har høy temperaturopløsning, og kan differensiere mellom temperaturer på 0,1 °C . Kameraet kan programmeres til automatisk å ta bilder med en gitt frekvens, og spille disse av i rekkefølge slik at opptaket fremstår som en kontinuerlig filmsekvens. Under forsøkene benyttet vi en bildefrekvens på 1 bilde per sekund. Bildesekvensene ble lagret elektronisk ved at kameraet var direkte tilkoblet en PC via en FireWire kabel. Alle IR bildesekvensene ble prosessert og analysert ved bruk av programvaren ThermaCAM Researcher (FLIR Systems AB, Boston MA, USA).

Perfusjonssystem

Figur 9 viser en skjematisk oversikt over perfusjonsoppsettet. Lappen med den kanylerte perforatoren ble plassert på en metallrist over en vask. Risten tillot at buffer som ble drenert fra den sirkulerte lappen rant ned i vasken. Perfusjonssystemet ble drevet av en peristaltisk pumpe. (Alitea C6, Ventor Alitea AB, Sverige). Strømningsraten (flow rate) ble monitorert ved hjelp av en kalibrert elektronisk dråpeteller. Pumpen frembrakte et vekslende trykk med hensikt å imitere puls som ved normale hjerteslag. Perfusjonsraten ble innstilt på 7 mL/min og var konstant under hele forsøket. Perfusjonsmediet ble oppbevart i en plastbeholder som fungerte som et reservoar. Løsningen ble transportert mellom de ulike komponentene av apparatet gjennom silikonslanger. Fra reservoaret ble løsningen pumpet til en roterende sylindereholder hvor løsningen ble tilsatt en gass med 95% O₂ og 5% CO₂. Deretter passerte løsningen en boblefelle, for å minimere risikoen for en luftemboli. Til slutt ble temperaturen på bufferen modifisert ved at løsningen passerte gjennom en spesiallaget varmeveksler. Varmeveksleren kunne vekselvis sikre varmeoverføring til bufferen fra to reservoarer; et varmebad med temperatur 37°C og et kjølereservoar der vannet holdt romtemperatur på ca 23°C. Væsken fra det valgte reservoaret omslynget røret med bufferløsningen på tvers. Dette uten at væskestrømmene sto i direkte kontakt. Varmeveksleren var som vist på figuren plassert i umiddelbar nærhet til kanylen som var plassert i den utvalgte perforatorarterien i lappen. Et tynt termoelement montert i slangens lumen monitorerte perfusjonsløsningens temperatur i det den gikk inn i lappen. Romtemperaturen under eksperimentene lå på ca 23°C.

Infusjonsapparatet som administrerte noradrenalin ble tilkoblet perfusjonssystemet med en treveiskran. Apparatet bestod av en automatisk sprøytepumpe med dosebasert hastighetsinnstilling. Det ble brukt en 20 ml engangssprøyte med noradrenalin i konsentrasjonen 0,2 mg/ml, som ble innstilt på transfusjon av 0,3 ml per time.

Flow, perforasjons trykk, inngangstemperatur og omgivelsestemperatur ble monitorert ved bruk av en lokalt designet programvare, PhysAq (LabVIEW basert, modifisert av Knut Steines, avdelingsingeniør ved institutt for Medisinsk Biologi ved UiT).



Figur 9A. Skjematisk fremstilling av perfusjonsettet, med de ulike komponentene. Figur laget av Knut Steinnes, avdelingsingeniør ved instituttet for medisinsk biologi UiT.
 Figur 9B. Oversiktbilde av perfusjonssystemet.

Protokoll

Forsøket ble innledet når den kanylerte lappen var tilkoblet perfusjonssystemet, flow var bekreftet og det målte perfusjonstrykket var stabilisert. Etter en kontrollregistrering ble lappen i tre minutter perfundert med oppvarmet løsning. Etter endt oppvarmingsperiode ble lappen perfundert med løsning som holdt romtemperatur inntil varmemønsteret ikke var observerbart, og lappen igjen hadde en uniform overflatetemperatur. Dette tok 10-15 minutter. Deretter ble oppvarmingsperioden gjentatt med samtidig administrering av noradrenalin. oppvarmingsperioden var overstartet man infusjonen av noradrenalin (NA). Syklusen ble gjentatt 1-2 ganger, slik at vi endte med 2-3 oppvarminger med og uten noradrenalin-administrasjon. Ved enden av hver fase ble overflatetemperaturen til lappen registrert med DIRT, og programmet PhysAq ble benyttet til å lagre 10 målinger av perfusjons trykk (PT), bufferens inngangstemperatur, omgivelsestemperatur og flow. Ved infusjon av medikamenter var doseringene følgende: Noradrenalin (Noradrenalin, Abcur, 1mg/ml) med en infusjonshastighet på 0.06 mg/time.

Analysemetode

For å vurdere virkningen av NA på perfusjonen i lappen valgte vi å vurdere variablene maksimum temperatur (T_{max}), gjennomsnittlig temperatur (T_{avg}) og perfusjonstrykk (PP). Perfusjonstrykket i systemet ble fortløpende registrert gjennom forsøket. Perfusjonstrykket ble registrert med en systolisk, en diastolisk verdi samt et middelarterie-trykk (MAP). Bare sistnevnte verdi ble brukt i analysen.

Verdiene for maksimal og gjennomsnittlig temperatur ble registrert i analyseprogrammet ThermaCAM Researcher. Analyseprogrammet tillater oppmerking av et interesseområde der verdier for temperaturene kalkuleres gjennom analytiske funksjoner. Interesseområdet ble valgt til å omfatte hele lappen, og ble oppmerket på nytt for hver av lappene. Lappen ble ikke flyttet under forsøket, og interesseområdet kunne derfor holdes i eksakt samme posisjon under oppvarming med og uten noradrenalin. Dette ga nøyaktige målinger, som ville kunne avdekke endringer i temperatur mellom observasjonene i observasjonsparrene. I det markerte interesseområdet ble T_{max} , T_{min} og T_{avg} automatisk kalkulert. Hvert forsøk ble lagret

etter analysen med interesseområdene markert, slik at analysen kunne gjentas ved behov for dette.

Variablene ble konsekvent registrert ved starten av hver oppvarmingsperiode og ved endt oppvarming. Ved syv av observasjonsparene ble også variablene registrert ved henholdsvis et og to minutters oppvarming. Dette ble gjort for å vurdere om endring i variablene var lineær, eller varierte etter et annet mønster.

Ved hver registrering ble det lagret et stillbilde, samtidig som de kvantifiserbare variablene ble avlest. Bildene ble senere gruppert slik at de fremstilte endringen i lappens varmemønster ved start og avslutning av begge oppvarminger, samt varmemønster ved et og to minutters oppvarming for de syv observasjonsparene der dette var blitt registrert. Slik kunne i ettetid den visuelt fremstilte utviklingen av perfusjonsområdet innad og mellom observasjonsparene sammenlignes, og en eventuell endring av mønster ved distribusjon av noradrenalin kunne vurderes. Mønsterendringen kan imidlertid ikke kvantifiseres direkte og måtte bedømmes visuelt.

