



Mannen som falt om i åkeren

NOE Å LÆRE AV

ELIN ØDEMARK

Nevrologisk avdeling
Drammen sykehus

Elin Kjølørød Ødemark (f. 1979) er lege i spesialisering i nevrologi.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JEANETTE KOHT

Nevrologisk avdeling
Drammen sykehus

og

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Jeanette Koht (f. 1969) er spesialist i nevrologi, ph.d., overlege, forskningssjef og førsteamanuensis.
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

På en av de varmeste norske sommerdagene falt en mann om i en åker. Han ble innlagt i sykehus og bredt utredet på grunn av nedsatt bevissthet og høy kroppstemperatur. Han kom til å utvikle et uvanlig sykdomsforløp med multiorgansvikt og nevrologiske utfall.

Mannen var i 40-årene og av utenlandsk opprinnelse. Han var i Norge som sesongarbeider på en gård. På innleggelsesdagen hadde han, etter få timers arbeid, gitt uttrykk for at han følte seg dårlig - før han kollapset i åkeren. Han ble innlagt i nærmeste sykehus i bevisstløs tilstand.

Det forelå ingen opplysninger om pasienten ved innkomst, annet enn at han plutselig hadde falt om. Tilsynelatende hadde han vært frisk tidligere på dagen. Ambulansejournalen ble ikke skannet inn i den medisinske journalen, og opplysninger om hvordan han ble funnet bevisstløs, ble ikke overført til sykehuspersonellet.

Ved innkomst var bevisstheten kraftig redusert, Glasgow Coma Scale ble skåret til 3-4 poeng, og ved orienterende nevrologisk undersøkelse hadde han lysstive pupiller. Han var delvis blitt støtteventilert av ambulansepersonellet under transporten. Ved ankomst i akuttmottaket pustet han ikke selv. Han ble umiddelbart intubert uten forutgående sedasjon og reagerte da kun med noe hosting.

Øretemperaturen ble målt til 41,2 °C, rektal temperatur ble ikke målt. Han var sirkulatorisk påvirket - med kald, klam og blåmarmorert hud, hypotensjon og takykardi (blodtrykk 70/30 mm Hg, puls 175 slag/min, sinustakykardi). Han ble vurdert til å være kritisk dårlig og intensivtrevende.

Ekkokardiografi viste normal kontraktilitet av venstre ventrikkel. Vena cava inferior var fullstendig falt sammen, og det var svært dårlig fylling av begge ventrikkler. CT caput, CT thorax og CT abdomen var normale. Det ble tatt blodprøver, blodkulturer og gjort

spinalvæskeundersøkelse. Blodprøvene viste alvorlig redusert nyrefunksjon, hjerteaffeksjon og høyt kreatinkinasenivå (CK) (tab 1). Det ble ikke gjort noen nedkjølende tiltak i akutt fase.

Tabell 1

Blodprøveverdier ved innkomst og de første fem ukene

Blodprøver	Referanseverdier	Innkost	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 6-8	2 uker	5 uker
Leukocytter	3,5-11,0 • 10 ⁹ /l	14,4	9,0	8,3	6,8	9,8	8,3	7,2
CRP	0-5 mg/l	23	21	20	16	6	3	< 1
Trombocytter	145-390 • 10 ⁹ /l	115	35	78	50	481	690	399
Kreatinin	60-105 umol/l	337	143	166	189	68	61	88
eGFR-kreatinin	> 60 ml/min/1,73 m ²	17	46	63	33	> 60	> 60	> 60
Kreatinkinase	50-400 U/l	7 143	21 012	14 444	8 340	1 145	-	-
ALAT	10-70 U/l	NA	720	1 488	3 398	419	-	116
Troponin I	< 30 ng/l	1 747	7 108	5 128	-	-	-	-
Bilirubin	5-25 umol/l	27	52	69	111	33	-	15
PT-INR	0,8-1,2	1,2	1,8	2,3	2,4	1,2	-	-
Fibrinogen	2,0-4,0 g/l	2,2	1,0	1,5	1,5	5,6	-	-
APTT	25-32 sek	-	42	36	38,5	24	-	-

Ved innkomst fantes det ingen journal, heller ikke komparentopplysninger om pasienten. Helsepersonellet hadde ingen opplysninger om hva som hadde skjedd denne dagen, annet enn kollapsen. Det forelå ingen opplysninger om tidligere sykdommer, rusmiddelbruk eller bruk av medikamenter. Episoden ble, på bakgrunn av bevissthetstap og høy kroppstemperatur, tolket som sepsis med ukjent fokus og alvorlig dehydrering.

