

FORORD TIL REVIDERT UTGAVE 2008

Det har gått 7 år siden første utgave av kompendiet ble trykket. Basal fysiologi og patofysiologi når det gjelder oksygenforsyning endrer seg ikke, likevel kommer det stadig ny kunnskap som øker forståelsen av hva som skjer. Noe av denne er inkorporert i den reviderte utgaven, av hensyn til stoffets omfang har dette skjedd i begrenset grad. En alternativ metode for å beskrive syre-base endringer i organismen har vært foreslått av flere forfattere, og har bidratt til å forklare enkelte fenomener som var vanskelige å forstå ut fra den "klassiske" Astrup/Siggaard-Andersen modellen. Den sistnevnte modell er imidlertid vel etablert i klinisk medisin og forklarer de fleste vanlige syre-base problemer på en logisk måte. Det er derfor ikke gjort vesentlige endringer i syre-base avsnittene, spesielt interesserte henvises til referansen under.

Første utgave hadde enkelte trykkfeil, disse er forsøkt rettet opp i denne utgaven. Noen ord og uttrykk som var upresist brukt i første utgave er endret, forhåpentligvis til det bedre. Enkelte figurer er endret eller byttet ut, noen nye har kommet til. Layout og oppbygging er i prinsippet uforandret.

Oslo, februar 2008

Helge Opdahl

Kellum JA.: Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007; 35: 2630-36.

FORORD 2001

Hensikten med kompendiet er å gi en norskspråklig oversikt over sentrale fysiologiske mekanismer som bestemmer organismens evne til å forsyne vevene med oksygen, samt over patofysiologiske endringer som kan true eller hindre normale vevsoksygenering. Innholdet er vinklet mot de kliniske problemstillinger man primært møter innen anestesi, akutt- og intensivmedisin, presentasjon og konklusjoner preges av forfatterens erfaringsbakgrunn innen disse fagfelt. Deler av innholdet bygger på materiale som tidligere er utarbeidet i forbindelse med egen foredrags- og undervisningsvirksomhet, bilde-materialet er egenprodusert. Flere velvillige kolleger har vurdert og kommentert manuskriptet på forskjellige stadier, jeg skylder disse en stor takk.

Traumer og sykdomstilstander som truer vevsoksygeneringen, samt oksygeneringssvikt i seg selv, utløser endringer i koagulasjon, immunsystemet, hormonbalanse, elektrolytter og leverfunksjon mm. Enkelte av disse reaksjonene kan, hvis de kommer ut av kontroll, forverre den primære vevsskaden. Noen slike reaksjoner omtales kortfattet for å lette forståelsen av de patofysiologiske prosesser som ligger bak f. eks. utvikling av septisk sjokk og multiorgansvikt. En fullstendig oversikt over kompliserte patofysiologiske reaksjoner og problemer som kan oppstå hos alvorlig syke pasienter ligger utenfor kompendiets ramme, men finnes i større intensivmedisinske håndbøker.

Trykking og distribusjon av kompendiet skjer i regi av AGA AS Linde Gas Therapeutics. Firmaet har ikke påvirket kompendiets innhold bortsett fra assistanse i forbindelse med endelige layout, og er heller ikke ansvarlig for innholdet. Jeg takker AGA AS Linde Gas Therapeutics for at de gjør det mulig å distribuere kompendiet til interesserte norske leger og sykepleiere.

Oslo, januar 2001

Helge Opdahl

INNHALDSFORTEGNELSE

INNLEDNING	7
Sammenfatning av hemodynamiske normalverdier (voksne)	8
Konvensjonelle og SI enheter	9
DEL 1: TRYKK, ENHETER, SYMBOLER OG REAKSJONER	10
Modeller, normalverdier, ord og uttrykk	10
Symboler og enheter for trykk	11
Transmuralt og transpulmonalt trykk	12
Elastisitet og compliance	13
Gass og gasstrykk	14
Oksygen og binding til hemoglobin	15
Osmotisk og kolloid osmotisk trykk	17
Adhesjon mellom glatte overflater	18
Overflatespenning og surfactant	19
Måleenheter	19
Kjemiske og biokjemiske reaksjoner	20
Acidose, alkalose, buffere og blodgasser	21
Endringer i buffersystemet ved acidose og alkalose	24
DEL 2: VEVENES OKSYGENBEHOV. MIKROSIRKULASJON, ØDEM OG INFLAMMASJON	26
Forutsetninger for normal cellefunksjon	26
Cellenes utvikling	27
Aerob og anaerob metabolisme i menneskeorganismen	29
Oksygenmetabolisme og -toksisitet	31
Mikrosirkulasjonen og vevsoksygenering	32
Væskebalanse i mikrosirkulasjonen, ødemdannelse	34
Inflammatoriske prosesser	36
Multiorgan dysfunksjon – multiorgansvikt	38
DEL 3: BLODETS OKSYGENINNHOLD OG OKSYGENTRANSPORT. TRANSPORT AV CO₂.	40
Blodets oksygeninnhold	40
Totalt oksygentilbud til organismen	40
Organismens oksygenbehov	41
Tilgjengelig oksygen og HbO ₂ dissosiasjonskurven	42
Regional oksygenbalanse	44
Kompensasjonsmekanismer ved akutt nedsatt oksygentransport	45
Produksjon og transport av CO ₂	49

DEL 4: SIRKULASJON OG SIRKULASJONSSVIKT I SYSTEMKRETSLØPET	51
Blodtrykk og hjertefunksjon	51
Hjertet som pumpe	51
Diastolisk fyllingsvolum og trykk	53
Kontraksjonsevne og afterload	55
Diagnose av sirkulasjonssvikt	56
Klassifisering av sirkulasjonssvikt etter årsak	56
Hemodynamiske målinger: Diagnose og overvåking	58
Valg av behandlingsstrategi	61
Spesielle hensyn til enkeltorganer	61
Overtrykksventilasjon og sirkulasjon	62
Vevsoksygenering og sjokkbegrepet.	63
Bruk og nytte av blandet venøse og sentralvenøse blodgasser	64
Behandling av generell sirkulasjonssvikt	64
Sedasjon og anestesi av pasienter i respirasjons- og/eller hjertesvikt	69
Multiorgansvikt og immunsvikt hos intensivpasienter	69
DEL 5: LUNGEMEKANIKK, LUFTVEIER, VENTILASJON OG LUNGESIRKULASJON	70
Lungenes ventilasjon	70
Luftveiene	71
Lungenes gassvolum	72
Spontanventilasjon	72
Overtrykksventilasjon	74
Fordelingen av ventilasjonsgassen: Spontanventilasjon	74
Ved overtrykksventilasjon	75
Lungenes sirkulasjon	75
Fordeling av blodet innen lungene	75
Væskebalanse i lungene	79
Respirasjonsregulering	80
DEL 6: GASSUTVEKSLING I LUNGENE, SHUNT OG DØDROM	82
Alveolgassen og oksygentrykket i arterieblod	82
Normal gassutveksling i lungene	83
Oksygenmengden i blandet veneblod	84
Endringer i lungenes gassutvekslingsfunksjon	84
Lungeshunt	85
Relasjon mellom shuntfraksjon, SvO ₂ og PaO ₂ /SaO ₂ .	87
Beregning av shuntens størrelse	87
Alveolært dødrom	88
Kombinasjonsbilder ved sykdom	90

DEL 7: LUNGESVIKT: ARDS, PNEUMONI OG ANDRE LUNGESYKDOMMER	91
Sviktende oksygeneringsevne	91
Sviktende ventilasjonsevne	92
Klassisk lungeødem ved hjertesvikt	93
Akutt lungesvikt syndrom (ARDS) - en kort oversikt	94
Klinikk, røntgen, laboratoriefunn	95
Anatomi	95
Patofysiologi	96
Teorier om årsaker til ARDS-utvikling	97
Behandling av ARDS	98
Pneumoni	99
Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)	100
Astma	101
DEL 8: BEHANDLING AV LUNGESVIKT: OKSYGEN, CPAP, RESPIRATOR OG ANDRE BEHANDLINGSFORMER	103
Øket F ₁ O ₂	103
PEEP-CPAP	103
CPAP: Sammendrag av indikasjoner og bruk	105
Generelle indikasjoner for respiratorbehandling	106
Indikasjoner for respiratorbehandling ved lungesvikt	106
Forenklede retningslinjer for praktisk respiratorbehandling	107
Intubasjon og start av respiratorbehandling	108
Potensielle komplikasjoner til respiratorbehandling	111
Generelt om respiratorbehandling av alvorlig lungesvikt	112
Prinsipper for videre behandling og plan for avvenning fra respirator	113
Kortvarig frakobling og bronkoskopi av respiratorpasienter med katastrofal lungesvikt	116
Spesielle terapeutiske alternativer ved alvorlig lungesvikt	117

© Helge Opdahl, Oslo 2008
 Alle rettigheter er reservert.
 ingen del av denne bok må reproduseres,
 fotokopieres eller benyttes på annen måte
 uten spesiell tillatelse fra forfatter eller utgiver.

ISBN 978-82-995948-1-3

INNLEDNING

Energi er en forutsetning for alle livsprosesser. Menneskeceller skaper sin energi ved hjelp av kjemiske prosesser hvor større, komplekse molekyler gradvis brytes ned til mindre bestanddeler. I de fleste av kroppens celler er oksygen en forutsetning for at forbrenning av næringsstoffer skal gå normalt. Organismen har normalt store lagre av næringsstoffer som lett kan mobiliseres i stressituasjoner. Lagrene av oksygen i vev og blod er derimot meget begrensede. Hvis oksygentilførselen stopper opp vil energimangelen i de mest oksygenkrevende cellene gi funksjonsendringer i løpet av sekunder, slike celler skades og kan dø i løpet av få minutter hvis oksygenforsyningen ikke gjenopprettes. Sikring av oksygentilførselen til kroppens vitale organer har derfor høyeste prioritet.

Kunnskap om, og forståelse av, de patofysiologiske prosesser som forårsaker svikt i oksygentransporten øker sannsynligheten for korrekt diagnose og handling. Ved akutte sykdommer og skader, eller ved komplikasjoner under kirurgiske inngrep, behandlingsprosedyrer og anestesi, kan plutselig svikt av sirkulasjon eller lungefunksjon true oksygeneringen. Enkelte intensivmedisinske pasienter kan ha en nærmest kontinuerlig truende oksygeneringssvikt i dager eller uker, avbrutt av akutte episoder med livstruende forverring. Klarer vi å unngå episoder med generell vevshypoksi, kan ytterligere skade av organer og vevsområder med allerede marginal oksygenering hindres. Dette vil igjen bedre disse organers mulighet til å overleve og å gjenvinne normal funksjon.

Behandlingstradisjoner varierer ikke bare fra land til land, men også fra sykehus til sykehus innen samme by. Medisinsk vitenskapelig litteratur har et enormt omfang, variasjoner i de vitenskapelige modeller og metoder som anvendes gjør at konklusjonene kan være sprikende. Man kan derfor finne vitenskapelig støtte for mange forskjellige synspunkter, resultatene av et vitenskapelig arbeid kan også gi opphav til motstridende konklusjoner hos forskjellige lesere. Det gis derfor ikke "oppskrifter" på standardiserte behandlingsregimer, men anbefalinger for hvilke prinsipper man etter forfatterens mening bør legge til grunn for behandlingen.

Oslo, januar 2001

Helge Opdahl

Sammenfatning av hemodynamiske normalverdier (voksne)

(Index = verdier beregnet ut fra CI i stedet for CO)

	Arterieblod	Blandet veneblod
pH	7.40	7.36
PO ₂	13.4	5.3 kPa
SO ₂	97	75 %
PCO ₂	5.3	5.8 kPa
HCO ₃ ⁻	24	25 mmol/L
BE	± 2	± 2 mmol/L

Hjerte minuttvolum (CO)	5-6 L/min
Indeksert Hjerte minuttvolum (CI= $\frac{CO}{BSA}$)	2,5-3 L/min/m ²
Oksygentransport pr. min	1000-1200 ml O ₂
Oksygenforbruk pr. min	200-300 ml O ₂
Arterietrykk (S/D, Middel)	120-150/80-100 mm Hg, MAP 90-110 mmHg
Lungearterietrykk (S/D, Middel)	25-30/10-12 mm Hg, MPAP 15-20 mm Hg
Sentralt venetrykk, CVP (≈ h. ventr. fyllingstrykk)	4-8 mm Hg
Lungevenetrykk, PCWP (≈ v. ventr. fyllingstrykk)	6-12 mm Hg
Motstand i systemkarsengen, SVR: $\frac{MA - CV}{C}$	x 80 = 900-1200 dynes·sek·cm ⁻⁵
Index, SVRI	= 1800-2400 dynes·sek·cm ⁻⁵ /m ²
Motstand i lungekarsengen, PVR: $\frac{MPA}{C}$	x 80 = 80-150 dynes·sek·cm ⁻⁵
Index, PVRI	= 150-300 dynes·sek·cm ⁻⁵ /m ²
Endediastolisk volum v.ventr	100-140 ml
Slagvolum v.ventr SV	60-90 ml, Index, SI 35-60 ml/m ²
Ejeksjonsfraksjon, EF	60-70 %
V. ventrikkels indekserte slagarbeid, LVSWI:	$\frac{1,3 (MAP - PCWP)}{10}$ x SI = 45-60 gram·meter/m ²
H. ventrikkels indekserte slagarbeid,	$\frac{1,3 (PAP - CVP)}{10}$ x SI = 5-10 gram·meter/m ²

Konvensjonelle og SI enheter

Omregningsfaktorer for noen vanlige blodprøveresultater * Normalverdier

Analyse	SI enheter	Konvensjonelle enheter	Omregningsfaktor
Hb ¹	120-160 g/l eller 19.3-25.8 mmol/l ²	12-16 g/dl	g/dl x 10 = g/l g/dl x 1.61 = mmol/l
Celletall	Cells/l	Cells/mm ³	Cells/mm ³ x 10 ⁶ = Cells/l
Hvite	3-11 x 10 ⁹ /l		
Lymfocytter	1.5-4 x 10 ⁹ /l		
Monocytter	0.2-0.8 x 10 ⁹ /l		
Nøytrofile	2.0-7.5 x 10 ⁹ /l		
Trombocytter	150-450 x 10 ⁹ /l		
Oksygen	0.12 mmol/l (løst i blod ved PO ₂ = 12 kPa, 37°C)	0.3 ml/dl	ml/dL x 0.4 = mmol/l
Glucose	3.5-6 mmol/l	60-110 mg/dl	mg/dL x 0.0555 = mmol/l
Bilirubin, total	3-25 µmol/l	0.1-1.2 mg/dl	mg/dL x 17.1 = mmol/l
Urea	2.0-8.0 mmol/l	12-50 mg/dl	mg/dL x 0.166 = mmol/l
Kreatinin	55-125 µmol/l	0.6-0.12 mg/dl	mg/dL x 88.4 = µmol/l
Laktate	0.3 -1.5 mmol/l	3-15 mg/dl	mg/dL x 0.11 = mmol/l
Na ⁺	136-146 mmol/l	136-146 mEq/l	Tallmessig lik verdi
K ⁺	3.5-5 mmol/l	3.5-5 mEq/l	Tallmessig lik verdi
Cl ⁻	97-109 mmol/l	97-109 mEq/l	Tallmessig lik verdi
Ca ⁺⁺ total	2.15-2.50 mmol/l	8.8-10.3 mgl/dl	mgl/dl x 0.25 = mmol/l
Ca ⁺⁺ ionisert	1.15-1.35 mmol/l	2.3-2.7 mEq/l	mEq/l x 0.5 = mmol/l
P ⁺⁺	0.75-1.55 mmol/l	2.5-5.0 mg/dl	mg/dl x 0.323 = mmol/l
Mg ⁺⁺	0.70-0.95 mmol/l	1.8-3.0 mg/dl eller 1.6-2.4 mEq/l	mg/dl x 0.41 = mmol/l mEq/l x 0.5 = mmol/l
HCO ₃ ⁻	22-26 mmol/l	22-26 mEq/l	Tallmessig lik verdi
H ⁺	40 nmol/l	pH 7.40	

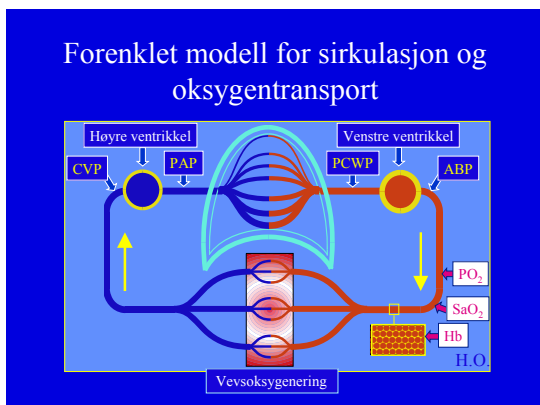
¹Hb (i g/dl x 3) = Hct hos voksne personer med normal blodstatus

² Kalkulert for Hb monomer

* Lister over omregningsfaktorer for de fleste laboratorieverdier finnes i flere publikasjoner. En omfattende oversikt gis i: Lundberg GD, Iverson C, Radulescu G.: Now read this – the SI units are here. *JAMA* 1986; 255:2329-39.

DEL 1:TRYKK, ENHETER, SYMBOLER OG REAKSJONER

Modeller, normalverdier, ord og uttrykk

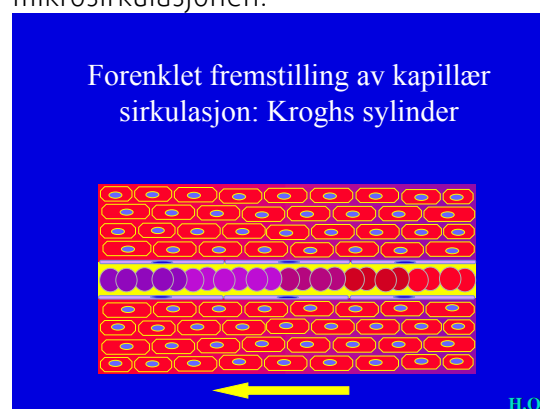


I kompendiet brukes denne grafiske modellen til å vise sammenhenger mellom lungefunksjon, sirkulasjon og vevsoksygenering. Den brukes også til å illustrere sammenhengen mellom de trykk vi måler hos pasienter og effektene av disse trykkene på hjertets funksjon, samt betydningen av karsengens tonus og hjertets pumpekraft for det arterielle blodtrykket. En nærmere beskrivelse av disse forhold finnes i del 4.



Modellen har sin begrensning i at den ikke viser at endret funksjon av en hjertehalvdel eller av ventrikel septum også får betydning for den andre hjertehalvdelen funksjon. Den viser heller ikke hvordan intrathorakale og perikardiale trykkendringer påvirker hjertet. Ved sykdomstilstander hvor slike forhold har betydning, suppleres

modellen med en figur som viser et tverrsnitt gjennom hjertets kammer. Modellen viser heller ikke at venøs drenering fra v. cava superior og inferior er forskjellig, noe som blir fremstilt i del 4. Blodstrøm gjennom mikrosirkulasjonen fremstilles ofte som en idealisert situasjon hvor de fleste kar går parallelt med hverandre. Hver kapillær forsyner da en tenkt sylinder av vevsceller, en såkalt Kroghs sylinder. Selv om en slik organisering av sirkulasjonen i virkeligheten bare finnes i noen få vevstyper (se del 2), letter en slik grafisk fremstilling likevel forståelsen av de grunnleggende prinsipper for sirkulasjon og utveksling av væske og gass i mikrosirkulasjonen.



Normalverdier innen både lunge- og sirkulasjonsfysiologi er ofte basert på data fra friske, unge forsøkspersoner. De fleste pasienter er eldre, og har ofte flere lidelser enn den mest aktuelle. Det er betydelige variasjoner i sirkulasjons- og lungefunksjon selv blant friske personer, og avvik fra normalverdiene hos alvorlig syke pasienter kan være store. Å tilstrebe "normalverdier" hos slike pasienter er ikke et mål i seg selv, behandlingsmålene må være realistiske i relasjon til sykdommen.

Det meste av medisinske lærebøker, oversikter og vitenskapelig litteratur publiseres på engelsk. Dette gjør at det i medisinsk dagligtale brukes en del såkalte "anglisismer". Innen anestesi, akutt- og intensivmedisin er dette kanskje vanligere enn innen andre deler

av medisinen. Da språklig reformering ikke er en av målsetningene med kompendiet, brukes noen av de anglisismer og forkortelser som er i daglig bruk blant fagpersonalet innen disse miljøer.

Symboler og enheter for trykk

Ordet "trykk" refererer innen medisin ofte til arterielt blodtrykk. Trykket som utgjøres av en væske kalles **hydrostatisk trykk**, trykket som måles i blodet samt i kroppens væsker og vev er derfor alle hydrostatiske trykk. Også gasser utøver trykk, gasstrykk brukes til å angi atmosfæretrykk, trykket av de enkelte gasser i en gassblanding og trykket av en gass oppløst i væske. I fysiologiske uttrykk og ligninger betegner bokstaven **P** vanligvis det målte trykket, mens **ΔP** (delta P) betegner størrelsen av en trykkforandring. I Norge brukes ofte små bokstaver i symbolene, f. eks. liten **p**. Trykket av en **gass** (f. eks. O_2) i **alveolene** angis med symbolet stor **A** ($P_A O_2$), trykket av gassen i **arterielt blod** med liten **a** ($P_a O_2$), i **kapillærer** med liten **c** ($P_c O_2$) og i **blandet venøst blod** oftest med **v** ($P_v O_2$).

Hemoglobinet **oksygenmetning** angis vanligvis med symbolet **S** (for *saturation*). Både oksygenmetning og pH i arterielt og venøst blod angis på samme måte som for PO_2 ($S_a O_2$, $S_v O_2$, pH_a , pH_v).

Fraksjon av en gass (se nedenfor) angis med symbolet **F**. **Ventilasjon** betegnes med **V**, **blodstrøm** (bloodflow) med **Q**. **Innhold** (av f. eks. O_2) betegnes ofte med symbolet **C** (*content*). Oksygeninnhold i arterie- og veneblod betegnes da med henholdsvis CaO_2 og CvO_2 .

Enheter for trykk varierer med hvilke typer trykk det dreier seg om, og innen hvilket fagområde det måles. I tillegg kan enhetene for trykk også variere fra land til land.

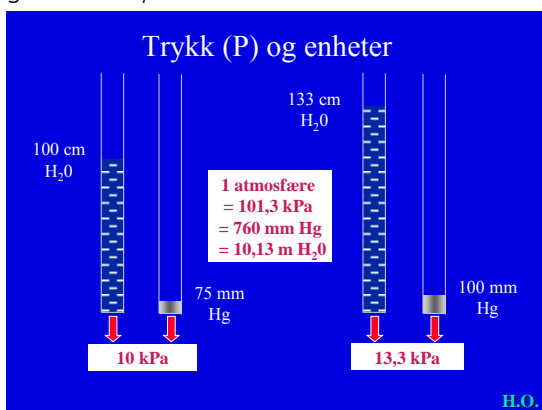
Innen medisin angis **hydrostatisk trykk**, trykket av en væske, oftest i **millimeter kvikksølv (mm Hg)**. Enheten brukes først og fremst for å angi det hydrostatiske trykk i **blodkar** (systolisk, diastolisk og middel arterietrykk, sentralt venetrykk, lunge arterietrykk og innkilt lungearterietrykk) og i **vev eller vevsvæske**. **Osmotisk trykk** og **kolloid-osmotisk trykk (oncotisk trykk)** (se senere) angis også i mm Hg.

Gasstrykk angis innen medisin i Norge (og Skandinavia) i **kilopascal (kPa)**. Enheten brukes mest til å angi **barometertrykk**, trykket av **gasser i en gassblanding** eller av **gasser oppløst i blod** (blodgasser) eller i andre væsker. I amerikansk (og annen) litteratur brukes vanligvis **mm Hg** eller enheten **torr** (oppkalt etter Torricelli, og tilsvarer mm Hg) også for å angi gasstrykket.

En **atmosfære** (dvs. det samlede trykket av atmosfærens gasser på et punkt ved havets overflate) er 101.3 kPa (eller 760 mm Hg, som igjen er lik 10,13 meter eller 1013 cm vann). I en blanding av flere gasser angis ofte den enkelte gass i **prosent** av den totale gassmengden (atmosfæreluft inneholder 20,9 % oksygen). En praktisk betydning av at en

atmosfære er ca. 100 kPa, er at ved en atmosfæres trykk (dvs. nær havoverflaten) er mengden av en gass angitt i % og i kPa *nesten* den samme (5 % CO₂ i ekspirasjonsluften tilsvarer ca. 5 (5,065) kPa CO₂).

Konsentrasjonen av en enkelt gass i en gassblanding kan også angis som en andel eller **fraksjon** av totaltrykket (50 % O₂ i inspirasjonsgassen gir en inspiratorisk fraksjon av O₂ (FiO₂ = 0,5). Fraksjonen multiplisert med atmosfæretrykket gir den aktuelle gassens trykk.



Gasstrykk i luftveier og ved respiratorinnstilling, samt trykket mellom de to pleurablādene, angis tradisjonelt fortsatt i **centimeter vann (cm H₂O)**. Når sentralt venetrykk (CVP) måles ved hjelp av en vannsøyle angis også dette i cm H₂O.

Omregningsfaktorer (avrundede verdier) for kPa, mm Hg og cm H₂O:
1 kPa = 7,5 mm Hg = 10 cm H₂O
1 mm Hg = 0,1333 kPa = 1,333 cm H₂O
1 cm H₂O = 0,1 kPa = 0,75 mm Hg

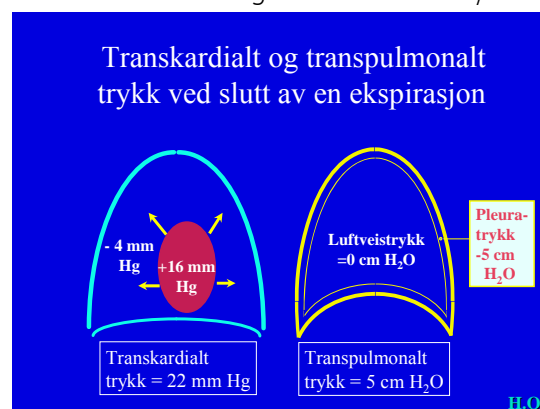
Referansepunkt for trykkmåling: Hydrostatisk trykk, luftveistrykk og pleuretrykk måles vanligvis relativt til atmosfæretrykk, slik at dette settes som nullpunkt. Hvis trykket på utsiden av et organ ikke er null, angir man ofte trykkforskjellen mellom innsiden og utsiden som det *transmurale trykk* (se nedenfor). Gasstrykk i atmosfære og i blodgasser angis derimot i absolutte verdier (absolutt trykk).

Transmuralt og transpulmonalt trykk

Et hulorgan (f. eks hjertet eller lunger) eller et rør med en elastisk vegg (f. eks blodkar) vil utvide seg når trykket på innsiden av organet eller karet øker. Trykket på utsiden av hulorganet eller karet kan imidlertid også variere, og være høyere eller lavere enn atmosfæretrykket. Det effektive trykket som påvirker et hulorgan utgjøres av trykkforskjellen mellom innsiden og utsiden. Dette *nettetrykket* (f. eks. trykket inne i hjertet - utenfor hjertet, inne i lungene - i pleuraspalten) kalles ofte *transmural-* eller *transpulmonalt trykket*.

Hvis trykket på utsiden er konstant, vil

forandringer i *trykket på innsiden* gi en tilsvarende endring av transmuraltrykk.



Hvis trykket på innsiden er konstant, vil forandringer i *trykket på utsiden* gi en tilsvarende endring av transmuraltrykket. Disse forholdene har stor

betydning for f. eks. forholdet mellom målte fyllingstrykk og det effektive fyllingstrykk i hjertet (se del 4) og for

forholdet mellom målt blodtrykk og effektivt perfusjonstrykk (se del 2).

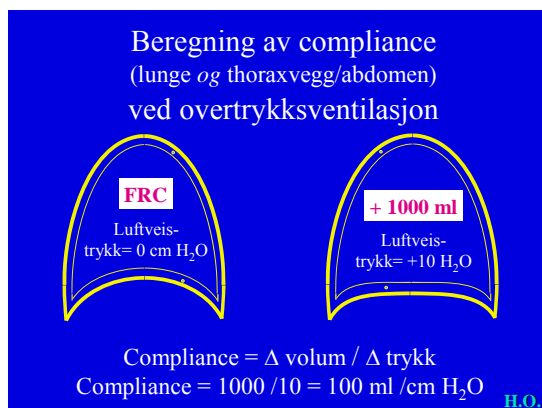
Elastisitet og compliance

Elastisitet betyr at en gjenstand (strikk, vevsstrukturer) som utsettes for en viss kraft forandrer sin form, og deretter går tilbake til sin gamle form når kraften slutter å virke.

Compliance i et hulorgan er *forholdet mellom en gitt økning i organets volum og den trykkøkning som er nødvendig for å fremkalle denne volumøkningen.*

$$\text{Compliance} = \Delta V / \Delta P$$

I lungene måles compliance som forholdet mellom en økning i lungenes gassvolum og den økning i lungenes transpulmonale trykk dette medfører.



Korrekt måling forutsetter at trykket måles etter at gassvolumet har fordelt seg jevnt innen lungene (*statisk compliance*). Nøyaktig måling av intrapleuralt trykk (se del 5) er vanskelig å gjøre i klinisk sammenheng. I praksis måles derfor lunge compliance hos respiratorpasienter enklest ved å blåse opp lungene med et bestemt volum. Setter vi f. eks inn 1000 ml. luft i lungene, og måler en økning i luftveistrykket på 10 cm H₂O når luften

har fordelt seg jevnt i lungene (stabil trykk), blir lungenes compliance 1000 ml / 10 cm H₂O = 100 ml/cm H₂O. Merk at compliance blir lavere jo "stivere" lungene er.

Ved slike målinger måler man imidlertid ikke bare ettergiveligheten av selve lungevevet, men også av strukturene *utenfor* selve lungene. Først og fremst vil thoraxveggs stivhet (kan øke voldsomt ved f. eks. brannskader) samt trykk fra abdominalorganer og -fett påvirke verdien. I tillegg vil eventuelle ansamlinger av væske, bindevev, koagler eller luft i rommet mellom pleurablādene og under diafragma også ha betydning. Compliance endrer seg også i forhold til ved hvilket gassvolum i lungene man starter og avslutter innblåsningen. Nøyaktig bedside måling av lungenes sanne compliance hos pasienter er derfor vanskelig.

Måling av såkalt *dynamisk compliance*, dvs. det trykket som oppstår i de store luftveier når man gjør en rask innblåsning av luft, er en upresis metode. Hos pasienter med øket luftveismotstand og/eller varierende compliance i forskjellige lungeområder kan de målte verdier være langt fra lungenes sanne compliance.

Compliancebegrepet brukes også om forhold i sirkulasjonen. Ved endret compliance av hjertets kammer vil forholdet mellom endediastolisk fyllingstrykk og -volum forandre seg (se del 4).

Gass og gasstrykk

En ekte gass består av enkeltmolekyler (for eks. O_2 - eller N_2 -molekyler) som hele tiden er i spontan bevegelse (såkalt Brownske bevegelser). Bevegelsene er tilfeldige og skjer i alle retninger. Enhver overflate som er i kontakt med en gass, utsettes for et kontinuerlig bombardement av gassmolekyler. Dette bombardementet utsetter omgivelsene for et visst trykk, og dette trykket kalles *gasstrykket* eller *gassens tensjon*.

Trykket av en gass er proporsjonalt med

1) antall gassmolekyler pr. volumenhet (gassens tetthet)

2) gassmolekylens bevegelsesenergi, som er temperaturavhengig.

Dette uttrykkes matematisk i den generelle gasslov:

Trykk \cdot volum/temperatur^{*} = konstant,
(^{*}absolutt temp.: nullpunkt ved $-273^\circ C$).
eller

$$P \cdot V/T = k$$

Ute i verdensrommet er det få gassmolekyler og lav temperatur, gasstrykket der er derfor nesten null. Ved havoverflaten er gasstrykket det samlede trykk av de gassmolekylene som er over oss. Hvis volumet av en gass holdes konstant, vil oppvarming øke gasstrykket, og avkjøling senke det. Hvis volumet av en gass utvides uten at det kommer nye gassmolekyler til, vil tettheten av gassen minske, og gasstrykket synker. Komprimeres gassen, blir det flere molekyler pr. volumenhet, og gasstrykket øker. Der hvor det er kommunikasjon mellom gassvolumer vil gass med høyere trykk alltid strømme mot områder hvor gasstrykket er lavere, slik at forskjellen i gasstrykk utjevnes. Dette skjer også når gassen er løst i væske, men prosessen tar da mye lenger tid (se nedenfor).

Gassen kan bestå av bare *en* molekyltype (for eks. kun O_2 , rent oksygen) eller være en *blanding* av forskjellige molekyler (luft inneholder først og fremst O_2 og N_2 , men også vanddamp og små mengder av mange andre gasser). Trykket av gassmolekylens bombardement mot omgivelsene i en blandingsgass vil da utgjøres av summen av det totale antall gassmolekyler. Trykket av hver enkelt gass motsvarer antallet molekyler av denne gasstypen. Hvis 10 % av molekylene er av en bestemt gasstype, vil trykket av denne gassen utgjøre 10 % av det totale gasstrykket.



Når en gass kommer i kontakt med væske vil gassmolekylens bevegelser gjøre at de begynner å trenge ned i (*diffundere* inn i) væsken. I kontaktflaten mellom gassfasen og væskens overflate kommer det raskt en likevekt mellom gasstrykket i gassfasen og i væskefasen. Diffusjon videre nedover i en stillestående væskefase er imidlertid langsom, hastigheten øker betydelig hvis væsken er i bevegelse.

Forskjellige gasser diffunderer inn i samme væske med ulik hastighet, de har ulike *diffusjonskonstanter* gjennom en væskefase.

En væske kan ta opp forskjellige mengder gassmolekyler avhengig av

hvilken gass det dreier seg om, og forskjellige typer væsker kan ta opp varierende mengder av samme gass. Gasser kan altså også ha forskjellig *løselighet* i en væskefase.

Både diffusjonshastighet og løselighet har betydning for hvor raskt gasser går over fra alveolgass til blodet, eller skilles ut fra blodet via alveolene. De bestemmer også hvor raskt det oppstår likevekt mellom gasstrykket av en gitt gass i blod og i vevet i de forskjellige organer.

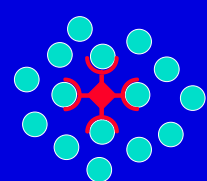
Disse forhold har stor betydning for virkningen av anestesigasser. Gasser med høy diffusjonshastighet og lav løselighet i blod vil øke blodkonsentrasjonen av gassen hurtig, og gi både gi rask innsovning og oppvåkning. Gasser med lav diffusjonshastighet og høy løselighet vil øke blodkonsentrasjonen av gassen langsommere og gi senere effekt. Samtidig vil det ved anestesi avslutning fortsatt være mye gass oppløst både i blod og i ekstravaskulær væske, slik at oppvåkingen går langsommere.



Oksygen og binding til hemoglobin

Erythrocyttene i blodet inneholder store mengder hemoglobin. Hvert hemoglobin (Hb)-molekyl inneholder fire områder hvor det sitter et toverdig jernatom. Disse fire områdene har evnen til å binde hvert sitt O_2 -molekyl. Denne bindingen er relativt løs og lett reversibel, slik at O_2 -molekyler kontinuerlig løsner fra sitt bindingspunkt mens nye O_2 molekyler stadig bindes.

O_2 - molekyl, i % av det totale antall *potensielle* bindingspunkter, kalles hemoglobinets oksygenmetning, (HbO_2 , angis som % metning, eller SO_2).

Hemoglobin og oksygenbinding



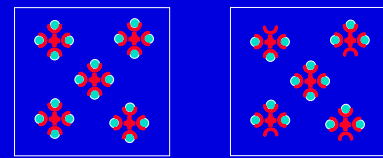
Hvert hemoglobinmolekyl  har fire områder som inneholder et Fe^{++} og som har mulighet for å binde ett molekyl O_2 .

H.O.

Tettheten av O_2 -molekylene (oksygenstrykket, PO_2) i væskefasen rundt hemoglobinet avgjør hvor mange jernatomer som til enhver tid binder et O_2 -molekyl, og hvor mange som er "ledige". Antall gjennomsnittlige bindingspunkter i blodet som binder et

Oksygenmetning (SO_2)

Det gjennomsnittlige antall bindingspunkter i blodet som holder et O_2 molekyl, i % av det totale antall bindingspunkter, utgjør hemoglobinets prosentvise oksygenmetning



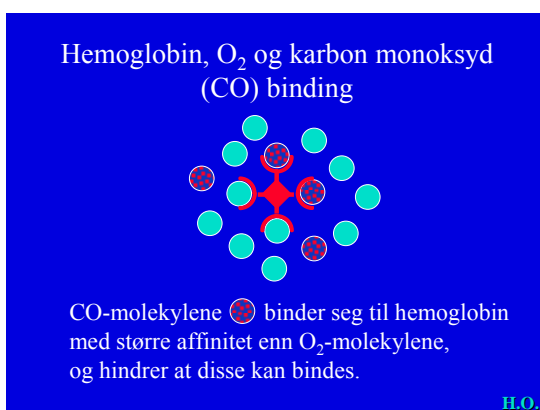
100% oksygenmetning 80% oksygenmetning

H.O.