Statistikk

Sannsynligheten for eventuell ulikhet mellom de gjennomsnittlige verdiene for de ulike variablene, ble vurdert gjennom utførelsen av en paret T-test. Hver forsøk (n=19) utgjør et observasjonspar som består av verdiene målt under oppvarming med og uten administrasjon av noradrenalin. Observasjonsparene er uavhengige av hverandre, og dataene er normalfordelte.

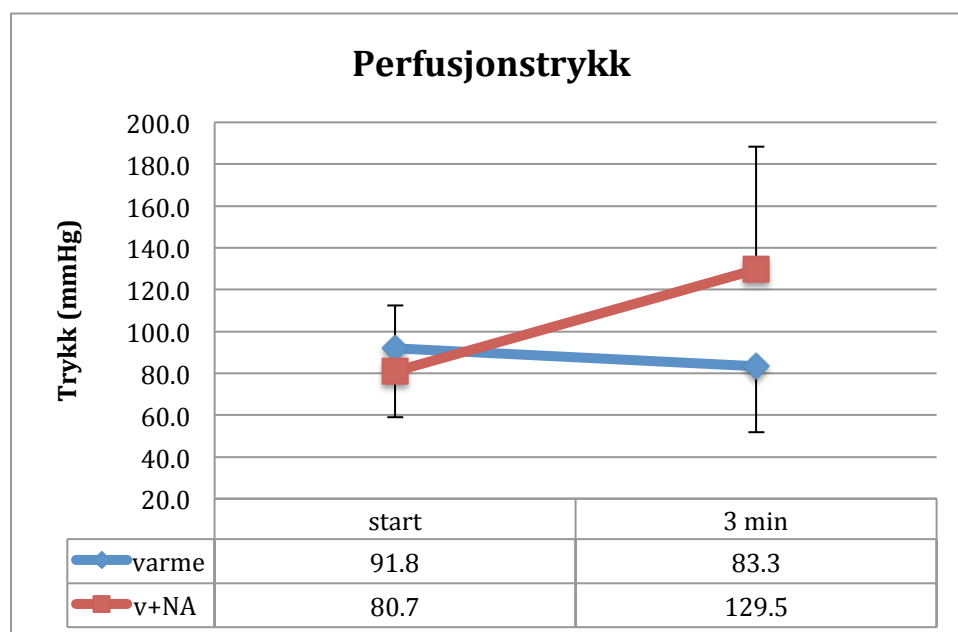
Resultater

Perfusjonstrykk

Perfusjonstrykket steg ved infusjon av perfusjonsløsning med samtidig distribusjon av noradrenalin, som vist i figur 10. Økningen i perfusjonstrykk var signifikant (henholdsvis $80,7 \pm 31,8$ mmHg og $129,5 \pm 58,8$ mmHg).

Ved infusjon av perfusjonsløsning alene ble det observert et fall i perfusjonstrykk, som ikke var signifikant.

Ved starten av oppvarmingsperiodene var perfusjonstrykket ikke signifikant forskjellig. Perfusjonstrykket hadde en signifikant høyere verdi etter 3 minutters oppvarming med noradrenalin sammenlignet med oppvarming hvor NA ikke ble distribuert (henholdsvis $129,5 \pm 58,8$ mmHg og $83,3 \pm 32,9$ mmHg).



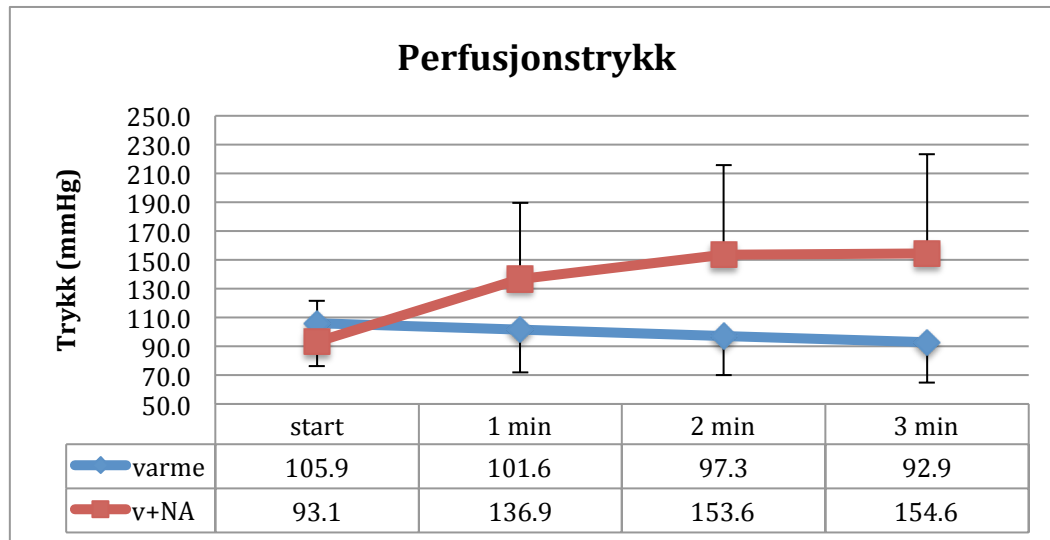
Figur 10: Grafisk fremstilling av gjennomsnittlig perfusjonstrykk ved start og etter 3 minutters oppvarming. Basert på 19 observasjonspaar.

Ved 7 av de 19 inkluderte forsøkene ble det også registrert målinger 1 og 2 minutter inn i oppvarmingsperiodene (figur 11). Også ved bruk av kun 7 observasjonspaar var trykkøkningen signifikant etter 2 og 3 minutter med infusjon av noradrenalin. Figuren

viser samtidig at økningen i trykk under distribusjon av noradrenalin er størst i det første minuttet etter at oppvarmingen startet.

Under oppvarming uten noradrenalin synker trykket tilnærmet lineært. Denne sammenhengen er imidlertid ikke signifikant.

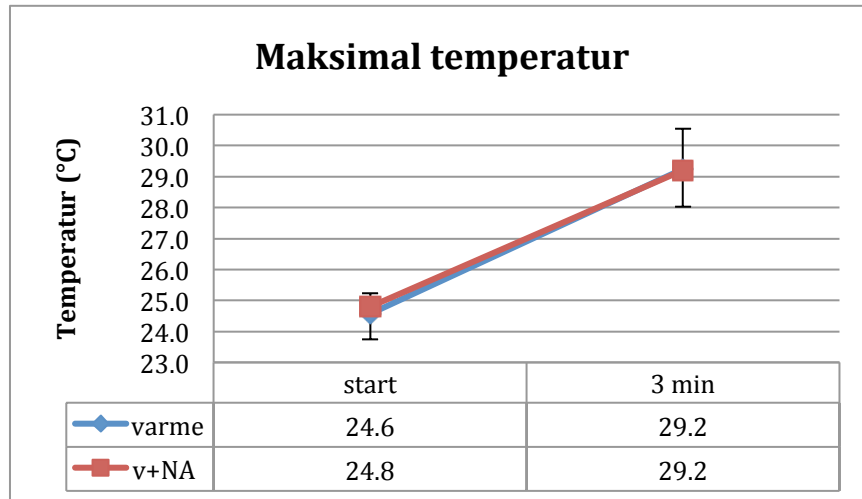
Det er signifikant forskjell i perfusjonstrykk mellom oppvarmingsperiodene med og uten noradrenalin etter 2 og 3 minutter.