CRP-nivå og leukocytter var kun lett forhøyet. Pasienten var ikke nakkestiv. Han ble gitt antibiotika (penicillin og gentamicin), i tillegg til store doser væske intravenøst på grunn av kraftig dehydrering, nyresvikt og mistanke om begynnende rabdomyolyse.

Blodprøver, bildeundersøkelser og spinalvæskeundersøkelse ved innkomst ga ingen sikker etiologisk forklaring på pasientens symptombilde med bevisstløshet, nyresvikt og sirkulatorisk og respiratorisk kollaps. Han utviklet de påfølgende dagene multiorgansvikt med affeksjon av både lever, hjerte og nyrer samt utvikling av disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) (tab 1).

CK-verdiene var stigende frem til dag 2, og høyeste verdi ble målt til 21 012 U/l. Han fikk forsert diurese de første dagene. Troponin I-verdien steg til maks 7 108 ng/l (tab 1), men pasienten hadde ingen arytmier og fikk aldri påvist forandringer på ekkokardiografi eller ekkoundersøkelse. Pasienten ble holdt sedert og intubert på intensivavdelingen i syv dager og fikk støttende behandling i form av væske og næring. Han var ikke dialyse- eller pressortrengende.

Han ble utredet med gjentatte CT- og MR-undersøkelser av hodet - uten funn. Det ble også tatt flere EEG-undersøkelser, som viste generelt langsom bakgrunnsaktivitet, uten epileptisk aktivitet. Dette ble tolket som medikamentbettinget. Det ble rapportert om kramper/sitringer i muskulaturen, men ingen tonisk-kloniske anfall. PCR-undersøkelser av spinalvæsken identifiserte ingen funn av nevrotrope virus (herpes simplex-virus/varicella zoster-virus/enterovirus), og dyrkning var negativ.

Først etter flere dager fikk man tak i komparentopplysninger. Det fremkom da at pasienten hadde vært frisk inntil det intrufne. Det var ingen kjente sykdommer i familien, og han

brukte ingen faste medisiner eller rusmidler.

Han hadde jobbet i åkeren på innleggelsesdagen, ikledd i et heldekkende gummiantrekk på grunn av stikkende planter. Det hadde vært over 30 °C i skyggen der han hadde vært denne dagen, men ifølge arbeidsgiveren hadde han god tilgang på både pauser og vann. Han var blitt frarådet å jobbe i gummiantrekket.

Med bakgrunn i sykehistorie, kliniske funn og klinisk og biokjemisk utvikling med multiorgansvikt ble episoden oppfattet som heteslag. Pasienten utviklet komplikasjoner som følge av overoppheting i form av respirasjonssvikt, rabdomyolyse, nyresvikt, leversvikt og disseminert intravaskulær koagulasjon.

Pasienten ble ekstubert etter en uke, men på grunn multiorgansvikten ble han liggende på medisinsk intensivavdeling frem til dag 18 før overflytting til nevrologisk avdeling. I perioden på intensivavdelingen fikk man noe kontakt med ham, og han samarbeidet om enkle ting og viste god forståelse for det som ble sagt.

Etter to ukers sykehistorie ble han trette og virket generelt slapp. Han fremsto som apatisk og ga kun tidvis blikkontakt. Ved nevrologisk undersøkelse var han hypoton, men med spontane ufrivillige og ukoordinerte bevegelser i armer og ben. Etter hvert som dagene gikk, utviklet han ataksi i både ekstremiteter og trunkalt, redusert ansiktsmimikk, dysfagi og repeterende, ukontrollerte tungebevegelser med protrusjon av tungen. Han snakket ikke og hadde lang latenstid for motoriske og kognitive oppgaver.

Pasienten var tydelig cerebralt påvirket, uten at man fant strukturelle avvik på MR-undersøkelse av hjernen eller infeksjøs årsak knyttet til dette på blodprøver eller spinalvæskeundersøkelser. På grunn av uttalt ataksi, ufrivillige bevegelser og redusert ansiktsmimikk fikk man et klinisk inntrykk av affisert lillehjerne og basalganglier, antagelig som følge av heteslaget.