Blod hvor hemoglobinet har en høy SO_2 er friskt rødt, blod som har lav SO_2 er mørkt blålilla. Når kapillærene er fylt med slikt blod, blir pasientens hud og slimhinner cyanotiske. Da cyanose forutsetter at det finnes en viss mengde blod med lav SO_2 i blodkarene, kan pasienter med alvorlig anemi være uten klinisk cyanose til tross for svært lav O_2 -metning i arterieblodet. Under slike forhold blir hudfargen mer gråhvit.

Vi kan i laboratoriet dele opp en blodprøve i en rekke små porsjoner og ekvibrere hver porsjon med gasser som har forskjellig PO_2 . Deretter kan vi måle blodets PO_2 og den tilsvarende SO_2 i hver enkelt prøve. Ved å sette disse verdiene inn i et koordinatsystem med PO_2 på x-aksen og SO_2 på y-aksen vil vi se at punktene danner en tilnærmet S-formet kurve, denne kalles oksyhemoglobins dissosiasjonskurve (HbO₂ kurven, se også del 3).

Hb's tendens til å binde oksygen fastere eller løsere kan forandres av faktorer som endrer Hb-molekylets tredimensjonale struktur. Forandring i blodets *pH*, *PCO₂* og *temperatur*, samt erythrocyttens innhold av det kjemiske stoffet 2,3 difosfoglycerat (2,3 DPG) fører til endringer i forholdet mellom PO_2 og SO_2 i blodet. Dermed endres også dissosiasjonskurvens form og posisjon i koordinatsystemet. For hvert enkelt bindingspunkt påvirkes dette forholdet også av hvor vidt de andre bindingspunktene har bundet et O₂-molekyl. Dette siste er årsaken til S-formen for HbO₂ dissosiasjonskurven (se også del 3).



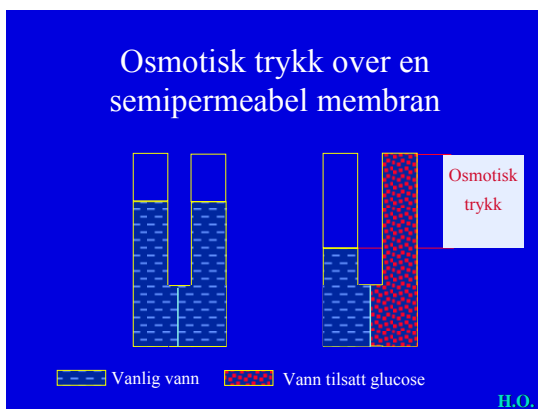
Visse kjemiske forbindelser kan binde seg mye fastere til Hb-molekylene enn

oksygen. Disse forbindelsene har større *affinitet* for bindingspunktene enn oksygen. Gassen karbon monoksyd (CO) er en slik forbindelse, med en affinitet for Hb som er ca 250 ganger høyere enn for O₂. Den toksiske effekten av denne gassen skyldes at den "okkuperer" bindingspunktene på Hb-molekylet som normalt skulle ha bundet oksygen, og gjør det umulig for oksygen å binde seg til disse. Oksygen transportevnen nedsettes, og kan i verste fall blir så uttalt at normal cellefunksjon ikke kan opprettholdes. Hb som binder CO får en frisk rød farge, og typisk for pasienter med alvorlig CO-forgiftning er at hud og slimhinner ikke blir cyanotiske, men tvert imot frisk røde til tross for at oksygenmangelen kan være livstruende (se også del 3).

Også andre endringer i Hb-molekylets struktur kan nedsette evnen til å transportere O₂. Hvis jernatomene som utgjør en del av Hb-molekylet endres (oksideres) fra toverdig til treverdig jern ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$) dannes det methemoglobin (HbFe⁺⁺⁺, MetHb). Dette kan ikke transportere O₂ og endrer i tillegg egenskapene i gjenværende normalt Hb slik at dissosiasjonskurven for blodet generelt forskyves mot venstre. Tendens til øket dannelse av HbFe⁺⁺⁺ kan være medfødt (sjeldent). Den vanligste årsak til MetHb dannelse av klinisk betydning er overdosering av medikamenter, og spesielt de som inneholder nitrogenforbindelser (Na-nitroprussid, andre nitrater) kan i høye doser gi livstruende methemoglobinemi. Moderat methemoglobinemi kan, på den annen side, beskytte mot cyanidforgiftning.

Osmotisk og kolloid osmotisk trykk

På samme måte som i en gass, er molekylene i en væske også i stadig bevegelse. Væsken øver et trykk mot omgivelsene som er proporsjonalt med høyden av væskesøylen. Når molekyler treffer en fysisk eller biologisk membran som har små huller eller porer (en *semipermeabel* membran), vil de molekyler som treffer slike porer passere gjennom membranen hvis porenes dimensjon er større enn molekylets. Molekyler som er større enn porene i membranen stoppes derimot uansett om de treffer i eller utenom porene.

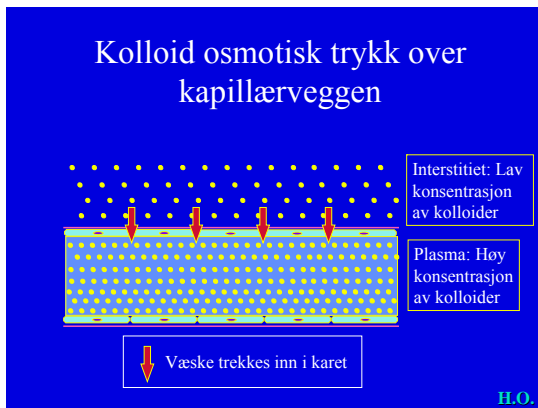


Hvis vannet på hver side av en membran inneholder forskjellige konsentrasjoner av molekyler som ikke kan passere gjennom membranen, vil den siden som har høyest konsentrasjon av slike store molekyler trekke til seg vannmolekyler. Dette fortsetter inntil trykket av denne væsken har nådd en viss størrelse. Trykket som oppstår under slike forhold kalles osmotisk trykk. Ved høye konsentrasjoner av vannløselige stoffer bare på den ene siden av membranen kan den osmotiske effekten tilsvare et trykk på flere tusen mm Hg.

Osmotisk trykk i menneskeorganismen skapes av vannløselige molekyler som elektrolytter, glukose og urinstoff. I organismen er det osmotiske trykket av

de elektrolytt-, glukose- og urea-konsentrasjonene i væsken som finnes på hver side av de semipermeable cellemembranene (*intracellulært* og i *interstitiell væske*) like, og utgjør et trykk i størrelsesorden ca. 5 500 mm Hg. I motsetning til passive membraner har imidlertid cellemembranene innebygde aktive strukturer som kontrollerer cellenes elektrolytt- og vannbalanse (ione- og vannpumper). Osmolariteten i plasma bestemmes først og fremst av antall molekyler Na^+ og Cl^- i plasma. De to andre stoffene som har vesentlig betydning for endringer i plasma osmolariteten er glukose (økning ved hyperglykemi) og urea (økning ved nyresvikt).

Økt mengde osmotisk aktive molekyler (osmolariteten) intracellulært kan oppstå etter bl.a. ischemisk skade av celler, hvor store intracellulære molekyler brytes ned til flere mindre. Da ione- og vannpumper også stopper opp ved ischemi, trekkes væske inn i cellene. Den økede intracellulære vannmengden gir *intracellulært ødem*. Den samme ubalanse med dannelse av intracellulært ødem oppstår hvis antallet osmotisk aktive molekyler i ekstracellulær væske synker brått. Dette kan skje ved f. eks. akutt hyponatremi (vannintoksikasjon) eller ved raskt fall i glukosekonsentrasjonen (for mye insulin ved hyperglykemi). Omvendt vil en økning av osmolariteten i ekstracellulær væske (hyperglykemi, hypernatremi, ureastigning) trekke vann ut av cellene, slik at disse skrumper.



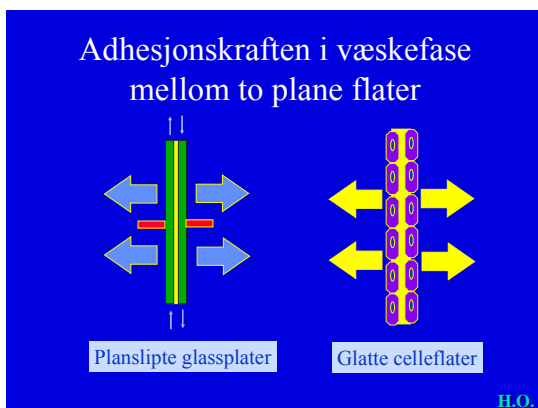
I organismen fungerer veggene i kapillærene delvis også som semipermeable membraner, men med mye større porer enn cellemembranene. Kapillærveggen de fleste steder i kroppen er derfor lett permeabel for elektrolytter, glukose og urea, men bare delvis permeabel for proteiner. Over kapillærveggen eksisterer det derfor

også en form for osmotisk trykk, dette kalles kolloid osmotisk trykk (eller oncotisk trykk). Effekten av dette er langt lavere enn den osmotiske effekten som nevnt ovenfor, og det kolloid osmotiske trykket i plasma utgjør ca. 28 mm Hg ved normal serumprotein-konsentrasjon. Albumin er det viktigste molekylet for denne effekten, og står for ca. $\frac{3}{4}$ av det totale kolloid osmotiske trykket. Da det også finnes en viss mengde albumin i væskefasen på utsiden av kapillærene, vil netto kolloid osmotisk trykk bestemmes av forskjellen i proteinkonsentrasjon mellom plasma og interstitiell væske (og av endotelets permeabilitet for proteiner, se del 2).

Adhesjon mellom glatte overflater

Hvis to planslippede plater av glass eller annet materiale holdes mot hverandre i tørr tilstand, viser de ingen tendens til å klebe seg mot hverandre. Hvis det derimot er et tynt væskeskikt mellom platene, og ingen luft, vil de lett kunne beveges mot hverandre i sideretning men være så og si umulig å skille fra hverandre ved et direkte drag vinkelrett på platene.

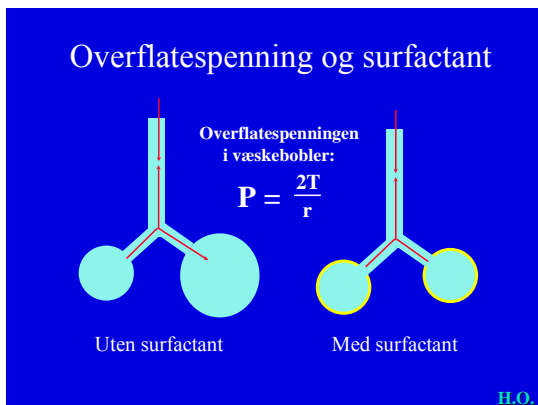
to pleurablādene i lungene danner også en plan overflate. Mellom dem er det også et tynt væskeskikt. Dette gjør at pleurablādene kan gli nesten friksjonsfritt mot hverandre i sideplan, mens kontakten mellom dem er umulig å bryte i et plan vinkelrett på overflaten. Denne effekten "klistrer" lungene fast til innsiden av thoraxhulen og oversiden av diafragma. Hvis det kommer luft til mellom pleurablādene, slik at væskefilmen blir brutt (pneumothorax), brytes også den sterke adhesjonen mellom pleurablādene. Lungene kan da falle helt eller delvis sammen (se del 5).



Cellelagene som dekker overflaten av de

Overflatespenning og surfactant

En væskefilm har en viss overflatespenning, denne gjør at en væskeboble vil prøve å trekke seg sammen og gjøre boblen mindre. En oppblåst såpeboble er et godt eksempel på dette - hvis den blåses opp på enden av en trådsnelle, vil boblen minske i størrelse og bli borte hvis luften fritt kan strømme ut. Trykket (P) inne i en slik boble avhenger av væskefilmens overflatespenning (T) og boblens radius (r): $P = \frac{2T}{r}$. Av denne sammenhengen ser man at trykket inne i en liten boble vil være større enn i en stor. Den lille vil derfor tømme seg over i den større hvis det er fri kommunikasjon mellom boblene.



Da alveolens indre overflate er dekket av et tynt væskeskikt, vil dette fungere på samme måten som en væskeboble hvor overflatespenningen prøver å få boblen (og alveolen) til å trekke seg

sammen. Etter som små væskebobler vil ha en større tendens til å trekke seg sammen enn store, ville man vente at små alveoler hele tiden skulle tømme seg over i de større og deretter klappe sammen (alveolområder som har klappet sammen og ikke inneholder gass kalles *atelektaser*).

Grunnen til at dette ikke skjer under normale forhold er at alveolene produserer et stoff (et fosfolipid) som kalles *surfactant*, som nedsetter overflatespenningen i alveolene. Effekten av surfactant blir liten når alveolens diameter er stor og surfactantfilmen er tynn. Når alveole-diameteren minsker blir filmen tykkere, og effekten av surfactant øker. Surfactant minsker på denne måten alveolens tendens til å kollabere og dermed bli atelektatiske, (se Shuntmekanismer, del 6) når alveolens volum blir små. Surfactantmangel ses oftest hos premature barn, men kan også oppstå hos voksne med alvorlig lungesvikt som ved ARDS. Oksygeneringssvikt oppstår hvis surfactantmangelen forårsaker utbredt atelektasedannelse.

Måleenheter

Det er vanlig å angi størrelser innen naturvitenskapene i intervaller på 1000 (10^3). En kiloPascal er tusen (10^3) Pascal, en megabyte (MB) er en million (10^6) bytes.

Konsentrasjonen av molekyler i kroppsvæsker angis i Europa i det såkalte SI-

systemet, som bruker antall mol/L som enhet. I dette systemet tilsvarer 1 mol/liter en mengde av stoffet som i gram veier det samme som stoffets molekylvekt pr. liter væske. Et unntak er hemoglobin (Hb), som fortsatt angis i gram/100 ml i Norge, i Sverige angis Hb-verdien i gram/L. I USA og mange andre

land angir man fortsatt ofte mengden av visse stoffer, som f. eks. glukose og urinstoff i blod, i vektenheter.

Hvis et stoff har en molekylvekt på 60, vil 60 g av stoffet oppløst i vann til totalt 1 liter gi en konsentrasjon på 1 mol/L. Elektrolytter, urea, glukose mm. angis vanligvis i mmol/L (millimol/liter), en millimol er 1 tusendels (10^{-3}) mol. Ved lavere konsentrasjoner angis mengdene i $\mu\text{mol/L}$ (mikromol/liter), 1 milliondels (10^{-6}) mol. Enda lavere konsentrasjoner angis med forstavelsen n (nano = 10^{-9}) eller p (pico = 10^{-12}).

Motstanden mot blodstrømmen i en karseng er drivtrykket delt på blodstrøm

(blodflow) (se del 2). I f. eks. systemkretsløpet (del 4) og lungekretsløpet (del 5) angis ofte motstanden, R , i enheten $\text{dyn}\cdot\text{sek}/\text{cm}^5$. Hvis vi måler blodtrykkene i mm Hg og hjertets minuttvolum i L/min, kan vi konvertere dette resultatet til enheten $\text{dyn}\cdot\text{sek}/\text{cm}^5$ ved å multiplisere med ca 80 (egentlig 79,9).

SI systemet brukes ikke konsekvent. Medikamentkonsentrasjoner angis f. eks. oftest i vektenheter og konsentrasjonen av andre stoffer (som f. eks. noen hormoner) angis i mer eller mindre tilfeldig valgte enheter (U=units).

Kjemiske og biokjemiske reaksjoner

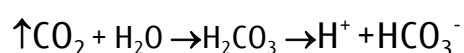
I kjemiske reaksjoner forvandles stoffer ved å brytes ned eller reagere med andre stoffer og inngå nye forbindelser. Noen av reaksjonene som foregår i kroppen frigjør energi, mens andre forbruker energi. Stoffer som er utgangspunktet for reaksjonen og blir forvandlet kalles ofte **substrater** for reaksjonen, de nye stoffene som dannes kalles ofte reaksjonens **produkt** eller sluttprodukt.

Noen kjemiske reaksjoner fortsetter så lenge det finnes substrat, og stopper først når dette er oppbrukt. Andre typer reaksjoner stopper opp når det inntreer en viss likevekt mellom mengden av tilgjengelige substrater og mengden av sluttproduktene. I den sistnevnte typen av reaksjoner vil prosessen starte på ny hvis substratkonsentrasjonen økes eller produktkonsentrasjonen faller, og fortsetter så inntil en ny likevekt oppstår. Hvis man hele tiden fjerner reaksjonsproduktene, vil det aldri oppstå likevekt og reaksjonen fortsetter inntil alt substrat er oppbrukt.

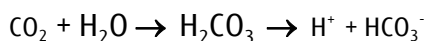
Mange kjemiske reaksjoner som normalt foregår langsomt, øker sin hastighet betydelig hvis spesielle kjemiske stoffer, såkalte **katalysatorer**, er til stede. I menneskeorganismens biokjemiske reaksjoner fungerer **enzym**er som slike katalysatorer. Et eksempel på en enzym-avhengig kjemisk reaksjon som stopper ved en viss likevekt mellom substrater og produkter, er omdanning av CO_2 og vann til karbonsyre (H_2CO_3), og deretter videre til hydrogenioner (H^+) og bikarbonat (HCO_3^-). Denne prosessen katalyseres av enzymet kullsyre anhydrase (se også del 3).



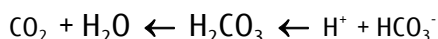
Hvis mengden CO_2 øker (som ved respiratorisk acidose, se nedenfor) vil reaksjonen gå mot høyre og resultere i en ny likevekt hvor mengden H^+ og HCO_3^- også er øket.



Hvis H^+ og/eller HCO_3^- fjernes, vil mer CO_2 reagere med vann og reaksjonen igjen gå mot høyre.

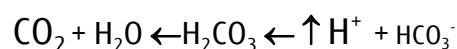


Hvis CO_2 mengden minsker primært, vil reaksjonen gå mot venstre, og mengden H^+ ioner vil minske.



Omvendt, hvis mengden H^+ ioner øker primært, som ved metabolsk acidose (se nedenfor), vil reaksjonen også gå til

venstre og resultere i minsket mengde HCO_3^- og øket dannelse av CO_2 .



Grunnen til at CO_2 vanligvis likevel ikke er forhøyet i blodet hos pasienter med metabolsk acidose er at både H^+ -ionene og CO_2 stimulerer respirasjonen, slik at ventilasjonen øker og utskillelsen av CO_2 øker i forhold til produksjonen.

Acidose, alkalose, buffere og blodgasser

Hydrogenioner og pH verdier: Metabolske og respiratoriske endringer

H^+ , nmol/L	pH	Klinisk betydning	Respiratorisk forstyrrelse	
			BE (hvis normal CO_2)	PCO_2 (hvis normal BE)
25	7.60	Alkalose, bør behandles	+16 mmol/L	2.9 kPa
40	7.40	Normalverdi arterieblod	0 mmol/L	5.3 kPa
63	7.20	Acidose, bekymringsfull	-12 mmol/L	10.3 kPa
100	7.00	Kritisk, behandles	-21 mmol/L	≈ 20.0 kPa
160	6.80	Kritisk, livstruende	-29 mmol/L	?
468	6.33	Laveste verdi for overlever	< -40 mmol/L	?

Acidose er en tilstand med øket mengde fri syre (egentlig øket mengde frie hydrogenioner, H^+ , også kalt protoner) i blodet. Surhetsgraden angis vanligvis i pH enheter, hvor pH (normalverdi 7.40) er den negative logaritmen til konsentrasjonen av frie hydrogenioner i blodet.

Acidose som skyldes en øket mengde karbondioksid (CO_2) i blodet kalles *respiratorisk acidose*. Slik acidose oppstår når det utskilles mindre CO_2 fra lungene enn det som produseres i organismen. Akutt respiratorisk acidose kan være en følge av *nedsatt ventilasjon*, som ved hypoventilasjon pga. intoksikasjoner med opiater eller andre medikamenter.

Smerter, pneumothorax eller luftveisobstruksjon som skyldes for eksempel astma, laryngitt eller epiglotitt kan også gi hypoventilasjon. Subakutt eller kronisk respiratorisk acidose kan oppstå i forbindelse med lungesykdommer som gir *øket alveolært dødrom* (se del 6), f. eks. kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller ARDS.

Acidose som skyldes økt innhold i blodet av syrer som oppstår under stoffskifteprosesser, eller under nedbrytning av medikamenter eller giftstoffer, kalles *metabolsk acidose*. Vanlige årsaker til metabolsk acidose er økt innhold i blodet av *i*) melkesyre (*lactacidose* pga. oksygenmangel eller alvorlig leversvikt), *ii*) ketonsyrer

(*ketoacidose* pga. diabetes eller langvarig faste), eller av iii) svovel- og fosforsyre (*renal acidose* pga nyresvikt med sviktende utskillelse av syrer). De vanligste stoffer som gir alvorlig metabolsk acidose i forbindelse med *forgiftning* er metanol (tresprit), ethylenglycol (frostvæske) og salisylater. Ved metabolsk acidose uten annen rimelig årsak bør derfor forgiftningsalternativene utredes.

Øket *tap av bikarbonat* fra organismen (fra tarm eller nyrer) nedsetter buffermengden i organismen, og kan gi metabolsk acidose. Inntak eller infusjon av store mengder NaCl (f. eks. ved behandling med hyperton NaCl) vil øke Cl^- nivået i blodet relativt til HCO_3^- nivået og kan fremkalle en *hyperkloremisk acidose*.

Acidose stimulerer respirasjonssenteret. Hvis årsaken til acidosen er respiratorisk, er evnen til å øke ventilasjonen i forhold til CO_2 produksjonen allerede svekket, og stimuleringen vil ikke gi noen endring i ventilasjonen. Ved primær metabolsk acidose kan man se dramatisk økning i ventilasjonsdybden, denne kan redusere CO_2 mengden i arterielt blod med 50-70 %. Alvorlig acidose nedsetter pumpekraften i hjertemuskelen og reduserer effekten av katekolaminer på sirkulasjonen. Den kan også gi forstyrrelser av hjerterytmen (arytmier), dette er spesielt uttalt hvis det samtidig foreligger hypoksemi (lavt oksygeninnhold i blodet). Ved kritisk dårlig lungefunksjon kan alvorlig acidose også senke oksygeninnholdet i blodet (del 3).

Respiratorisk acidose fremkalt av medikamentpåvirkning behandles med motgift (f. eks. naloxon ved opiatforgiftning), respirasjonssvikt fremkalt av andre årsaker må ofte behandles med mekanisk ventilasjon. Metabolsk acidose

behandles om nødvendig med intravenøs tilførsel av base som bufferer H^+ -ionene (Natrium bikarbonat (NaHCO_3), Tribonat[®] ol). Merk at effekten av NaHCO_3 er avhengig av at den CO_2 som dannes kan utskilles, ved *respiratorisk acidose* er derfor NaHCO_3 lite effektiv som buffer.

Behandling av acidose ved $\text{pH} > 7.15$ er vanligvis ikke nødvendig hos sirkulatorisk stabile pasienter. Acidosebehandling med baseinfusjon ved hjertestans var tidligere rutine, men effekten på sluttresultatet er svært omstridt. Bufferinfusjon ved kortvarig resuscitering (< 10 min) er derfor ikke lenger anbefalt.

Alkalose innebærer at mengden fri syre i blodet er *nedsatt* (færre H^+ -ioner) i forhold til normalt. Hvis det skyldes nedsatt mengde CO_2 i blodet kalles det *respiratorisk alkalose*. Dette kan skyldes spontan psykogen hyperventilasjon, hjerneblødning eller -skade eller hypoksemi ved opphold i store høyder, men kan i prinsippet oppstå i en hver situasjon hvor utskillelsen av CO_2 er større enn produksjonen. NB: Lav CO_2 som følge av kompensatorisk hyperventilasjon pga. metabolsk acidose kalles *ikke* respiratorisk alkalose så lenge pH i blodet er acidotisk!

Alkalose kan også oppstå ved økt utskillelse av syrer fra kroppen, og kalles da *metabolsk alkalose*. Hos intensivpasienter skyldes den oftest langvarige brekninger eller sondedrenasje fra ventrikkelen med tap av saltsyre (*hypokloremisk acidose*), langvarig eller aggressiv diuretika-behandling (oftest forbundet med *hypokalemi*) eller langvarig hemodialyse. NB: Nedsatt utskillelse av bikarbonat i nyrene gir øket positiv base excess (BE) og ses ofte som en

kompensasjonsmekanisme ved kronisk respiratorisk acidose. Dette regnes ikke som alkalose så lenge blodets pH er acidotisk.

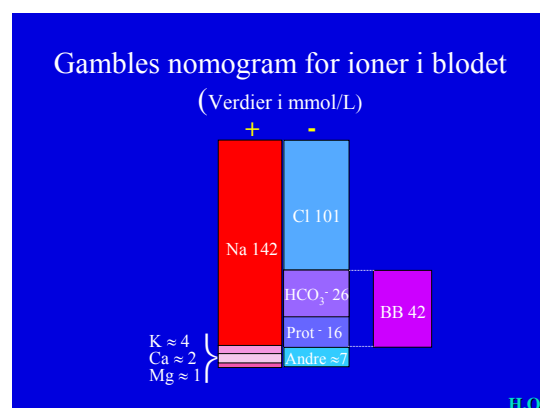
Akutt alkalose med $\text{pH} > 7.55\text{-}7.60$ kan gi irritasjon av sentralnervesystemet, som kan fremkalle muskelkramper og eventuelt bevisstløshet. Alkalose tilsvarende $\text{pH} \approx 7.70$ kan ses i forbindelse med kronisk hyperventilasjon under opphold i store høyder – denne ser ut til å tolereres bra når den utvikles over tid.

Akutt behandling av alkalose tilsvarende pH under 7.55 er vanligvis ikke nødvendig, forutsatt at pasienten ikke har symptomer. Korreksjon av behandlingstrengende metabolsk alkalose tar vanligvis mange timer til dager, det gis intravenøs tilførsel av kalium- og andre kloridforbindelser (KCl, NaCl, Arginin hydroklorid), eventuelt supplert med medikamenter som fremmer K^+ og H^+ -retensjon i urin (acetazolamid og aldosteron-antagonister). Fortynnet saltsyre (HCl) kan også gis gjennom sentrale venekatetre i vanskelige situasjoner. Psykogen respiratorisk alkalose behandles ved å øke det ventilatorisk døddrom (puste gjennom en papirpose eller en papprull).

Buffersystemer er kjemiske forbindelser som kan binde eller avgi H^+ ioner. Fysiologiske buffersystemer i vår organisme fungerer slik at de prøver å holde konsentrasjonen av H^+ ioner i kroppsvæskene så nær normalverdien som mulig: Når konsentrasjonen stiger over normalverdien, tar de opp H^+ , når den synker, avgir de H^+ til væskefasen rundt seg.

Organismen har flere buffersystemer. Intracellulært er fosfatbuffersystemet

($\text{H}_2\text{PO}_4 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HPO}_4^-$) viktig, de to andre viktige buffersystemene i kroppen er *bikarbonatsystemet* (HCO_3^-) (bikarbonat er også en integrert del av CO_2 transport systemet, se nedenfor) og *proteiner* (først og fremst hemoglobin, men også plasmaproteiner) med H^+ -bindende evne. Disse proteinene har også en negativ ladning, slik at begge buffersystemene regnes som *anioner* (negativt ladede molekyler). Da summen av anioner og kationer (positivt ladede molekyler) i blodet er like, vil endringer i konsentrasjonen av andre anioner og kationer i kroppen også kunne føre til endringer av mengden tilgjengelig buffer. Denne sammenhengen kan illustreres ved et såkalt "Gambles nomogram", hvor mengden anioner og kationer i blodet er satt inn.



Summen av HCO_3^- (26 mmol/L) og negativt ladede proteiner (16 mmol/L) utgjør blodets totale bufferkapasitet, og kalles *buffer base* (BB). Hvis mengden BB hos en gitt pasient er lavere enn normalverdien, utgjør forskjellen mellom pasientens BB og normalverdien en base mangel (*base deficit*, BD). Hvis den er høyere, angis forskjellen som base overskudd (*base excess*, BE). Uttrykket BD brukes sjelden i klinisk sammenheng, i stedet snakker man om negativ base excess (-BE).

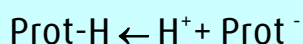
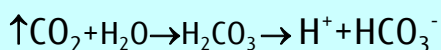
Effekten av proteindelen av buffersystemet er avhengig av mengden

proteiner i blodet. Bikarbonatsystemets H⁺-bindende effekt er avhengig av at kullsyren som dannes kan skilles ut som

CO₂. Hvis dette ikke skjer, er HCO₃⁻ s kapasitet som buffer meget begrenset.

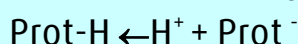
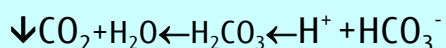
Endringer i buffersystemet ved acidose og alkalose

Respiratorisk acidose:



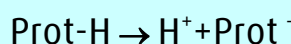
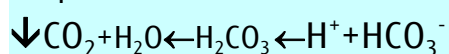
Ved en primær økning av CO₂ i blodet, en respiratorisk acidose, vil både H⁺ og HCO₃⁻ mengden i blodet øke i samme takt. Så godt som alt av den økede H⁺ blir imidlertid bufret av proteinene, slik at H⁺ økingen i blodet blir minimal (øking av H⁺ måles i nanomol, 10⁻⁹ mol/L, mens økningen av HCO₃⁻ måles i millimol, 10⁻³ mol/L). Siden mengden H⁺ som bindes til negativt ladede proteiner blir omtrent like stor som økningen i HCO₃⁻, vil summen av HCO₃⁻ og protein⁻ fortsatt være den samme, BB forblir uforandret og BE vil ikke endres vesentlig.

Metabolsk acidose:



Ved primær metabolsk acidose vil den økede mengden H⁺ binde seg til både HCO₃⁻ - og protein⁻ molekyler. BB reduseres og BE blir negativ. Ved normal lungefunksjon vil de H⁺ ionene som bindes til HCO₃⁻ elimineres fra organismen som CO₂ når den økede mengde H⁺ i blodet stimulerer til øket ventilasjon. Dette reduserer acidosen men vil ikke eliminere den (se også respirasjonsregulering, del 5).

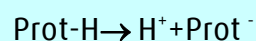
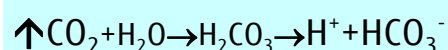
Respiratorisk alkalose:



Ved primær respiratorisk alkalose (hyperventilasjon) synker CO₂. H⁺

forsvinner også, men det frigjøres samtidig en tilsvarende mengde H⁺ ioner fra proteinene. Mengden protein⁻ øker like mye som HCO₃⁻ synker, BB blir konstant, og BE endres ikke.

Metabolsk alkalose:



Ved primær metabolsk alkalose (øket tap av H⁺ ioner i forhold til HCO₃⁻ fra organismen) vil ventilasjonen minske for å holde igjen mer CO₂ i organismen. Mengden HCO₃⁻ vil da øke, underskuddet på H⁺ ioner gjør at flere proteiner avgir H⁺-ioner og mengden protein⁻ øker derfor også. Vi ser en netto øking av BB, og en positiv BE.

Øket ventilasjon og CO₂ utskillelse i løpet av sekunder og minutter er organismens akutte svar på metabolsk acidose. Omvendt er nedsatt ventilasjon og CO₂ utskillelse er organismens akutte svar på metabolsk alkalose.

Nyrene har mulighet til å endre forholdet mellom mengden H⁺ og HCO₃⁻ som utskilles i urinen. En slik **renal kompensasjon** er organismens hovedforsvar ved kroniske syre-base forstyrrelser. Ved acidose vil nyrene vanligvis "spare" på HCO₃⁻ og skille ut så mye H⁺ som mulig, ved alkalose vil situasjonen være omvendt. Denne kompensasjonen er ikke perfekt selv i friske nyrer, og tar lang tid (timer og dager). Den faller dessuten helt eller delvis bort ved nyresvikt.

Ved blodgassanalyse måles pH, PO₂ og PCO₂ i blodprøver. På grunnlag av

målingene beregnes hemoglobinet oksygenmetning (SO_2), blodets innhold av bikarbonat (HCO_3^-) og blodets base eksess (BE). En negativ BE indikerer vanligvis en metabolsk acidose (hos respiratorpasienter i visse tilfeller en renal kompensasjon ved langvarig hyperventilasjon), mens en positiv verdi indikerer *enten* en metabolsk alkalose *eller* en renal kompensasjon av en kronisk respiratorisk acidose.

Beregning av SO_2 gjøres på grunnlag av de målte verdier og kan ved lav PO_2 være relativt unøyaktig (se også del 3: Oksyhemoglobinet disosiasjonskurve). Separat, direkte måling av SO_2 i et hemoksymeter (også kalt co-oksymeter) gir mer korrekte verdier. Når blodmengden er for liten til at PO_2 kan måles direkte (som når prøver tas fra kapillærblod) måles i stedet SO_2 . PO_2 beregnes da (relativt unøyaktig) ut fra denne.

Prøver til blodgassanalyse tas oftest fra arterieblod, blodet i kapillærene like under overhuden er stort sett likt arterieblod når hudgjennomblødningen er god. Hos pasienter med alvorlig sirkulasjons- og/eller lungesvikt analyseres ofte også blodprøver fra blandet venøst blod. Disse tas ideelt fra blodet i lungearterien, blod tatt fra en sentral venekanyle med spissen i vena cava superior er ikke *ekte* blandet venøst blod men kan likevel gi verdifull informasjon (se også del 4).

BE, pH og PCO_2 i arterielt og sentralt veneblod er *nesten* like hos pasienter uten alvorlig sirkulasjonssvikt. Man kan derfor bruke blodgasser tatt fra en sentral vene, supplert med metningsmålinger gjort med pulsoksymeter, til å estimere pasientens blodgasstatus når arterieblodprøver er vanskelig å få tatt. (For unntak ved sirkulasjonssvikt, se del 3).

Typiske blodgassverdier hos friske

Arterieblod	Blandet veneblod
pH 7.40	7.36
PO_2 13.4	5.3 kPa
SO_2 97	75 %
PCO_2 5.3	5.8 kPa
HCO_3^- 24	25 mmol/L
BE ± 2	± 2 mmol/L

DEL 2: VEVENES OKSYGENBEHOV. MIKROSIRKULASJON, ØDEM OG INFLAMMASJON

Forutsetninger for normal cellefunksjon

Tilgang til energi er en forutsetning for alle livsprosesser. Energibehovet i våre celler kan grovt sett deles i *i*) **Basalbehovet**, dvs. den energimengden som er nødvendig for å opprettholde cellenes eksistens, og *ii*) Energien som trengs for at cellene skal kunne utføre **spesialiserte funksjoner**. Slike spesialiserte funksjoner kan være mekanisk arbeid (f.eks. kontraksjon av muskelfibre), eksternt syntesearbeid (f.eks. produksjon av serumproteiner og hormoner), eller ledning og overføring av nerveimpulser (i perifere nerver og i sentralnervesystemet). Hvor stor energimengde et vev trenger avhenger av de funksjoner cellene skal utføre, ved f. eks. maksimal muskelbruk øker oksygenforbruket med mange 100 %.

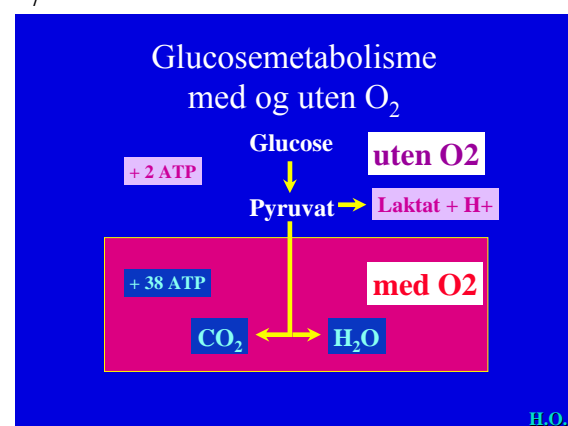
Energibehov og -produksjon endres også med vevets temperatur. Uansett cellenes spesialiserte funksjoner vil energiforbruket stige ved økende temperatur (i nærheten av normaltemperaturen 10-13% pr. grad C), og synke ved nedkjøling (hypothermi).



Visse giftstoffer, og mange medikamenter (f.eks. de fleste anestesimidler), hemmer spesialiserte funksjoner i mange celletyper og nedsetter derfor energibehovet. Enkelte hormoner, først og fremst katekolaminer og thyroksin, stimulerer derimot cellene og øker deres

energiforbruk. Medikamenter som stimulerer sentralnervesystemet, eller som har katekolaminlignende virkninger, øker også energiforbruket.

Ufullstendig nedbrytning av næringsstoffer frigjør mindre energi enn fullstendig. Et eksempel på dette er nedbrytningen av sukker (glukose, $C_6H_{12}O_6$). Delvis forbrenning av glukosemolekyler til pyruvatsyre og melkesyre (som er uavhengig av O_2 og derfor kan foregå i cellene til tross for O_2 mangel) frigjør bare ca. 5 % av den energimengden som skapes når fullstendig nedbrytning til CO_2 og H_2O skjer ved hjelp av en reaksjon som krever O_2 . I tillegg vil melkesyreproduksjonen gi opphoping av syre.



Den viktigste oppgaven innen akutt- og intensivmedisin er å sikre at oksygentilførselen til vevet i organismens vitale organer er tilstrekkelig for normal cellefunksjon, eller i det minste tilstrekkelig for at cellene skal kunne overleve.