Figur 11: Grafisk fremstilling av gjennomsnittlig perfusjonstrykk ved start og etter 1, 2 og 3 minutters oppvarming. Basert på 7 observasjonspar.

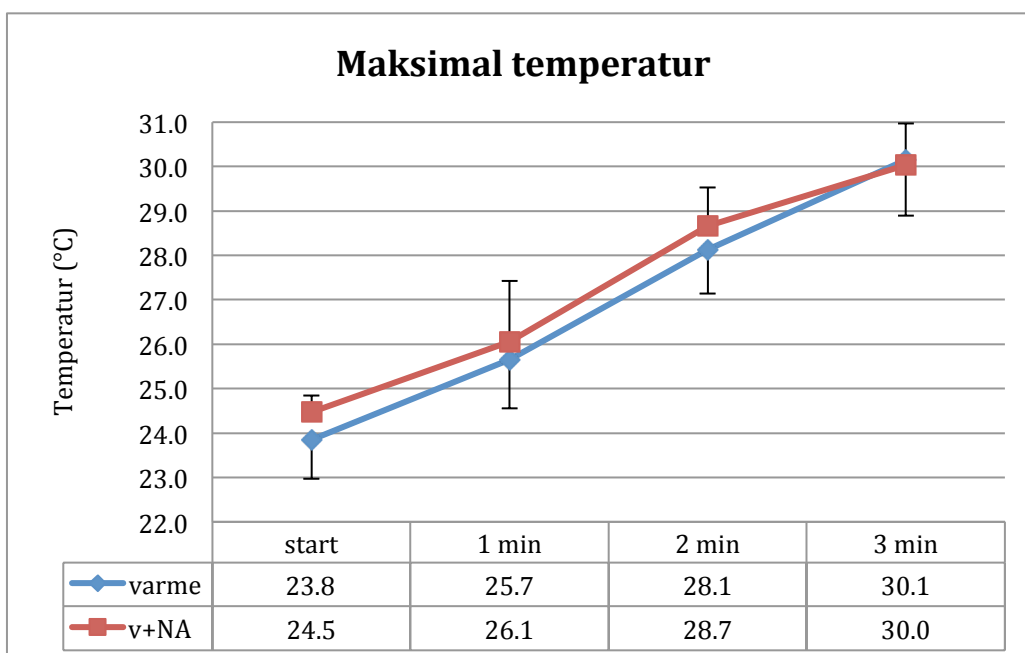
Maksimum temperatur

Temperaturen i lappens varmeste punkt økte signifikant under oppvarmingsperiodene. Distribusjon av noradrenalin påvirket ikke endring av maksimal temperatur i lappen signifikant.



Figur 12: Grafisk fremstilling av maksimal temperatur ved start og etter 3 minutters oppvarming. Basert på 19 observasjonspar.

Ved 7 av de 19 inkluderte forsøkene ble det også registrert målinger 1 og 2 minutter inn i oppvarmingsperiodene. Her fremstilles lav divergens i endring av maksimal temperatur mellom oppvarming med og uten noradrenalin.

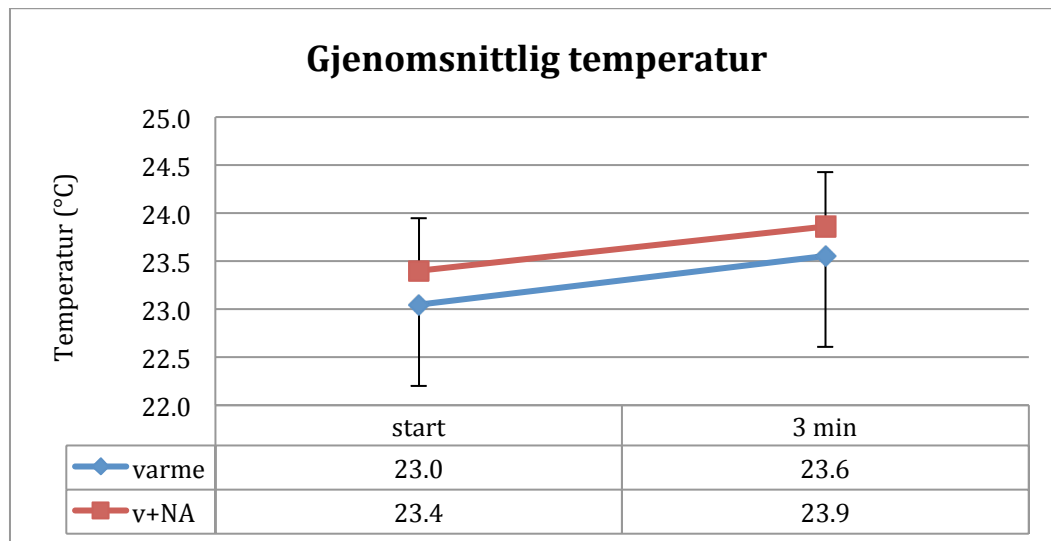


Figur 13: Grafisk fremstilling av maksimal temperatur ved start og etter 1, 2 og 3 minutters oppvarming. Basert på 7 observasjonspar.

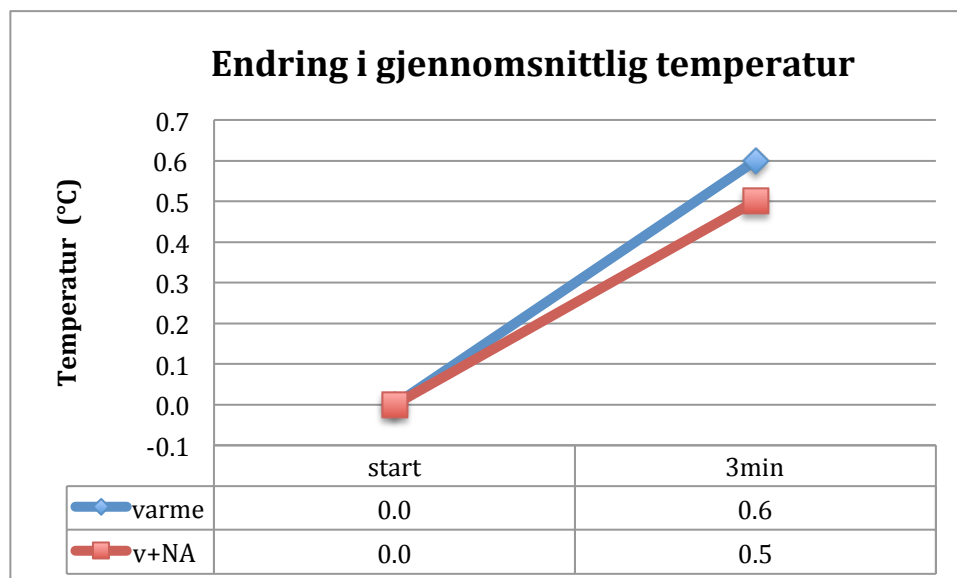
Gjennomsnittlig temperatur

Gjennomsnittlig temperatur i lappen etter endt oppvarming ble ikke signifikant påvirket av infusjon med noradrenalin. Grafene i figur 14 overlapper imidlertid ikke da det var en tendens til at gjennomsnittlig temperatur i lappene var noe lavere ved starten av oppvarmingsperioden uten noradrenalin sammenlignet med gjennomsnittlig temperatur ved start av oppvarming med noradrenalin. Verken ulikheten i temperatur ved start eller etter 3 min oppvarming var signifikant.