Etter et langvarig opphold på intensivavdelingen var pasienten i generelt redusert allmenntilstand, men det var i løpet av de neste ukene ingen mistanke om annen organskade enn hjerneskade etter heteslaget. Blodprøvene ble normalisert og allmenntilstanden bedre.

De neste ukene ble det prøvd ut en rekke medikamenter, i forsøk på å bedre pasientens nærmest katatonilignende tilstand. Benzodiazepiner (lorazepam og diazepam) ble forsøkt i en uke. Pasienten var våken, og man fikk inntrykk av at han i stor grad forsto det som ble sagt, men det var vedvarende tilstivning av ekstremitetene i ulike posisjoner, svært trege bevegelser, rigiditet og ingen tale. Benzodiazepinene hjalp initialt mot tregheten, og etter hvert begynte han å snakke noe, men behandlingen ble avsluttet da effekten ble vurdert å være usikker.

Levodopa ble prøvd ut med tanke på skade i basalgangliene, men hadde ingen effekt på verken treghet eller ufrivillige bevegelser. Olanzapin i lave doser ble prøvd ut med tanke på psykose, men ble raskt seponert da pasienten syntes være i spontan bedring.

Videre i forløpet hadde han ingen psykotiske symptomer. Han ble også vurdert av psykiater, da man var usikker på hans psykiske tilstand. Det ble konkludert med depressive symptomer, men at dette sannsynligvis var en normal reaksjon på en alvorlig livsbelastning i form av somatisk sykdom med usikre fremtidsutsikter. En lav dose escitalopram ble prøvd ut, uten sikker effekt.

De neste ukene var det en gradvis bedring. Ved utreise fra sykehuset, etter nesten to måneders behandling, var mannen betydelig bedre. Han hadde fortsatt alvorlige nevrologiske utfall i form av bradykinesi, dysartri, gangataksi og generelt redusert psykomotorisk tempo. Kognitivt fremsto han som normal, og han viste god sykdomsinnsett, men det ble ikke utført noen form for kognitiv testing.

For øvrig var han ved god somatisk helse. Pasienten ble utskrevet til en rehabiliteringsinstitusjon i hjemlandet. I ettertid er behandlerne der blitt kontaktet per telefon, og det rapporteres om vedvarende betydelige nevrologiske plager.

Mannen fikk altså et langvarig sykehusopphold og var innlagt ved nevrologisk avdeling på

grunn av tegn på hjerneskade etter heteslag. Det ble aldri funnet strukturelle forandringer på MR-undersøkelse av hjernen, selv ikke ved utskrivningen.

Likevel var det tydelige funn ved nevrologisk undersøkelse på utreisetidspunktet, som ved skade på både lillehjernen og basalgangliene.

Diskusjon

Overoppheting er en potensielt farlig tilstand som kan gi alvorlig multiorgansvikt, inkludert skader i hjernen (1). Man bør raskt fatte mistanke om overoppheting hos pasienter som kolliderer på varme dager, særlig om det er faktorer som gjør nedkjøling vanskelig (2). Vår kasuistikk illustrerer hvor sårbar hjernen er for høy temperatur og at diagnostikken kan være vanskelig de første timene og dagene (1, 3, 4).

For å bedre prognosen etter heteslag er den viktigste behandlingen rask nedkjøling, støttebehandling med væske og behandling av komplikasjoner (2). Pasienten vår ble ikke aktivt nedkjølt ved innkomst, men ble innlagt i sykehuset, hvor det var betydelig lavere temperatur enn ute, og han fikk raskt adekvat væske- og intensivbehandling.

Heteslag ble ikke vurdert som diagnose initialt, da sykehistorien med høy temperatur og bevisstløshet ved innkomst ga mistanke om sepsis og mulig meningitt. Supplerende undersøkelser viste ingen tegn til infeksjon, og innen heteslag ble en aktuell diagnose, hadde kroppstemperaturen allerede sunket spontant. Pasienten var bevisstløs ved innkomst og fikk raskt respiratorbehandling. Man kjente derfor ikke omfanget av hjerneskaden før oppvåkningen en uke senere.