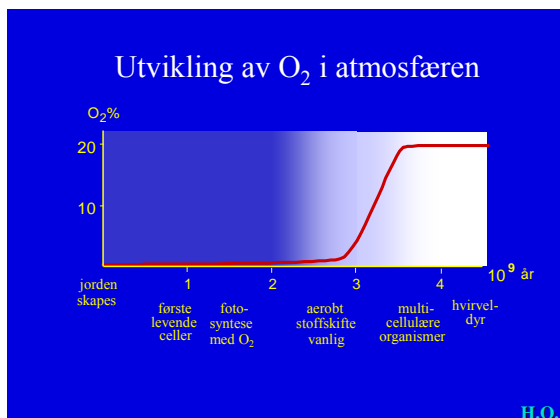
Teknikker som kan overvåke oksygeneringen av hele organismen er vel utviklet (se del 4). Den oksygenforsyning som normalt tilfredsstiller organismens generelle behov sikrer ikke nødvendigvis også de enkelte vevsområders behov. I

klinisk medisin har vi fortsatt begrensede muligheter for kontinuerlig "bedside" overvåking av blodstrøm og oksygenering innen det enkelte organ. Generell cerebral hypoksi fører til forvirring eller bevisstløshet, lokal hypoksi til fokale symptomer. I de fleste organer vil akutt hypoksi (som ved hjerteinfarkt, mesenterialtrombose, muskelskade), forårsake smerter. Disse symptomene kan være vanskelig å oppdage eller tolke hos anesteserte eller dypt sederte pasienter, spesielt når det også finnes andre kjente årsaker til dem. Laktatmålinger i blodet er et upresist mål for vevshypoksi. Truende hypoksi med melkesyredannelse innen et begrenset vevsområde trenger *ikke* å vises som generell acidose eller laktatøkning i vanlige blodprøver (se nedenfor).

Bedre diagnostikk når det gjelder å overvåke oksygenering innen enkelte

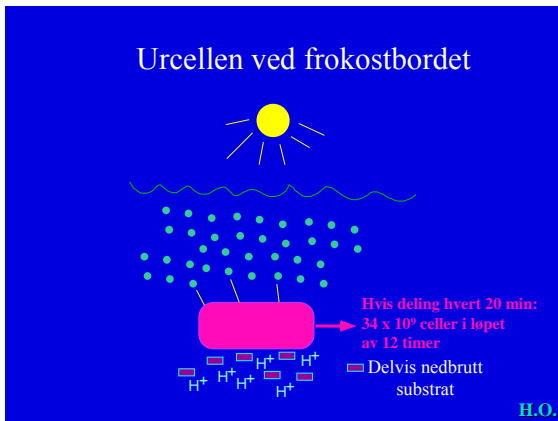
organer og vev utvikles imidlertid stadig, og til en viss grad tatt i bruk ved pasientsengen. Mikrodialyseteknikk kan gi tidlige signaler om endringer i vevsmetabolisme, pH-målinger i ventrikel og tykktarm kan gi indikasjoner på nedsatt gastrointestinal perfusjon. Metoder som kan gi direkte innsyn i mikrosirkulasjonens gjennomblødning er under utvikling, men kan foreløpig bare anvendes på begrensede områder. Andre metoder for å fastslå at en vevsskade allerede har skjedd blir stadig mer sofistikerte. Avansert EKG registrering, CT og MR undersøkelser og analyser av biokjemiske markører (troponin, myoglobin, CK, som viser celledskade selv i små vevsområder) kan vise at det allerede har skjedd en hypoksisk skade.

Cellenes utvikling



Cellene i vår organisme er etterkommere etter de første levende celler på jorden. Mens jorden sannsynligvis er ca. 4,5 milliarder år gammel, oppstod de første cellene antakelig i små avgrensede deler av "urhavet" for ca. 3,5 milliarder år siden. Det var da minimale mengder O₂ til stede både i atmosfæren og i urhavet. Til gjengjeld var havet fullt av komplekse molekyler som kunne avgi energi under en

trinnvis nedbrytningsprosess. Urcellenes enzymsystemer kunne klare en delvis nedbrytning av enkelte slike molekyler ved *anaerob metabolisme* (oksygen uavhengig stoffskifte, samme metabolske prinsipp som det man finner hos anaerobe bakterier i dag). Disse komplekse molekylerne kunne urcellene derfor bruke som næringsstoffer, og nedbrytningen dekket deres moderate energibehov. Ufullstendig nedbrytning av næringsstoffer ga imidlertid opphopning av *avfallsstoffer* (f. eks. organiske syrer som melkesyre) i og rundt cellene.

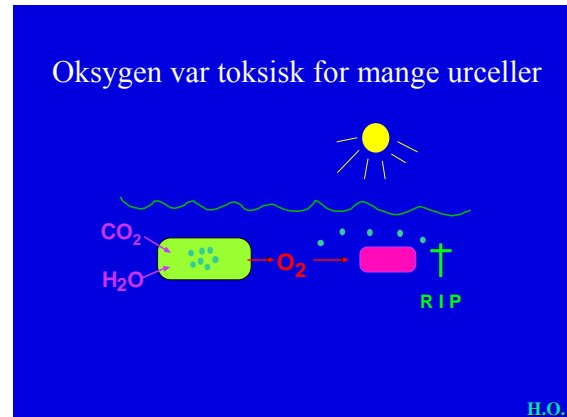


Forutsetningen for at et slikt stoffskifte skulle fungere var en rikelig tilgang på molekyler som cellene kunne bryte ned (substrat, se del 1) i væsken rundt cellene. I tillegg måtte avfallsstoffene raskt kunne fjernes fra cellenes omgivelser. Urhavet var stort, og urcellene små. Til å begynne med var derfor tilgangen på substrat nærmest ubegrenset, og avfallsstoffene forsvant raskt videre ut i urhavet. Hvis urcellene formerte seg like raskt som visse bakterier gjør i dag (en deling hvert 20. de minutt), ble det etter hvert mange av dem. Mengden substrat i vannet rundt cellene avtok, mens konsentrasjonen av avfallsstoffer øket.

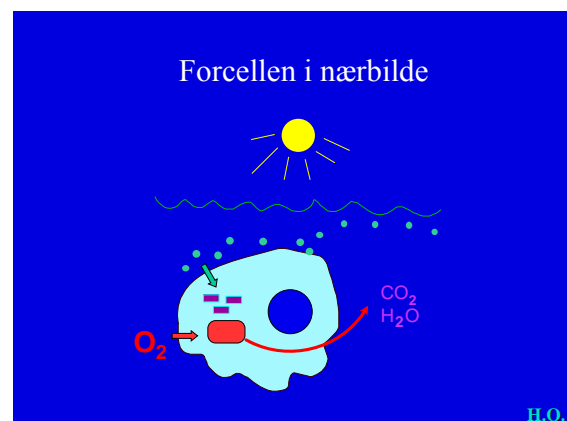


For ca. 3 milliarder år siden oppstod nye celletyper (forløpere til dagens planter) som selv kunne bygge opp komplekse næringsmolekyler gjennom *fotosyntese* (en kjemisk prosess som utnytter energien fra lysstråler, og som forbruker CO_2 under oppbygging av næringsstoffer inne i cellene). Når disse cellene døde, ble de komplekse næringsmolekyler de hadde bygget opp (syntetisert) løst opp i havet

og ble tilgjengelig som næring for de mer primitive cellene. Under fotosyntesen utskilte disse cellene O_2 som *sitt* avfallsstoff, og mengden O_2 i hav og atmosfære begynte å øke. O_2 var imidlertid toksisk for urcellene, slik det fortsatt er for visse bakterier (og delvis for oss, se senere).



For vel 2 milliarder år siden oppstod en ny type celler med enzymesystemer som gjorde det mulig å utnytte oksygenet. Disse cellene kunne ved hjelp av *aerob metabolisme* (oksygen avhengig stoffskifte) forbrenne næringsstoffer mer fullstendig, noe som øket deres energiproduksjon radikalt. Dette gjorde dem i stand til å utføre mer spesialiserte og energikrevende funksjoner.



Noen av disse cellene var forløpere til dagens aerobe bakterier. Andre inngikk en *symbiose* (sameksistens) med primitive anaerobe celler og dannet nye celletyper som bestod av elementer både fra de gamle anaerobe og de nye aerobe cellene. I denne symbiosen foregikk den første, anaerobe nedbrytning av

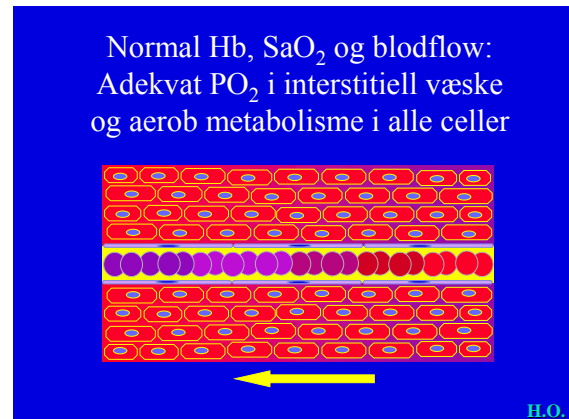
næringsstoffer i den primitive delen av cellen, mens den videre O_2 - avhengig nedbrytning foregikk ved hjelp av den nyere, aerobe delen. Disse cellene hadde få problemer: Næringsstoffer og oksygen

fantas i vannet rett utenfor celleveggen, CO_2 og andre avfallsstoffer ble tatt opp av fotosyntetiske celler og brukt som råstoffer i deres produksjon av næringsmolekyler.

Aerob og anaerob metabolisme i menneskeorganismen

De fleste av våre egne celler kan sees som etterkommere av disse tidlige symbiotiske cellene. Mesteparten (80-90 %) av våre cellers volum (cytoplasmaet) har en metabolisme som ligner de anaerobe urceller og utnytter av ca. 5 % av substratets potensielle energi. Mitokondriene er etterkommere av de primitive aerobe cellene. Deres enzymsystemer utnytter O_2 under videre nedbrytning av næringsstoffene, hvor de resterende 95 % av forbrenningsenergien kan frigjøres.

Væskefasen rundt de fleste cellene i vår organisme er imidlertid ikke lenger et nærmest uendelig hav, men interstitiell væske med sterkt begrenset volum (hos voksne ca. 20 % av kroppens totale væskemengde, eller ca. 12 % av total kroppsvekt). Reservene av O_2 og næringsstoffer i denne væsken er svært begrenset, og den blir også raskt mettet med avfallsstoffer fra cellenes metabolisme. For at cellene skal fungere normalt, må derfor væskefasen rundt dem kontinuerlig tilføres O_2 og næringsstoffer fra sirkulerende blod, som samtidig også fører avfallsstoffene bort.



Den anaerobe metabolismen skjer altså i cellenes cytoplasma, mens den aerobe metabolismen foregår ved hjelp av mitokondriene. Gjennom en serie trinnvise biokjemiske reaksjoner (i den såkalte *sitronsyresyklus* eller *Krebszyklus*) brytes kullhydrater og andre næringsstoffer ned, mens det samtidig *dannes energirike kjemiske forbindelser* (som adenin trifosfat, ATP) og *CO_2 molekyler*. Det dannes også *elektroner* (e^-), som bl.a. tas opp av O_2 molekyler under dannelse av vann. Disse kjemiske reaksjonene vil imidlertid bremses eller stoppe opp hvis konsentrasjonen av substratet (i dette tilfellet næringsstoffer) blir for lav, eller hvis konsentrasjonen av de stoffer som reaksjonen produserer (ATP, CO_2 og e^-) øker for mye.

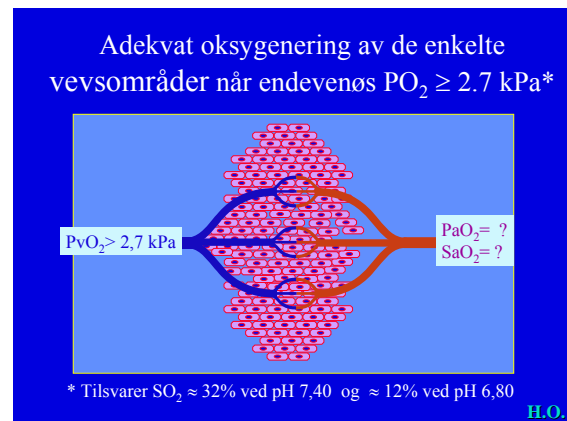
I en normalt fungerende organisme bringes nye næringsstoffer kontinuerlig med blodet ut til vevene. ATP forbrukes uavbrutt i biokjemiske prosesser som krever energi, elektronene bindes til O_2 som sammen med H^+ danner H_2O i den såkalte *elektrontransportkjeden* eller *respirasjonskjeden* i mitokondriene. Den CO_2 som dannes diffunderer ut av cellene,

gjennom interstitiell væske, inn i blodet og utskilles via lungene. Oksygenmolekylene i det CO_2 -vi puster ut er ikke de samme som de oksygenmolekyler som forbrukes i organismen. Mens de førstnevnte stammer fra nedbrytning av næringsstoffer, forvandles de sistnevnte til vann. Forholdet mellom utskilt CO_2 og forbrukt O_2 kalles *respirasjonskoeffisienten* og har symbolet *RQ*. Ved forbrenning av næringsstoffer i vanlig kost har RQ en verdi på ca. 0.8.

Hvis tilgangen på O_2 synker under et visst nivå, vil elektronene hope seg opp og den aerobe metabolske prosessen gå i stå. Den anaerobe delen av cellenes metabolisme vil fortsatt fungere en stund, og det dannes store mengder melkesyre i vevet.

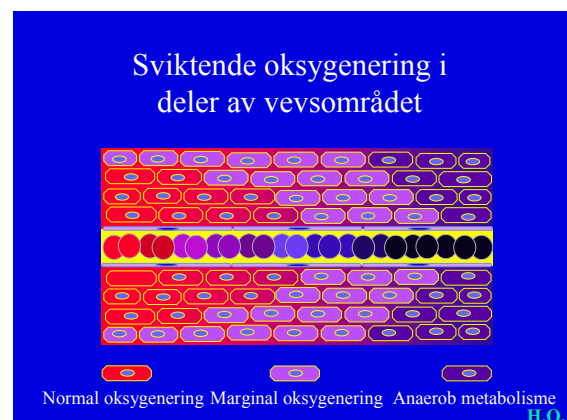
Det dannes også normalt melkesyre i kroppen (erythrocyttene metaboliserer glukose til melkesyre), og melkesyreproduksjonen i muskler kan mangedobles under harde fysiske anstrengelser. (Hos topptriente idrettspersoner kan melkesyrekonsentrasjonen i blodet under maksimal anstrengelse øke mer enn 10 ganger). Flere av kroppens organer har under normale forhold en stor evne til å forbrenne melkesyre og dermed fjerne den fra blodet. Først og fremst *leveren*, men også *nyrer*, *skjelett-* og *hjertermuskulatur* kan forbrenne laktat. En moderat økning av melkesyreproduksjonen i ett eller få organområder trenger derfor ikke å gi seg utslag som en lactacidose i blodet. *Generell lactacidose oppstår først når kroppens totale produksjon av melkesyre overstiger organismens evne til å fjerne den.*

Eksperimentelle data indikerer at PO_2 i væsken som omgir mitokondriene må være i størrelsesorden 0.15 - 0.4 kPa for at disse skal ha tilgang på nok O_2 -molekyler til å fungere optimalt.



I et vevsområde vil hvert kapillær forsyne cellene i flere lag rundt kapillæret med oksygen og næringsstoffer. For at mitokondriene i *alle* celler rundt kapillæret skal være sikret en slik PO_2 , har man beregnet at minimums PO_2 i den venøse enden av kapillæret, dvs. der hvor kapillærets gassutveksling slutter, må være i området 2.6-2.7 kPa.

Vevshypoksi er ikke nødvendigvis et "alt eller intet" fenomen. Ved nedsatt oksygentilførsel til et vevsområde kan cellene som ligger nærmest den arterielle enden av kapillæret fortsatt få sitt oksygenbehov dekket. De celler som ligger ugunstig til (dvs. i forhold til nærmeste blodkar i mikrosirkulasjonen) vil kan samtidig ha en delvis eller fullstendig anaerob metabolisme.



Cellene i våre viktigste organer (hjerne, hjerte) krever mye energi for å kunne opprettholde sin funksjon. Storhjernes celler er i særklasse de som tåler hypoksi/anoksi dårligst. De er derfor helt avhengige av oksygenet som gjør at

mitokondrienes stoffskifte fungerer normalt.

Ved alvorlig sirkulasjonssvikt, sirkulasjonsstans eller livstruende hypoksemi (oksygenmangel i blodet) vil cellenes aerobe stoffskifte slutte å fungere. Når dette skjer, vil cellene bare kunne skaffe energi på samme måte som de primitive urcellene, dvs. ved anaerob (og energifattig) metabolisme. Cellene vil raskt forbruke de næringsstoffer som finnes intracellulært og i den interstitielle væsken, samtidig som de ikke greier å kvitte seg med avfallsstoffene (f. eks. melkesyre) fra den anaerobe metabolismen. Denne vil derfor også bare fungere i en kortere periode, og cellenes biokjemiske prosesser vil etter hvert gå i stå.

Ved nedsatt energiproduksjon vil cellene ikke lenger kunne utføre sine spesialiserte funksjoner, de er *dysfunksjonelle* men vil likevel kunne holdes i live så lenge energiproduksjon er over en minimumsterskel. Vevet er "svimeslått", en tilstand som ofte kalles *stunning* i relasjon til kardial dysfunksjon. Under denne terskelen inntreier *celleskade*.

Skaden kan gjenopprettes, og cellene overleve, hvis normal nærings- og oksygentilførsel reetableres raskt. Dramatiske eksempler på dette er trombolysbehandling og akutt mekanisk gjenåpning av koronarkar (PTCA) kort etter hjerteinfarkt, hvor størrelsen på det varig skadede vevsområdet kan minske kraftig etter slik behandling (se også reperfusjonsskade senere). I beste fall kan så å si alle hjerteceller reddes. Kan man

derimot ikke reetablere nærings- og O_2 -tilførsel innen rimelig tid blir skaden irreversibel og cellene dør.

Ved total sirkulasjonsstans vil celler med spesielt høyt energibehov (f. eks visse hjerneceller) bli dysfunksjonelle (dvs personen blir bevisstløs) i løpet av få sekunder. Hvis sirkulasjon og oksygentilførsel gjenopprettes øyeblikkelig, vil personen våkne nesten like raskt. Hvis gjenoppretting ikke skjer i løpet av få minutter vil det inntre celledød og etter hvert -død. I andre typer vev, hvor cellene har lavere energibehov (hud, hvilende skjelettmuskulatur) tar det lengre tid (minutter eller timer) før celledød og -død inntreier.

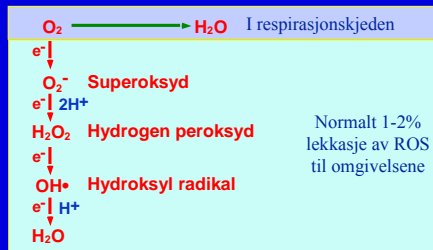
Da energibehovet senkes når cellens temperatur synker, kan nedkjøling av vevet hindre celledød i perioder når forutsetningene for energiproduksjon er dårlige. Ved drukningsulykker i kaldt vann, ved snøskredulykker eller ved aksidentell hypotermi av andre årsaker kan organismen tåle sirkulasjonsstans over lengre tid enn ved normal temperatur. Dette utnyttes også ved planlagt sirkulasjonsstans (i forbindelse med visse typer operasjoner på hjerte, hjerne og store kar) hvor man kjøler ned organismen på forhånd slik at de potensielle farer for anoksisk skade blir minimalisert. Kjøling av organismen *etter* sirkulasjonsstans kan også ha beskyttende effekt på hjernen. Som en konsekvens av dette kjøles nå mange pasienter i det første døgnet etter gjenoppliving ved hjertestans

Oksygenmetabolisme og -toksisitet

Selv om oksygen er en forutsetning for at organismen skal fungere, har det også potensielt skadelige effekter. Når O_2 kombineres med H^+ -ioner til H_2O skjer dette i en trinnvis kjemisk prosess hvor O_2

tar opp ett elektron, e^- , i hvert trinn, totalt $4 e^-$. Hver gang O_2 tar opp et elektron, dannes det en ny, ustabil oksygenforbindelse som har evnen til å reagere med andre molekyler.

Oksygen som elektron akseptor i mitokondrier under aerobe betingelser



H.O.

Slike oksygenforbindelser, *oksygenradikaler*, kalles også *reaktive oksygenintermediærer* (ROI) eller *-species* (ROS). De fungerer som giftstoffer i organismen fordi de kan ødelegge fettstoffer (og dermed cellemembranenes funksjon) så vel som proteiner og cellenes DNA.

Visse av kroppens hvite blodlegemer (granulocytter, monocytter, makrofager) inneholder spesielle enzymer som gjør det mulig for dem å produsere store mengder ROS. Hensikten med denne produksjonen er normalt å bruke ROS til å drepe mikroorganismer, men de kan også ødelegge kroppens egne vev.

Under normal forbrenning av O_2 i vanlige menneskeceller skjer elektronoverføringen og dannelsen av H_2O så raskt at bare ca. 1-2 % av ROS-molekylene finnes fritt i cellene. For at disse ikke skal skade cellenes strukturer, har organismen flere enzymesystemer (f. eks. superoksid dismutase og katalase) og ROS-bindende molekyler (ROS scavengers) som raskt nøytraliserer ROS. Hvis ROS-produksjonen øker utover disse systemenes evne til å nøytraliserer dem, eller nivået av

beskyttende stoffer er spesielt lavt, vil det oppstå celle- og vevsskade.

Under en periode med alvorlig ischemi skades respirasjonskjedens enzymer. Når oksygen igjen blir tilgjengelig, kan mengden ROS øke (se senere om reperfusjonsskade).

Oksygentoksisitet i organismen kan også oppstå uten forutgående ischemi når oksygentrykket i lunger eller blod er høyere enn normalt. Forsøksdyr (rotter og mus) som puster 100 % O_2 i flere dager utvikler vanligvis dødelig lungesvikt (lungeødem) innen 4-5 dager. Hos mennesker gir kontinuerlig innånding av 100 % O_2 i mange timer sårhetsfølelse i brystet og en lavgradig betennelsesreaksjon i luftveienes slimhinner. Enkelte cellegifter som brukes i kreftbehandling (f. eks. bleomycin) øker oksygentoksisiteten i lungene kraftig, slik at selv moderat økning av oksygenfraksjonen i inspirasjonsluften kan gi lungeskade.

Innånding av 100 % O_2 ved øket barometertrykk (fra ca. 2 atmosfærer og høyere, under dykking eller i overtrykkskammer) kan påvirke hjernecellene og forårsake bevisstløshet og kramper. En spesiell type oksygentoksisitet kan ses hos nyfødte (ofte for tidlig fødte), hvor høyt oksygentrykk i blodet er assosiert med øyeskade (retrolental fibroplasi). Disse toksiske effektene skyldes antakelig at øket mengde O_2 -molekyler øker produksjonen av ROS så mye at ikke alt kan nøytraliseres

Mikrosirkulasjonen og vevsoksygenering

I de fleste typer vev i kroppen forutsetter normal celfunksjon en kombinasjon av tilfredsstillende blodstrøm (perfusjon) og tilstrekkelig oksygeninnhold i blodet. Utveksling av gasser, nærings- og avfallstoffer mellom blod og vev foregår

først og fremst i kapillærene, men også pre- og postkapillære kar deltar i denne utvekslingen. Sirkulasjonen gjennom de små kar, inkludert kapillærene, kalles ofte mikrosirkulasjonen. Karveggen i kapillærene er lett gjennomtrengelig for

gasser og relativt lett gjennomtrengelig for væske og næringsstoffer med lav molekylvekt (som f. eks. glukose). Man tenker seg at de cellene som forsynes av en kapillær utgjør en slags sylinder av celler rundt kapillæret (Kroghs sylinder). De cellene som ligger nærmest kapillæret, og i kapillærets arterielle ende, får det beste tilbudet av gasser og næringsstoffer. De som ligger lengst unna, og i den venøse enden, er de cellene som først får for lite oksygen og/eller næringsstoffer når perfusjonen svikter.

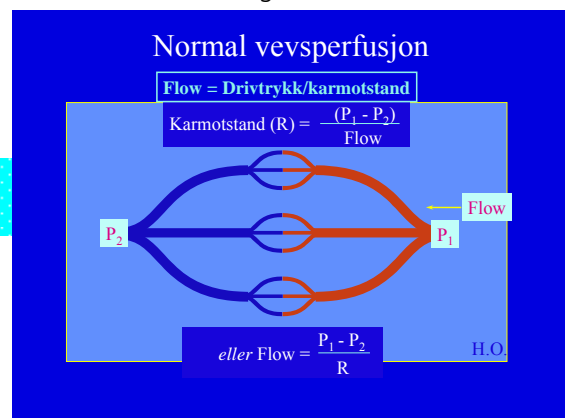
Kapillærene i vevene går imidlertid sjelden parallelt og med blodstrøm i samme retning, vanligvis går de på kryss og tvers av hverandre. Der hvor prekapillære og postkapillære kar krysser hverandre kan det forekomme diffusjon av både gass, væske og andre stoffer direkte fra kar til kar. Ved enkelte sykdomstilstander (f. eks. septisk sjokk) vil det også skje endringer i kapillærens funksjon, slik at blodstrømmen i mange kapillærer oppheves og mesteparten av blodet i stedet strømmer raskt gjennom noen få kapillærer. Bildet av en Kroghs sylinder er en idealisert modell, virkeligheten er langt mer komplisert

Blodstrømmen gjennom et organs mikrosirkulasjonen bestemmes av tre faktorer:

- blodets **perfusjonstrykk** eller drivtrykk, som er differansen mellom blodets hydrostatiske trykk før og etter passasjen gjennom organet. I de fleste organer (utenom lever og hypofyse) er dette det samme som arteriolenes blodtrykk (ofte noe lavere enn arterietrykket) minus trykket i venene som drenerer organet. Venetrykket varierer mellom forskjellige organer, men er i gjennomsnitt litt høyere enn det sentrale venetrykket.
- **motstanden** i organets karsystem. Denne avhenger av karenes dimensjon, som delvis bestemmes av karenes

endogene kontraksjon eller dilatasjon. I tillegg påvirker vevstrykket rundt karene inne i organet karenes transmuraltrykk og dermed kardimensjonen. Et svært høyt vevstrykk (hjerneødem, posthypoksisk eller posttraumatisk ødem i muskellosjer) kan stanse sirkulasjonen totalt og gi irreversibel vevsskade. Også mindre dramatiske trykkøkninger, som ved abdominalt kompartmentsyndrom, kan ha betydelig effekt på sirkulasjonen. Eventuelle lokale forsnævninger i karene (stenoser) øker også karmotstanden.

- blodets **viskositet**, som først og fremst avhenger av antall røde blodlegemer (i praksis ofte målt som Hct eller Hb), blodlegemenes stivhet samt proteininnholdet i blodet. Under ellers like forhold endres viskositeten med hastigheten på blodstrømmen, viskositeten reduseres når blodstrømhastigheten øker.



Sammenhengen mellom blodstrøm gjennom et organ (Q), perfusjonstrykket (P), og motstanden mot blodstrømmen (R) kan beskrives med formelen

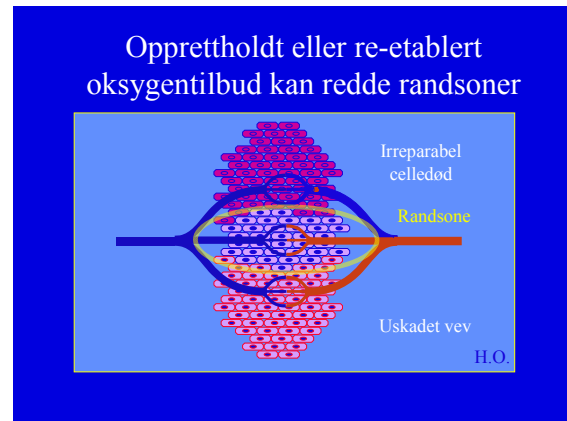
$$R = P / Q, \text{ eller } Q = P / R$$

Hvis motstanden i karsengen er øket, må perfusjonstrykket øke tilsvarende hvis blodstrømmen gjennom vevet skal holdes konstant. Når det foreligger mistanke om at enkelte vevsområder har nedsatt perfusjon pga. stenoser, karspasme eller kompresjon av vev (f. eks. hjerneødem,

hematomer, ødem etter medullaskade) må arterietrykket generelt holdes høyere for at de truede vevsområder skal få en adekvat blodforsyning.



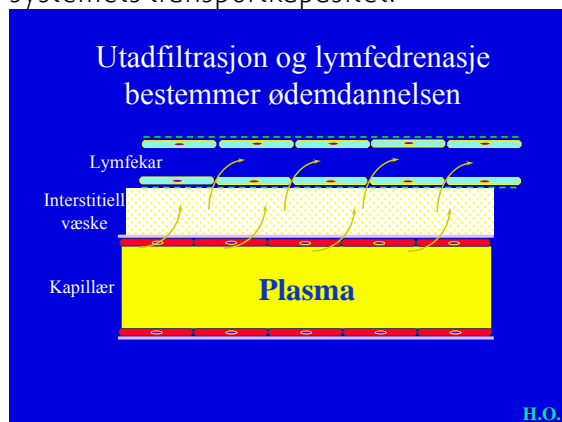
I vev som utsettes for embolier, trombose, infarkter eller direkte traume vil mange celler etter hvert bli irreversibelt hypoksisk skadet.



Det er imidlertid vanligvis en randsone med nedsatt perfusjon rundt det ødelagte vevet. I denne sonen kan cellene være skadet, men har mulighet til å gjenvinne normal funksjon hvis perfusjonen optimaliseres. Også under slike forhold må perfusjonstrykket (arterietrykket) holdes oppe for å sikre perfusjon av randsonene.

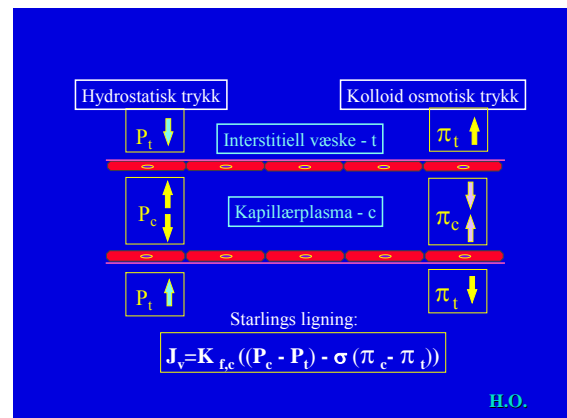
Væskebalanse i mikrosirkulasjonen, ødemdannelse

I kapillærsengen foregår det kontinuerlig en viss utsivning av væske fra blodet i den arterielle enden av kapillæret, og en tilsvarende resorpsjon i den venøse enden. Den væsken som ikke resorberes, flyter inn i vevets lymfekar og transporteres deretter tilbake til blodet. En øket utsivning av væske vil også kunne tas hånd om så lenge den totale væskemengden ikke overstiger lymfesystemets transportkapasitet.



Væskebalansen mellom plasmavann inne i kapillærsengen og vannet i det interstitielle væskerom på utsiden

reguleres normalt av to krefter: Hydrostatisk trykk og kolloid osmotisk trykk. I tillegg påvirkes den av karveggenes permeabilitet for vann og molekyler (K).



Det effektive hydrostatiske trykket (transmuralt hydrostatisk trykk) som presser væske ut av karet er forskjellen mellom trykket av blodet inne i karet og trykket av interstitiell væske på utsiden.

Det effektive kolloidosmotiske trykket (transmuralt kolloid osmotisk trykk) som trekker væske inn i karet utgjøres av forskjellen mellom konsentrasjonen av molekyler med kolloid osmotisk effekt

(normalt først og fremst albumin) i blodet og i interstitiell væske.

Endotelets permeabilitet varierer normalt fra organ til organ, og avgjør hvor lett væske og kolloider passerer gjennom karveggen. Ytterpunktene er på den ene siden leverens mikrosirkulasjon, som er nesten totalt permeabel for både væske og store molekyler, og på den andre siden hjernens mikrosirkulasjon, hvor kapillærene er svært tette (den såkalte blod-hjerne-barrieren).

Ødem oppstår når utsiving av væske fra mikrosirkulasjonen blir større enn lymfesystemets evne til å transportere væsken tilbake til blodet. En slik ubalanse kan oppstå gjennom tre prinsipielt forskjellige mekanismer:

Øket blodtrykk i kapillærene (Hydrostatisk ødem),

Lavt kolloid osmotisk trykk i blodet (Ofte lavt albuminnhold i blodet)

Økning av kapillærenes permeabilitet (permeabilitetsødem, kapillærlekkasje).

Et **hydrostatisk ødem** kan oppstå *uten* at det foreligger noen sykdomstilstand (f. eks. ødem i bena når man står lenge stille). Ellers ses slike ødemer i bena ofte ved hjertesvikt (egentlig *høyre ventrikkelsvikt*, da det forhøyede venetrykket er en viktig årsak til øket væskesiving ut fra karene).

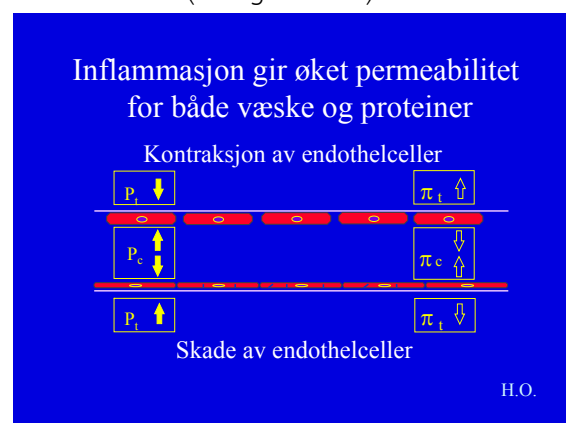
Etter hvert som det samler seg ødemvæske i det interstitielle rom, vil denne væsken skape et økende mottrykk mot blodtrykket inne i kapillærene. Det transmurale hydrostatiske trykket blir mindre, og utsivingen av væske avtar.

Det er usikkert om **lavt albuminnivå** i blodet alene fremkaller ødem. Svært lave verdier *vil* imidlertid bidra til at ødemdannelsen starter ved lavere hydrostatiske transmuraltrykk. Pasienter med kronisk leverskade (cirrhose) har ofte tendens til ødemdannelse i abdominalhulen (ascites) og i bena. På

grunn av høyt hydrostatisk trykk i mikrosirkulasjonen i tarm og mesenterium er de spesielt utsatt for ødemdannelse.

Øket karpermeabilitet kan oppstå i løpet av sekunder til minutter i forbindelse med *anafylaktiske reaksjoner*. Endotelcellene inneholder små mengder kontraktile elementer (som likner de i muskelfibre). Ved kraftig stimulasjon med f. eks. histamin eller andre stoffer kan endotelcellene trekke seg sammen så kraftig at det blir åpne mellomrom mellom cellene. Både væske og proteiner lekker da ut i høyt tempo.

Den vanligste årsak til subakutt øket lekkasjetendens i mikrosirkulasjonen er imidlertid *inflammatoriske prosesser* (betennelsesprosesser) i vevene. Slike prosesser kan være lokaliserte innenfor mindre vevsområder, men kan også være generelt utbredt innen et organ eller i hele organismen. Sykdomstilstander hvor en alvorlig inflammasjonsprosess påvirker hele organismen kalles ofte **SIRS** (Systemic Inflammatory Response Syndrome), denne ledsages ofte av generell vasodilatasjon og lav perifer karmotstand (se også del 4).



I motsetning til det hydrostatiske ødemet, oppstår ødemet som skyldes kapillærlekkasje ikke nødvendigvis der hvor det hydrostatiske trykket er høyest, men der hvor inflammasjonsprosessen er mest uttalt. Da inflammasjon øker karenes permeabilitet for albumin, vil variasjoner i det kolloid osmotiske trykket intra-

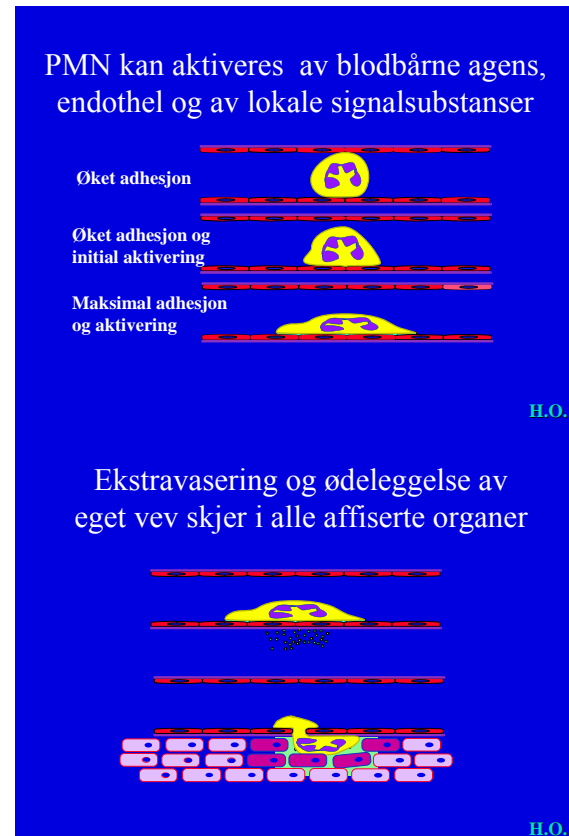
vaskulært ha mindre betydning ved denne typen ødem. Høyt hydrostatisk trykk i

kapillærene vil øke ødemdannelsen ytterligere ved kapillærlekkasjeødem.