Ved å kalkulere endring i gjennomsnittlig temperatur blir grafene overlappende (Figur15).



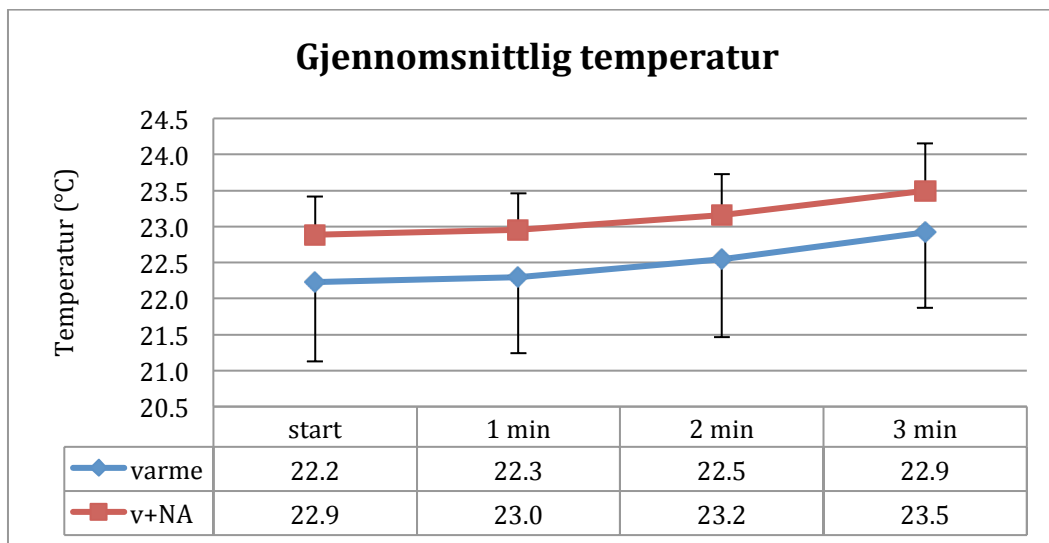
Figur 14: Grafisk fremstilling av gjennomsnittlig temperatur ved start og etter 3 minutters oppvarming. Basert på 19 observasjonspaar.



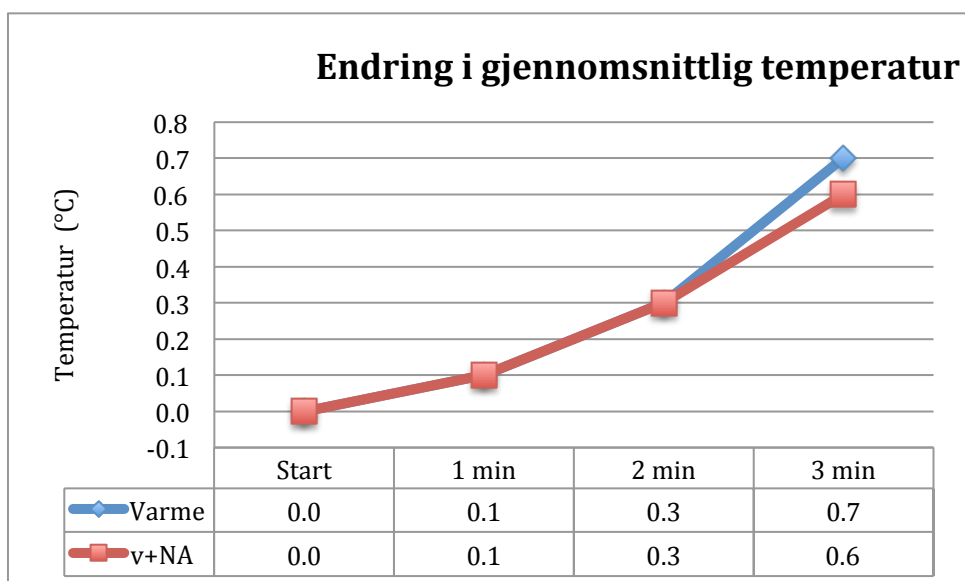
Figur 15: Grafisk fremstilling av endring i gjennomsnittlig temperatur ved start og etter 3 minutters oppvarming. Basert på 19 observasjonspaar.

Ved 7 av de 19 inkluderte forsøkene ble det også registrert målinger 1 og 2 minutter inn i oppvarmingsperiodene. Her fremstilles lav divergens i endring av gjennomsnittlig temperatur mellom oppvarming med og uten noradrenalin.

Grafene i figur 16 overlapper imidlertid ikke da det var en tendens til at gjennomsnittlig temperatur i lappene var noe lavere ved starten av oppvarmingsperioden uten noradrenalin sammenlignet med gjennomsnittlig temperatur ved start av oppvarming med noradrenalin. Ved å kalkulere endring i gjennomsnittlig temperatur blir grafene overlappende (Figur 17)



Figur 16: Grafisk fremstilling av gjennomsnittlig temperatur ved start og etter 1, 2 og 3 minutters oppvarming. Basert på 7 observasjonspar.



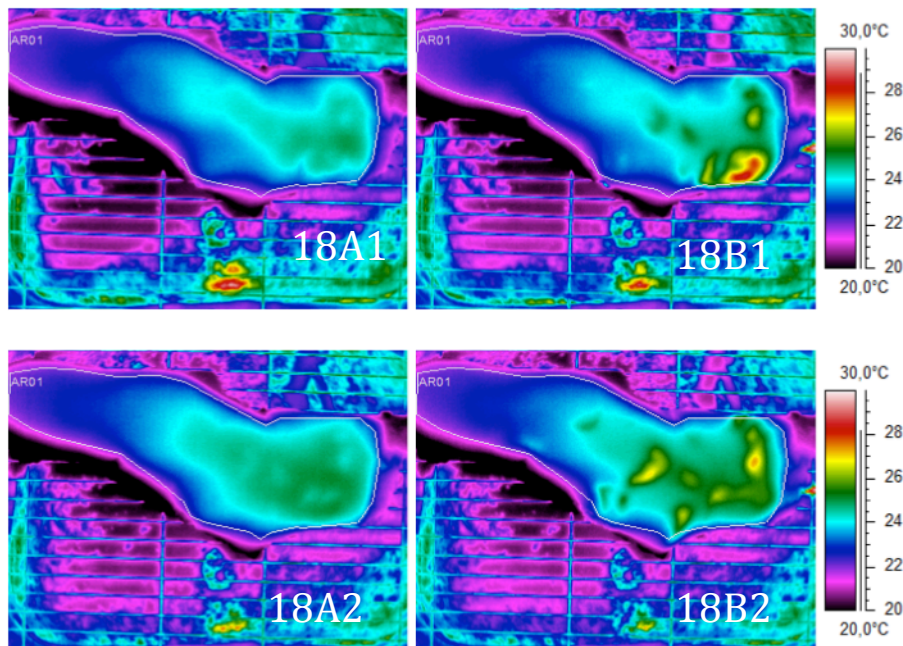
Figur 17: Grafisk fremstilling av ending i gjennomsnittlig temperatur ved start og etter 1, 2 og 3 minutters oppvarming. Basert på 7 observasjonspar.