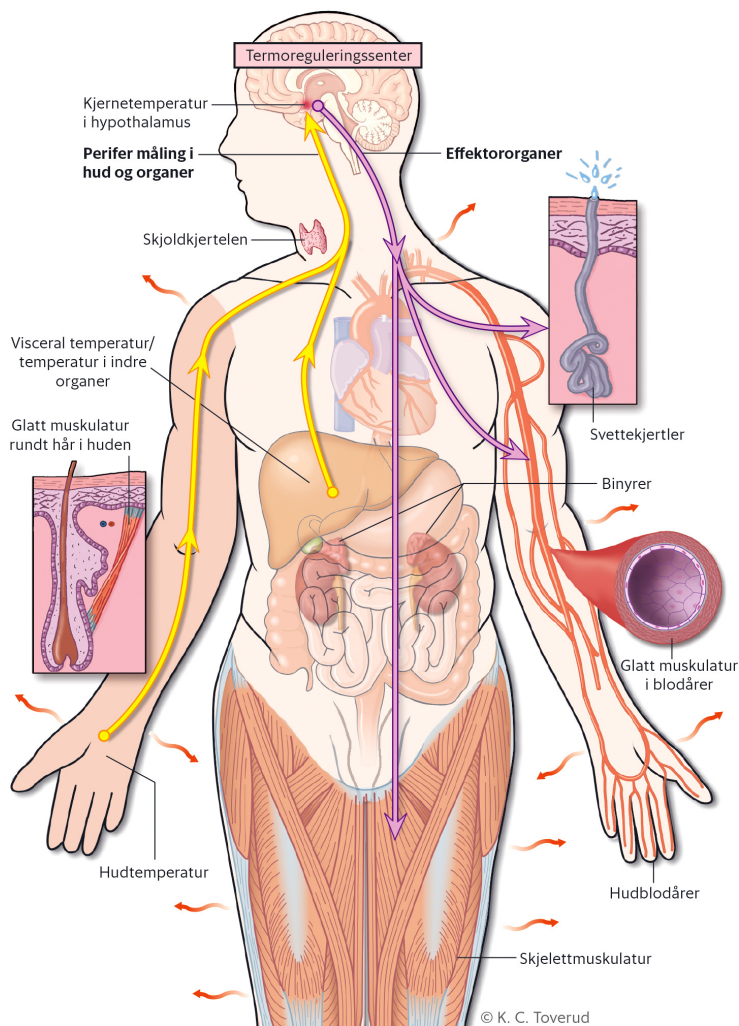
Definisjonen på overoppheting er en kjerne kroppstemperatur på over 37,5 °C. Det skyldes en manglende evne til termoregulering (1, 4, 5). Symptomer på overoppheting er varierende grad av takykardi, hyperventilering, hypotensjon, følelse av krafttap/svakhet, kvalme og svimmelhet.

En kroppstemperatur over 40 °C er klassifisert som alvorlig overoppheting, og både oksygenbehovet og metabolismen i kroppen øker. Blod shuntes fra indre organer til hud og muskler. I tillegg er det fare for gastrointestinal iskemi. Ved en kjerne kroppstemperatur på over 40 °C, sammen med symptomer fra sentralnervesystemet, blir tilstanden klassifisert som *heteslag*. De vanligste symptomene på heteslag er endret mental status, sløret tale, irritasjon, ukritisk oppførsel, redusert koordinasjon, delir, kramper og koma.

Vanlige komplikasjoner ved alvorlig overoppheting er akutt respirasjonssvikt, disseminert intravaskulær koagulasjon, akutt nyresvikt, rhabdomyolyse, akutt leversvikt, hypoglykemi, arytmier, kardial dysfunksjon, kramper og skade på hjernevev. Prognosen er svært variabel. Det er en dødelighet på 21-63%, avhengig av graden av forhøyet kroppstemperatur, tid før nedkjøling og antall affiserte organsystemer. Anbefalt behandling er fjerning av klær, kalde omslag og kaldt drikke eller kalde væsker intravenøst (4).

Hepatocytter, endotel og nevroner, spesielt i lillehjernen (3), er svært følsomme for overoppheting. I alvorlige tilfeller kan det, som vi har sett eksempel på i denne kasuistikken, utvikles både multiorgansvikt, disseminert intravaskulær koagulasjon og cerebrale/cerebellære senskader.

Kroppstemperaturen holdes normalt innenfor et fint regulert område (fig 1), og kroppens totale varmebelastning kan skyldes en kombinasjon av metabolske prosesser og absorpsjon av varme fra omgivelsene. Ved økning i kjerne kroppstemperaturen vil den preoptiske kjernen i fremre hypothalamus stimulere efferente fibre i det autonome nervesystemet til både produksjon av svette og til kutan vasodilatasjon. I tillegg vil man ofte endre atferd ved å minimalisere skjelettmuskelbruk, trekke til kaldere omgivelser og ta av klær.