Inflammatoriske prosesser

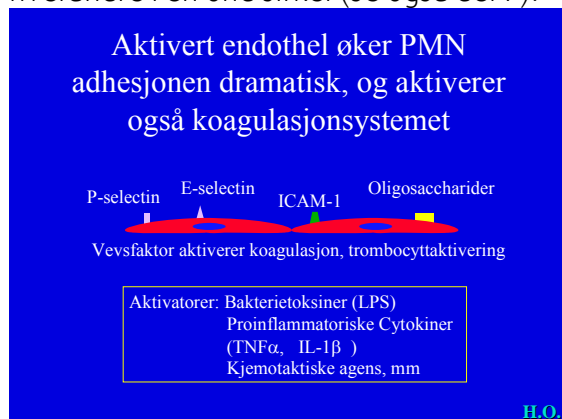
Mange mennesker er rammet av kronisk inflammasjon i enkeltorganer eller med generell utbredelse (reumatiske lidelser, autoimmune sykdommer). De vanligste årsaker til *akutte inflammatoriske prosesser innen akutt- og intensivmedisin* er *infeksjoner, traumatiske skader og brannskader, vevsskader* som oppstår etter hypoksi kan også utløse slike prosesser.

Alle detaljer i hvordan inflammasjonsprosessene aktiveres, og hvordan de affiserer de forskjellige vev og organer, er ikke kjent. Det er imidlertid gode holdepunkter for at sirkulerende leukocytter, først og fremst de nøytrofile granulocytterne (også kalt polymorfonukleære nøytrofile, PMN) er sentrale i første del av skadeprosessen. Granulocytterne er profesjonelle draps-celler, de finnes i stort antall i blodet, og kan produsere en rekke vevskadelige stoffer (deriblant ROS, se tidligere og del 7: ARDS) når de aktiveres. Slik aktivering skjer i et samspill mellom signalmolekyler som aktiverer sirkulerende PMN direkte, og aktivering av PMN som følge av at endotelcellenes overflate endres. Flere signalmolekyler kan påvirke både PMN og endotelceller samtidig. Initial aktivering av PMN gjør at de kleber seg fastere til endotelcellene, hvis disse er tilstrekkelig aktiverte blir prosessen irreversibel og PMN skiller ut stoffer som skader karveggen. Signalmolekyler som frigjøres fra skadet vev eller bakterier utenfor karet fører til at PMN vandrer ut av karene og fortsetter utskillelsen av sine giftstoffer i vevet, med ytterligere vevsskade som følge.



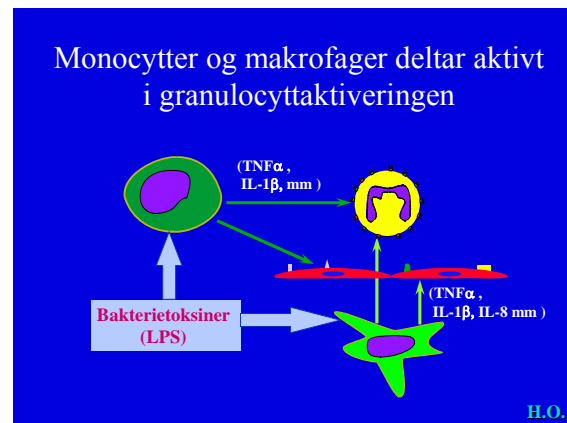
Endotelcellenes overflate endrer karakter under påvirkning av forskjellige signalmolekyler. Fra normalt å ha en overflatestruktur som hemmer aktivering av koagulasjonssystemet og lar granulocytterne passere uhindret forbi, kan de forvandles til å ha en overflate som skiller ut koagulasjonsfremmende stoffer og som fanger opp og aktiverer granulocytter. Slike endringene av endotelet aktiverer også trombocytterne, noe som sannsynligvis også spiller en viktig rolle i inflammasjonsprosessen. Kombinasjonen av trombocyttaktivering og direkte aktivering av koagulasjonssystemet (via vevsfaktor) leder til trombedannelse i mikrosirkulasjonen (*mikrotrombosering*). De kan også føre til blødninger (som ved meningokokksepsis) når koagulasjons-faktorene forbrukes i raskt tempo. Et samspill mellom

ukontrollert aktivering av elementer i koagulasjonssystemet og i immunsystemet kan i slike situasjoner forsterke hverandre i en ond sirkel (se også del 7).

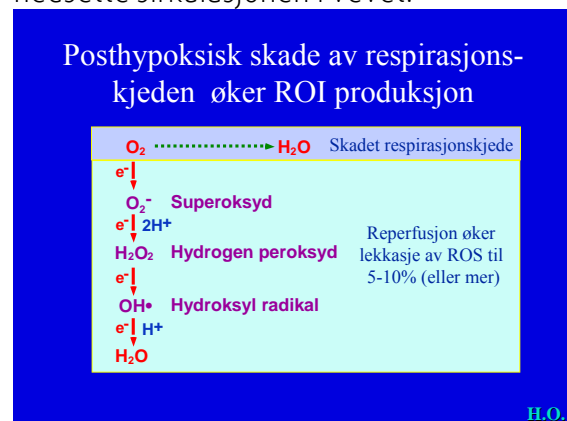


Signalmolekyler som endrer både PMN og endotelcellenes egenskaper kan være aktiverte komponenter av sirkulerende kaskadesystemer (for eksempel complementsystemet), eller de kan syntetiseres, først og fremst (men ikke bare) av makrofager og monocyttter. Slike celler kan produsere store mengder proinflammatoriske cytokiner når de stimuleres, tumor nekrose faktor α (TNF α interleukin 1 β (IL-1 β , interleukin 6 (IL-6), og interleukin 8 (IL-8) er antakelig viktige faktorer i denne sammenheng.

Slik stimulering av cytokinproduksjon kan skyldes påvirkning av bakterietoksiner, som ved infeksjoner og sepsis. Stimulering kan også skje når celler påvirkes av signalmolekyler som frigjøres fra traumatisk skadet vev og benvev, eller fra vev som har gjennomgått en ischemisk episode (hypoperfusjon). Aktiverte deler av komplementsystemet, samt balansen mellom forskjellige cytokiner og arakidonsyre metabolitter er sannsynligvis noen av de viktige faktorer i denne sammenheng.



Uansett om det er skader, infeksjoner eller andre ytre påvirkninger som starter prosessene, kan det se ut som om det inflammasjonsbildet de fremkaller er relativt likt. SIRS (se ovenfor) kan derfor like godt oppstå som en følge av større vevstraumer og pancreatitt som av sepsis. Hypoperfusjonen kan skyldes lokale endringer i karene, eller sjokk med *generell* hypoperfusjon. I forbindelse med ischemi kan enzymene i respirasjonskjeden (se tidligere) skades, slik at deres evne til å omdanne O₂ til H₂O endres. Når oksygen igjen blir tilgjengelig, vil derfor flere ROS-molekyler lekke ut til omgivelsene og forverre vevsskaden. Denne forårsaker deretter ødem i vev og endothel, som sekundært igjen vil nedsette sirkulasjonen i vevet.



En annen kilde til øket produksjon av ROS under slike forhold er reaksjoner som katalyseres av enzymet xanthin oksidase. Dette dannes i større mengder bl. a. i endotelcellene ved ischemi. Når O₂ tilførselen normaliseres, vil dette enzymet bruke hypoxanthin (et nedbrytnings-

produkt av ATP) som substrat og samtidig frigjøre de reaktive O₂-forbindelsene superoksid (O₂⁻) og hydrogen peroksid (H₂O₂).

I mikroskop kan man se at vevsstrukturen i et ischemisk vev holder seg relativt normal til oksygen igjen blir tilgjengelig,

deretter oppstår raskt mikroskopiske forandringer. Vevsskade som oppstår i tidsperioden etter at blodstømmen til hypoksisk vev gjenopprettes (dvs. at oksygen igjen blir tilgjengelig) kalles *reperfusjonsskade*, og kan ses som en form for oksygentoksisitet.

Multiorgan dysfunksjon – multiorgansvikt

Endringer i organfunksjon sees ofte som en naturlig reaksjon på sykdom og skade. Aktivering av koagulasjonssystemet ved skader, og endring av leverens syntesemønster til å prioritere syntese av akutfase proteiner som CRP og fibrinogen fremfor f. eks. albumin, er eksempler på slike endringer. Dette er ikke nødvendigvis negative tegn, men kan ses som et naturlig svar på infeksjon eller vevsskade. Laboratoriemessige tegn på forbrukskoagulopati med lave trombocytter og øket mengde fibrinolyseprodukter i blodet ses hos nesten alle multitraumatiserte pasienter, øket CRP- og nedsatt produksjon av albumin likeså.

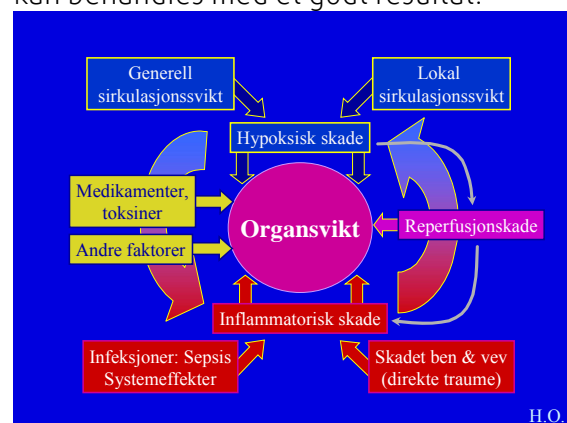
Grensene mellom *funksjonsendring* og *dysfunksjon* kan i mange sammenhenger være flytende. Man ser for eksempel ofte markert forhøyet bilirubin kombinert med bare moderat enzymstigning og bevart syntesefunksjon hos sepsispasienter, disse endringene går så å si alltid tilbake hvis grunnsykdommen kommer under kontroll.

Organsvikt betyr at et organ eller organsystem ikke lenger kan opprettholde en tilfredsstillende funksjon, og at erstatnings- eller støttebehandling er nødvendig for at dette ikke skal gå ut over resten av organismen.

Organsvikt kan oppstå som en direkte følge av vevshypoksi som medfører akutt celledød. I så fall kan organets funksjon svikte i løpet av sekunder til minutter. Organsvikt som skyldes toksiske effekter

av kroppsegne stoffer (fritt myoglobin som gir nyreskade) eller eksogene stoffer (antibiotika i aminoglykosidgruppen, røntgen kontrastmidler) manifesterer seg i løpet av timer til dager.

Når mange organer svikter kaller vi tilstanden *multiorgansvikt*. Ved multiorgansvikt er det imidlertid vanligere at organsvikten viser seg gradvis i løpet av dager etter en skade eller sykdoms debut. Denne typen svikt kan skyldes både direkte mekanisk skade, ischemisk skade og inflammatoriske prosesser. De mikrosirkulatoriske endringer som resulterer i slik organsvikt er antakelig resultatet av komplekse prosesser hvor effektene av hypoksi, reperfusjon og inflammatoriske prosesser forsterker hverandre og danner en ond sirkel. Organismens evne til å reparere slike skader er stor (bortsett fra i CNS), og mange typer akutt organsvikt (ARDS, akutt nyresvikt) viser seg å være reversible hvis den underliggende patologiske prosess kan behandles med et godt resultat.



Mortaliteten hos alvorlig syke personer øker med økende antall organer som

svikter, dvs. når summen av problemer som hver for seg er potensielt reversible, blir for stor. Når tre organer svikter er dødeligheten i størrelsesorden 50 %, svikter enda flere organer stiger dødeligheten ytterligere. Det er ikke rimelig å tolke dette som at organismen

har større problemer med å reparere flere enn få organer. Sykdomsprosessen aggressivitet generelt er antakelig større jo flere organsystemer som svikter.

DEL 3: BLODETS OKSYGENINNHOLD OG OKSYGENTRANSPORT. TRANSPORT AV CO₂.

Blodets oksygeninnhold

Ett gram hemoglobin vil, forutsatt at det er 100 % mettet med oksygen (se også del 1), binde ca. 1.34 ml O₂ (man finner verdier fra 1,31-1,39 ml i forskjellige bøker) målt ved 37°C. Den aktuelle oksygenmetning (SO₂) måles direkte i blodet, men kan også beregnes ut fra blodets oksygentrykk (se del 1). Slik beregning er beheftet med flere usikkerhetsfaktorer, spesielt når PO₂ er lav. SO₂ i blodet bør derfor måles direkte når

- PaO₂ er vesentlig lavere enn normalverdien for arterielt blod, og *alltid* i prøver fra sentralvenøst blod
- hos pasienter med markert acidose eller hypothermi, og
- hos nyfødte (se senere om oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve).

Blodets aktuelle oksygentrykk (PO₂) ved en bestemt temperatur er proporsjonalt med mengden oksygen *i gassform* som er oppløst i blodet. Hver kilopascal (kPa)

oksygen tilsvarer ca. 0.0225 ml. oppløst oksygen pr. 100 ml blod ved 37°C.

Blodets oksygeninnhold, i ml O₂, kan kalkuleres på følgende måte:

$$100 \text{ ml blod inneholder} \\ (1.34 \cdot \text{Hb} \cdot \text{SO}_2/100) + (\text{PO}_2 \cdot 0.0225) \\ [\text{hemoglobinbundet}] \quad [\text{oppløst}]$$

Normalt oksygeninnhold i arterielt blod (forutsatt Hb=15 g/100 ml, PaO₂=13.3 kPa og SaO₂=97.5 %) blir da

$$(1.34 \cdot 15 \cdot 97.5/100) + (13.3 \cdot 0.0225) \\ [19.6 \text{ ml}] \quad [0.3 \text{ ml}] \\ = 19,9 \text{ eller ca } 20 \text{ ml O}_2/100 \text{ ml blod.}$$

I normalsituasjonen er den alt overveiende delen (ca. 98.5 %) av oksygenet i arterieblod bundet til hemoglobin. I de fleste kliniske situasjoner med normalt fungerende Hb kan man gå ut fra at **blodets oksygeninnhold stort sett er proporsjonalt med dets Hb og SO₂.**

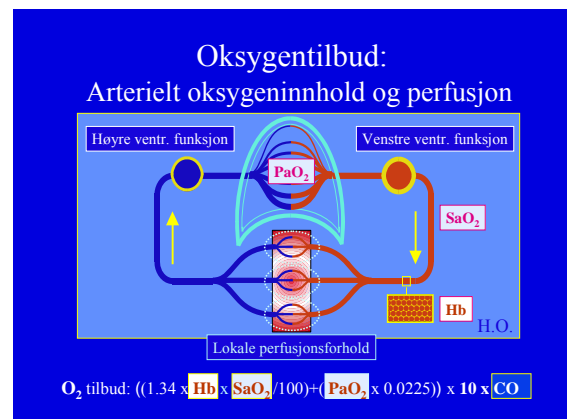
Totalt oksygentilbud til organismen

Oksygentilbudet avhenger av *både* blodets oksygeninnhold og hjertets pumpeevne, målt som hjerte minuttvolum (Cardiac Output, CO).

Det totale oksygentilbudet til organismen, i ml O₂/min, blir derfor

$$[(1.34 \cdot \text{Hb} \cdot \text{SaO}_2/100) + (\text{PaO}_2 \cdot 0.0225)] \\ \cdot \text{CO} \cdot 10^*$$

*(x 10 fordi oksygenmengden inne i parentesene er beregnet pr. 100 ml blod, og CO måles i L/min).



Ut fra likningen ser vi at det totale oksygentilbud, i tillegg til å være proporsjonalt med Hb og SaO₂, også er proporsjonalt med CO.

Setter vi inn samme verdier som ovenfor,

og setter CO i hvile = 5 L/min, blir det totale oksygentilbud pr. min ca.

$$[20] \cdot 5 \cdot 10 = 1000 \text{ ml O}_2/\text{min.}$$

Organismens oksygenbehov

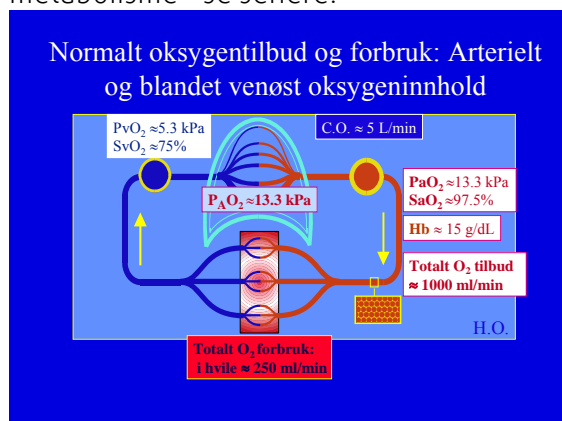
En 75 kg normalt bygget person med vanlig kroppstemperatur forbruker ca. 250 ml O₂/min, dvs. nesten 25 % av det totale oksygentilbudet, i hvile. Dette avspeiler seg også i det faktum at gjennomsnittlig metningen i blandet venøst blod fra alle organismens organer (kan tas som prøver fra høyre ventrikel eller arteria pulmonalis) normalt har en oksygenmetning (SvO₂) på ca. 75 %. Metningen i blodet hos en frisk person synker altså fra ca 97.5 % til ca 75 % under en passasje gjennom organismen, mens PaO₂ synker fra 13.3 kPa til 5.3 kPa.

Oksygeninnholdet i blandet veneblod kan beregnes på samme måten som for arterieblod (se ovenfor):

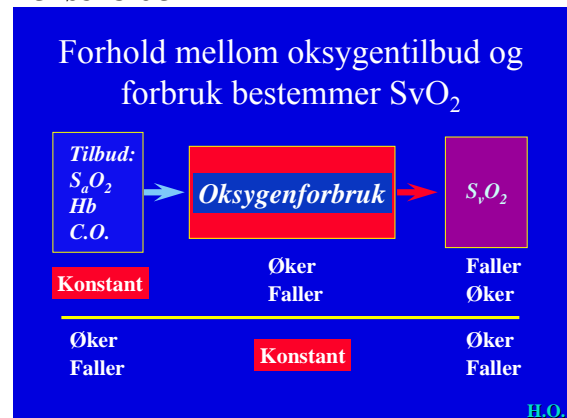
$$(1.34 \cdot 15 \cdot 75/100) + (5.3 \cdot 0.0225) = \text{ca } 15,2 \text{ ml O}_2.$$

[15,1 ml] [0.1 ml]

Hos friske finnes det derfor ca 3 ganger mer oksygen i arterieblodet enn det er behov for i hvile. Men ikke alt er tilgjengelig før det oppstår anaerob metabolisme - se senere.



Nedsatt oksygentilbud til organismen (anemi, sirkulasjonssvikt, lungesvikt, CO-intoksikasjon ol.) eller øket oksygenbehov (feber, hyperthyreose, høye katecholaminnivå, brannskader, stress, posttraumatisk fase) kan endre forholdet mellom O₂ tilbud og forbruk. Dette kan primært kompenseres ved at blodet avgir en større prosentvis andel av sitt oksygeninnhold under passasjen gjennom vevene. Når man trekker ut en større mengde oksygen enn normalt pr. ml blod, øker den prosentvise ekstraksjonen av oksygen. En øket ekstraksjon vil avspeile seg som en nedsatt oksygenmetning i venøst blod.



Mens gjennomsnittlig oksygenekstraksjon for hele organismen er nesten 25 %, varierer ekstraksjonen betydelig mellom de forskjellige organsystem (se del 4). Jo høyere ekstraksjon et organ har i normalsituasjonen, jo mindre evne har organet til å øke denne som en "første-linje" kompensasjonsmekanisme ved nedsatt oksygenforsyning (se nedenfor). Organer med høy ekstraksjonsgrad er derfor også mest sårbare ved nedsatt sirkulasjon.

Det finnes imidlertid også situasjoner hvor oksygentilbudet øker *mer* enn økningen i forbruk. Oksygen *ekstraksjonsgrad* er da *lavere* enn normalt. Dette gjelder først og fremst tilstander hvor hjerte minuttvolumet er kraftig øket. Forutsatt at det arterielle oksygeninnholdet er normalt, blir den blandede venøse oksygenmetningen da høyere enn vanlig. En slik situasjon ser vi relativt ofte hos pasienter med gram negativ sepsis, men den kan også forekomme hos pasienter

med leversvikt, etter større traumer eller ved andre inflammatoriske tilstander.

Forhøyet SvO₂ kan også i sjeldne tilfeller skyldes andre mekanismer. Ved større arteriovenøse shunter kan SO₂ i både sentrale vener samt lungearterien være forhøyet. Ved ventrikkelseptum defekter i hjertet med venstre → høyre shunting vil prøver fra lungearterien vise forhøyet SO₂, mens prøver fra vena cava superior har betydelig lavere metning.

Tilgjengelig oksygen og HbO₂ dissosiasjonskurven

Så lenge det finnes tilstrekkelig oksygen (dvs. tilstrekkelig høyt oksygentrykk, PO₂) i væskefasen rundt de enkelte celler, vil forbrenningen av næringsstoffer være fullstendig. Hvis PO₂ under blodets passasje gjennom mikrosirkulasjonen faller under 2.6 - 2.7 kPa kan fullstendig aerob metabolisme ikke opprettholdes (se del 2). Synker PO₂ under dette nivået oppstår det økende anaerob metabolisme, og dermed økende melkesyreproduksjon (lactacidose) i de vevsområder hvor PO₂ er lav.

Lactacidose innen begrensede vevsområder surgjør det blodet som strømmer gjennom mikrosirkulasjonen i dette området, men vil nødvendigvis ikke resultere i lactacidose i blodet generelt. Forutsetningen for at en økende melkesyreproduksjon skal gi seg utslag som en øket metabolsk acidose og øket laktat i blodet, er at *i*) melkesyren kan diffundere over i blodet, dvs. det må være en viss sirkulasjon gjennom det hypoksiske vevet og *ii*) melkesyreproduksjonen overstiger kroppens kapasitet til å forbrenne den (se også del 2). Man kan altså ha en betydelig melkesyreproduksjon lokalt i ett organ uten at melkesyremengden i blodet generelt er øket.

Ved "normal" oksyhemoglobin dissosiasjonskurve tilsvarende pH 7.40 (se figur nedenfor) vil den kritiske oksygentensjonen på 2.6-2.7 kPa tilsvare en SO₂ på ca.32 %.

Dette betyr at

- *alt oksygen i det beregnede totale oksygentilbud er ikke lett tilgjengelig for vevene*, og at
- *anaerob metabolisme begynner før alt oksygen i blodet er forbrukt*

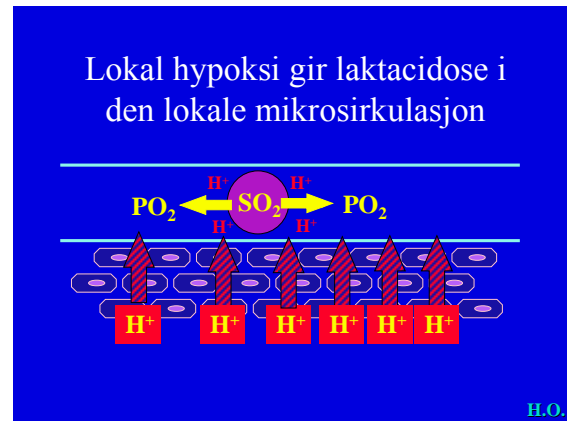
Hvis dissosiasjonskurven forskyves mot høyre (se nedenfor), tilsvarende en pH på 7.10, vil det samme oksygentrykket tilsvare en metning på ca 18 %. Ved ekstrem acidose med pH på ca. 6.30 (laveste verdi som er rapportert forenlig med overlevelse) vil PO₂ = 2.7 kPa tilsvare en SO₂ på 7-8 %.

Ved acidose kan en større prosentvis del av det oksygen som finnes i blodet forbrukes innen man kommer ned i kritisk lave oksygentrykk. En **høyreforskyvning** av dissosiasjonskurven er derfor **gunstig** for vevsoksygeneringen ved **nedsatt oksygentilførsel p.g.a. lav Hb eller lav blodflow**. En forutsetning for dette er at PaO₂ holdes i eller over normalområdet, slik at SaO₂ og dermed arterieblodets oksygeninnhold ikke synker.

Ved oksygeneringssvikt med **lav PaO₂** vil **høyreforskyvning** av dissosiasjonskurven

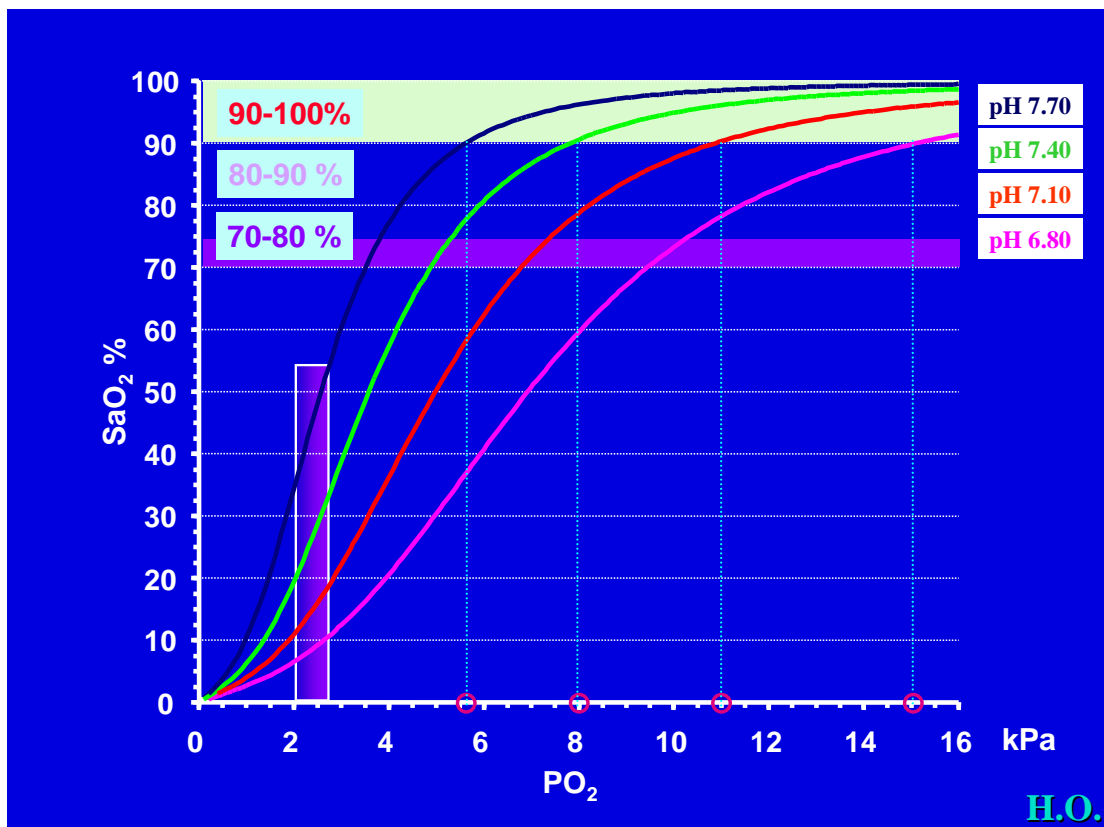
medføre tildels kraftig nedsatt oksygeninnhold i arterielt blod pga. lav SaO_2 . En pasient med PaO_2 på 7,34 kPa, som ved normal dissosiasjonskurve ved $pH=7,40$ tilsvarer $SaO_2 \approx 90\%$, hadde ved ekstrem acidose med $pH=6,57$ en $SaO_2 = 42\%$, dvs at acidosen mer enn halverte blodets oksygeninnhold. I situasjoner med lav arteriell PO_2 er derfor en høyreforskyvning av kurven for arterielt blod ugunstig, mens en venstreforskyvning øker oksygeninnholdet.

I vev hvor oksygenforsyningen er spesielt dårlig i forhold til behovet, oppstår lokal lactacidose. H^+ -ionene diffunderer inn i mikrosirkulasjonen, og forskyver HbO_2 dissosiasjonskurven i blodet som perfunderer disse vevsområdene mot høyre selv om det arterielle blodet har en venstreforskjøvet kurve. Blodet som perfunderer dette vevet kan avgi mer av sitt totale oksygeninnhold, øket O_2 ekstraksjon gir lavere SO_2 i veneblodet som drenerer organet.



Hvis melkesyren som dannes lokalt forbrennes i andre organer slik at det ikke oppstår en generell lactacidose, vil det arterielle blodet fortsatt kunne beholde en venstreforskjøvet dissosiasjonskurve. Under slike forhold vil både O_2 -innholdet i blodet og O_2 -avlevering til vevene være optimalisert ved kritisk dårlig lungefunksjon eller ved opphold i store høyder. Øket laktatproduksjon i vevene hos slike pasienter betyr imidlertid at oksygeneringen av mange celler er utilstrekkelig, og at faren for vevsskade er overhengende.

NB: Øket melkesyreproduksjon i forbindelse med store anstrengelser er en fysiologisk reaksjon, og er ikke nødvendigvis et tegn på generell hypoksi.



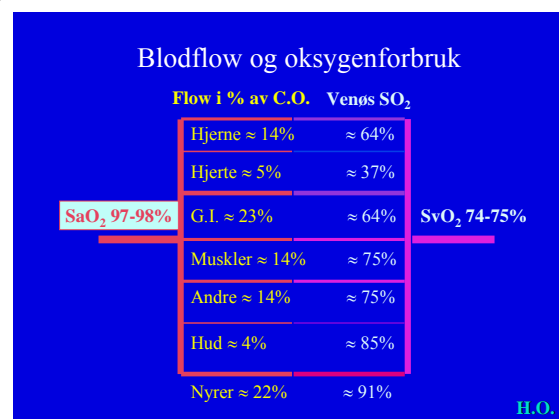
Oksyhemoglobinet (HbO₂) dissosiasjonskurve og effekten av pH på kurvens posisjon, tegnet ved fire forskjellige pH verdier i blodet. Hvis man tar utgangspunkt i at man vanligvis ønsker at pasienter skal ha en SaO₂ ≥ 90 %, ser man at ved pH=7.40 (normalkurve) oppnås dette når PaO₂ er litt under 8 kPa. Ved pH=7.10 må PaO₂ være 11 kPa, og ved pH=6,80 må den være ca. 15 kPa. Ved

alkalotisk pH=7.70 er imidlertid PaO₂ på ca. 5.5 kPa tilstrekkelig.

Omvendt vil alkalotisk pH føre til at metningen fortsatt er høy (her ca 54 %) når PO₂ er 2.7 kPa, mens ved pH=6.80 kan metningen synke til ca. 12 % før det kritiske PO₂ nivået på 2.7 kPa nås. Venstreforskyvning er altså gunstigst for blodets O₂ innhold ved lav PaO₂ nivå, mens en høyreforskyvning gir best utnyttelse av O₂ i vevene.

Regional oksygenbalanse

Balansen mellom oksygenbehov og -tilførsel innen hvert enkelt vevsområde avgjør om det vil oppstå lokal vevshypoksi, eventuelt med anaerob metabolisme og lactacidose.



Her er derfor ikke bare det totale oksygentilbudet, men også lokale perfusjonsfaktorer (karspasmer, karokklusjoner, øket vevstrykk, lokalt nedsatt perfusjonstrykk, endringer i autonom blodstrømsregulering samt mikrosirkulatoriske endringer) viktige. I klinisk sammenheng er det mye

vanskeligere å avgjøre om O₂ tilførselen innen de enkelte organ er tilfredsstillende enn når det gjelder O₂ tilførselen til organismen i sin helhet. Man er ofte henvist til kliniske og laboratoriemessige tegn til endret organfunksjon, disse tegn blir imidlertid ofte tydelige først etter at organskaden har skjedd (se også del 2).

Kompensasjonsmekanismer ved akutt nedsatt oksygentransport

At organismen normalt bruker nesten 25 % av det totale oksygentilbudet gjør at blodet har en vesentlig reservekapasitet, de forskjellige organers oksygenbehov kan derfor tilfredsstilles selv om organismens kapasitet for oksygentransport er nedsatt. Ved å øke den prosentvise mengden O₂ som avgis til vevene (øket ekstraksjon, arteriovenøs oksygendifferans) inntil blodets pO₂ når den kritiske grense for vevshypoksi (2,7 kPa, se ovenfor og del 2) vil de fleste organer tilfredsstille sitt oksygenbehov selv ved generelt nedsatt oksygen tilbud. Evnen til å øke ekstraksjonen uten å nærme seg grensen for anaerob metabolisme varierer fra organ til organ. Da arbeidende hjertemusklatur forbruker minst 60 % av det tilførte O₂ under normale forhold, er det lite rom for økning i ekstraksjon. Hjertet er derfor avhengig av en stor evne til å øke gjennomblødningen i takt med nedsatt O₂ tilførsel, noe som ikke alltid er mulig hos personer med stenotiske koronarkar

Nedsatt Hb er den type oksygenerings-svikt som er lettest å kompensere.

Aktuell Hb hos akutt syke pasienter bestemmes av:

Pasientens tidligere normalHb

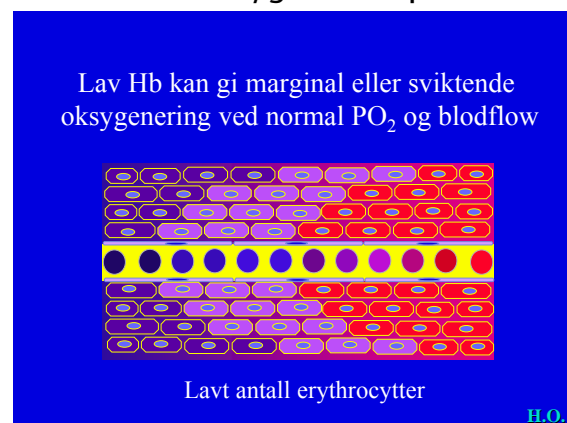
Blødning eller hemolyse

Transfusjoner

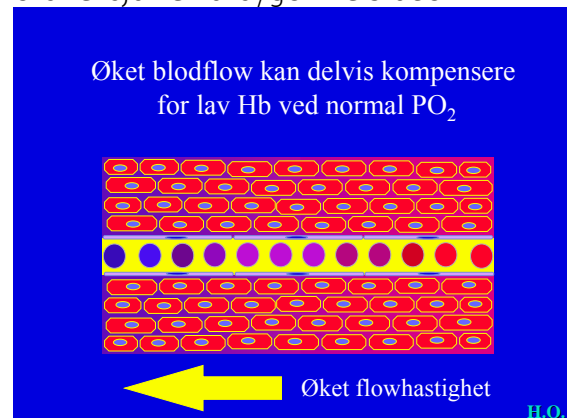
Fortynning pga væskeinfusjoner

Fortynning pga væskeresorpsjon

Konsentrasjon pga. dehydrering

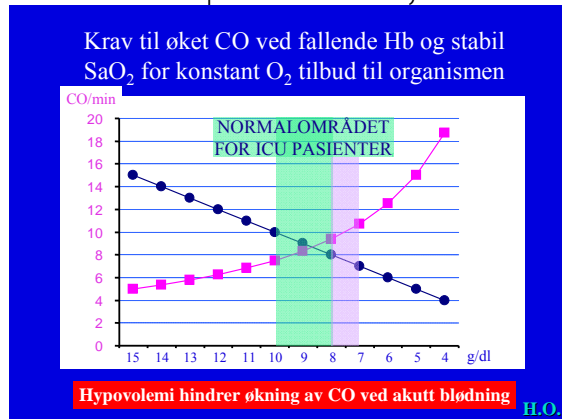


Ved lav Hb kan oksygen transportevnen opprettholdes på tilfredsstillende nivå ved å øke CO. Ved halvering av Hb vil en dobling av CO gi samme oksygentilbud som før. Pasienter med normal hjertefunksjon vil derfor, såfremt de ikke blir hypovolemiske, tåle f.eks. en halvering av normalverdien for Hb (fra 15 til 7.5 g/100 ml) uten problemer, og uten vesentlig øking av den prosentvise ekstraksjon av oksygen fra blodet.



Lav Hb senker også blodets viskositet, noe som minsker blodstrømsmotstanden og øker hjertets pumpeevne (se del 4).

Blodstrømmen i mikrosirkulasjonen bedres også. Dette er årsaken til at selv eldre mennesker over kortere perioder kan klare seg med en Hb helt ned til 3-4 g/100 ml uten påvisbar organsvikt eller -skade. Hb-verdier ned til 2 g/dl kan hos barn tolereres ved optimale sirkulasjonsforhold.



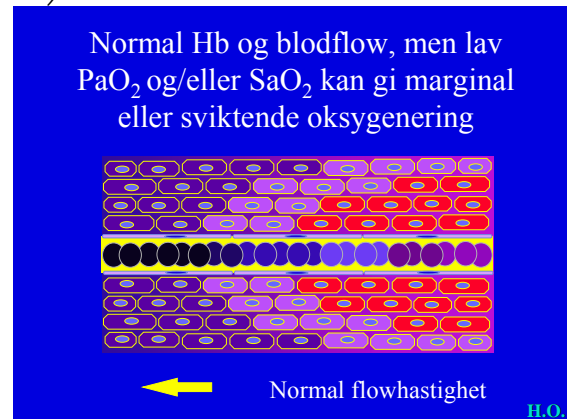
Pasienter som ikke kan øke CO pga. hjertesykdom eller alvorlig hypovolemi, tåler lav Hb mye dårligere enn hjertefriske, normovolemiske pasienter. Husk at gammelt bankblod initialt kan ha en mer ugunstig (venstreforskjøvet, tilsvarende pH ≈ 7.70) HbO₂ dissosiasjonskurve enn pasientens eget blod!

Effekten av å øke oksygentilførsel til personer med normal lungefunksjon vil ha begrenset verdi som kompensasjon for lav Hb. Er SaO₂ allerede normal (dvs. 97.5 %), vil en høy PaO₂ gi kun en moderat gevinst (kan øke SaO₂ med maksimum 2.5 % til 100 %, samt en liten økning av mengden oppløst oksygen – teoretisk en maksimal økning av blodets oksygeninnhold på 10 %).