Endring av visuelt perfusjonsmønster

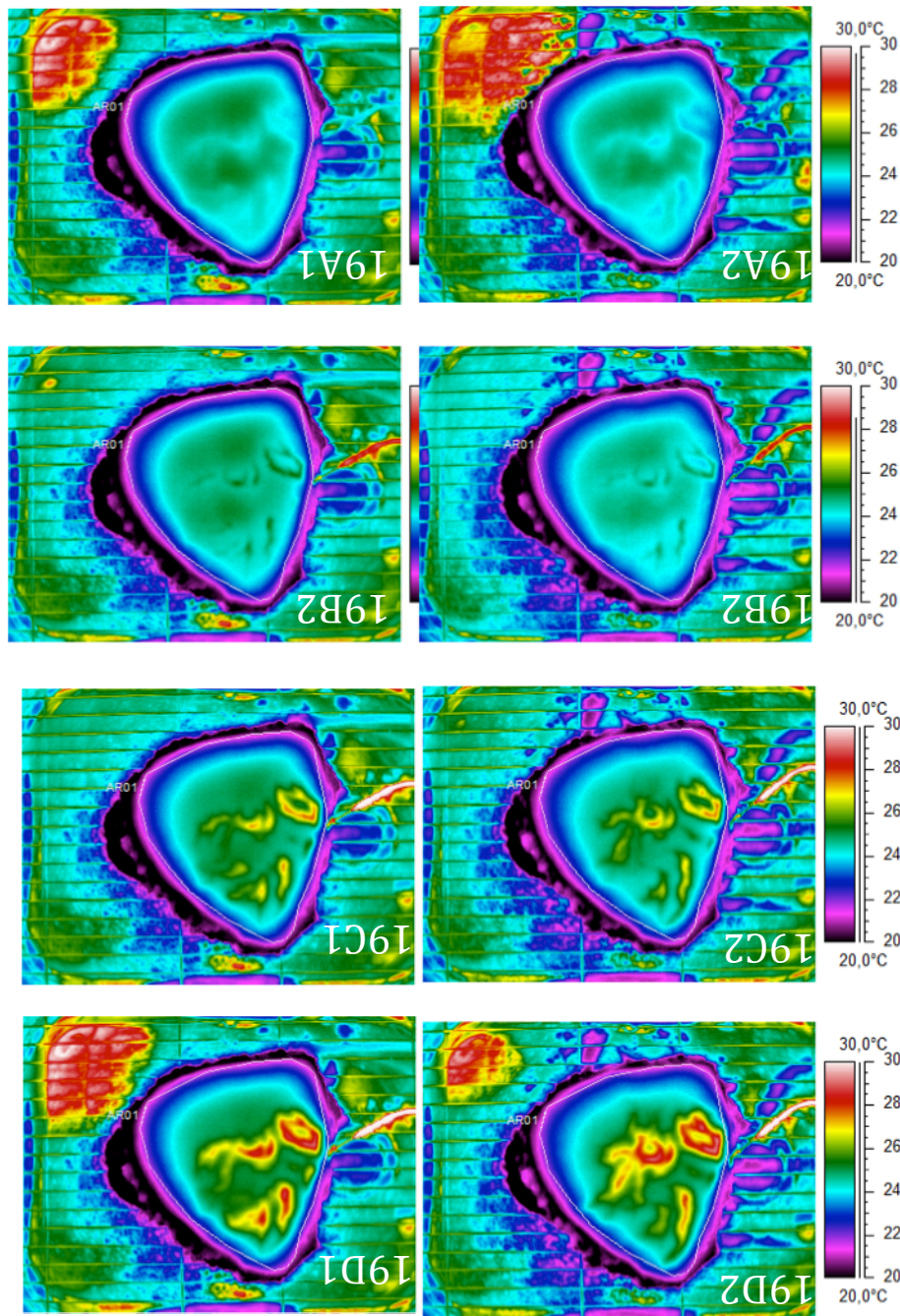
Termogrammene som viste varmfordelinger i lappene som ble fotografert med termokamera ble sammenlignet visuelt for å avdekke endret perfusjonsmønster.

Samtlige lapper ble fotografert med termokamera ved starten av oppvarmingen og etter 3 minutters oppvarming. I tillegg ble 7 av lappene også fotografert etter et og to minutters oppvarming. Termogrammene ble sammenlignet for å avdekke eventuelle avvik i perfusjonsmønster mellom oppvarming med og uten infusjon av noradrenalin. Figur 19 og 20 fremstiller de analyserte termogrammene ved forsøk 5 og 12.

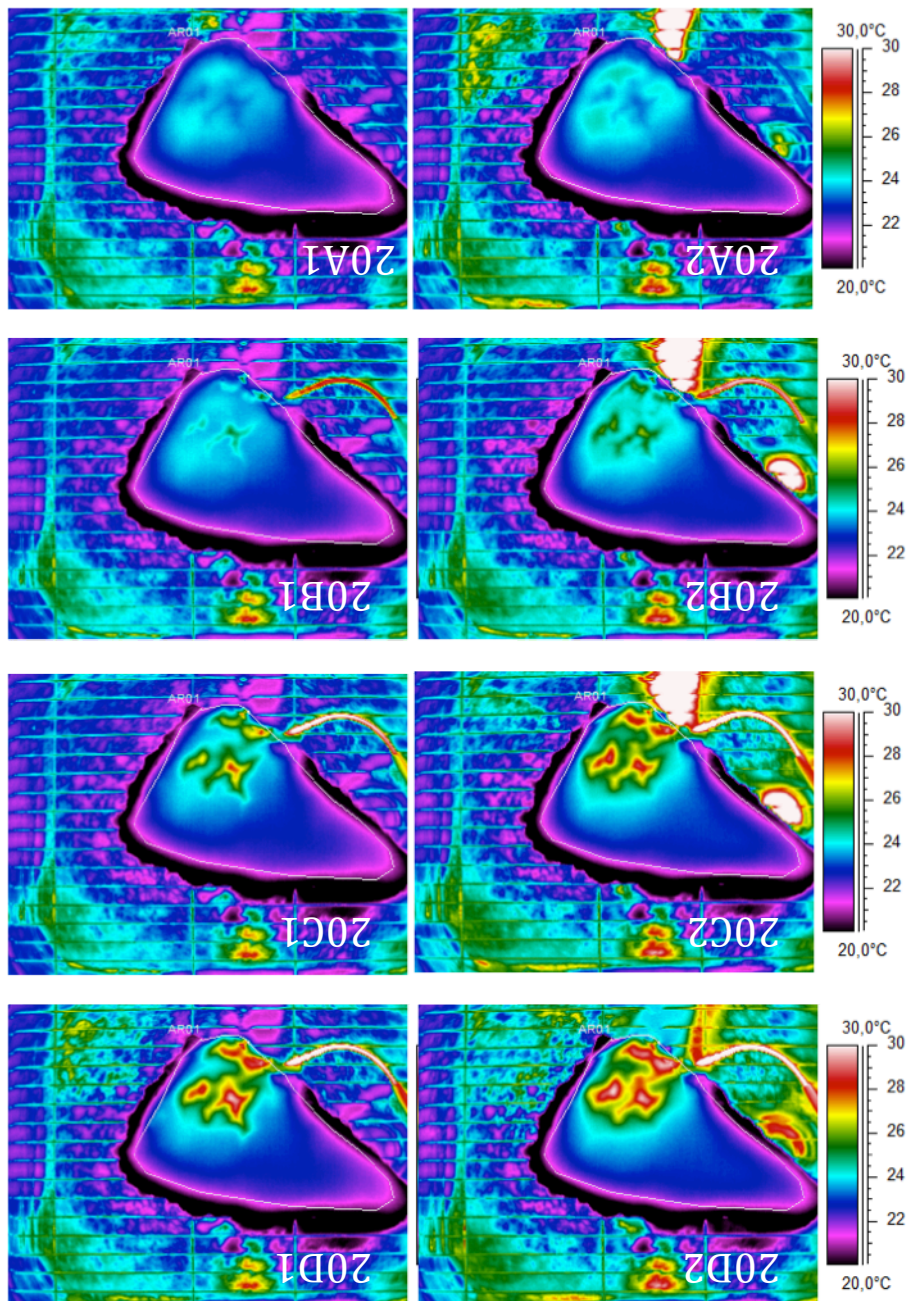
Det kunne ikke påvises noen klar divergens i visuelt vurdert distribusjonsmønster med og uten distribusjon av noradrenalin. Ved flere av forsøkene ble det imidlertid observert nye varmepunkter under påvirkning av noradrenalin. Fenomenet er illustrert i figur 18.