Figur 1 Hypotalamus sender signaler til glatt muskulatur i årer, svettekjertler, glatt muskulatur rundt hår i huden, skjelettmuskulatur, binyrer og skjoldkjertelen for å regulere temperaturen opp eller ned

Fordampning gjennom huden er den mest effektive måten å regulere kroppstemperaturen på i varme omgivelser (1, 2, 4). Vår pasient bedrev fysisk arbeid iført heldekkende gummiantekk på en svært varm dag, noe som genererte både indre og ytre varme samt hindret fordampning gjennom huden.

Pasienten hadde svært høy kjerne-kroppstemperatur, helt på grensen av hva kroppen kan tolerere, og utviklet raskt alvorlige symptomer på grunn av overoppheting. Ved en kroppstemperatur på 42 °C reduseres den oksidative fosforlyeringen, og man får en redusert enzymfunksjon. Det kan forekomme denaturering av proteiner, og det igangsettes en cytokinmediert systemisk inflammasjonsrespons. Produksjonen av varmesjokkproteiner (heat shock proteins) vil også øke (1, 4, 6–9).

Varmesjokkproteiner er neuroprotektive proteiner som produseres under stress, slik som for eksempel ved store temperaturendringer, ultrafiolett lys og ved sårskaede. Den høyeste konsentrasjonen finner vi i hjernen, og i lillehjernen spesielt. Når produksjonen av varmesjokkproteiner øker (som ved overoppheting) fører det til økt cytokinfrigjøring og en sepsislignende reaksjon, som igjen fører til økt permeabilitet av blod-hjerne-barrieren, økt cerebralt ødem og fare for celledød på sikt (3).

Vår pasient ble rammet av heteslag. Ved innkomst hadde han symptomer på dette - i form av høy kroppstemperatur og bevisstløshet. I tillegg utviklet han kort tid etter innkomst multiorgansvikt. Han fikk som følge av heteslaget en betydelig hjerneskade, som varer ved lang tid etter hendelsen.

Heteslag er en relativt sjelden tilstand i Norge, da vi har få dager med svært høye temperaturer. Siden tilstanden er potensielt dødelig, er det likevel viktig å være klar over

den. Det er også viktig at sykehusavdelinger har gode prosedyrer for rask diagnostikk og behandling samt adekvate prosedyrer for korrekt temperaturmåling i akuttmottaket. Flere studier har vist at det er dårlig samsvar mellom målinger gjort med øretermometer og kjernetemperatur, og man har konkludert med at korrekt målt rektaltemperatur gir den mest presise ikke-invasive temperaturmålingen (10).

Det er mulig at en annen type håndtering av pasienten, som for eksempel rask nedkjøling i ambulansen og i akuttmottaket, ville ha endret utfallet. På sykehuset ble han relativt raskt rehydrert og nedkjølt gjennom et kaldere innklima. Det som vanskeliggjorde vurderingen initialt var manglende kjennskap til pasientens navn, tidligere sykehistorie, det faktiske forløpet innleggelsesdagen og hans eventuelle bruk av medisiner eller rusmidler.

Medisiner som kan øke sårbarheten for heteslag er for eksempel antikolinerge medikamenter, antihistaminer, betablokkere, diuretika, kalsiumblokkere, laksantia, nevroleptika og trisykliske antidepressiver samt forgiftning med sentralstimulerende stoffer som kokain og amfetamin (11). Det er ved håndtering av en bevisstløs pasient viktig å innhente så gode anamnesticke opplysninger som mulig. Det å utelukke infeksjoner vil alltid være høyt prioritert i første omgang.

Kosgallana og medarbeidere viser i sin artikkel at lillehjernen er spesielt sårbar for heteslag, og at dette ofte blir oversett ved klinisk undersøkelse (3). Studier av hjerner postmortem etter heteslag og dyrestudier har vist forandringer i purkinjecellene og celledød og at graden av celledøde øker ved langvarig overoppheting.