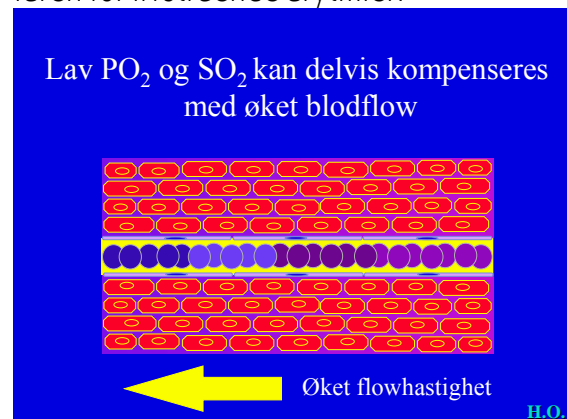
Oksygen skal likevel alltid gis i slike situasjoner, da **optimalisering av oksygentransporten i en akutfase skal tilstrebes hos alle ustabile pasienter.** Ved nedsatt lungefunksjon og senket SaO₂, eventuelt ved ekstrem acidose, vil imidlertid den prosentvise bedringen ved å øke O₂ i inspirasjonsluften, eller av å bedre lungenes gassutveksling (del 6-8), kunne øke kraftig.

Nedsatt SaO₂ er vanskeligere å kompensere

Hemoglobinet O₂-metning avhenger av:
Oksygenets gasstrykk i blodet (PO₂)
Hemoglobinmolekylets kjemiske status
Oksyhemoglobinetts dissosiasjonskurve
Blodets innhold av toksiske agens (f. eks. CO)



Lav metning må i akuttsituasjonen kompenseres ved økning av CO. Ved lav arteriell oksygenmetning har man i vitale organer liten reserve i form av mulighet for øket prosentvis ekstraksjon av oksygen fra blodet. Da myocard vanligvis ekstraherer 60-70 % av oksygenet, kan vesentlig nedsatt metning lett føre til generell hypoksi i myocard. Dette vil i sin tur nedsette hjertets arbeidsevne og øke faren for livstruende arytmier.



Heving av Hb ved transfusjoner vil også kunne være med på å gjenopprette et bedre oksygentilbud ved lav O₂-metning. Dette vil være gunstig ved lav Hb. Selv om øket produksjon av erythrocytter er en fysiologisk respons på kronisk lav SaO₂, vil transfusjoner til Hb over 10-12g/dl

sannsynligvis gi liten gevinst på grunn av øket viskositet i blodet med øket afterload for hjertet og nedsatt CO. Økt viskositet kan også nedsette perfusjonen i mikrosirkulasjonen. Hvor vidt forskyvninger i HbO₂ dissosiasjonskurven vil være gunstig i slike situasjoner, avhenger av den arterielle PO₂ (se tidligere).

Det er ikke bare lav PO₂, ugunstig leie av dissosiasjonskurven og karbon monoksid forgiftning som gir lav oksygenmetning av hemoglobinet. Forgiftning med sulfaforbindelser (sulfhemoglobin) og nitrogenforbindelser (methemoglobin) kan også nedsette eller oppheve hemoglobinmolekylenes evne til å ta opp og avgi oksygen på normal måte (se også del 1).

Nedsatt hjerte minuttvolum er vanskeligst å kompensere

Hjerte-minuttvolumet avhenger av:

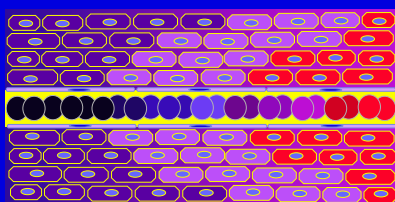
Hjertefrekvens

Hjertets inotrope status

Hjertets mekaniske tilstand

Preload og kretsløpsmotstand

Normal Hb og PO₂, men lav blodflow kan gi marginal eller sviktende oksygenering



← Langsom flowhastighet

H.O.

Primær nedsettelse av hjerte minuttvolumet på grunn av svikt i selve hjertets funksjonsevne (preeksisterende eller akutt myocardskade, skade av hjerteklaffer eller skillevegg, hjerttamponade, hjertekontusjon, septisk kardiodepresjon, hjertesvikt pga. høy karmotstand mm.) kan kun i liten grad kompenseres ved å øke Hb (transfusjon), hvis denne allerede er i størrelsesorden 10-12gm/100dL. Øket pumpemotstand

pga. øket viskositet i blodet kan derimot forverre hjertesvikten. Ved normal lungefunksjon er det, som ved Hb-fall, kun en moderat gevinst ved å øke oksygenmetningen. Men optimalisering av blodets oksygeninnhold er en av få ting man kan gjøre, i tillegg til behandling av selve grunnsykdommen.

PaO₂s rolle ved oksygeneringsvikt

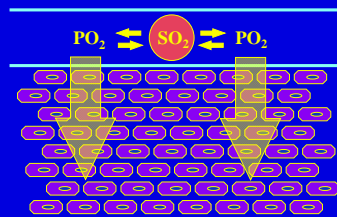
Oksygentrykket i arterieblod avhenger av:
Aktuelt barometertrykk

O₂-fraksjonen i inspirasjonsluften

Lungenes gassutvekslingsfunksjon

Adekvat ventilasjon (øket CO₂ gir fall i O₂)

SaO₂ er viktigst for O₂ transport til
vevene - PO₂ er viktigst i vevene



H.O.

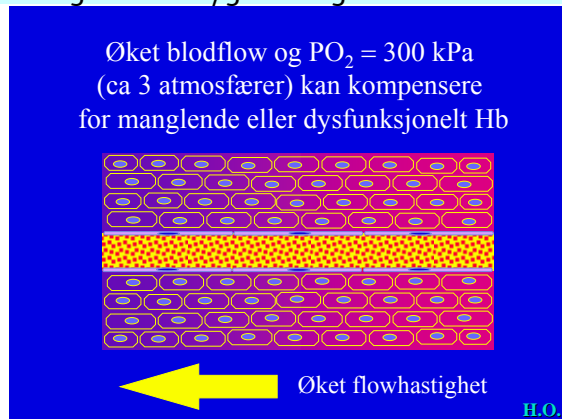
I tillegg vil septumdefekter eller misdannelser i hjerte/kar systemet i situasjoner hvor det oppstår en høyre - venstre shunt, kunne gi nedsatt arterielt oksygentrykk selv om lungene fungerer normalt.

Da det fysikalsk oppløste oksygenet vanligvis representerer bare en liten del av blodets oksygeninnhold er det derfor oftest ikke PaO₂ i seg selv, men den SaO₂ den gir, som er mest interessant for vevenes oksygenering (se også del 6).

Ved "normal" dissosiasjonskurve vil en relativt markert nedsettelse av PaO₂ i forhold til normalverdien, f. eks fra 13.3 kPa til 8 kPa, gi et fall i SaO₂ på bare 6.5 % (fra 97.5 % til 91 %). Moderat nedsatt lungefunksjon får derfor meget små konsekvenser for organismens oksygentransportevne. Når man kommer ned på den "bratte" delen av oksyhemoglobins dissosiasjonskurve får PO₂-fall langt større

konsekvenser for metningen. Faller PaO_2 fra 8 kPa til 5 kPa, minsker SaO_2 med ca. 20 % (fra 91 % til 71 %).

PaO_2 er den beste parameter når det gjelder å vurdere lungenes funksjon som gassutvekslingsorgan. SaO_2 er vanligvis viktigst for oksygeneringen av vevene.



Ved svært høye oksygentrykk (f.eks. innånding av 100 % O_2 ved 3 atmosfærer, dvs. 304 kPa, i trykktank hos lungefriske) vil PaO_2 kunne bli nesten 300 kPa. Mengden fysisk oppløst oksygen blir da $\approx 0.0225 \cdot 300 = 6.75$ ml/100 ml blod, som ved normalt CO er nok til å kompensere for bortfall av funksjonelt Hb. PaO_2 får økende prosentvis betydning ved grav anemi (blødning hos Jehovas vitner som motsetter seg transfusjon) eller når pasientens Hb ikke binder oksygen (CO-forgiftning). Slike oksygentrykk i blodet gir imidlertid toksiske effekter (se del 2), og kan derfor ikke brukes som langtidsbehandling.

Enkel estimering av oksygeneringsstatus:

Da det fysisk oppløste oksygen utgjør bare en meget liten del av oksygenmengden i blodet, kan man i hos personer med normalt fungerende Hb i klinisk sammenheng utføre enkle kalkulasjoner av pasientens oksygeneringsstatus uten å ta hensyn til PO_2 . For å beregne det aktuelle oksygeninnhold i % av normalverdier, kan man sette den aktuelle pasients Hb og SaO_2 som en fraksjon av normalverdiene og beregne produktet:

$\text{Pas Hb} / (15 \text{ gm}) \cdot \text{Pas SaO}_2 / (97.5 \%)$
Hvis $\text{Pas Hb} = 10$ og $\text{Pas SaO}_2 = 88 \%$, blir blodets oksygeninnhold i prosent av normalverdien (20 ml/100 ml blod):

$$10/15 \cdot 88/97.5 = 0.67 \cdot \text{ca. } 0.9 = \text{ca. } 0.6$$

eller ca 60 % av normalverdien.

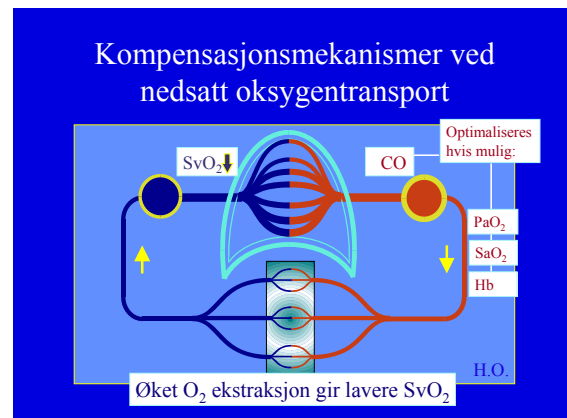
Kjenner man hjertets minuttvolum, kan også dette settes som en fraksjon av normalverdien (5-6 L/min) for beregning av organismens oksygentilbud i prosent av normalverdien, dvs. at produktet ovenfor multipliseres med faktoren $\text{Pas CO} / \text{Normal CO}$.

Forutsatt at pasientens kroppsstørrelse tilsier en normal C.O. på ca 5 L/min, og den aktuelle måles til 4 L/min, blir produktet

$$10/15 \cdot 88/97.5 \cdot 4/5 = 0.48$$

dvs. at oksygentilbudet til organismen er ca 50 % av det en frisk normalperson vil ha.

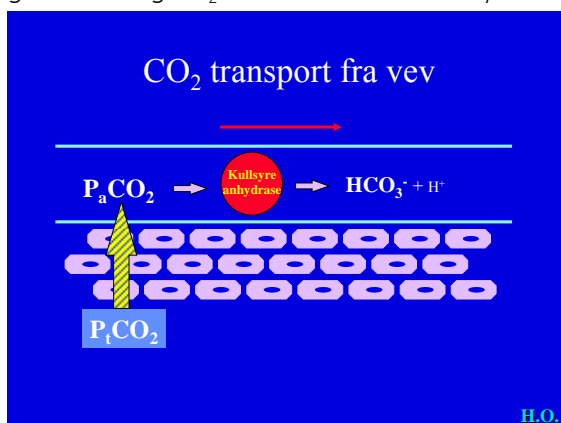
- Nedsatt oksygen transportevne på grunn av lav Hb er lettest å kompensere (ved økning av hjertets minuttvolum) for organismen.
- Primært fall i SaO_2 må kompenseres med øket hjerte minuttvolum, men ved lav oksygenmetning er det vanskelig å unngå vevshypoksi.
- Primært fall i hjerte minuttvolum må først og fremst kompenseres ved øket prosentvis ekstraksjon av oksygen fra blodet.



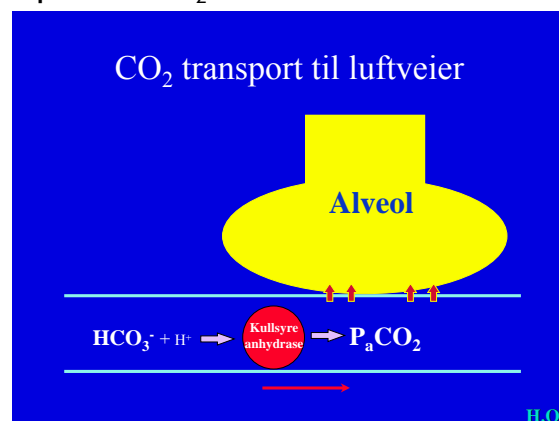
Produksjon og transport av CO₂

Alle celler som forbruker O₂ produserer samtidig CO₂. Normalpersonen som i hvile forbruker ca. 250 ml oksygen pr. minutt, produserer samtidig ca. 200 ml CO₂. På samme måte som for oksygenforbruket, stiger også CO₂-produksjonen ved anstrengelser eller øket kroppstemperatur.

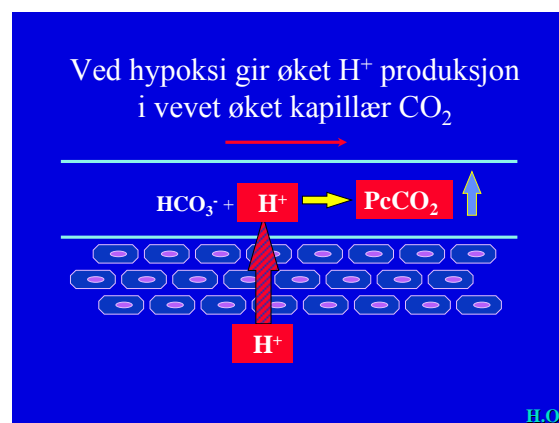
CO₂ diffunderer lett (20 ganger raskere enn oksygen) fra cellene gjennom interstitiell væske og inn i blodets plasmafase. I erythrocyttene konverteres mesteparten av gassen til H⁺ og HCO₃⁻ ioner, en reaksjon som katalyseres av enzymet karbonsyre anhydrase. Nesten alle H⁺ ionene bindes av proteinene i blodet (se del 1), slik at effekten på pH (og BE) i veneblodet blir minimale. Mesteparten av CO₂ transporten fra vev til lunger skjer på denne måten, mens mindre mengder transporteres som CO₂ i gassform og CO₂ bundet til Hb-molekylet.



I lungene reverseres prosessen. Når CO₂ i gassform diffunderer fra blodet over i alveolene og CO₂-nivået synker, vil stadig mer bikarbonat konverteres til CO₂ som igjen diffunderer til alveolene. Også her spiller karbonsyre anhydrase en viktig rolle.

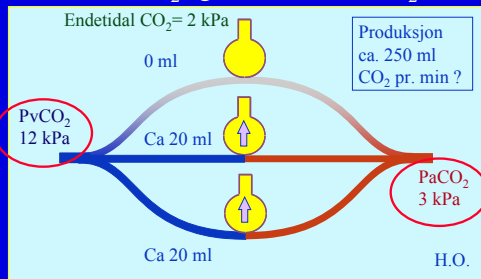


En forutsetning for at CO₂ skal diffundere fra blod til alveoler er at PCO₂ i veneblod hele tiden er høyere enn i alveolene. Ved alveolær hypoventilasjon stiger P_ACO₂, dermed vil også PaCO₂ stige (se også del 1: Acidose og del 6: Alveolært dødrom). Når konsentrasjonen av CO₂ i alveolluften stiger, vil man ved et uendret alveolært ventilasjonsvolum øke den totale CO₂ utskillelsen fra lungene. Det inntreffer etter hvert en ny balanse mellom blod og alveolluft.



Ved alvorlig sirkulasjonssvikt (sjokk, resuscitering ved hjertestans) kan økningen av H⁺ produksjon i vevene (lactacidose) gjøre at CO₂ mengden i mikrosirkulasjonen øker kraftig, da de nydannede H⁺ -ioner raskt binder seg til blodets HCO₃⁻ -ioner og omdannes til CO₂. Fordi blodstrømmen gjennom vevene er langsom, vil det venøse blodet som drenerer organene få en svært høy pCO₂.

Sjokk gir lav blodflow gjennom lungene:
Lite CO_2 ut via alveolene til tross for høy
venøs PCO_2 og lav arteriell PCO_2 .



Selv om pasienten blir adekvat ventilert og lungene fungerer normalt er blodmengden som strømmer gjennom lungene i slike situasjoner sterkt nedsatt. Til tross for at veneblodet inneholder mye

CO_2 , vil derfor den totale mengden CO_2 som avgis til alveolene være liten. Hvis den alveolære ventilasjonen er normal eller høy, vil den endtidale CO_2 konsentrasjonen være lav. Derfor kan slike pasienter ha en mye høyere PCO_2 i blandet veneblod enn i arterieblod. Mens prøver fra blandet veneblod viser en kombinert metabolsk og respiratorisk acidose, kan prøver fra arterieblod ha en så lav PCO_2 at til tross for en metabolsk acidose blir nettoresultatet en arteriell respiratorisk alkalose. Hos slike pasienter kan forskjellen i PCO_2 mellom arterie- og sentralvenøst blod gi en indikasjon på graden av sirkulasjonssvikt.

DEL 4: SIRKULASJON OG SIRKULASJONSSVIKT I SYSTEMKRETSLØPET

Blodtrykk og hjertefunksjon

Det arterielle blodtrykket i systemkretsløpet er under normale forhold en funksjon av hjertets slagvolum, karsengens elastisitet og den totale motstand i karsengen (dvs. kardiameter og blodets viskositet, se del 1). Da hjertefrekvensen påvirker hvor mye det diastoliske trykket synker innen neste systole, vil også frekvensendringer få betydning for trykkene.

Systolisk blodtrykk vil stige ved økende slagvolum, lav elastisitet eller økende motstand i karsengen, og synke ved lave slagvolum, høy elastisitet eller lav karmotstand. På den annen side kan det systoliske trykket være uendret hvis slagvolumet øker og karmotstanden faller, eller omvendt.

Pulstrykket er forskjellen mellom systolisk og diastolisk trykk. Det gjennomsnittlige arteriestrykk eller middel arteriestrykk kalles ofte MAP (Mean Arterial Pressure). MAP kan kalkuleres som diastolisk trykk + $1/3 \times$ pulstrykket, moderne elektroniske blodtrykksmålere beregner MAP automatisk. Verdien av MAP inngår i beregningen av hemodynamiske parametere (se senere) og brukes ofte til å

angi akseptable blodtrykksvariasjoner innen anestesi og intensivmedisin.

Blodtrykksmåling er i seg selv forbundet med en del unøyaktigheter. Målt med mansjett og stetoskop er man avhengig av at mansjettens størrelse er tilpasset overarmens dimensjon. Hos svært fete eller ødematøse personer øker risiko for feilmåling. Pasienter med arterielle stenoser kan også ha forskjellig blodtrykk ved måling på begge armer.

Også blodtrykk målt ved hjelp av intraarterielle kanyler og transdusere har feilkilder. De mer perifere arterier har større pulstrykk (høyere systole og lavere diastole) og smalere trykkbølge enn de man finner ved målinger sentralt i aorta. Hos pasienter som får infusjoner av høye konsentrasjoner av vasoaktive stoffer (adrenalin, noradrenalin, dopamin) som ledd i behandling av sirkulasjonssvikt kan medikamentelt fremkalt kontraksjon av perifere arterier føre til at trykk som måles i f. eks. arteria radialis blir betydelig lavere enn de som måles mer sentralt (arteria femoralis, arteria axillaris). Teknisk svikt i utstyret for arteriestrykksmåling kan også forekomme.

Hjertet som pumpe

Hjertets minuttvolum representerer normalt den totale blodstrømmen til organismen, og kan ses som en "forsyningsenhet" for mikrosirkulasjonen. Minuttvolumet er et produkt av hjertefrekvens og slagvolum, og hvis skilleveggene (septum) i hjertet er intakte må høyre og venstre hjertehalvdels minuttvolum være like stort.

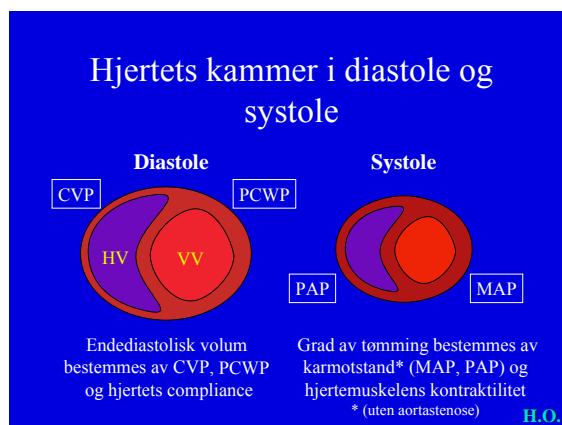
Øking av hjertefrekvens utover 110-120/min for å øke minuttvolumet har

begrenset verdi fordi diastolen samtidig blir kortere og det endediastoliske fyllingsvolum mindre (se nedenfor). Hjertemuskelens perfusjon, spesielt den delen som ligger nær endokard, foregår stort sett i diastolen. Tachycardi med kort diastole øker derfor risiko for ischemi i hjertemuskulaturen, spesielt hos personer med stenotiske koronarkar.

Slagvolumet avhenger av flere forhold. Hvis hjertets mekaniske struktur (klaffer,

skillevegger, kamrenes geometri) er normale er de viktige faktorer

- hjertets *diastoliske fyllingsvolum* (hos de fleste er dette proporsjonalt med hjertets *preload*)
- hjertemuskulaturens *kontraksjonsevne* (kontraktilitet, inotrop status)
- *motstanden* hjertet må overvinne for å tømme blodet ut i aorta (kontraksjonsbelastningen på hjertet er proporsjonal med hjertets *afterload*).



Oftest er elastisiteten og motstanden i karsengen (målt som arterie-trykk for venstre og som pulmonalarterie-trykk for høyre ventrikel) den viktigste faktor for hjertets *afterload*. Ved vesentlig utløps-hinder (som ved f. eks. stenose i aortaklaffen eller subvalvulær stenose i venstre ventrikel) er imidlertid arterie-trykket et lite representativt mål for hjertets *afterload*.

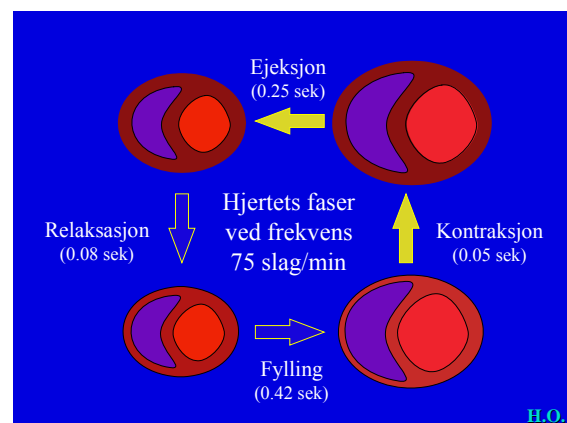
Grovt sett kan hjertets pumpesyklus deles i 4 faser:

Diastolisk fylling, hvor hjertets kammer dilateres av trykket i atriene. Kontraksjonen av atriene gir en kortvarig økning av fyllingstrykket like før start av systole.

Isovolumetrisk kontraksjon er første del av systolen. I denne fasen lukker mitral- og tricuspidalklaffene seg, men kamrenes volum forandrer seg ikke før kammertrykket blir høyere enn trykket i aorta eller pulmonalarterien.

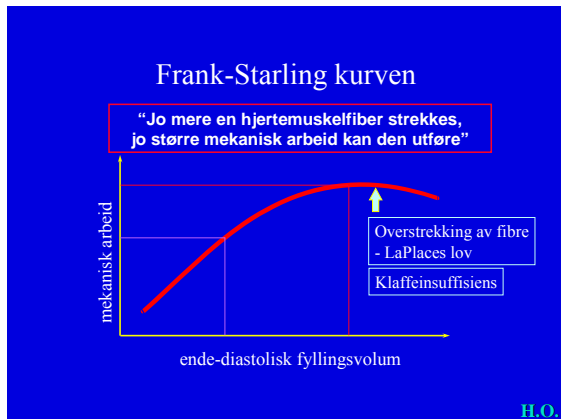
Tømmings- eller ejsjonsfasen er systolens andre fase. Denne pågår så lenge kammertrykkene er høyere enn i aorta/ pulmonalarterien.

Isovolumetrisk relaksasjon, hvor hjertemuskelens slapper av. Når trykket i ventriklene blir lavere enn trykket i aorta/ pulmonalarterien lukker aorta- og pulmonalklaffen seg og trykket synker raskt inntil mitral- og tricuspidalklaffene åpner seg og diastolisk fylling starter på ny.



Diastolisk fyllingsvolum og trykk

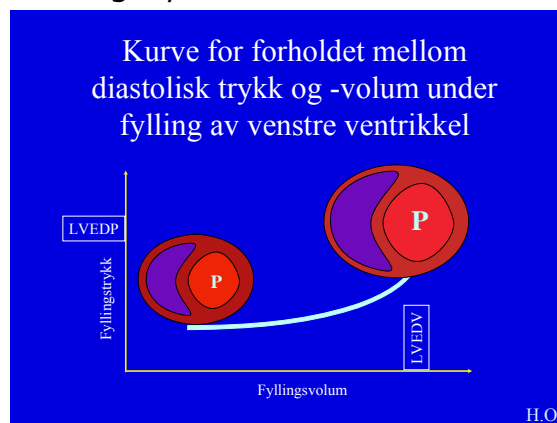
Når hjertets endediastoliske fyllingsvolum øker, dvs. når hjertemusklifibrene strekkes mer, blir også hjertets arbeidsevne større.



Denne sammenhengen kalles Frank-Starling mekanismen, og kurven som beskriver forholdet mellom arbeidsevne og fyllingsvolum kalles Frank-Starling kurven. Ved *overfylling* av hjertet kan pumpeevnen igjen synke. Veggene i hjertets kamre blir tynnere jo mer hjertet dilateres, dette gjør at kontraksjonskraften nedsettes (LaPlace's lov). Overstreking av klaffeapparatet i et dilatert hjerte kan forårsake funksjonell klaffeinsuffisiens, som ytterligere nedsetter hjertets pumpeevne.

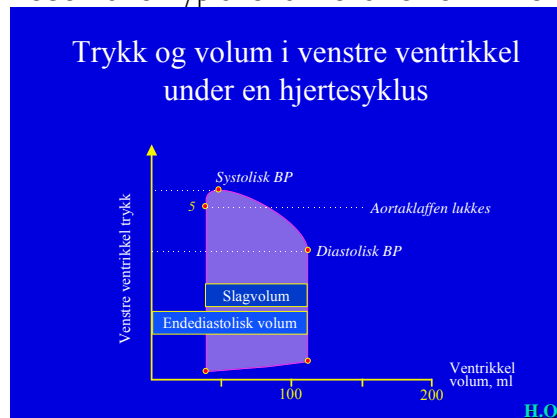
Forløpet av Frank-Starling kurven vil endres vesentlig hvis fyllingsvolumet blir større enn normalt som følge av f. eks. aneurysme (utposing) av ventrikkelveggen, noe som først og fremst oppstår som en følge av hjerteinfarkt. Det kan også endres i forbindelse med sepsis, myocarditt mm (se senere).

Fyllingsvolumet kan beregnes relativt nøyaktig ved hjelp av røntgen- eller isotop undersøkelser. Det kan også estimeres ved ekkokardiografisk undersøkelse. Selv om denne er litt mindre nøyaktig, har den fordelen av å kunne utføres bedside på intensiv- og overvåkingsavdelinger samt på operasjonsstuer.



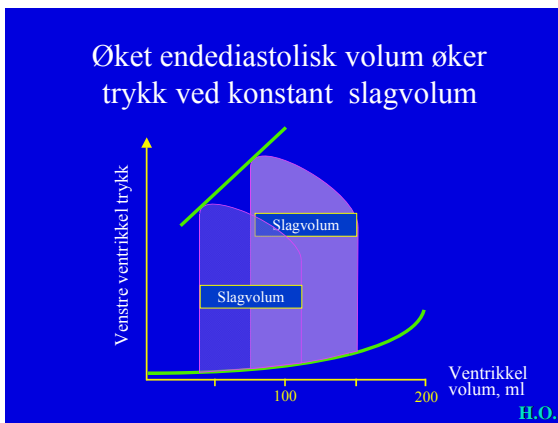
For normalt fungerende hjerter kan forholdet mellom ventriklens fyllingsvolum og det fyllingstrykk som gir dette volumet beskrives med en standard kurve. Derfor kan **ventriklens fyllingstrykk** (endediastolisk trykk,), som normalt **tilsvarer sentralt venetrykk (CVP) for høyre ventrikkel** og **innkilt lungearterietrykk** (ofte kalt PCWP eller "wedge-trykk") **for venstre ventrikkel**, brukes til å estimere endediastolisk volum i hjerter med normal funksjonsevne. Venstre ventrikkels endediastoliske trykk og -volum forkortes ofte til henholdsvis LVEDP og LVEDV (Left Ventricular End-Diastolic Pressure eller Volume).

Forholdet mellom hjertekamrenes trykk og volum under en fyllings- og tømmingssyklus fremstilles ofte i et skematisk diagram. Trykkene i figuren nedenfor er typiske for venstre ventrikkel.

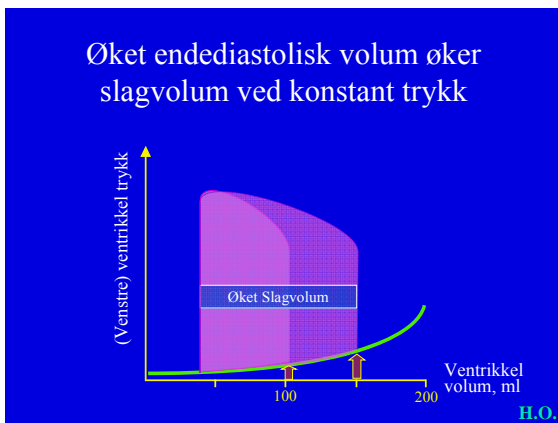


Ved øket diastolisk fyllingsvolum kan hjertet pumpe samme slagvolum mot et

høyere trykk, dvs. ved høyere karmotstand.



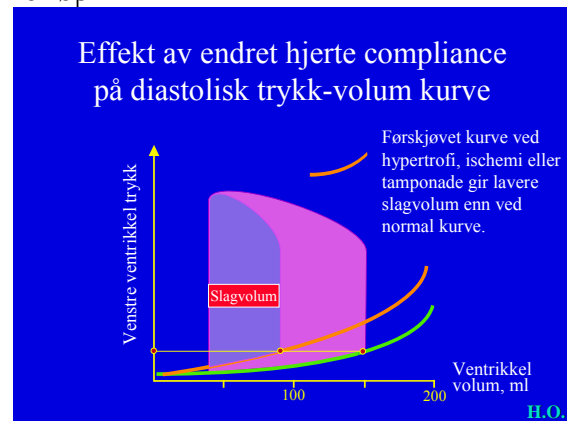
Hvis trykket derimot holdes konstant (f. eks. med medikamentell vasodilatasjon) vil slagvolumet øke.



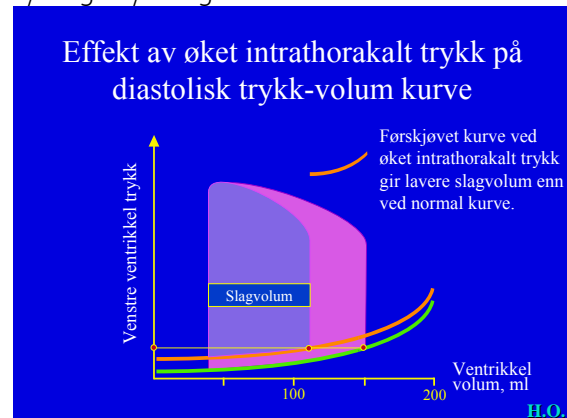
Generelt sett vil et hjerte som pumper mot et konstant trykk forandre sitt slagvolum i takt med endringer av det endediastolisk fyllingsvolum.

En rekke tilstander kan endre forholdet mellom hjertekamrenes fyllingsvolum og -trykk, og dermed leiet og form av kurven som beskriver sammenhengen mellom dem. Hjertets diastoliske dilatasjon skjer ikke som en rent passiv prosess, men er avhengig av energi. Ventriklens evne til å dilatere seg i forhold til fyllingstrykket betegnes ofte som ventriklens *compliance*, eller som hjertets *lusitrop*e status. Sykdomstilstander som sepsis, hjertehypertrofi, akutt og kronisk myocardi ischemi kan endre hjertets compliance og dermed trykk-volum kurven. Sykelige endringer i forholdet mellom trykket på innsiden og på utsiden av hjertet, som ved hjertetamponade eller overtrykkspneumo-

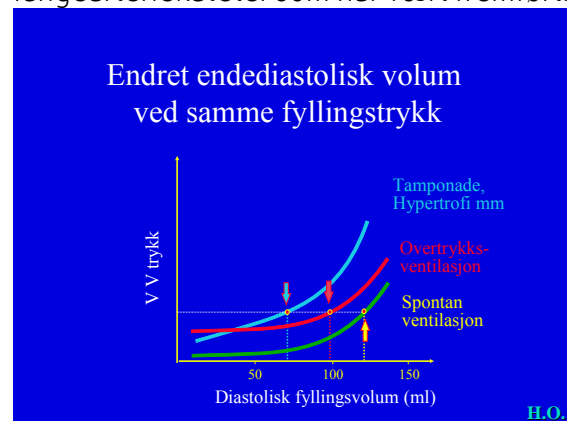
thorax, vil også endre trykk-volum kurvens forløp.



I tillegg vil behandlingsmessige intervensjoner som øker det intrathorakale trykk (CPAP og respiratorbehandling, se nedenfor) endre forholdet mellom fyllingstrykk og -volum.



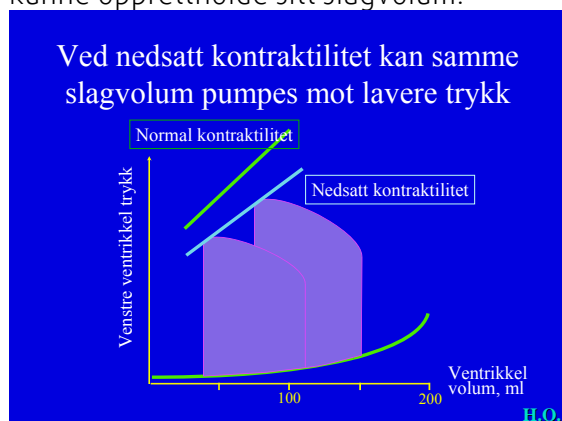
Under visse forhold er fyllingstrykk derfor en upresis, eller i verste fall villedende, indikator for fyllingsvolum. Manglende forståelse av disse forhold kan føre til feilbehandling, og ligger antakelig til grunn for mye av den kritikk mot bruk av lungearteriekateter som har vært fremført.



Kontraksjonsevne og afterload

Endret kontraksjonsevne i hjertemuskulaturen forandrer hjertets evne til å generere systolisk trykk ved konstant karmotstand og endediastolisk volum. Dette betyr også at et hjerte med øket kontraksjonsevne kan pumpe et gitt slagvolum mot en høyere karmotstand enn et hjerte med nedsatt kontraksjonsevne. Hvis arteriestrykket holdes konstant ved hjelp av vasodilaterende medikamenter, vil slagvolumet med utgangspunkt i samme endediastoliske fyllingsvolum bli større ved øket kontraksjonsevne og synke ved nedsatt kontraksjonsevne.

Senker man utløpsmotstanden (karmotstanden og dermed arteriestrykket hos de fleste pasienter) ved hjelp av vasodilaterende medikamenter reduseres også hjertets afterload. Hjertet bruker da mindre energi for å pumpe blodet ut i aorta, og et hjerte med nedsatt kontraksjonsevne vil da kunne opprettholde sitt slagvolum.



Ved å øke kontraksjonsevnen ved hjelp av medikamenter med positiv inotrop effekt, men samtidig holde arteriestrykket konstant eller redusere det, kan slagvolumet økes utover det normale

Hjertets kontraksjonsevne kan måles på flere måter. Hjertets minuttvolum (som målt med lungearteriekateter) i relasjon til hjertefrekvens og arteriestrykk gir et grovt estimat. Den kan ofte vurderes relativt nøyaktig av erfarne undersøkere ved Ekko-Doppler teknikk. Hos pasienter som har hatt ett eller flere infarkter kan kontraktiliteten i gjenværende muskulatur være god, men hjertets pumpeevne være nedsatt på grunn av at bindevev har erstattet muskelvev i deler av hjertet.

For å kunne sammenligne hemodynamiske data fra store og små individer bruker man i mange sammenhenger *indeksert hjerte minuttvolum* (Cardiac Index, CI). Dette er CO delt på kroppsoverflaten, CI angis som L/min/m². En person som veier 80 kg og er 1,80 m høy har en kroppsoverflate på ca. 2.0 m². CI hos en normal stor voksen mann er derfor ca. halvparten av CO.

Et rimelig mål for hjertets funksjonsevne er også forholdet mellom slagvolumet og endediastolisk volum, *ejeksjonsfraksjonen*. Denne er normalt ca. 60 % men kan være opp til 70-80 % hos unge, veltrente personer. Hos pasienter med dilatert hjerte eller med aneurysmatiske utvidelser av hjertet kan ejeksjonsfraksjonen være lav til tross for at slagvolumet i seg selv er tilfredsstillende. I forbindelse med visse akutte sykdomstilstander (sepsis, myocard stunning) kan ejeksjonsfraksjonen endre seg betydelig fra dag til dag

Diagnose av sirkulasjonssvikt

Den klassiske kliniske diagnose av akutt, alvorlig sirkulasjonssvikt (sjokk eller presjokk) bygger på kombinasjonen av lavt blodtrykk, rask puls og kjølig hud, spesielt på fingre og tær. Hos pasienter med innlagt urinkateter ses også lav diurese. Ved uttalt sirkulasjonssvikt blir også hjernens blodforsyning vesentlig nedsatt, pasienten blir da i tillegg trett, mentalt omtåket eller i verste fall bevisstløs. Blodgassprøver kan vise øket metabolsk acidose (lactacidose).