Figur 18: Termogrammer av lapp ved start (18A1 og 18A2) samt etter endt oppvarmingsperiode uten (18B1) og med (18B2) infusjon med noradrenalin. Ved infusjon av noradrenalin er perfusjonsmønsteret preget av flere varmepunkter.



Figur 19: Termogrammer av lapp ved start(A) og etter 1(B), 2(C) og 3(D) minutters oppvarming. Serie 1 viser oppvarming uten infusjon av noradrenalin, mens serie 2 viser oppvarming med infusjon av noradrenalin.



Figur 20: Termogrammer av lapp ved start(A) og etter 1(B), 2(C) og 3(D) minutters oppvarming. Serie 1 viser oppvarming uten infusjon av noradrenalin, mens serie 2 viser oppvarming med infusjon av noradrenalin.

Vekt

Lappene ble veid før og etter eksperimentet for beregning av vektøkning. Den tilkomne vekten beskriver grad av ødemdannelse i lappene. Gjennomsnittlig hadde lappene en vektøkning på 6,7% (50,5 g) (Figur 21).

Lapp #	Vekt før	Vekt etter	Endring	Endring %
Lapp 1	1289	1326	37	2.9
Lapp 2	892	963	69	7.7
Lapp 3	765	810	45	5.9
Lapp 4	736	840	104	14.1
Lapp 5	568	592	24	4.2
Lapp 6	471	495	24	5.1

Figur 21 viser lappenes vekt før og etter forsøket, samt endring i gram og prosent.

Diskusjon

Platikkirurgi ble av Sir Harold Delf Gilles (1882-1960) betegnet som "The struggle between blood and beauty," Sjelden stemmer karakteristikken i så stor grad som ved brystrekonstruksjon med frie lapper.

Brystrekonstruksjon har i økende grad blitt en naturlig del av forløpet ved behandling av brystkreft. Stadig flere kvinner foretrekker rekonstruksjon med eget vev, i det denne metoden gir et naturlig utseende resultat, uten bruk av kunstig materiale. Resultatet avhenger likevel fullstendig av at anastomosen som forsyner transplantatet er potent. En obstruksjon, eller knekk på den millimetertynne arterien vil resultere i at transplantatet på flere hundre gram vil nekrotisere. Komplikasjonen vil gi åpenbare belastninger for kreftpasienten, samt tilsvarende konsekvenser for ressursbruk i helsesektoren.

Ved rekonstruksjon med DIEP-lapp benyttes abdomen som donorsted. Området blir foretrukket på grunnlag av å bestå av tykk, robust hud og rikelig med subkutant vev, samt ved å være rikt vaskularisert. Donorområdet er imidlertid også preget av stor individuell variasjon i mønsteret av perforatorer. Dette står i kontrast til den kollaterale symmetrien i det vaskulære system som ellers er karakteristisk for mennesket. Den individuelle variasjonen får klare implikasjoner for bruk av abdomen som donorområde for frie lapper til rekonstruksjon av bryst. Divergensen i den vaskulære anatomien på abdomen gir behov for omfattende pre-operasjonell undersøkelser av pasienten, hvor det er nødvendig å kartlegge hvilke abdominale perforatorer som kan antas å kunne tilfredsstillende saturasjonsbehov etter rekonstruksjon av brystet (11). Termografi har vist seg som en virksom, enkel og ufarlig metode for å kartlegge den enkelte perforators utbredelsesområde og kapasitet.

Blant faktorene som kan påvirke den sårbare blodforsyningen til transplantatet er bruk av medikamenter under i behandlingsforløpet. Brystrekonstruksjon innebærer en flere timer lang operasjon i full narkose induert av vasodilaterende medikamenter (5, 11, 22). Vasodilatasjonen vil om ikke forebygget induere et fall i det systemiske blodtrykket som vil kunne kompromittere blodtilførsel til sårbare organer som hjerne

og hjerte, så vel som til det transplanterte vevet. Fallet i blodtrykk søkes derfor avverget gjennom medikamentelle og andre tiltak. Noradrenalin og andre katekolaminer kan brukes for å indusere vasokonstriksjon og dermed opprettholde blodtrykket til vitale organer. Ved brystrekonstruksjoner har imidlertid katekolaminer vært i mindre bruk i det det kan antas å indusere vasokonstriksjon i transplantert vev og dermed øke fare for nekrose av transplantatet.

Som alternativ til per operativ bruk av katekolaminer kan blodtrykkssenkning avverges ved tilførsel av intravenøse væsker. Væsketilførsel vil øke blodets sirkulerende volum og motvirke trykksenkning. Imidlertid vil tilført væske nødvendigvis også fordele seg intracellulært og det vil oppstå større tendens til ødemdannelse. Transplantert vev med vil være spesielt utsatt for ødem, da kar nødvendigvis er traumatisert som følge av operasjonen og venøs tilbakestrømming fra vevet derfor er redusert i tiden etter inngrepet. Uttalt ødem i transplantert vev bør unngås da det intracellulære væsketrykket vil utøve press på karene og i seg selv kompromittere den sårbare blodforsyningen til transplantatet. Kirurgen vil derfor måtte vurdere de potensielt negative konsekvensene ved bruk av vasokonstriktive medikamenter opp mot konsekvensene ved utstrakt væskebehandling.

Formålet med studien var å kartlegge noradrenalins effekt på blodsirkulasjonen i en fri perforatorlapp studert med termografi, en effektiv metode for monitorering av hudens blod-perfusjon (16, 18, 33, 34).