Vår pasient hadde til tross for store nevrologiske utfall normale MR-undersøkelser av hjernen, inkludert lillehjernen. I litteraturen er det beskrevet pasienter med uttalte lillehjerneutfall som har normale MR-bilder av hjernen initialt. Ofte er atrofi av lillehjernen først blitt påvist ved bildediagnostikk måneder og år etter hendelsen (3). Dessverre var det ikke mulig å få tatt ny MR-undersøkelse av pasienten vår etter utskrivning grunnet oppfølging i et annet land.

I tillegg til cerebralt ødem og celledød viser studier at overoppheting kan endre sammensetningen av neurotransmittere i hjernen (9, 12). Dyreforsøk viser at dersom rotter eksponeres for et miljø med temperatur høyere enn 38° C over tid, endres sammensetningen av neurotransmittere i hjernen. Konsentrasjonen av GABA og glycin faller, mens glutamat- og aspartatkonsentrasjonen øker (8).

Glutamat har, i tillegg til å være en eksitatorisk neurotransmitter, stor betydning for celleoverlevelse og -differensiering samt danning og eliminasjon av synapser i hjernen. Det er derfor essensielt at glutamat er til stede, men i høye konsentrasjoner vil den virke nevrotoksisk. Purkinjecellene i lillehjernen er GABA-produserende og dermed inhibitoriske. GABA hemmer også utslipp av glutamat.

Litteraturen viser også at andre neurotransmittere er involvert i temperaturreguleringen. Eksempler på dette er at serotonin, prostaglandiner og opioidpeptider bidrar til økt permeabilitet av blod-hjerne-barrieren ved økt temperatur, slik at serumproteiner og andre substanser trekkes inn i det ekstracellulære rommet i hjernen og bidrar til hjerneødem og celledøde (8).

Lorazepam, en GABA-agonist, hadde en periode gunstig effekt på pasientens symptomer. Det kan tenkes at dette medikamentet reduserte utslippet av nevrotoksisk glutamat, men foreløpig finnes det ingen dokumentert behandling av symptomer fra sentralnervesystemet etter heteslag (4).

Konklusjon

Vår pasienten viste klare symptomer på heteslag ved innkomst, men på grunn av vanskelig anamneseopptak og ukjent forhistorie ble sykehistorien initialt tolket som sepsis med ukjent fokus. Kasuistikken illustrerer utfordringene i akuttmottaket med å utrede pasienter med ufullstendig sykehistorie der komparentopplysninger mangler, i tillegg til viktigheten

av korrekt måling av kjernetemperaturen.

Lillehjernen og basalgangliene er spesielt sårbare for høye temperaturer, og det behøver ikke nødvendigvis å være synlige skader på hjernen ved bildediagnostisk undersøkelse i akutt fase. Tidlig nedkjøling er den viktigste og mest optimale behandlingen av overoppheting per i dag - det kan hindre senskader og død.

LITTERATUR:

1. Leon LR, Bouchama A. Heat stroke. *Compr Physiol* 2015; 5: 611 - 47.
2. Krau SD. Heat-related illness: a hot topic in critical care. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2013; 25: 251 - 62.
3. Kosgallana AD, Mallik S, Patel V et al. Heat stroke induced cerebellar dysfunction: A "forgotten syndrome". *World J Clin Cases* 2013; 1: 260 - 1.
4. Mechem C. Severe nonexertional hyperthermia (classic heat stroke) in adults. UpToDate 2015. <https://www.uptodate.com/contents/severe-nonexertional-hyperthermia-classic-heat-stroke-in-adults> (30.3.2017).
5. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 749 - 56.
6. Northoff G. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: psychopathology and pathophysiology. *J Neural Transm (Vienna)* 2002; 109: 1453 - 67.
7. Samali A, Orrenius S. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis. *Cell Stress Chaperones* 1998; 3: 228 - 36.
8. Sharma HS. Hyperthermia influences excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters in the central nervous system. An experimental study in the rat using behavioural, biochemical, pharmacological, and morphological approaches. *J Neural Transm (Vienna)* 2006; 113: 497 - 519.
9. Zhou Y, Danbolt NC. GABA and Glutamate Transporters in Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 165.
10. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36: 1330 - 49.
11. Johansen IH, Blinkenberg J, Arentz-Hansen C et al. Hetslag. *Legevaktshåndboken*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2015.
12. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65: 1 - 105.

Publisert: 22. juni 2017. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.16.1011

Mottatt 22.11.2016, første revisjon innsendt 20.2.2017, godkjent 30.3.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no