Disse symptomer og tegn er imidlertid de samme enten sirkulasjonssvikten primært skyldes *nedsatt endediastolisk fylling* (*hypovolemi* ved blødning eller væsketap, alvorlig dehydrering, akutt *vasodilatasjon*, *ytre påvirkning* som hindrer hjertets normale funksjon (f. eks. overtrykkspneumothorax, hjertetamponade) eller *forandringer i selve hjertets funksjon* (ischemisk, toksisk eller infeksøs myocardsykdom, klaffefeil o.l.), eller). Da behandlingen av disse årsakene til sirkulasjonssvikt er forskjellig, kreves korrekt diagnose for korrekt behandling.

I noen situasjoner er dette relativt enkelt. Hos yngre personer uten kjent hjertesvikt og med klinisk blødning eller dehydrering er hypovolemi den mest sannsynlige diagnosen. Klinisk bedring etter rask væsketilførsel vil bekrefte dette. Sirkulasjonssvikt i forbindelse med et stort hjerteinfarkt skyldes oftest en primær hjertesvikt. Diagnosen stilles enda lettere hvis svikten skyldes venstre ventrikkel dysfunksjon og ledsages av dyspnoe

(interstitielt ødem, begynnende alveolært ødem) eller fullt utviklet lungeødem. Halsvenestuvning kan være en indikator for hjertesvikt, men er ikke lett synlig hos alle og kan dessuten feiltolkes.

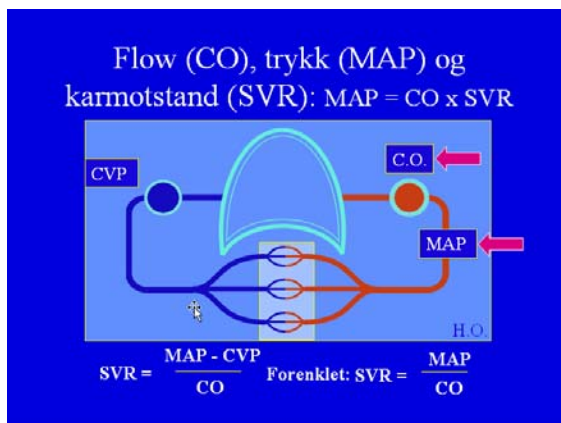
I andre situasjoner er sammenhengen vanskeligere. Eldre hjertepasienter kan få skjulte gastrointestinale blødninger, tidligere friske unge personer kan få perikarditter, myocarditter eller hjertetamponade etter skader.

Sirkulasjonssvikt som følge av akutt vasodilatasjon er langt sjeldnere enn de to andre hovedårsakene til lavt blodtrykk, men forekommer også hos en liten gruppe pasienter. Personer med lavt blodtrykk på grunn av vasodilatasjon, men som er adekvat oppvæsket og har et høyt hjerte minuttvolum pga. lav karmotstand, er ikke i nødvendigvis i sirkulasjonssvikt (se senere). Hvis diagnosen ikke er opplagt, må man skaffe ytterligere informasjon om pasientens hemodynamiske status. Måling av CVP kan gi verdifull informasjon, men kan også lett feiltolkes og bør suppleres med måling av SO_2 i blodprøver fra v. cava superior for å gi et mer fullstendig bilde av sirkulasjonen (se senere). I vanskelige situasjoner vil kombinasjonen av Ekko-Doppler-undersøkelse av hjertet samt hjerte minuttvolum målinger (ved hjelp av lungearteriekateter, pulskonturanalyse eller doppleranalyse av aortablodstrøm) supplert med måling av sentralvenøs og/eller blandet venøs oksygenmetning gi den oversikt som er nødvendig for å gi optimal behandling.

Klassifisering av sirkulasjonssvikt etter årsak

Sammenhengen mellom blodstrøm gjennom et organ (Q), perfusjonstrykket (P), og motstanden mot blodstrømmen (R) er

$$Q = P/R, \text{ eller } P = Q \cdot R \text{ (se også del 2)}$$



Hvis denne formelen tilpasses sirkulasjonen i systemkretsløpet generelt, er blodstrømmen, Q , identisk med **hjertets minuttvolum (CO)**. Det gjennomsnittlige perfusjonstrykket P i systemkretsløpet er middelblodtrykket minus sentralt venetrykk (**CVP, Central Venous Pressure**). R bestemmes av systemkretsløpets totale **karmotstand** (gjennomsnittet av karmotstanden i de forskjellige organ-systemer) samt av blodets **viskositet**. Sammenhengen mellom de overnevnte faktorer kan da skrives som

MAP - CVP = Hjertets minuttvolum • Kretsløpets motstand

Ved lavt MAP og høyt CVP er det viktig å ha med begge trykk i beregningen av karmotstand. Ved normalt middel arterie-trykk (90-100 mm hos voksne) og sentralt venetrykk (2-6 mm) utgjør venetrykket en så liten faktor at man uten vesentlig feil kan sette perfusjonstrykket for hele organismen, P , likt **MAP**. Formelen kan da forenklet skrives slik:

$$MAP = CO \cdot R$$

Da oksygenering av kroppens organer avhenger av blodstrøm og ikke av trykk, er hjertets minuttvolum mer interessant enn blodtrykket når det gjelder oksygen-forsyning til hele organismen. Trykk er imidlertid lett å måle, og gir i de fleste kliniske situasjoner (sammen med andre kliniske tegn, se ovenfor) en *indirekte* pekepinn om hjertets pumpeevne. Trykket er også viktig hvis enkelte vevsområder

har sviktende blodstrøm på grunn av spesielt høy karmotstand (se også del 2).

I tråd med formelen ovenfor, kan **årsakene til lavt blodtrykk** grovt deles i to hovedtyper

- i) *nedsatt hjerte minuttvolum* (hypovolemi, primær hjertesvikt ol)
- ii) *lav karmotstand* (patologisk vasodilatasjon),

Kombinasjon av begge deler forekommer også.

Ved **nedsatt hjerte minuttvolum**, dvs. svikt av hjertets pumpefunksjon, vil karkontraksjonen redusere hudens blodgjennomstrømming vesentlig, slik at denne kjennes kald og ofte klam ("kaldt sjokk"). Dette vil være spesielt tydelig i kroppens periferi (kalde fingre og tær).

Årsaker til sviktende pumpefunksjon av hjertet kan prinsipielt deles i fem hovedtyper:

- **redusert diastolisk fylling** (preloadsvikt) av normalt fungerende hjerte ved *i*) hypovolemi forårsaket av blødning, dehydrering eller dilatasjon av venesystemet, *ii*) hindret diastolisk fylling som følge av overtrykksventilasjon, overtrykkspneumothorax, hematothorax eller hjertetamponade /perikarditt.

Noen pasienter har også akutt eller kronisk diastolisk dysfunksjon, f.eks. pga. hypertrofi. Ved rask hjerteraksjon med frekvens over 140-150, spesielt forbundet med atrieflimmer, vil også den diastoliske fyllingen bli dårlig.

- **øket karmotstand med øket afterload** (systemisk eller pulmonal hypertensjon, stenose i aorta- eller pulmonalklaff, subvalvulær aortastenose) hvor belastningen på hjertemuskulaturen fremkaller hjertesvikt

- **ekstrem bradykardi** (totalt A-V blokk, voldsom påvirkning av n. vagus, overdose av β -blokker)
- **mekaniske forandringer** som reduserer hjertets effektivitet som pumpe (klaffefeil og klaffeskader, septumdefekter, aneurysmer i ventrikkelveggen)
- **nedsatt kontraksjonsevne** av hjertemuskulaturen (ischemiske tilstander, myocarditt, kardiomyopati, effekter av bakterie- og andre toksiner, medikamenteffekter) som kan lede til systolisk og/eller diastolisk dysfunksjon

Ved **lav karmotstand** og samtidig tilfredsstillende hjertefunksjon er hudgjennomblødningen god, huden kjennes varm og tørr ("varmt sjokk") til tross for lavt blodtrykk. Lav karmotstand kan skyldes

- **bortfall av det sympatiske nervesystems normale aktivitet** i større karområder som følge av høye ryggmargsskader ("spinalt sjokk"), sentrale nerveblokader (høy spinal- eller epidural blokade) eller alvorlig hjerneskade. Dyp søvn fremkalt av sedativa og anestesimidler gir også en kraftig reduksjon av sympatikusaktiviteten.
- generelt øket vasodilatasjon som følge av høye konsentrasjoner **vasodilaterende substanser i blodbanen eller lokalt i karveggen** (sepsis fremkalt av gram negative bakterier, alvorlig leversvikt, anafylaktiske reaksjoner, posttraumatiske og post-

operative inflammatoriske tilstander, tilførsel av høye doser vasodilaterende medikamenter)

Akutt vasodilatasjon øker karsengens volum. Et normalt blodvolum vil da gi svært lavt venetrykk, og hjertets fyllingstrykk synker (lav preload). Hvis blodvolumet ikke økes ved rask væsketilførsel, eller den dilaterte karsengen kontraheres medikamentelt, synker hjertet pumpeevne på samme måte som ved alvorlig hypovolemi. Ubehandlet akutt vasodilatasjon kan derfor, i tillegg til lavt blodtrykk, gi sviktende hjertefunksjon på hypovolemisk grunnlag. Dette forårsaker dypt sjokk (se senere).



Grovt sett kan de aller fleste sirkulatoriske sviktproblemer klassifiseres i tre hovedgrupper:

- Redusert preload (ansett årsak)
- Svikt i hjertets pumpefunksjon
- Endringer i karmotstand (store eller lille kretsløp)

Hemodynamiske målinger: Diagnose og overvåking

Rasjonell behandling av sirkulasjonssvikt forutsetter identifisering av årsaken til svikten. Selv erfarne klinikere tar i blant feil når det gjelder årsaker til sirkulatoriske

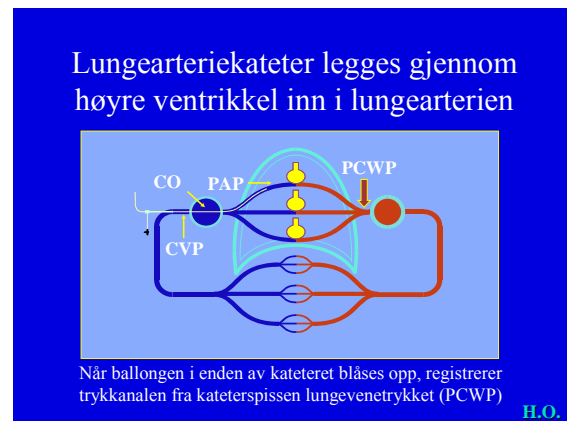
problemer. Når behandling rettet mot den antatte årsak til problemene ikke gir bedring, eller i enkelte tilfeller forverring, må man skaffe mer informasjon enn den

man kan få ved vanlig klinisk undersøkelse.

Akutt sirkulasjonssvikt kan ha mange årsaker. Valg av riktig behandlingsstrategi forutsetter at man tar stilling til om svikten skyldes

- i) hypovolemi
- ii) eksterne forandringer som hindrer hjertets normale fylling
- iii) forandringer i hjertemuskulatur, klaffer eller mekaniske egenskaper
- iv) patologisk vasodilatasjon

Til hjelp i slike situasjoner anvender man **hemodynamisk overvåking**, eventuelt supplert med **hemodynamiske målinger**. Vanligvis inngår registrering av EKG og pulsoksymetrisk måling av oksygenmetning, samt kontinuerlig registrering av blodig arteriestrykk og sentralt venetrykk på en overvåkingsskjerm, i standard hemodynamisk overvåking. Sentralt venetrykk (CVP) indikerer i de fleste situasjoner høyre ventrikkels diastoliske fyllingstrykk (men ikke nødvendigvis fyllingsvolum, se tidligere), hos de aller fleste hjertefriske pasienter er det også et grovt mål for fyllingstrykkene i venstre ventrikkel. Ved noen sykdomstilstander kan CVP være vesentlig forskjellig fra fyllingstrykkene i venstre ventrikkel. Spesielt hos pasienter med *høy lungekarmotstand* pga. kroniske (f.eks. KOLS) eller akutte (f.eks. ARDS) sykdommer, samt ved *akutt hjerteinfarkt* og/eller *septumdefekter*, kan CVP være lite representativt for venstre ventrikkels fyllingstrykk.

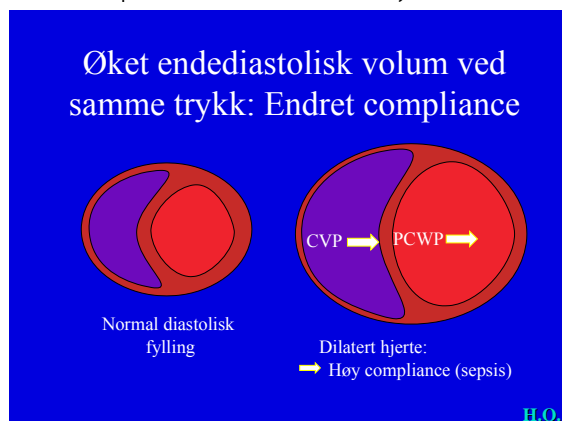


Ved behov for *avansert hemodynamisk overvåking* anvendes derfor ofte også et spesialkateter innlagt i lungearterien (også kalt Swan-Ganz kateter etter sine to oppfinnere). Dette gjør det i tillegg mulig å måle trykket i lungevenene, som er nesten det samme som fyllingstrykket i venstre forkammer (som igjen representerer venstre ventrikkels diastoliske fyllingstrykk). I tillegg måles blodtrykkene i lungearterie samt hjertets minuttvolum. Disse målingene, kombinert med måling av MAP, gjør det mulig å beregne motstanden i system- og lungekretsløpet (se del 1) samt hjertets arbeidsbelastning.

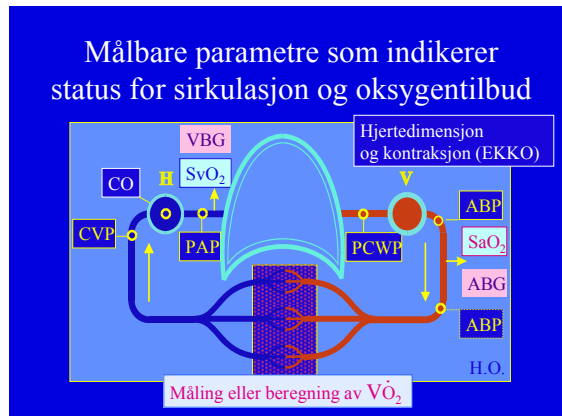
Man kan også ta blodprøver fra vena cava og fra lungearterien. Ved å bestemme oksygeninnholdet i arterieblod og sentralvenøst og/eller blandet venøst blod samtidig kan man overvåke organismens totale oksygentilbud og -forbruk, og få informasjon om hvor vidt tilbudet står i et rimelig forhold til behovet. Avanserte lungearteriekatetere gjør det mulig å måle både hjertets minuttvolum og den sentralvenøse oksygenmetning kontinuerlig, og gir dermed tidlig varsel om endringer i oksygeneringsbalansen eller om effekten av behandling.

Rasjonell bruk av lungearteriekatetre og tolkning av data krever både patofysiologisk innsikt og erfaring. Ikke minst er det viktig å kjenne til de *feilkilder* som kan oppstå når det gjelder målingene, og hvordan trykkurver kan arte seg under patologiske sirkulasjonsforhold. Hos

pasienter med øket intrathorakalt trykk, hjertetamponade eller venstre ventrikel hypertrofi kan forholdet mellom endediastolisk fyllingstrykk og -volum være vesentlig endret (se tidligere). Pasienter med betydelig mitralinsuffisiens kan ha innkilte lungearterietrykk (wedgetrykk, mean PCWP) som feiltolkes i retning av for høy middelverdi. Ved septisk eller andre former for diastolisk dysfunksjon kan man se massiv overdilatasjon av hjertet ved fyllingstrykk som er optimale for normale hjerter.



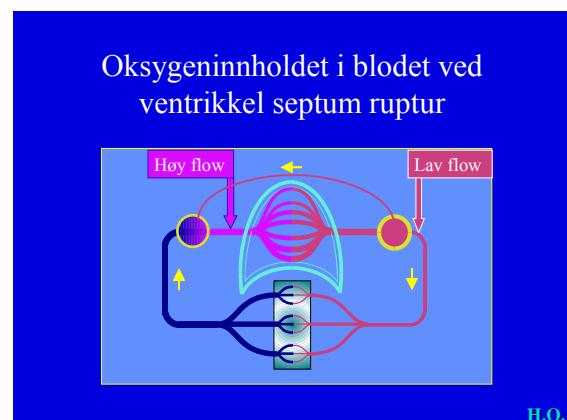
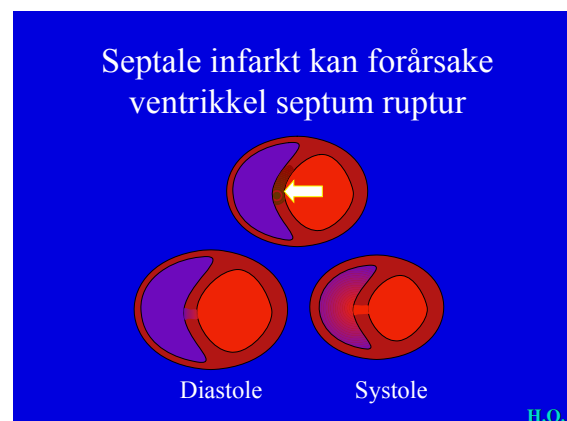
Brukt ukritisk kan måleresultatene i verste fall føre til feil behandlingsstrategi. Ved sykdomstilstander hvor forholdet mellom fyllingstrykk og -volum er vesentlig endret (se ovenfor) må målinger av fyllingstrykk suppleres med måling av fyllingsvolum (f. eks. ved hjelp Ekko-Doppler teknikk). Hos sirkulatorisk ustabile pasienter kan lungearteriekateter og Ekko-Doppler undersøkelse av hjertet supplere hverandre.



Det første gir mulighet for kontinuerlig måling av sirkulatoriske parametre, den

andre gir korrelasjonen mellom trykk og fylling hos den aktuelle pasienten, og kan i tillegg ofte identifisere årsaken til en hjertesvikt. Også Ekko-Doppler undersøkelser er beheftet med feilkilder. Den visuelt estimerte kontraktilitet av hjertemuskulaturen påvirkes av eventuell infusjon av stoffer med inotrop effekt. I tillegg er metoden helt avhengig av undersøgerens erfaring.

I spesielle situasjoner, som ved åpenstående ductus arteriosus og ved større defekter i atrie- eller ventrikkelseptum, kan minuttvolumet som pumpes ut fra de to ventriklene være forskjellig. Da lungearteriekateteret måler blodstrøm gjennom høyre ventrikel, kan både blodstrøm ut til organismen og blandet venøs oksygenmetning bli overestimert når det foreligger en vesentlig venstre-til-høyre shunt.



I de senere år har flere nye metoder for hemodynamisk diagnostikk og overvåking kommet til, og har fått en viss klinisk utbredelse. Kontinuerlig måling av blod-

strøm i aorta descendens ved hjelp av doppler teknikk via en sonde i oesophagus, og beregning av hjertefunksjon på grunnlag av arterietrykkkurvens form, er to slike metoder. Selv om de er mindre invasive, har begge den svakhet at de ikke gir mulighet for måling av O₂ innhold i blandet venøst blod. Dette er en viktig

kontrollfaktor når det gjelder lungearteriekatetrenes måling av hjerte minuttvolum, og kan være diagnostisk ved ventrikel septumdefekter. Hos pasienter hvor høy motstand i lungekarsenger er en viktig del av årsaken til sirkulasjonssvikt, er motstandsberegninger på grunnlag av målinger med et lungearteriekateter spesielt viktig.

Valg av behandlingsstrategi

Av formelen $MAP = CO \cdot R$ ser vi at konstant blodtrykk kan opprettholdes hvis et synkende hjerte minuttvolum kompenseres av en økende karmotstand.

I kalkulasjoner kan man bruke de aktuelle verdier som en fraksjon eller i prosent av normalverdien. Ved livstruende hjertesvikt kan hjerte minuttvolumet falle fra 5 til 2.5 L/min, dvs 50 % eller en fraksjon på 0.5 av normalverdien. Samtidig kan motstanden øke med over 50 %, slik at likevel har bare et moderat senket blodtrykk ($MAP = \frac{1}{2} \cdot \frac{3}{2} = \frac{3}{4}$ av normalen). Moderat nedsatt karmotstand kan på den annen side kompenseres av øket hjerte minuttvolum hos personer med normal hjertefunksjon.

I situasjoner hvor karmotstanden er ekstremt lav (som ved septisk sjokk, oftest med gram-negative bakterier, se senere), f. eks. $\frac{1}{4}$ av normalverdien, vil selv en tredobling av hjerte minuttvolumet (CO) ikke kunne gjenopprette normalt blodtrykk ($MAP = 3 \cdot \frac{1}{4} = \frac{3}{4}$ (av normalverdien)).

Hvis kompensasjonen ikke er tilstrekkelig, vil blodtrykket synke (se nedenfor). Synkende blodtrykk vil under slike forhold aktivere det sympatiske nervesystem med frigjøring av adrenalin og noradrenalin. Dette vil i sin tur øke både stimuleringen av hjertet (først og fremst gjennom effekt på β_1 adrenerg reseptorer i hjertet) og kretsløpsmotstanden (stimulasjon av α_1 adrenerge reseptorer i karveggene gir generell karkontraksjon).

I all behandling av sirkulatoriske forstyrrelser er det viktig å være klar over at selv om blodtrykk er en viktig parameter for renalt filtrasjonstrykk og enkeltorganers perfusjonstrykk, er den *primære målsetningen for behandling å sikre tilfredsstillende blodstrøm gjennom kroppens vitale organer*. Massiv karkontraksjon kan hindre blodtrykksfall ved lavt hjerte minuttvolum, men dette vil ikke nødvendigvis opprettholde en adekvat blodtilførsel til organene da den økede motstand i karsengen kan senke hjertets pumpeevne ytterligere.

Spesielle hensyn til enkeltorganer

Selv om blodstrøm til organismen som helhet er tilfredsstillende, er dette ingen garanti for at blodstrøm til hvert enkelt organ, eller til alle vevsområder innen

organet, er god nok (se også del 2). Ved mistanke om lokalisert organskade med perivaskulært ødem (spesielt ved hode og medullaskader, abdominalt- eller

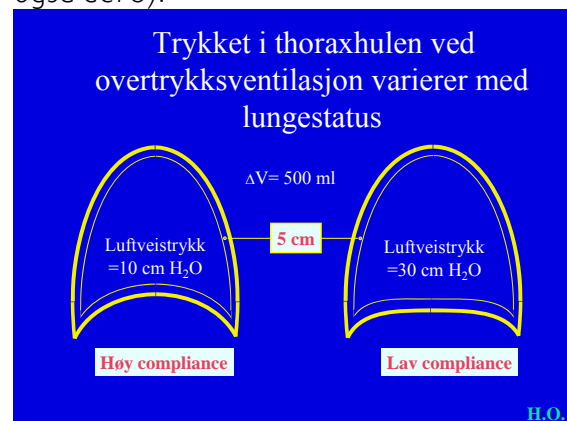
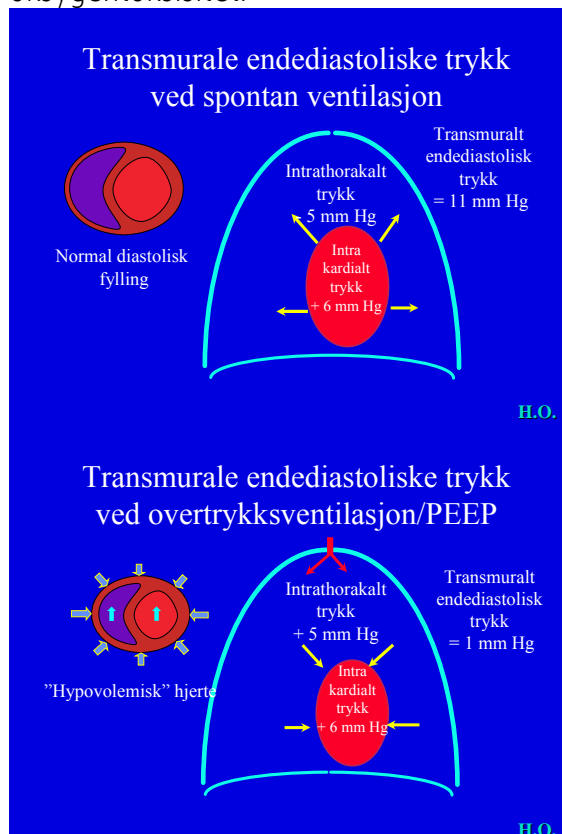
tibialislosje kompartmentsyndrom) kan et høyere perfusjonstrykk enn det som ellers er nødvendig for resten av organismen

være nødvendig for å gi adekvat perfusjon av akkurat disse vevsområdene.

Overtrykksventilasjon og sirkulasjon

Overtrykksventilasjon med store tidalvolum og/eller bruk av høyt positivt ende-ekspiratorisk overtrykk (PEEP) vil i mange situasjoner på kort sikt ha en gunstig effekt på skadede lungers gassutveksling (se også del 8). Slik behandling vil derfor hos de fleste pasienter kunne øke PaO₂, mens økningen av SO₂ vil være moderat hvis PaO₂ allerede er 8-9 kPa eller høyere (forutsatt normal posisjon av HbO₂ dissosiasjonskurven). Behandlingen vil imidlertid ofte gjøre det mulig å redusere FiO₂ i inspirasjonsluften, noe som beskytter mot pulmonal oksygentoksitet.

organismens viktigste kompensasjonsmekanismer ved sviktende oksygenering (se tidligere). Hvis man mistenker hypovolemi som årsak til sirkulasjonssvikt bør pasienten initialt ventileres med relativt små tidalvolum og uten PEEP. Ekstra tilførsel av væske for å øke blodvolumet er ofte nødvendig ved oppstartning av respiratorbehandling (se også del 8).



Størrelsen av effekten på sirkulasjonen er ikke direkte knyttet til de luftveistrykk og den PEEP som anvendes. Effekten er først og fremst avhengig av hvilken økning av det intrathorakale volum som skjer ved overtrykksventilasjonen. Høy PEEP og høye luftveistrykk vil derfor gi moderat øking av intrathorakale volum hos pasienter med svært stive lunger (lav compliance). Hos pasienter med slike lunger og høy PEEP kan man imidlertid se en tamponadeliknende effekt når stive, væskefylte lunger presses mot pericard. I en del situasjoner vil altså hensynet til bedret lungefunksjon og til tilfredsstillende sirkulasjon (dvs oksygentransport) komme i konflikt med hverandre. Problemet kan vanligvis løses ved å øke det intravaskulære volum og dermed ventriklens fyllingstrykk. Økede

yllingstrykk har imidlertid sin pris: De gir økede hydrostatiske trykk i mikrosirkulasjonen, som igjen øker ødemtendensen. Hvis ødemdannelse skaper problemer (f. eks. i lungene) kan man eventuelt gi mindre væske og bedre hjertets pumpeevne ved å gi medikamenter med positiv inotrop effekt. Overvæskede pasienter og pasienter med venstre ventrikkel svikt (lungestase, lungeødem) kan på den annen side ofte

vise en gunstig sirkulatorisk respons nettopp på store tidalvolumer og øket PEEP.

Hos pasienter med hodeskade og fare for forhøyet intrakranielt trykk skal store tidalvolum og/eller høy PEEP bare anvendes når det ellers ikke lar seg gjøre å oksygenere blodet tilfredsstillende. (Store tidalvolum og høy PEEP vil ofte øke CVP, og dermed kunne innvirke negativt på den cerebrale venøse drenasje).

Vevsoksygenering og sjokkbegrepet.

I de aller fleste akuttsituasjoner er lavt blodtrykk et uttrykk for lavt hjerte minuttvolum, og dermed også for nedsatt blodgjennomstrømming i vevene. Det klassiske sjokkbegrepet er derfor knyttet til tilstander med lavt blodtrykk.

Lavt blodtrykk ved tilstander som sepsis, anafylaksi mm. skyldes massiv vasodilatasjon. I slike situasjoner kan hjertets minuttvolum, forutsatt adekvat væskebehandling, være normalt eller øket. Vevene har da generelt en tilfredsstillende gjennomblødning *selv om* blodtrykket er lavt (se sammenhengen mellom blodstrøm, trykk og karmotstand ovenfor).

Planlagt hypotensjon med MAP ned mot 50-60 mm, hvor man induserer vasodilatasjon med kardilaterende medikamenter (hypotensjonsanestesi) samtidig som man sørger for tilfredsstillende væskefylling, brukes ved visse typer operasjoner for å minske faren for blødninger. Hos pasienter som gjennomgår operasjoner hvor en hjerte-lunge maskin tar over hjertets og lungenes funksjon, holdes MAP ofte i området 30-50 mm Hg, dvs. mellom en tredjedel og halvparten av normalverdien. Disse prosedyrene fører sjelden til komplikasjoner på grunn av generell vevshypoperfusjon, men *kan* gi lokal

hypoperfusjon hvis det foreligger lokale høygradige karstenoser.

Da sjokkbegrepet egentlig er knyttet til hypoperfusjon av vev, kan man i visse situasjoner ha problemer med å definere hva som er sjokk, da man kan ha lavt blodtrykk samtidig som blodstrømmen til de forskjellige organer er tilfredsstillende. Ved massiv vasodilatasjon og samtidig høyt CO kan blodstrøm og oksygenering av alle organer være tilfredsstillende, mens blodtrykket til nyrene (*nyrenes filtrasjonstrykk*) kan være for lavt til at de produserer urin (f.eks. pasienter på hjerte-lunge maskin eller i hypotensjonsanestesi). Så lenge blodstrømmen til nyrene er tilstrekkelig til å opprettholde adekvat oksygenering og ernæring av nyrenes celler, tåler nyrene vanligvis lavt MAP i flere timer. Normal filtrasjon vil da starte igjen når blodtrykket øker.

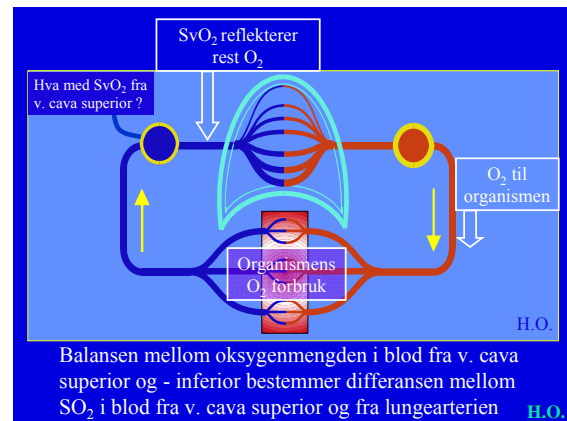
Omvendt kan pasienter hvor hjertets minuttvolum er lavt, men hvor blodtrykket holdes oppe med massiv aktivering av egen sympatikustonus eller ved karkontraherende medikamenter, ha kritisk dårlig blodstrøm til vevene til tross for tilfredsstillende blodtrykk. Blodstrøm og blodtrykk er altså ikke alltid synonyme begreper - det er **viktigere å estimere blodstrøm enn å fokusere utelukkende på blodtrykk.**

Bruk og nytte av blandet venøse og sentralvenøse blodgasser

Normalt vil variasjon i blandet venøst oksygeninnhold, ofte målt som SvO_2 i blod fra lungearterien, gi en semikvantitativ indikasjon på variasjon i CO. Måling av SvO_2 vil også kunne bekrefte riktigheten av CO målinger. De absolutte verdiene må vurderes i lys av den aktuelle Hb og SaO_2 , samt sannsynligheten for at organismens O_2 forbruk er øket (kroppstemperatur, muskelaktivitet, katecholamininfusjoner, hyperthyreose).

En viktig feilkilde i vurderingen kan være defekter i atrie- eller ventrikkelseptum, som vil gi en kunstig høy sentralvenøs metning hvis oksygenert blod fra venstre hjertehalvdel blander seg med veneblodet i høyre hjertehalvdel. Ved mistanke om slike sykdomstilstander kan man i tillegg måle metningen i blod fra kateter i vena cava superior (sentral vene), som normalt ikke vil påvirkes av en slik lekkasje. Blodet i vena cava superior har normalt litt lavere oksygenmetning enn blodet i vena cava inferior. Hos intensivpasienter er SO_2 i blod fra v. cava superior vanligvis 5-12 % høyere enn i blod fra lungearterien. Hvis oksygenmetningen i blod fra lungearterien er vesentlig høyere (>5 %) enn i v. cava superior kan man mistenke septumlekkasje, som i så fall må

verifiseres ved hjelp av Ekko-Dopplertechnik.



Hos pasienter uten lungearteriekateter kan målinger av SO_2 i blod fra v. cava superior gi verdifull tilleggsinformasjon når man er i tvil om hjertets pumpeevne. Selv om denne parameteren ikke gir samme presisjon mht. å estimere hjerte minuttvolum som metningen i blandet venøst blod (store endringer i splanchnicusperfusjon vil påvirke SO_2 i a. pulmonalis mye, men SO_2 i v. cava superior lite), gir den likevel et semikvantitativt estimat av forholdet mellom O_2 tilbud og -forbruk. Ved SO_2 verdier over 75 % vil CI vanligvis være *minst* 2,5 l/min/m², verdier over 80 % indikerer vanligvis en CI over 3,5-4,0 l/min/m².

Behandling av generell sirkulasjonssvikt

Rasjonell behandling retter seg mot det underliggende problem. Ved bradykardi er ofte atropin eller beslektede medikamenter førstevalg, da vaguspåvirkning av hjertets ledningssystem er den vanligste årsaken. Ved dårlig eller manglende effekt av atropin gis medikamenter med sterk β -adrenerg effekt (isoprenalin, eller små intravenøse doser med adrenalin). Ved behandlings-

trendende bradykardi som svarer dårlig på medikamenter må temporær (eller permanent) pacemaker overveies.

Nedsatt hjertefunksjon som skyldes **reduert diastolisk fylling** på grunn av hypovolemi behandles initialt med autotransfusjon (bena opp, tipping av pasienten med hodet ned) og deretter intravenøs væsketilførsel. Hvis hypovolemi skyldes blødning, kan også

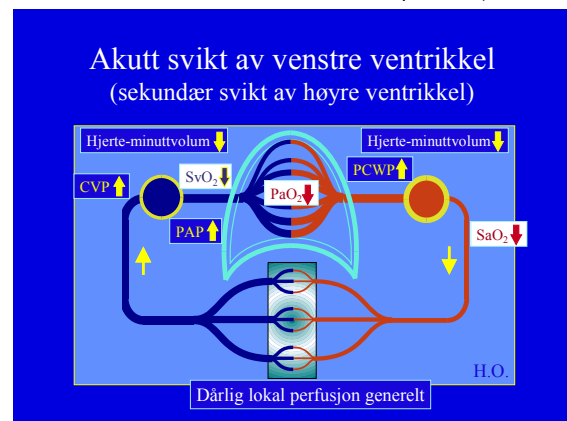
blodtransfusjoner være nødvendig for å opprettholde blodets oksygen transportevne. Ved sykdomstilstander hvor det samtidig foreligger øket kapillærlekkasje, vil adekvat oppvæsking ofte medføre at det utvikles ødemer. Tilstrekkelig endediastolisk fyllingstrykk øker venetrykket og dermed kapillærtrykket, hos slike pasienter er ødem *ikke* ensbetydende med at pasienten er overvæsket.

Ved akutt *dilatasjon* av venesystemet kan medikamenter med α_1 reseptor stimulerende effekt fremkalle kontraksjon av venene og bedre hjertets diastoliske fylling, vanligvis må man i tillegg øke blodvolumet med væskeinfusjoner. Ved akutte blødninger gis noen ganger medikamenter som stimulerer både α_1 og α_2 reseptorer (f. eks. adrenalin, efedrin, metaraminol) for å holde blodtrykket oppe i påvente av at tilstrekkelig væske- eller blodvolum blir infundert. Dette kan sikre perfusjonstrykket til hjernen, men på bekostning av nedsatt blodstrøm til andre organer som f.eks. nyrene. Bruk av α_1 reseptorer stimulerende medikamenter gir blodtrykkstigning ved å øke den perifere karmotstand. Dermed øker også belastningen på hjertet noe som igjen kan nedsette hjertets slagvolum ytterligere.

Oksygentilbudet til kroppen i sin helhet vil i slike situasjoner nedsettes. Medikamentene løser ikke det underliggende problem, og kan være direkte skadelige hvis kunstig opprettholdelse av blodtrykket fører til at væsketilførselen ikke blir tilstrekkelig til å gjenopprette en tilfredsstillende preload.

Ved **lungesvikt** som preges av akutte inflammatoriske forandringer i lungevevet (ARDS, aggressive pneumonier, inhalasjon av irriterende gasser) kan interstitielt og/eller alveolært lungeødem oppstå fordi lungekapillærene har øket permeabilitet for væske (non-hydrostatisk lungeødem). Væskelekkasjen fra lungekarene blir da proporsjonal med det

hydrostatiske trykket. I slike situasjoner velger man derfor noen ganger å holde lungevenetrykket så lavt som mulig av hensyn til lungefunksjonen. Man kompenserer da for et lavere fyllingstrykk i venstre ventrikel ved å øke hjertets kontraksjonsevne med infusjon av β adrenergt stimulerende medikamenter (f. eks. adrenalin, dobutamin, dopamin).