Tolkningen av resultatene baserer seg på kjennskap til noradrenalins vasoaktive effekt samt hudens vaskulære anatomi.

Økningen i perfusjonstrykk under noradrenalininfusjon var signifikant og er forenelig med medikamentets kjente vasokonstriktive effekt. Effekten medieres av økt aktivering av α_1 reseptorer som induserer sammentrekning av glatt muskulatur i karveggen.

Vasokonstriksjonen vil øke MAP som beskrevet i formelen $MAP=CO \times SVR$, der CO er cardiac output og SVR er systemic vascular resistance. I forsøket vil CO erstattes av den gjennomstrømmingen av perfusjonsvæske, en faktor vi valgte å holde konstant.

Vasokonstriksjonen reduserer lumendiameteren i karene og øker den vaskulære

motstanden som beskrevet i Poiseuilles lov (37). Når den vaskulære motstanden i karene øker reduseres flowen i karene som beskrevet i Ohms lov (38).

Vaskulær tonus vil i forsøket påvirkes kun av administrasjon av noradrenalin, samt perfusjonstrykk og temperaturen til perfusjonsvæsken. Studiens design eliminerer påvirkning fra blodbårene faktorer og sentral nervestimulering som ellers er betydelige komponenter av blodtrykksreguleringen.

Ved oppvarming uten distribusjon av noradrenalin ble det observert et begrenset fall i perfusjonstrykket. Fallet var ikke signifikant, men gikk igjen i alle forsøkene. Ved forsøkets start var lappen nedkjølt til romtemperatur.

Effekten kan antas å skyldes termofysiologiske reflekser i vevet som aktiveres ved som respons på endret temperatur i vevet. Systemet som medierer vasodilatasjon aktiveres lokalt i vevet ved hypertermi (36). Vasodilatasjonen har en funksjon in vivo ved å øke blodperfusjon i vevet ved ekstensiv muskelbruk eller utsettelse for varme i omgivelsene.

At endringen i trykk ikke ga utslag på maksimal og gjennomsnittlig temperatur på overflaten av lappen, kan forklares med at gjennomstrømmingen av perfusjonsvæske ble opprettholdt også ved økt vaskulær motstand. Vi valgte å holde gjennomstrømmingen av perfusjonsløsning konstant på 7 ml per minutt og monitorerte dette med dråpeteller. Dette fører til at vevet perfunderes med samme mengde oppvarmet buffer uavhengig av vaskulær motstand. Eventuelle påfallende lekkasjer fra vener i nærhet til den kanylerte perforatoren ble stanset. Det må derfor antas at perfusjonsløsningen ble fordelt i lappen til tross for den medikamentinduserte vasokonstriksjonen. Den varme væsken må derfor ha fordelt seg ekstravasalt.

Lappen ble veid før og etter hvert forsøk for å kunne kartlegge tendensen til ødemdannelse. Graden av ødem kan forklares i hvilket omfang væske gikk ut i det ekstravasale vevet som respons på den økte vaskulære motstanden. Den gjennomsnittlige vektøkningen etter gjennomført forsøk var på 6.7% eller 50.5 g. Andelen av perfusjonsløsningen som ble igjen i lappen kan beregnes anslås; Lappen ble perfundert med en flow på 7 mL/min i ca 120 minutter, og buffertettheten kan anslås til

1 g/mL. Da vil i gjennomsnitt 6 % av bufferen forbli i lappen. Denne andelen vil i tillegg til å avspeile ødemdannelse også omfatte mengde perfusjonsløsning intravasalt etter forsøkets slutt. Vi kan derfor anta at ødemdannelsen er relativt begrenset.

Følgelig må det antas at perfusjonsløsningen som respons på medikamentindusert vasokonstriksjonen ble shuntet til kar med lavere vaskulær motstand. Den totale varmeoverføringen til vevet er likevel den samme og vi observerte derfor ikke noen differanse i maksimal og gjennomsnittlig temperatur.

Det ble ikke observert noen klar differanse i perfusjonsmønster ved infusjon av noradrenalin. Vi kan derfor anta at vevet perfunderes i tilnærmet lik grad ved administrasjon av noradrenalin når gjennomstrømmingen av perfusjonsløsning holdes konstant. Vi så imidlertid ved flere av forsøkene endring i perfusjonsmønsteret med dannelse av nye, flere og kjøligere varmepunkter.

Tendensen til dannelse av nye varmepunkter kan forklares ved at vasokonstriksjonen driver perfusjonsløsningen til perifere perfusjonsområder og til dypere, subkutant vev. Det kan antas at i tilfellene hvor arteriene konstringerer i så stor grad at gjennomstrømmingen overskrider lumenkapasiteten i karene vil perfusjonsløsningen fordeles i karområder i lappen som ikke tidligere var perfundert. Mønsterendringen var påfallede, men ble kun observert i et fåtall av eksperimentene. Vi antar at dette er avhengig av den vaskulær anatomien til den aktuelle kanylerte perforator, samt tettheten av adrenerge reseptorer i det aktuelle kargebetet.

Konklusjon

I denne studien ble det brukt en modell hvor et isolert lipkutant transplantat fra menneske ble perfundert *in vitro*. Vi ønsket å studere endringer i perfusjonen under administrasjon av noradrenalin. Hovedfunnene var at perfusjonstrykket økte signifikant under påvirkning av medikamentet, uten at dette ga utslag på maksimal eller gjennomsnittlig temperatur i lappen. Vi opplevde heller ikke klare tendenser til divergens i det visuelle perfusjonsmønsteret fremstilt ved termografi.

Vi hadde forventet større avvik mellom oppvarmingsperiodene med og uten noradrenalin. Resultatene kan likevel forstås ut i fra studiens eksperimentelle design.

Det ble valgt et eksperimentell design hvor oppvarmingsperiodene var begrenset til 3 min. Rasjonalet var å unngå omfattende lagring av varme i lappen som vi antok ville innvirke på verdiene under påfølgende oppvarmingsperiode, og øke behovet for tidkrevende nedkjølingen mellom hver oppvarmingsperiode.

Det kan påpekes flere egenskaper ved det eksperimentelle designet og protokollen, som gjør at resultatene fra studien ikke uten videre kan benyttes til å trekke sikre konklusjoner om reaksjonsmekanismer *in vivo*.

Studien i denne oppgaven er en *in vitro* studie som kun fremstiller de lokale fysiologiske og biokjemiske reaksjonsmønstre. Ved å ha eliminere essensielle komponenter som blodborene faktorer og sentral nervestimulering, vil kun temperatur og perfusjonstrykk påvirke vaskulær tonus under perfusjonen.

Selv om trykket økte under perfusjon med noradrenalin ble gjennomstrømmingen styrt av pumpa og dermed holdt konstant. Til tross for økt vaskulær motstand ble derfor samme mengde oppvarmet væske presset inn i lappen. Det kan argumenteres for at dette forholdet er ufysiologisk da økt vaskulær motstand *in vivo* ville ført til redusert perfusjon av lappen. Det er derfor nærliggende å anta at parameterne maksimal og gjennomsnittlig temperaturen i lappen ville blitt påvirket i større grad dersom ikke gjennomstrømmingen var blitt holdt konstant.

En mulig måte å etterprøve dette vil være å gjennomføre en lignende studie med et eksperimentelt design der det etterstrebes å holde trykket likt under begge oppvarmingsperioder. Dette kan utføres ved å redusere gjennomstrømmingen av væske i proporsjon til økningen av den vaskulære motstanden vi ser ved noradrenalininfusjon.

Kilder

2. Kreftregisteret. Brystkreft 2011. Available from:
http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta_om_kreft_test/Brystkreft_Alt2/.
5. Tindholdt TT, Tonseth KA, Solberg US, Mesic H, Busic V, Begic A. Brystrekonstruksjon etter mastektomi. TIDSSKRIFT_NORSKE LAEGEFORENING. 2004;124:1629_32.
6. Eltahir Y, Werners LL, Dreise MM, van Emmichoven IA, Jansen L, Werker PM, et al. Quality_of_life outcomes between mastectomy alone and breast reconstruction: comparison of patient_reported BREAST_Q and other health_related quality_of_life measures. Plastic and reconstructive surgery. 2013;132(2):201e_9e.
7. Al_Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. European journal of cancer. 2000;36(15):1938_43.
8. Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, Kuhn LE, Davis J, Wilkins EG. Prospective analysis of long_term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two_year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. Annals of surgery. 2008;247(6):1019_28.
9. Cordeiro PG. Breast reconstruction after surgery for breast cancer. The New England journal of medicine. 2008;359(15):1590_601.
11. De Weerd L. Thesis; Free perforator flap surgery and dynamic infrared thermography : a clinical and experimental study. Tromsø: University of Tromsø, Faculty of Health Sciences, Department of Medical Biology, Cardiovascular Research Group; 2010. ISBN 978-82-7589-263-6
12. Maciel_Miranda A, Morris SF, Hallock GG. Local flaps, including pedicled perforator flaps: anatomy, technique, and applications. Plastic and reconstructive surgery. 2013;131(6):896e_911e.
13. de Weerd L, Weum S, Mercer JB. The value of dynamic infrared thermography (DIRT) in perforatorselection and planning of free DIEP flaps. Annals of plastic surgery. 2009;63(3):274_9.
14. Jones BF, Plassmann P. Digital infrared thermal imaging of human skin. IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society. 2002;21(6):41_8.

15. Miland, Å.O.; de Weerd, L.; Weum, S.; Mercer, J.B. Visualising vascular perfusion in isolated human abdominal skin flaps using dynamic infrared thermography (DIRT) and indocyanine green fluorescence video angiography (ICG_FA). *European Journal of Plastic Surgery*. 2008;31:235_242.
16. Weum S. Thesis; Imaging in plastic surgery : a clinical and experimental study with notes on the history of medical imaging. Tromsø: University of Tromsø, Faculty of Health Sciences, Institute of Medical Biology, Cardiovascular Research Group; 2013. ISBN 978-82-7589-392-3
17. Stikbakke E, Mercer J. An infrared thermographic and laser Doppler flowmetric investigation of skin perfusion in the forearm and finger tip following a short period of vasculart stasis. *Thermology International* 2008. 2008;18:107_11.
18. Merla A, Di Romualdo S, Di Donato L, Proietti M, Salsano F, Romani GL. Combined thermal and laser Doppler imaging in the assessment of cutaneous tissue perfusion. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*. 2007;2007:2630_3.
19. de Weerd L, Mercer JB, Setsa LB. Intraoperative dynamic infrared thermography and free_flap surgery. *Annals of plastic surgery*. 2006;57(3):279_84.
20. Bricker S. *The Anaesthesia Science Viva Book* second edition ed. , page 124. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 429 s. p. ISBN 978-0-521-72644-3
21. Barash PG. *Clinical Anesthesia* 6th ed., pages 450_453. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009. XVIII, 1640 s. p. ISBN 978-0-7817-8763-5
22. Waller D, Hillier K, Renwick A. *Medical pharmacology and therapeutics*, 3rd ed. pages 75_79. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2010. VI, 734 s. p. ISBN 978-0-7020-2991-2 23. Segal S, Sikka P, Urman R, Vacanti CA. *Essential Clinical Anesthesia*, page 1021. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. 1 online resource (1102 s.) p. ISBN 978-0-5118-4230-6
24. Dancey A, Blondeel PN. Technical tips for safe perforator vessel dissection applicable to all perforator flaps. *Clinics in plastic surgery*. 2010;37(4):593_606, xi_vi.
25. Saint_Cyr M, Wong C, Schaverien M, Mojallal A, Rohrich RJ. The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(5):1529_44.

26. Huang N, Ashrafpour H, Levine RH, Forrest CR, Neligan PC, Lipa JE, et al. Vasorelaxation effect and mechanism of action of vascular endothelial growth factor_165 in isolated perfused human skin flaps. *The Journal of surgical research*. 2012;172(1):177_86.
27. Kreidstein ML, Levine RH, Knowlton RJ, Pang CY. Serial fluorometric assessments of skin perfusion in isolated perfused human skin flaps. *British journal of plastic surgery*. 1995;48(5):288_93.
28. Kreidstein ML, Pang CY, Carlsen LN, Xu N. Evidence for endothelium_dependent and endothelium_independent vasodilation in human skin flaps. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1992;70(9):1208_16.
29. Kreidstein ML, Pang CY, Levine RH, Knowlton RJ. The isolated perfused human skin flap: design, perfusion technique, metabolism, and vascular reactivity. *Plastic and reconstructive surgery*. 1991;87(4):741_9.
30. Lipa JE, Neligan PC, Perreault TM, Baribeau J, Levine RH, Knowlton RJ, et al. Vasoconstrictor effect of endothelin_1 in human skin: role of ETA and ETB receptors. *The American journal of physiology*. 1999;276(2 Pt 2):H359_67.
31. Mirtallo JM, Caryer K, Schneider PJ, Ayers L, Fabri PJ. Growth of bacteria and fungi in parenteral nutrition solutions containing albumin. *American journal of hospital pharmacy*. 1981;38(12):1907_10.
32. Ibrahim AM, Kim PS, Rabie AN, Lee BT, Lin SJ. Vasopressors and Reconstructive Flap Perfusion: A Review of the Literature Comparing the Effects of Various Pharmacologic Agents. *Annals of plastic surgery*. 2013. ISSN: 1536-3708
33. Awwad AM, White RJ, Webster MH, Vance JP. The effect of temperature on blood flow in island and free skin flaps: an experimental study. *British journal of plastic surgery*. 1983;36(3):373_82.
34. Mercer JB, de Weerd L. The effect of water_filtered infrared (IR)_A (wIRA) irradiation on skin temperature and skin blood flow as evaluated by infrared thermography and scanning laser Doppler imaging. *Thermology International* 2005. 2005;15:89_94.
36. Sherwood L. *Human physiology : from cells to systems*, 7th ed., Page 655. Australia: Brooks/Cole; 2010. XXVI, 798 s. p. ISBN 978-0-495-82629-3
37. Milnor WR. *Cardiovascular physiology*, page 177. Oxford: Oxford University Press; 1990. xii, 501 s. p. ISBN 978-0-495-82629-3

38. Sircar S. Principles of medical physiology, page 250. Stuttgart: Thieme; 2008. XIII, 793 s. p. ISBN 978-3-13-144061-7