Hvis hovedproblemet er **sviktende kontraksjonsevne i hjertemuskulatur**, forsøker det sympatiske nervesystem å opprettholde et tilfredsstillende blodtrykk ved økt aktivering av β reseptorer for å stimulere hjertets kontraktilitet, og av α_1 reseptorer for å øke karkontraksjon i små arterier og arterioler. Kontraksjon av karsengen, som øker karmotstanden og dermed hjertets arbeidsbelastning, er i slike situasjoner negativ sett fra hjertets synspunkt. I akuttfasen er den til en viss grad likevel nødvendig for å opprettholde et adekvat perfusjonstrykk ikke bare til nyrer og hjerne, men også i koronarkarene.

Mislykkes kompensasjonsmekanismene i å gjenopprette tilfredsstillende blodtilførsel til kroppens vitale organer, til tross for optimalisering av endediastolisk fyllingsvolum (preload) og karmotstand, er pasienten i **kardiogent sjokk**. I slike situasjoner er ofte tilførsel av medikamenter som ytterligere stimulerer hjertets β reseptorer (oftest dobutamin, men også dopamin eller adrenalin) en viktig del av behandlingen i akuttfasen. Samtidig ønsker man å senke

karmotstanden i systemkretsløpet, om nødvendig med kardilaterende medikamenter, da lav motstand gjør det lettere for hjertet å pumpe. Infusjon av katekolaminer øker oksygenforbruket både i hjertet og i organismen generelt, derfor vil man ofte prøve å erstatte disse med andre medikamenter så snart man har fått stabilisert sirkulasjonen (se nedenfor).

På sykehus som har tilgjengelig utstyr, vil aorta-ballongpumpe (Intra Aortic Balloon Pump, IABP) utgjøre et supplement ved akutt v. ventrikkel svikt i visse sammenhenger. Når ballongen i aorta deflateres ved starten av systolens ejsjonsfase, minsker det trykket v. ventrikkel må tømme seg mot, dvs. motstanden i systemkretsløpet faller. Når ballongen pumpes opp igjen i diastolen, skapes en trykkbølge som øker koronarkarenes diastoliske perfusjonstrykk. En forutsetning for at man skal ha gunstig effekt av IABP er at pasienten ikke har en større aortaklaff insuffisiens eller en sterkt dilatert karseng.

Behandling med β reseptor agonister gir ikke alltid et vellykket resultat. Hvis større deler av hjertemuskulaturen ikke er i stand til å trekke seg sammen (*hypo-* eller *akinetiske* områder, *aneurysmatisk* utvidelse av ventrikler), vil øking av kontraktiliteten i den gjenværende hjertemuskulaturen gi liten øking av slagvolumene.

Hos pasienter med svært lavt blodtrykk, vil nedsatt karmotstand i systemkretsløpet føre til ytterligere blodtrykksfall med et perfusjonstrykk som setter vitale organers blodforsyning settes i fare. Medikamenter som senker karmotstanden (α -adrenerge blokkere, NO donorer (glyceryl-nitrat og nitroprussid, ACE-hemmere og Ca^{++} -blokkere) må derfor brukes med stor forsiktighet hos slike pasienter.

Behandling med β reseptor agonister gir dessuten lett komplikasjoner hos denne

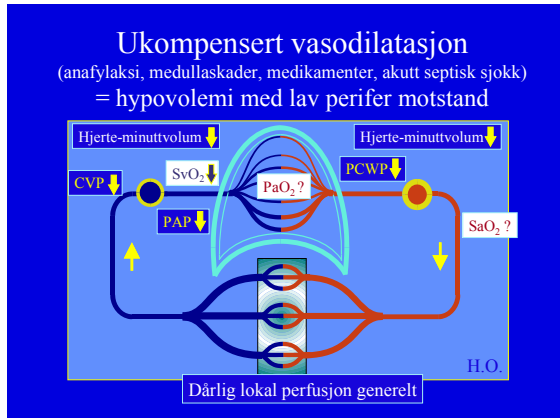
pasientgruppen. Da det sympatiske system allerede er kraftig aktivert, er pasienten på forhånd ofte takykard. Ytterligere β -adrenerg stimulasjon kan forverre takykardien (og dermed nedsette hjertets diastoliske perfusjon), og eventuelt fremkalle arytmier (f. eks. rask atrieflimmer) som *nedsetter* hjertets pumpeevne. β -adrenerg stimulering øker også hjertets oksygenforbruk. Hvis sjokket er forårsaket av akutt hjerteinfarkt kan slik stimulering derfor øke utbredelsen av infarkt (se randsoner, del 2) og svekke hjertet ytterligere.

Hvis de β -adrenergereseptorer utsettes for kraftig stimulasjon over tid, vil reseptorene nedreguleres, dvs. at en gitt konsentrasjon av katekolaminer fremkaller en svakere respons. Ved å øke dosen kan man imidlertid på ny fremkalle samme aktivering av cellene som tidligere. Dette gjelder for stoffer som har høy spesifisitet for reseptorene ("ekte" agonister som adrenalin, isoprenalin). Substanser med lavere spesifisitet ("uekte" agonister som dopamin, dobutamin) vil ikke kunne fremkalle full aktivering ved en uttalt nedregulering av reseptorene.

α -adrenerg stimulasjon kan i dyreforsøk øke hjertets kontraktilitet med mindre risiko for takykardi, det er imidlertid usikkert hvor stor rolle denne mekanismen spiller hos mennesket.

Medikamenter som hemmer nedbrytningen av cyklisk AMP i hjerte- og karmuskulaturen, fosfodiesterase-hemmere, kan ha bedre inotrop effekt enn β -adrenerge agonister når reseptorene er kraftig nedregulert. Fordi disse medikamentene også medfører vasodilatasjon, må de ofte kombineres med potente α_1 -adrenerge agonister (noradrenalin) for at blodtrykket ikke skal synke under akseptable nivåer. Nye medikamenter med inotrop effekt, bl a. "calcium sensitizers" som øker effekten av

Ca⁺⁺ signalet på hjertemuskelcellenes kontraktile elementer, har også en relativt sterk vasodilaterende effekt men gir en lavere økning av hjertets oksygenforbruk enn katecholaminene.



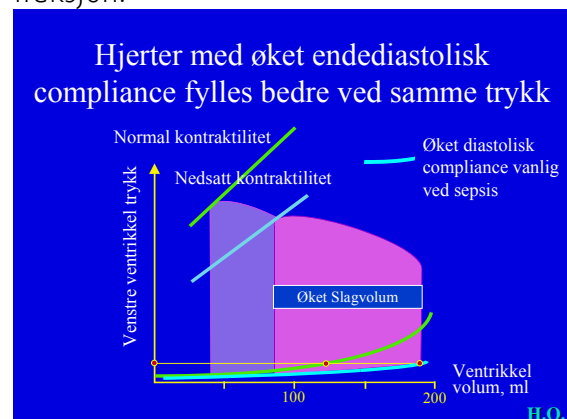
Når det primære sirkulasjonsproblemet er lavt blodtrykk på grunn av generell vasodilatasjon, som ved septisk sjokk, spinalt sjokk, anafylaktisk sjokk eller tilførsel av vasodilaterende medikamenter, vil den lave karmotstanden i arteriesystemet (hos enkelte pasienter redusert til under 20 % av normalverdien) gjøre det lettere for hjertet å pumpe. Den lave karmotstanden kan ha flere årsaker: Bortfall av normal sympatikustonus, øket produksjon av nitrogen monoksid (NO) i endotelceller og andre celler lokalt, eller sirkulerende medikamenter eller signalstoffer med vasodilaterende effekt. Slagvolumene, og dermed hjertets minuttvolum og blodstrømmen til kroppens organer, vil da øke. En forutsetning for at hjertets minuttvolum skal øke under slike forhold, er imidlertid at hjertets diastoliske fylling opprettholdes.

Generell vasodilatasjon gir ikke bare lav motstand i systemkretsløpet. I tillegg dilateres også karene i venesystemet. Hvis karsengens volum øker mens blodvolumet er konstant, synker venetrykket og dermed fyllingstrykket i hjertets kammer. Sett fra hjertets synspunkt er preloads vikten i en slik situasjon den

samme som ved primær hypovolemi, selv om blodvolumet er normalt. For å gjenopprette et tilfredsstillende diastolisk fyllingsvolum i slike situasjoner må man derfor ofte gi flere liter væske intravenøst.

Selv om slike væskeinfusjoner gjenoppretter diastolisk fyllingsvolum og dermed hjertefunksjon, vil ofte blodtrykket fortsatt være lavt til tross for at blodstrømmen til organismen er høy. Hvis man i slike situasjoner ønsker å heve blodtrykket av hensyn til nyrefiltrasjon eller cerebralt perfusjonstrykk, er øket væsketilførsel ikke nok. Forsøk på å normalisere blodtrykk ved hjelp av kun væske kan føre til at ødem i vevene øker ytterligere (se også del 2). I slike situasjoner er injeksjon eller infusjon av karkontraherende medikamenter den eneste mulighet for å heve arterietrykket til ønsket nivå.

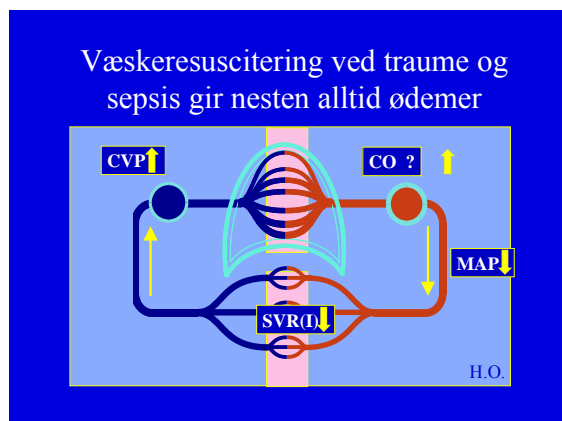
Ved septisk sjokk har bakterietoksiner en negativ effekt på hjertets kontraksjonsevne, det samme har andre stoffer som produseres av kroppens egne celler under påvirkning av slike toksiner (NO, cytokiner). Dette kan delvis kompenseres ved at hjertets compliance ofte øker, slik at det endediastoliske volumet blir større selv ved normale fyllingstrykk. Dette gjør det mulig for hjertet å holde et normalt eller forhøyet slagvolum. Estimert ved Ekko-Doppler undersøkelse har slike hjerter en redusert ejectionsfraksjon.



Samtidig gir den lave karmotstanden en nedsatt afterload, hjertets minuttvolum

kan derfor ofte opprettholdes eller være kraftig øket (2-3 x normalt) ved optimale diastoliske fyllingstrykk. Ved enkelte sykdomsbilder (f. eks. meningokokk-sepsis) kan imidlertid hjertemuskulaturen være så svekket at hjertet til tross for lav karmotstand svikter totalt.

Behovet for væsketilførsel ved septisk sjokk er ofte ekstra stort, da denne tilstanden også forårsaker øket permeabilitet av kapillærene. Væske siver lett fra blodkarene og danner ødem i vevene (se del 2). Ødemenes størrelse øker jo høyere trykk det er i venesystemet, fordi høyt venetrykk fører til øket kapillærtrykk (se del 5). I slike situasjoner vil det ofte være rasjonelt å starte tilførsel av vasokontraherende og inotrope medikamenter på et tidlig stadium.



Selv om hjertets minuttvolum ved sepsis ofte er økt, vil lavt blodtrykk kunne nedsette nyrenes funksjon (*filtrasjonstrykket* blir for lavt). For å sikre adekvat filtrasjon av urin i nyrene må vanligvis middel arterietrykket hos voksne være i størrelsesorden 60-90 mm Hg (nedre grense øker med økende alder og tendens til høyt blodtrykk).

Ved behandling av slike sjokktilstander er medikamenter med sterk α_1 stimulerende

virkning viktig. Hovedelementet i behandling av septisk sjokk er derfor ofte infusjon av noradrenalin. Da karene hos pasienter med septisk sjokk har nedsatt sensitivitet for slik stimulering, må man noen ganger bruke meget høye medikamentdoser for å oppnå effekt. Hvis hjertets minuttvolum ikke er vesentlig øket (bør være øket med 30-50 % i forhold til normalverdien) til tross for adekvat diastolisk fylling, brukes β stimulerende medikamenter (adrenalin, dopamin eller dobutamin) i tillegg. Ved behov for høye noradrenalin doser kan man eventuelt supplere med andre vasopressorer som phenylephrin eller vasopressin. Hos septiske pasienter kan både lavdose steroider og kontinuerlig hemodiafiltrasjon i noen situasjoner stabilisere blodtrykket og redusere behovet for vasokontraherende medikamenter.

Infusjon av noradrenalin inngår også i behandling av medikamentelt utløst vasodilatasjon (f. eks. behandling av hjertesvikt med fosfodiesterase-hemmere). Ved spinalt sjokk og anafylaktisk sjokk gis ofte initialbehandling som injeksjon av adrenalin, efedrin eller metaraminol, eventuelt etterfulgt av infusjon med adrenalin, dopamin eller noradrenalin.

Bruk av høye doser adrenerge medikamenter krever nøye overvåking av sirkulasjonen, både ved kardiogent sjokk og vasodilatasjonssjokk. Man bør i tillegg til å overvåke blodtrykk og diastolisk fylling også kunne estimere hjertefunksjonen ved hjelp av blodig (lungearteriekateter "Swan-Ganz" kateter) eller ublodig (Ekko-Doppler målinger) teknikk.

Sedasjon og anestesi av pasienter i respirasjons- og/eller hjertesvikt

Så lenge de er våkne, har pasienter med akutt respirasjons- eller hjertesvikt oftest en kraftig reflektorisk stimulering av det sympatiske nervesystem med høy endogen katekolaminproduksjon. Dette bidrar både til øket hjerte minuttvolumet og karmotstanden, og dermed til å holde blodtrykket oppe. Angst og smerte (pasienter med åndenød, infarktpasienter) øker katekolaminproduksjonen ytterligere. Når svært stressede pasienter sederes dypt eller anesteseres, dempes

stimulasjonen av sympatikusaktiviteten, overproduksjonen av katekolaminer faller bort, og man kan se dramatiske blodtrykksfall selv om man velger medikamenter som i seg selv ikke medfører vesentlig vasodilatasjon (f. eks. ketamin). En kombinasjon av rask væsketilførsel og kompensatorisk infusjon av katekolaminer kan være nødvendig for å få kontroll over blodtrykket hos slike pasienter (se også del 8).

Multiorgansvikt og immunsvikt hos intensivpasienter

Dysfunksjon eller svikt av lunger, nyrer, lever og andre organer eller organsystemer kan skyldes *generell hypoperfusjon* i forbindelse med sirkulasjonssvikt. I tillegg vil *toksiner, medikamenter* eller kropps-egne stoffer som frigjøres ved *vevsskade* (f. eks. myoglobinindusert nyreskade) bidra til vevsskaden. Generell aktivering av *inflammatoriske prosesser* og *koagulasjonssystemet*, som begge kan føre til destruktive forandringer i organenes mikrosirkulasjon (se del 2) bidrar også. Endringer i endotelcellenes funksjon er vanskelig å måle direkte, man antar imidlertid at også disse har vesentlig betydning. De som oftest blir rammet av slike komplikasjoner er septiske og multitraumatiserte pasienter.

Hos de fleste pasienter som utvikler slik svikt, vil organene gjenvinne sin funksjonsevne etter hvert som grunn sykdommen kommer under kontroll. Det er imidlertid en klar tendens til økende dødelighet i takt med økende antall organer som svikter (se del 2).

Hos enkelte pasienter, spesielt de som utvikler sepsis med aggressive bakterier (f. eks. meningokokker, visse typer streptokokker og pneumokokker) ser man

en rask utvikling av multiorgansvikt, hvor de fleste organer, inkludert hjertet, svikter i løpet av timer eller få døgn. Selv om man ved maksimal innsats klarer å sikre oksygenering av organismen på makronivå i første fase av sykdommen, klarer man ikke å sikre blodstrømmen i mikrosirkulasjonen. Dødeligheten hos slike pasienter er høy.

Store påkjenninger, som store operasjoner og multitraumer, svekker organismens immunforsvar, slik at infeksjoner kan få et mer alvorlig forløp. Det er et tilsynelatende paradoks at disse pasientene kan ha en hyperaktiv inflammasjonsprosess, samtidig som infeksjonsforsvaret er kraftig hemmet. Alle detaljer i mekanismene for denne utviklingen er ikke kjent, men ukontrollert økning av visse typer signalmolekyler (cytokiner) samt et endret forhold mellom pro- og antiinflammatoriske cytokiner kan være viktige faktorer. I tillegg kan endring av balansen mellom forskjellige typer T-lymfocytter (nedsatt T_H/T_C ratio) spille en rolle for utviklingen av nedsatt infeksjonsforsvar.

DEL 5: LUNGEMEKANIKK, LUFTVEIER, VENTILASJON OG LUNGESIRKULASJON

Lungenes ventilasjon

Lungene består av ca. 3-400 millioner luftsekker (alveoler), som kommuniserer med atmosfæreluft utenfor kroppen ved hjelp av små og store luftveier. Alveolene er organisert i acini (som inneholder ca. 10 000 alveoler), alveolære ganger (alveolar ducts) og alveolsekker (alveolar sacs). Hver enkelt alveol har ikke sin separate tilførselsgang, slik de grafiske illustrasjonen gir inntrykk av. Man må derfor se for seg at hver av de avbildede alveoler representerer grupper av mange alveoler.

Gassen i alveolene fornyes ved at det foregår en rytmisk forandring av små luftveiers og alveolers volum, slik at deler av alveolenes gassvolum skiftes ut ved hvert åndedrett. Prinsippet for utskiftning av alveolgassen ved rytmisk forandring av alveolenes volum er det samme både ved spontan ventilasjon og ved konvensjonell overtrykksventilasjon.

Hvis thoraxhulen åpnes så luft kan strømme fritt inn, vil lungevevet trekke seg sammen, lungene blir mindre og faller etter hvert sammen. De krefter i lungevevet som gjør at lungene prøver å trekke seg sammen er:

Elastiske fibre i lungevevet.

Disse fibre finnes overalt i lungevevet, og står normalt litt på strekk. Dette strekket øker når lungene utvider seg i forbindelse med en inspirasjon, og blir kraftigere jo dypere inspirasjonen er.

Overflatespenningen i alveolene

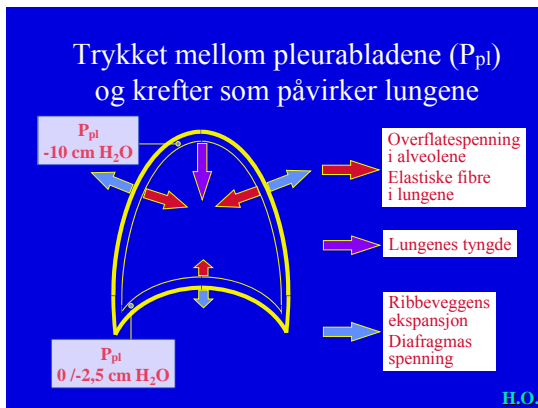
Inne i alveolene er det en tynn væskefilm. Denne filmen utgjør en del av

veggen i en væskeboble hvor overflatespenningen hele tiden prøver å få boblen (og dermed alveolen) til å trekke seg sammen (se også del 1).

En tredje kraft som virker på lungene er **tyngdekraften**. Hos en sittende eller stående person vil lungene "henge" ned fra lungetoppen og "hvile" på diafragma. Dette gjør at lungevevet i de nederst liggende områder av lungene trykkes litt sammen av vekten av det overliggende lungevev, mens de øverst liggende deler av lungene strekkes litt på grunn av vekten av de lavere liggende lungeavsnitt.

Hos liggende personer vil også **vekten av abdominalorganene** (som i trykksammenheng kan sammenlignes med en geleaktig masse) trykke mot undersiden av diafragma og dermed påvirke lungenes volum. Trykket øker med tyngdekraften, dvs. at den delen av diafragma som til en hver tid har mest abdominalinnhold høyere enn seg, utsettes for det største trykket. I ryggleie er derfor trykket mot den dorsale delen av diafragma høyest (se del 6). Betydningen av trykket fra abdominalorganene øker hos fete, hos pasienter med meteoristisk tarm eller med store mengder ascites.

Mens lungene hele tiden prøver å trekke seg sammen, har veggene i **thoraxhulen** en tendens til å ville **ekspandere**. Noe av denne tendensen er innebygget i selve thoraxveggenes struktur, og er uavhengig av muskelaktivitet.



Lungeoverflaten og thoraxhulens samt diafragmas overflate er dekket av hvert sitt blad av en tynn hinne med glatt overflate, *pleura*. Mellom de to pleura-

bladene er det en tynn væskefilm, som gjør at de to bladene klebes mot hverandre, men kan gli nesten fritt mot hverandre i sideledd (se del 1). Da lungevevet prøver å trekke seg sammen, og thoraxveggen prøver å ekspandere, vil væskefilmen mellom de to pleurablādene ha et gjennomsnittstrykk som er negativt, dvs. lavere enn atmosfæretrykket. Hos stående og sittende er trykket i pleura mer negativt ved lungetoppen enn nede ved diafragma.

Luftveiene

De øvre luftveier består av nese-munn-svelgrommet, larynx med stemmebånd og trachea. Luftveiene nedenfor (distalt for) trachea betegnes som nedre (eller intra-pulmonale) luftveier, og kan grupperes i *i*) bruskholdige bronkier, *ii*) bronkioler uten brusk, og *iii*) respiratoriske bronkioler med alveoler. En av luftveienes oppgaver, i tillegg til å være et rørsystem for transport av gasser, er å sørge for at inspirasjonsluften fuktes før den når alveolene. I normale luftveier regner man med at luften er 100 % mettet med vanddamp før den når alveolene.

Mesteparten av motstanden i luftveiene sitter under normale forhold i øvre luftveier og bruskholdige bronkier. Ved astma og andre bronkospastiske tilstander har man øket motstand i så og

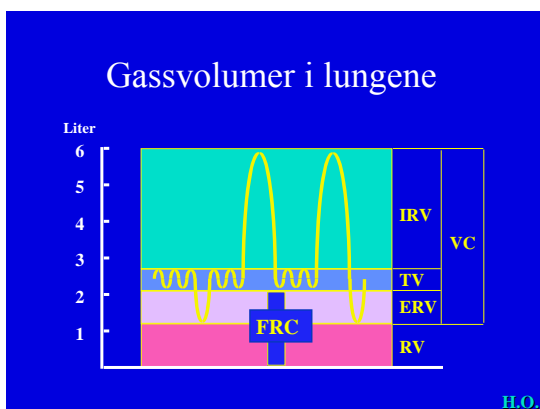
si alle luftveier proksimalt for de respiratoriske bronkioler.

Motstand i et rørsystem (blodkar eller luftveier) avhenger av antall parallelle rør og den gjennomsnittlige diameter av disse. I luftveiene er det delvis laminær (lagvis), delvis turbulent, luftstrøm. Motstanden (R) mot laminær gasstrøm gjennom et rør eller rørsystem kan beregnes på grunnlag av rørets lengde (l), rørets radius (r) og gassens viskositet (n). $R = 8nl / \pi r^4$.

Denne sammenhengen viser at hvis *radius* av luftveiene *halveres* (f. eks. øvre luftveisobstruksjon eller bronkospasme), *øker luftveismotstanden 16 ganger*.

Lungenes gassvolum

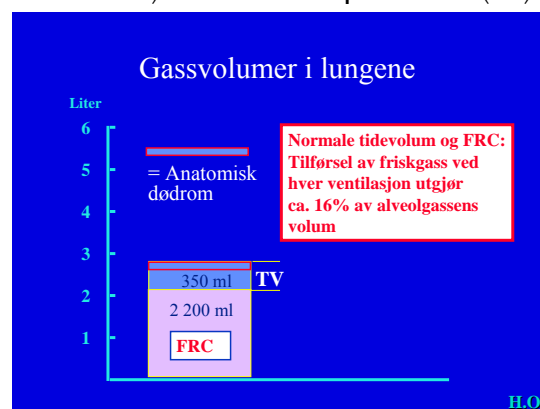
Hos en normalt stor person (70 kg) vil det ved avslutning av en vanlig (ikke forsert) ekspirasjon være ca 2.2 liter gass igjen i lungene, fordelt på luftveier og alveoler.



Dette gassvolumet kalles lungenes **funksjonelle residualvolum** eller **residualkapasitet**, forkortet **FRC** (Functional Residual Capacity). FRC er det gassvolum som finnes i lungene når det inntreer likevekt mellom de krefter som prøver å trekke lungene sammen og tømme dem for luft, og de som prøver å utvide thoraxhulen og dermed lungene (se nedenfor).

Selv ved maksimal bruk av ekspirasjonsmuskulaturen (forsert ekspirasjon) klarer man ikke å tømme all luften ut fra lungene, det som er igjen (ca 1.2 liter) kalles lungenes **residualvolum** (RV). Det maksimale gassvolumet som kan ventilere lungene (det maksimale

tidalvolum) kalles **vitalkapasiteten** (VC).



Det volumet som går inn og ut av lungene ved hvert enkelt åndedrett kalles **tidalvolumet** (TV), og er i hvile ca. 500 ml hos en normalt stor person. Det **anatomiske dødrom**, dvs. den delen av luftveiene hvor det ikke foregår noen gassutveksling med blodet, består av øvre luftveier og bronkioler. Det har et volum på ca. 150 ml hos normalt store voksne personer.

Resten av tidalvolumet ventilerer alveolene. Normalt går noe av denne ventilasjonen til alveoler med dårlig eller ingen blodgjennomstrømming, det såkalte **fysiologiske alveolære dødrom** (se del 6). Ved hypovolemi og ved visse lungelidelser kan det alveolære dødrom øke, med tilsvarende reduksjon av den effektive alveolære ventilasjon.

Spontanventilasjon

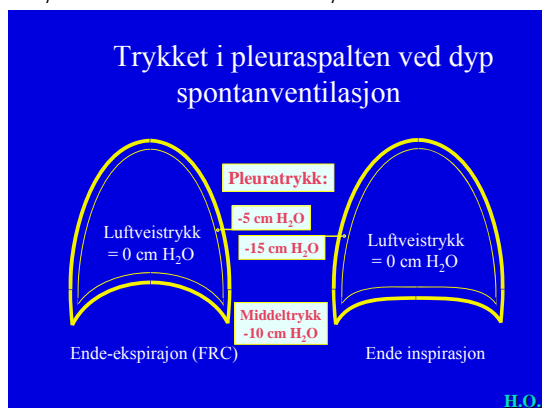
En spontan inspirasjon oppstår når diafragmamuskelen kontraheres og diafragmakuplene senkes. Samtidig vil de eksterne interkostalmuskulaturen (og eventuelt andre, såkalte aksessoriske respirasjonsmuskler) gi en aktiv ekspansjon av thoraxhulens vegger.

Diafragmamuskelen er den kraftigste av respirasjonsmuskulaturen, og man kan klare en rimelig god ventilasjon bare ved hjelp av denne. Diafragma innerveres fra C₃₋₅, mens interkostalmuskulaturen innerveres fra sine respektive thorakale segmenter. Dette betyr i praksis at man kan bevare

en tilstrekkelig (men ofte relativ marginal) egenventilasjon ved skader av medulla spinalis, så lenge lesjonen sitter nedenfor C₅ området.

På grunn av adhesjonen mellom de to pleurablader følger lungevevet passivt med og ekspanderer like mye som thoraxhulen gjør. Når alveolenes volum øker, faller gasstrykket, og atmosfæreluft strømmer gjennom luftveiene og ned i alveolene. I det inspirasjonen avsluttes, vil trykket i alveolene under normal ventilasjon igjen være likt atmosfæretrykket.

Når inspirasjonsmusklene slapper av, vil de krefter som trekker lungevevet sammen få overtaket og ekspirasjonsfasen begynner. Alveolenes volum blir mindre, det intraalveolære gasstrykket øker og luften strømmer ut så lenge gasstrykket i alveolene er høyere enn atmosfæretrykket.



Jo dypere inspirasjon, jo mer strekkes lungevevet og jo større undertrykk (negativt trykk) blir det mellom pleurabladerne. Hvis lungevevets ekspansjon hindres på grunn av høy luftveismotstand (bronkospasme, fremmedlegemeer, sekret) eller av at lungevevet er stift og lite ettergivelig

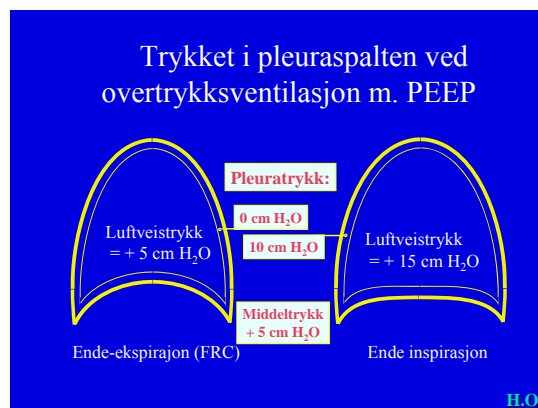
(lav lungecompliance, se også del 1) kreves det større muskelkraft for å ekspandere lungene. Trykket mellom pleurabladerne, intrapleuratrykket, blir da enda lavere (dvs. mer negativt) ved inspirasjon av et gitt tidalvolum.

Ved bruk av ventilatorer som virker ved å nedsette trykket utenfor thoraxhulen i inspirasjonsfasen (tankrespirator eller "jernlunge", skjoldrespirator) er prinsippet for ventilasjonen (og de sirkulatoriske endringer som skjer under ventilasjon) det samme som ved spontanventilasjon. Forskjellen består i at det i stedet for pasientens egen respirasjonsmuskulatur er et undertrykk *utenfor* kroppen som gir ekspansjon av thoraxhulen. Slike respiratorer er imidlertid lite effektive hos personer med lav lungecompliance eller høy luftveismotstand. De er derfor sjelden i bruk unntatt hos enkelte pasienter som ble rammet av poliomyelitt som barn.

Ekspirasjon ved uanstrengt ventilasjon er en passiv prosess når lungenes elastiske fibre og overflatespenningen i alveolene ikke lenger har noen motkraft. I forbindelse med hyperventilasjon og fysiske anstrengelser, og hos pasienter med kronisk obstruktive lungesykdommer, ser man *aktiv* ekspirasjon. Man bruker da respirasjonsmuskler for å presse luften ut av lungene ved å minske thoraxhulens volum. De muskler som har størst betydning for slik aktiv ekspirasjon er de interne intercostalmusklene og abdominalmuskulaturen. Ved aktiv ekspirasjon blir intrapleuratrykket ofte positivt.

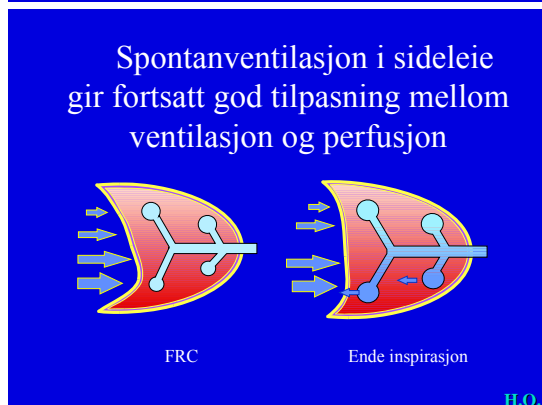
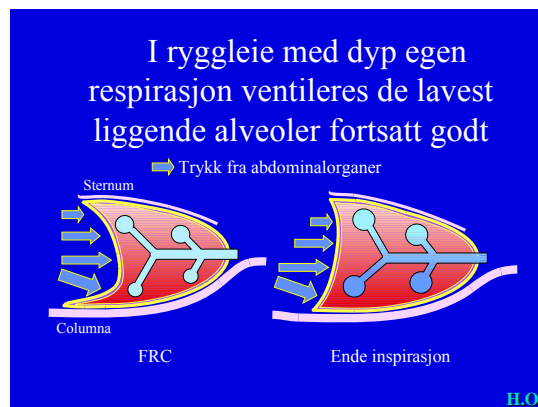
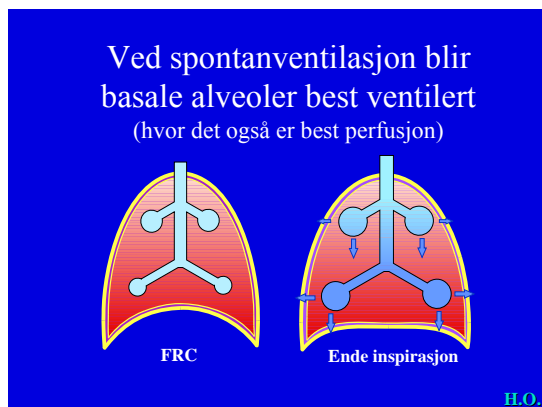
Overtrykksventilasjon

Ved overtrykksventilasjon blåses inspirasjonsgassen under trykk inn i luftveiene, og fordeler seg videre ut til alveolene. Ekspansjonen skjer passivt som følge av at trykket i luftveiene presser lungenes overflate mot thoraxvegg og diafragma, som igjen presses henholdsvis utover og nedover. Ved slutten av inspirasjon vil nå trykket i luftveier og alveoler være høyere enn atmosfæretrykket. Det intrapleurale trykket vil øke og bli positivt, dvs. høyere enn atmosfæretrykket.



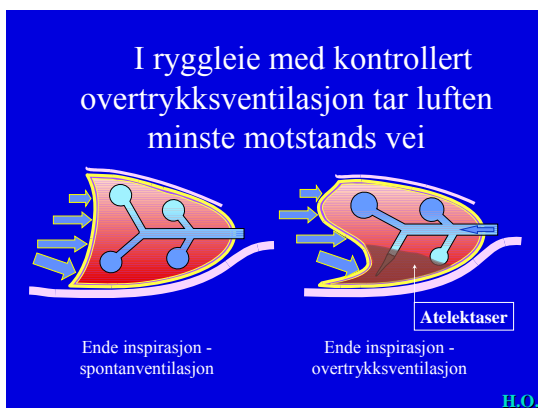
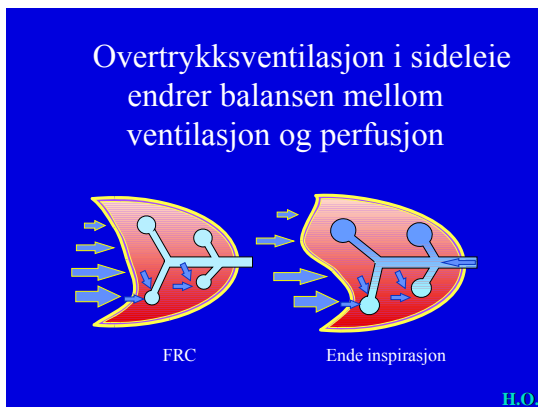
Jo større tidalvolumene ved overtrykksventilasjon er, jo mer positivt blir både intrapleuralt trykket og trykket i thoraxhulen generelt.

Fordelingen av ventilasjonsgassen: Spontanventilasjon



På grunn av tyngdekraftens fordeling i lungene, vil gjennomsnittsdiameteren av alveolene i øvre deler av lungene ved FRC være større enn i nedre deler. Ved avslutning av en litt større inspirasjon vil imidlertid alveolene ha omtrent samme gjennomsnittsdiameter i både øvre og nedre deler av lungene. Dette medfører at volumendringen av de enkelte alveolene i forbindelse med ventilasjonen blir større i de nedre deler av lungene enn i de øvre. Det kommer mer frisk gass inn i de nedre enn i de øvre delene av lungene ved hver ventilasjon.

Ved overtrykksventilasjon



Ved overtrykksventilasjon forandres dette forholdet. Gass som presses inn i luftveiene vil alltid ta minste motstands vei. De nederst liggende områder av lungen har, på grunn av vekten av overliggende lungevev, lavest compliance når thoraxhulen ikke utvider seg aktivt, men i stedet trykkes utover av trykket i luftveier og alveoler. Hos respiratorpasienter som ligger på ryggen mesteparten av tiden vil trykket av bukorganene presse dorsale del av diafragma oppover og hindre ekspansjon av de basale, dorsale delene av lungen. Ved kontrollert overtrykksventilasjon går det mer frisk gass til de øvre delene av lungen enn til de nedre.

Ved hjelp av computertomografiske (CT) bilder ser man også at atelektaser først og fremst oppstår i de dorsale delene av lungene hos slike pasienter. De basale (diafragmanære), dorsale delene av lungene er de mest utsatte.

Lungenes sirkulasjon

Fordeling av blodet innen lungene

Lungesirkulasjonen er et klaffeløst lavtrykkssystem hvor karene er elastiske og lett dilateres av øket trykk. Normaltrykk i lungearterien (PAP = Pulmonary Artery Pressure) er ca 25/10 mm Hg, med et

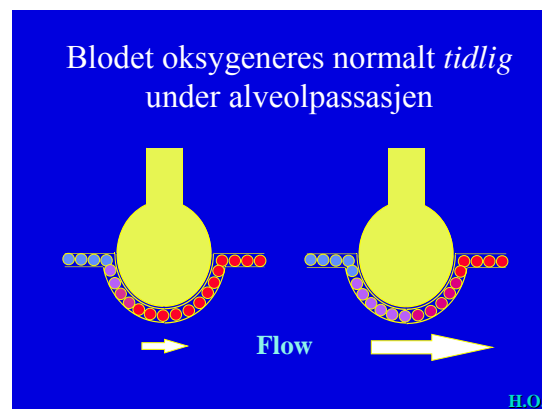
gjennomsnittstrykk (middeltrykk, MPAP) på ca 15 mm Hg. Lungearterietrykk kan måles "bedside" hos pasienter ved hjelp av et lungearteriekateter (del 4). Motstanden i lungekarsengen fordeler

seg normalt med ca. 60 % prealveolært og 40 % postalveolært. Den prosentvise andelen av prealveolær motstand kan øke kraftig ved f. eks. kronisk mitralklaffstenose, ARDS og lignende.

Blodet som strømmer inn i lungearterien er blandet venøst blod. Dette representerer en gjennomsnittsverdi av oksygen- og CO₂-innholdet i veneblodet som dreneres fra de forskjellige organer. Analyse av slikt blod gir informasjon om oksygen- og CO₂-balansen for organismen som helhet, men gir ingen informasjon om f. eks. oksygeneringsforholdene *innen* det enkelte organ (se også del 2 og 4).

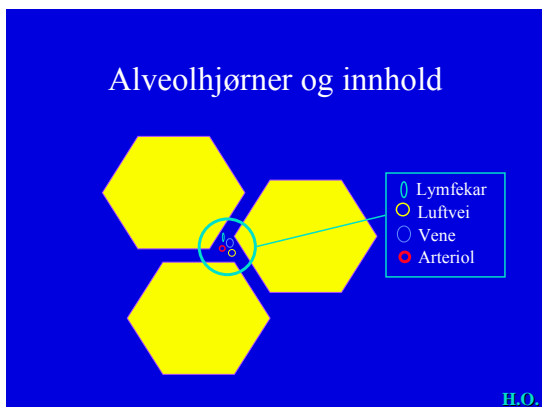
Gassutvekslingen i lungene foregår i lungekapillærene, hvor blodet kommer i nær kontakt med gassen i alveolene. Hos en normal voksen er det til enhver tid ca. 140 ml blod i lungekapillærene, kapillæroverflaten står i kontakt med alveolgassen (2-3 liter) over en overflate på ca. 70-90 m². Den totale lengden av kapillær-nettverket i lungene er anslått til å ha en lengde på ca. 160 mil. Før og etter passasjen forbi alveolene passerer blodet gjennom andre små kar, såkalte *ekstraalveolære kar*. Disse går gjennom bindevevsskjeder hvor det også passerer små lymfekar og luftveier.

alveolene. Gassutvekslingen i lungene er svært effektiv. Når en person puster vanlig luft ved en atmosfæres trykk, vil det ved normal lungesirkulasjon oppnåes *likevekt i gasstrykk* mellom alveoler og blod i løpet av *mindre enn 1/3* av den tiden det tar for blodet å passere alveolene.

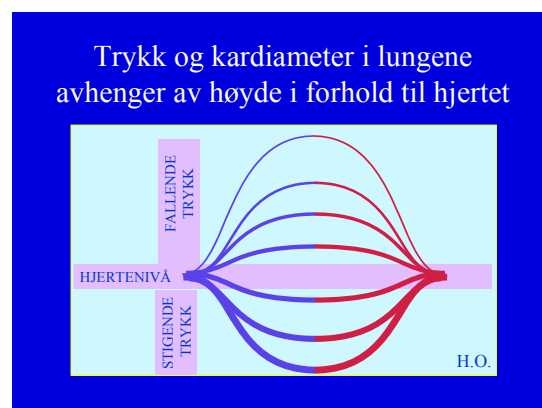


Blodtrykket i forskjellige deler av lungene er avhengig av tre faktorer:

- **Lungearterietrykket** (som bestemmes av hjertets minuttvolum og lungekarsengens totale motstand)
- **Venstre atrietrykk** (som bestemmes av blodvolumet, venstre ventrikkels compliance og kontraktilitet samt mitralklaffens funksjon)
- **Høydenivå i forhold til hjertet** (som forandres ved endring av kroppens posisjon: Stående (sittende) eller liggende).



Så og si alt blod som passerer gjennom lungen vil, under normale forhold, få et gasstrykk som er lik det som finnes i

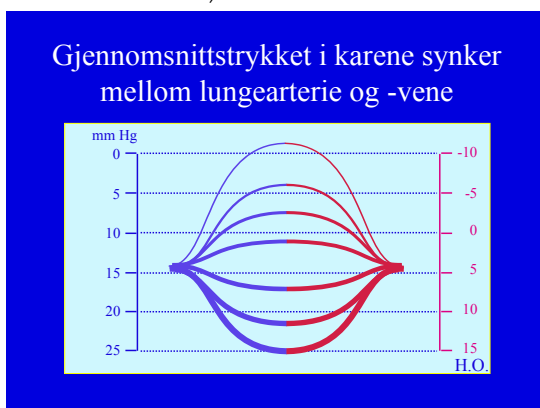


Drivtrykket i lungekarsengen er middel lungearterietrykk, MPAP minus lunge-

venetrykket, PCWP. Motstanden i lungekarsengen beregnes som drivtrykket delt på hjertets minuttvolum, CO, eller

$$R = (MPAP - PCWP) / CO$$

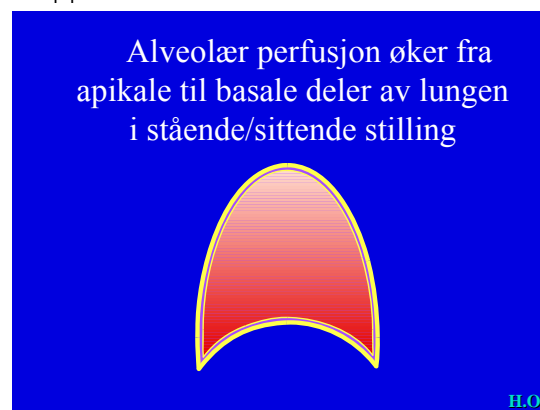
(indeksert motstand beregnes ved å dividere med CI).



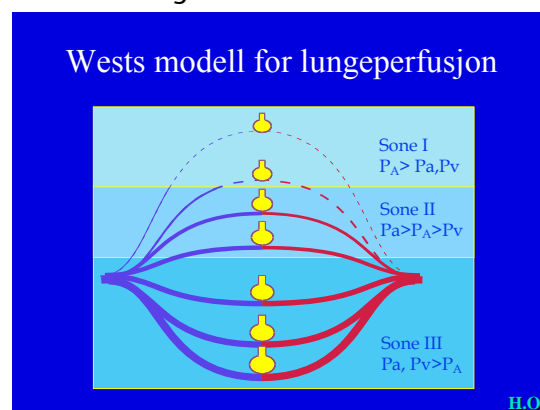
På grunn av lungekarenes elastisitet, vil en kraftig øking av blodstrømmen gjennom friske lunger gi bare moderat trykkøking i karsengen. Den kalkulerede lungekarmotstanden vil derfor normalt synke ved øket CO. Ved sykdomstilstander hvor lungekarene blir stivere (som ved primær pulmonal hypertensjon eller ARDS, se del 7) eller hvor antall funksjonelle kar i mikrosirkulasjonen er kraftig redusert (f. eks. emfysem, lungeemboli, mikrotrombose, pneumonektomi) vil imidlertid øket hjerte minuttvolum gi kraftig økning av trykket i lungekarene. Høye lungekartrykk gir øket belastning av høyre ventrikkel, og kan i verste fall utløse svikt av høyre ventrikkels funksjon.

Da det gjennomsnittlige intrathorakale trykket er svakt negativt i forhold til atmosfæretrykket, vil det *hydrostatiske trykk i de kar som ligger høyest i forhold til hjertenivå kunne bli negativt* (i forhold til atmosfæretrykket). Under spontan respirasjon pendler lufttrykket i alveolene rundt 0, trykket i alveoler som omgir små lungekar vil derfor kunne bli

større enn karenes hydrostatiske trykk. Karene kan da klemmes sammen av alveolenes lufttrykk, og mikrosirkulasjonen bremses eller stoppes.



Omvendt vil kar som ligger vesentlig under hjertenivå (basale kar) ha høye trykk. Da høye trykk dilaterer lungekarene, vil den gjennomsnittlige kardiameter være størst i de basale kar, noe som resulterer i at disse også har best blodgjennomstrømming. Det går altså **mest blod til de lavest liggende deler av lungene**.



Fysiologen **West** har, på grunnlag av eksperimentelle målinger, delt lungesirkulasjonen inn i tre soner:

Sone 1, hvor trykket i lungekarene er så lavt at luftveistrykket i alveolene er høyere enn trykket i mikrosirkulasjonen på både den arterielle og den venøse side ($P_A > P_a > P_v$)

Sone 2, hvor trykket i lungekarene på arteriesiden er høyere enn

luftveistrykket i alveolene, men hvor dette igjen er høyere enn trykket i mikrosirkulasjonen på den venøse side ($P_a > P_A > P_v$)

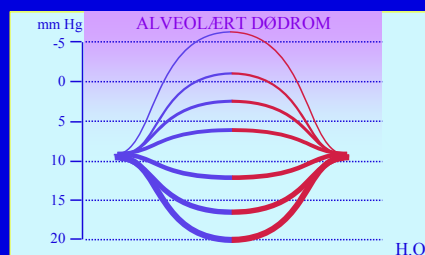
Sone 3, hvor trykket i mikrosirkulasjonen på både den arterielle og den venøse side er høyere enn luftveistrykket i alveolene ($P_a > P_v > P_A$)

En del eksperimentelle data tyder på at det aller nederst i lungene kan være en **sone 4**, hvor sirkulasjonen igjen er nedsatt på grunn av at vekten av lungene øker vevstrykket, som så komprimerer karene.

Det er også mye som tyder på at det ikke er *bare* tyngdekraften som regulerer fordelingen av blodet i lungene. Lungekarernes egenskaper i forskjellige deler av lungene kan variere, gjennomsnittlig perfusjon er kanskje bedre i dorsale enn i ventrale deler av lungene. Hovedtrekkene i West's modell er sannsynligvis korrekte, men den kan representere et forenklet bilde av en mer komplisert virkelighet.

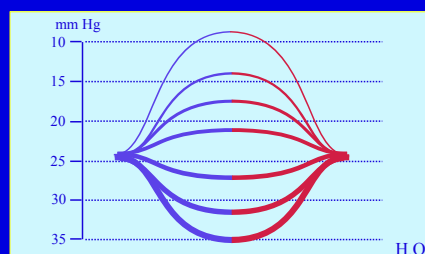
Alveoler som ligger i områder med *sone 1* trykkforhold vil altså være godt ventilert, men ha dårlig eller opphevet sirkulasjon. Den ventilasjon som skjer i alveoler hvor det ikke er sirkulasjon får ingen betydning for lungenes gassutveksling, slike alveolområder representerer et **alveolært dødrom** (se også del 6).

Lavt trykk i PA gir nedsatt apikal perfusjon og øket alveolært dødrom

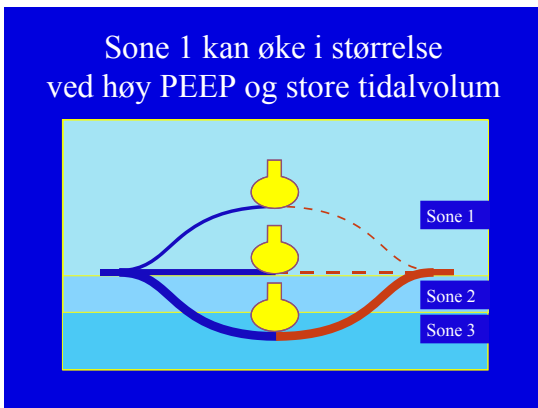


Ved øket hjerte minuttvolum (som ved fysiske anstrengelser eller hyperdynamisk sirkulasjon av andre årsaker) eller ved karkontraksjon i lungekar sengen vil lungekartrykkene øke. *Sone 1* området i lungene bli da mindre og kan forsvinne helt. Under slike forhold vil alle alveolområder i lungene delta i gassutvekslingen.

Høye trykk i PA gir god perfusjon av alle lungeavsnitt, motvirker dødrom



Hvis pasienter *overtrykkventileres*, vil gjennomsnittstrykket i alveolene øke betraktelig. Denne økningen gjør at en større del av lungene får *sone 1* trykkforhold, og gir derfor en *økning av det alveolære dødrom*.



Dette kan ha klinisk betydning, spesielt hos hypo-volemiske pasienter hvor

lungekar-trykkene allerede er lave. Overtrykks-ventilasjon med store tidalvolum og bruk av høyt endeekspiratorisk overtrykk (PEEP) hos slike pasienter kan øke *sone 1* betraktelig. Hos pasienter med alvorlig lungesvikt (f. eks. ARDS, se del 7) er imidlertid lungekartrykkene ofte sterkt forhøyet. Hos slike pasienter vil derfor overtrykksventilasjon i seg selv sjelden forårsake økning av alveolært dødrom.

Væskebalanse i lungene

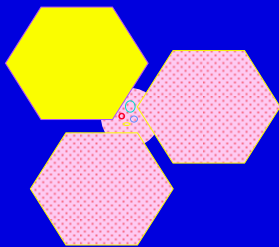
Som i mange andre kapillærsenger foregår det kontinuerlig en viss utsivning av væske fra blodet i den arterielle enden av kapillæret, og en tilsvarende resorpsjon i den venøse enden (se også del 2). Den væsken som ikke resorberes, flytter inn i lungenes lymfekar og transporteres deretter tilbake til blodet. Lymfesystemet har en transportkapasitet som sannsynligvis (basert på dyreforsøk) tilsvarer ca. 6 ganger den netto væskemengde som normalt filtreres ut av lungekarene. Når filtrert væskemengde overskrider denne kapasiteten, vil det oppstå interstitielt ødem.

Årsaker til øket ødemdannelse i lungene er i prinsippet de samme som ellers i organismen, dvs. øket hydrostatisk trykk eller øket karpermeabilitet (se nedenfor) i mikrosirkulasjonen. Da mesteparten av karmotstanden i lungene sitter prekapillært, vil høye trykk i lungearterien ikke nødvendigvis føre til øket trykk i lungekapillærene. Øket fyllingstrykk i venstre hjertehalvdel gir alltid øket trykk i hele lungekarsengen, den vanligste årsaken til lungeødem er svikt av venstre ventrikkels funksjon.



Den interstitielle ødemvæsken legger seg først i vevsskjedene hvor også små luftveier passerer. Når trykket i ødemvæsken øker komprimeres de små luftveier, deres gjennomsnittlig diameter blir mindre og pasienten får en astmatisk preget respira-sjon, *astma cardiale*. Interstitielt ødem kan derfor ha en negativ effekt på ventilasjonen (se uekte shunt, del 6) før det utvikles alveolært ødem.

Ødemdannelse sist i alveolene

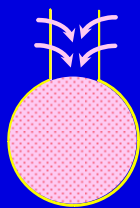


Først når trykket i interstitiell væske blir høyt, begynner ødemvæskevæske å fylle alveolene. Sannsynligvis etter "alt eller intet" prinsippet.

H.O.

Når væsketrykket i det interstitielle rom blir høyt, vil ødemvæske strømme inn i alveolene (sannsynligvis via de små luftveier) og gi alveolært ødem. Først da finner man de klassiske tegn på lungeødem med fuktige respirasjonslyder og eventuelt opphosting av ødemvæske.

Alveolene fylles med ødemvæske via prealveolære luftveier



Alveolært ødem

H.O.

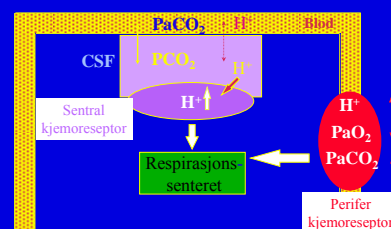
Ødem i lungene oppstår ikke bare i forbindelse med hjertelidelser som gir høye hydrostatiske trykk i lungekarsengen. Det kan også oppstå som følge av inflammatoriske tilstander i lungene, ved anafylaktiske reaksjoner og direkte toksiske påvirkninger som skader luftveisepitelet (som inhalasjon av toksiske gasser). Ødemet kan være mest uttalt der hvor det hydrostatiske trykket er høyest (basale ødemer hos sittende pasienter med "klassisk" lungeødem fremkalt av venstre ventrikkelsvikt) eller mer flekkvis i lungeavsnitt som ligger i forskjellig høyde (som ved ARDS, se del 7). Lungeødemliknende tilstander kan ses ved voldsom slimsekresjon i luftveiene (som ved forgiftning med visse plantevernmidler, organofosfater, og påvirkning av nervegasser). I slike situasjoner har vanlig lungeødembehandling ingen effekt, mens motgift mot gifteffektene (atropin) raskt bedrer tilstanden.

Respirasjonsregulering

Respirasjonssenteret er først og fremst lokalisert i hjernestammen (*medulla oblongata*). Andre deler av hjernen deltar også i reguleringen av respirasjonen, men senteret i hjernestammen er sannsynligvis det viktigste. Storhjerne kan, til en viss grad, overstyre det automatiske ventilasjonsmønster fra hjernestammen. Respirasjonssenteret mottar signaler fra forskjellige sentrale og perifere *sensorer* (inkludert kjemoreseptorer, se nedenfor) som gir tilbakemelding om tilstanden i

selve lungevevet og om blodets pH samt innhold av O_2 og CO_2 .

Stimulasjon av kjemoreseptorer



H.O.

De **sentrale kjemoreseptorer** sitter i hjernestammen, like under overflaten og i nær kontakt med cerebros spinalvæsken (CSF) slik at det først og fremst påvirkes av denne. CSF er adskilt fra blodet av blod-hjernebarrieren (barriere-effekten skyldes at hjernens kapillærer er lite permeable for de fleste molekyler utenom næringsstoffer, vann og gasser). Dette sentret **påvirkes mest av hydrogenionekonsentrasjonen i CSF**, og lite av akutte pH-forandringer i blodet, da både H^+ og HCO_3^- ioner passerer blod-hjernebarrieren meget langsomt. CO_2 passerer imidlertid raskt, en økning av CO_2 i CSF vil gi en sekundær økning av H^+ og dermed synkende pH. En CO_2 stigning i blodet vil altså stimulere de sentrale kjemoreseptorer, som så påvirker respirasjonssenteret til øket ventilasjon. Lokale forandringer i hjernen som resulterer i pH forandringer i CSF (hjernevevsskader, blødninger) kan også stimulere ventilasjonen gjennom de samme mekanismer.

De **perifere kjemoreseptorer** sitter i aortabuen og i arteria carotis. Hos mennesket har antakelig de sistnevnte størst betydning. De **påvirkes av forandringer i både pH, PCO_2 og PO_2 i blodet**. Økning av PCO_2 samt fall i pH eller PO_2 påvirker respirasjonssenterets aktivitet og øker dermed ventilasjonen. Hypoksi er et kraftig stimulus for de perifere kjemoreseptorer, men virker depressivt på de sentrale

respirasjonssentre. Spesielt hos *premature* kan man se en *paradoks respons på hypoksi*, med respirasjons *depresjon* i stedet for respirasjons *stimulasjon*.

Motsatt effekt av visse syre-base forandringer på kjemoreseptorene

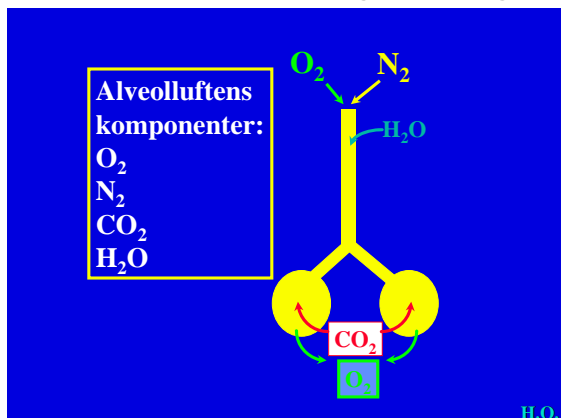
PCO_2 økning stimulerer både perifere og sentrale kjemoreseptorer. En metabolsk acidose vil imidlertid etter hvert gi motsatt effekt på de to reseptortypene. Inicialt stimuleres de perifere til øket ventilasjon. Når PCO_2 i blodet synker, synker også PCO_2 i CSF, og dermed minsker H^+ ionekonsentrasjonen (pH stigning, lokal alkalose) rundt de sentrale kjemoreseptorene. Denne lokale alka-losen hemmer respirasjonssenterets aktivitet, og hindrer fullstendig respira-torisk korreksjon av en metabolsk alkalose (se også del 1).

Reseptorer i lungene

Lungevevet inneholder også reseptorer som gir signaler til respirasjonssenteret. *Strekke reseptorer* finnes blant glatt luftveismuskulatur, *irritasjonsreseptorer* ligger mellom epithelcellene i luftveiene og reagerer på irriterende gasser, støv og kulde. *J-reseptorer* ligger i alveolveggene, og kan aktiveres av lungestuvning og ødemdannelse i lungene.

DEL 6: GASSUTVEKSLING I LUNGENE, SHUNT OG DØDROM

Alveolgassen og oksygentrykket i arterieblod



Gjennomsnittets barometertrykk (P_B) ved havnivå er 101.3 kPa. Oksygentrykket i den luften som åndes inn er avhengig av oksygenfraksjonen i inspirasjonsluften. I vanlig tørr luft (uten vanddamp) er det 20.9% oksygen, dvs. oksygenfraksjonen i inspirasjonsluften (F_{iO_2}) er 0.209. Ved havoverflaten blir **oksygentrykket (P_{O_2}) i tørr inspirasjonsluft:**

$$P_B \cdot F_{iO_2} = 101.3 \cdot 0.209 \approx 21.2 \text{ kPa.}$$

Ved stigende høyde over havet vil barometertrykket synke, mens oksygenfraksjonen er konstant. Ut fra ovenstående ligning ser man at inspirasjonsluftens oksygentrykk (og dermed alveolluftens, se nedenfor) synker i takt med synkende barometertrykk.

Under passasjen nedover i luftveiene blir inspirasjonsluften fuktet av væskeskiktet på overflaten av slimhinnene. Innen den når alveolene, er den 100 % fuktet. Da inspirasjonsgassen fortsatt har samme trykk, har vanddampen fortrent noe av inspirasjonsluften. Vanddamptrykket, P_{H_2O} , ved 37°C er ca. 6.3 kPa. **Oksygentrykket i 100 % fuktet luft blir:**

$$(P_B - P_{H_2O}) \cdot F_{iO_2} = (101.3 - 6.3) \cdot 0.209 \approx 19.9 \text{ kPa.}$$

Oksygenopptak og karbon dioksid utskillelse foregår parallelt i alveolene. Umiddelbart før start av ny inspirasjon er derfor det anatomiske dødrom (se del 5)

fylt med ekspirasjonsgass som har gitt fra seg en del av sitt O_2 og inneholder ca. 5,3 % CO_2 . Ved inspirasjon suges denne luften tilbake inn i alveolene, og blandes deretter med frisk inspirasjonsgass. I tillegg foregår det kontinuerlig opptak av O_2 og utskillelse av CO_2 i alveolene under hele respirasjonssyklus.

Det er vanskelig å måle gassinnholdet i alveolene, og sammensetningen forandrer seg kontinuerlig under respirasjonssyklus. Et uttrykk for **oksygentrykket i alveolluftens ($P_{A_{O_2}}$)**, som gir en rimelig grad av nøyaktighet, er imidlertid:

$$P_{A_{O_2}} = [(P_B - P_{H_2O}) \cdot F_{iO_2}] - PaCO_2/RQ$$

RQ=respirasjonskvoisienten, se del 1

For normalverdier vil dette tilsvare

$$P_{A_{O_2}} = [(101.3 - 6.3) \cdot 0.209] - 5.3/0.8 = \text{ca. } 13.3 \text{ kPa,}$$

Normalt oksygentrykk i arterielt blod er ca. 13,3 kPa. Dette betyr at hvis lungenes gassutvekslingsfunksjon er normal, vil det **beregnete oksygentrykket i alveolene være tilnærmet det samme som det vi måler i arterielt blod.**



Videre ser vi av denne ligningen at en stigende $PaCO_2$ (som er tilnærmet lik $P_{A_{CO_2}}$ ved normal sirkulasjon og lunge-funksjon) vil redusere $P_{A_{O_2}}$, og dermed PaO_2 . Vesentlig økning av $PaCO_2$ vil altså kunne redusere PaO_2 med **tilnærmet samme (egentlig $PaCO_2 \cdot 1.2$)** antall kPa.

Hypoksemi (lavt oksygeninnhold i blodet) kan oppstå som følge av høy CO₂ i alveolene til tross for normal funksjon av selve lungevevet.

Hvis en pasient tilføres ekstra oksygen, slik at F_iO₂ = 0.4, blir den beregnede P_AO₂ ved normal PaCO₂ lik:

$$[(101.3 - 6.3) \cdot 0.4] - 5.3 / 0.8 \approx 31.4 \text{ kPa}$$

Hvis PaCO₂ stiger med ca. 15 kPa (til 20 kPa) reduseres P_AO₂ ved normal lungefunksjon til

$$[(101.3 - 6.3) \cdot 0.4] - 20 / 0.8 \approx 13.0 \text{ kPa},$$

en verdi som vil gi en tilnærmet normal oksygenmetning selv ved en betydelig respiratorisk acidose (tilsvarende pH ≈ 7.00).

Hos pasienter som får tilført ekstra oksygen og som overvåkes med pulsoksymeter, kan oksygenmetningen være normal til tross for utvikling av alvorlig respiratorisk acidose.

De vanligste årsaker til stigning i PaCO₂ hos pasienter i sykehus er hypoventilasjon som følge av kroniske lungelidelser eller andre sykdommer som øker alveolært dødrom. Den kan også være sekundær til medikamentelle effekter på respirasjonssenter (opiater) eller på muskelkraft (kurarestoffer). NB: Perioden umiddelbart etter anestesi er en vanlig årsak til slik PaCO₂ stigning! Utenfor sykehus er overdoser av opiater (heroin, morfin) en av de vanligste årsaker til livstruende lav PaO₂ som følge av høy P_ACO₂.

Alveolær PO₂ avhenger også av barometertrykk

Ved havoverflaten	$P_AO_2 = \frac{(101.3 - 6.3) \times 0.209 - 5.3}{0.8}$	ca. 13.3 kPa
Mexico City (2240 m)	$P_AO_2 = \frac{(77.3 - 6.3) \times 0.209 - 5.3}{0.8}$	ca. 8.2 kPa
Høyeste bosetning (5300 m)	$P_AO_2 = \frac{(52.0 - 6.3) \times 0.209 - 3.7}{0.8}$	ca. 5.8 kPa
Mount Everest (8848 m)	$P_AO_2 = \frac{(33.7 - 6.3) \times 0.209 - 1.2}{0.8}$	3.7-4.8 kPa

H.O.

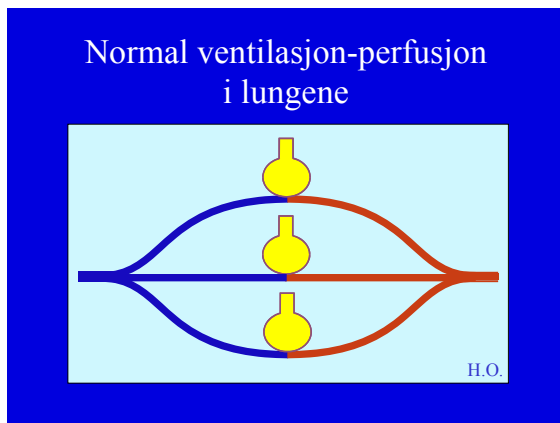
Forandringer i atmosfærisk trykk (barometertrykk) som følge av opphold i store høyder (lave trykk) eller under dykking (høye trykk) vil også endre PaO₂ uten at lungevevets funksjon nødvendigvis er forandret.

Når vi skal vurdere hvorvidt en målt PaO₂ tyder på en forandring i lungenes gassutvekslingsfunksjon, må vi først gjøre oss opp en mening om PaO₂-verdien er rimelig i relasjon til sannsynlig P_AO₂. Ved å beregne P_AO₂ kan man få et objektivt mål for forandringer i lungenes evne til å overføre O₂ til blodet. Forutsetningen for å kunne gjøre slike beregninger (som ved beregning av den alveolo-arterielle oksygengradient, P_AO₂ - PaO₂) er altså at vi kjenner både barometertrykk, F_iO₂ og arterielle blodgasser. Ønsker vi å beregne pulmonal shuntfraksjon, som er den mest nøyaktige metoden til å bestemme størrelsen av svikt i lungenes evne til å oksygenere blodet, må vi i tillegg også kjenne oksygeninnholdet i blandet venøst blod (se senere).

Normal gassutveksling i lungene

Normal ventilasjon av lungene pr. minutt i hvile er ca. 5 liter, det samme er normalt hjerte minuttvolum. I en normal lunge regner vi med at nesten alle perfunderte alveoler i gjennomsnitt inneholder den P_AO₂ som beregnes ut fra alveolluftlikningen. I løpet av passasjen gjennom lungene blir gassene i det

blandede venøse blodet ekvilibrert med gassene i alveolluften. Så lenge PaO₂ i innåndningsluften er normal eller høyere enn normal, og lungene fungerer optimalt, vil det venøse blodet bli fullstendig oksygenert i lungene selv om blandet venøs oksygenmetning og -trykk er atskillig lavere enn normalt.



Ved svært lav $P_{A}O_2$ (ved opphold i store høyder) vil imidlertid økt blodstrøms-hastighet kunne lede til ufullstendig oksygenering av blodet i kapillærene.

Oksygenmengden i blandet veneblod

Oksygenmengden i blandet veneblod representerer et gjennomsnitt av veneblodet fra alle kroppens organer. Veneblodet fra noen organer (lever, hjerte) har svært lavt oksygeninnhold, mens oksygeninnholdet i veneblod fra andre organer (nyrer) er svært høyt (se også del 3). Oksygenopptaket bestemmes av de metabolske krav (vevets aktivitetsnivå som muskelaktivitet, temperatur, hormonelle påvirkninger) og av de lokale perfusjonsfaktorer (hypoperfunderte vev opptar lite oksygen, og produserer laktat isteden). Oksygeninnholdet i blandet veneblod, sammenholdt med det i arterieblod, gir oss informasjon om forholdet mellom

oksygentilbud og oksygenforbruk i hele organismen: Jo lavere venøst oksygeninnhold ved normalt arterieinnhold, jo større misforhold mellom tilbud og forbruk. Et rimelig forhold mellom oksygentilbud og forbruk gir imidlertid ingen garanti mot lokal hypoksi i enkeltorganer (se del 2 og 4). Hos personer som er utsatt for forgiftning med stoffer som nedsetter eller hindrer mitokondrienes utnyttelse av oksygen (cyanid, CO, NO) vil cellenes O_2 opptak være dramatisk redusert. O_2 innholdet i blandet venøst blod kan da bli nesten like høyt som i arterieblod.

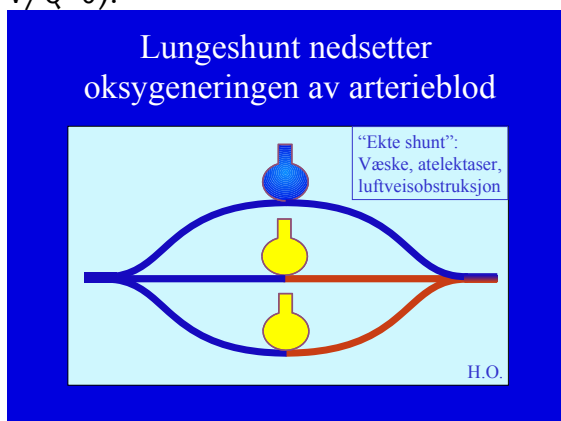
Endringer i lungenes gassutvekslingsfunksjon

Ved sykdommer i lungene, eller ved endringer i det hydrostatiske trykket i lungesirkulasjonen, oppstår det forandringer i lungenes gassutvekslingsfunksjon. De patofysiologiske konsekvenser av forskjellige sykdomsprosesser kan grovt deles i to typer:

Lungeshunt, som først og fremst endrer lungenes evne til å oksygenere av blodet og
Øket alveolært dødrom, som først og fremst endrer lungenes evne til å fjerne CO_2 fra blodet.

Lungeshunt

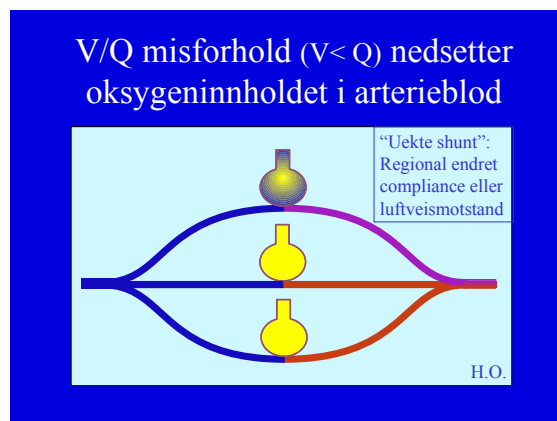
Når blod som strømmer gjennom lungene passerer forbi alveoler som ikke kan tilføre kapillærbloodet nytt oksygen vil dette blodet beholde sitt blandede venøse oksygen-innhold. Det oppstår shunting av blod i lungene (lungeshunt, "ekte" shunt, $V/Q=0$).



Årsaker til slik shunt kan være at alveolene i noen lungeområder er *atelektatiske* eller *væskefylte*, ved *total luftveisobstruksjon* vil alveolene distalt for obstruksjonen i løpet av kort tid få samme oksygeninnhold som blandet venøst blood og kan derfor ikke tilføre blodet nytt oksygen under passasjen.



En form for shunting oppstår også i lungeområder hvor gassen i alveolene har en høyere PO_2 enn det sentralvenøse blodet, men hvor alveolventilasjonen ikke er tilstrekkelig for å holde P_{AO_2} i normalområdet.



Det skjer da en delvis, men ikke fullgod oksygenering av blodet som passerer disse områdene (*delvis eller "uekte" shunt, ventilasjon/perfusjon misforhold, V/Q mindre enn 1*). Denne typen shunt oppstår i *lungeområder distalt for en delvis luftveisobstruksjon* eller ved *lokalt øket luftveismotstand*, samt i *områder med lav compliance*.



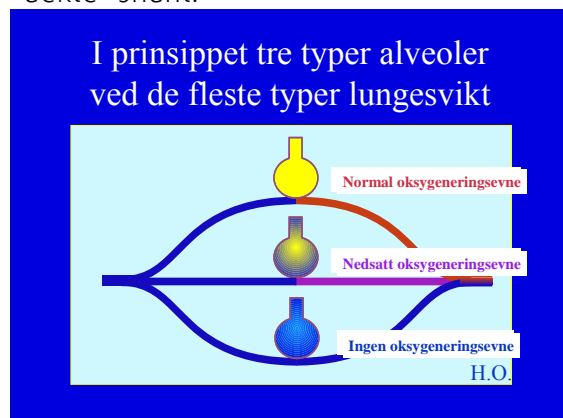
Blodet som strømmer ut av lungen (og som blir det arterielle blodet) ved sykdomstilstander som affiserer lungefunksjonen kan derfor bestå av tre komponenter:

- normalt oksygenerert blod,
- blod som har gjennomgått en ufullstendig oksygenering.
- blod som fortsatt har blandet venøst O_2 -innhold.

Lungeshunt reduserer altså lungenes evne til å overføre oksygen til blodet, og gir et nedsatt oksygeninnhold i arterielt blod i forhold til beregnet P_{AO_2} .

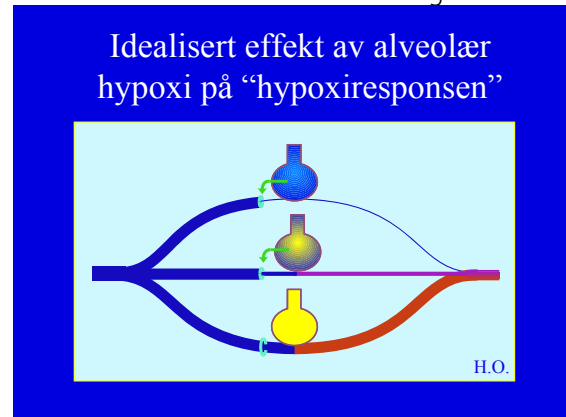
I områder med ekte lungeshunt vil den alveolære ventilasjon opphøre. Ved fortsatt normal minuttventilasjon vil den alveolære ventilasjon av de fortsatt vel ventilerte lungeområder derfor øke, og være så høy at PaCO_2 vanligvis ikke vil stige vesentlig (pga. stort sett undret alveolært ventilasjonsvolum).

Effekten av å øke $F_i\text{O}_2$, og dermed $P_A\text{O}_2$ ved "ekte" shunt vil være marginal. Det gir ikke bedret oksygenering av blod som passerer uventilerte alveolområder, og oksygeninnholdet i blodet som passerer normalt fungerende alveoler vil stige marginalt (se også del 3). Ved et moderat V/Q misforhold ("uekte shunt") kan derimot øket $F_i\text{O}_2$ øke $P_A\text{O}_2$ i hypoventilerte alveolområder så mye at blodgassene kan normaliseres nesten full-stendig. I svært mange situasjoner med lungesvikt har vi å gjøre med en blanding av de to shunttypene. Økningen av oksygeninnholdet i blodet som respons på tilførsel av ekstra oksygen til pasienten gir en indikasjon på i hvilken grad hovedproblemet består i mest "ekte" eller "uekte" shunt.



Lungekarene har en innebygget beskyttelsesmekanisme mot shunting av blod i lungene. Kar som passerer alveolområder med liten eller ingen

ventilasjon (lav $P_A\text{O}_2$) vil få nedsatt perfusjon på grunn av at små prealveolære muskler kontraherer seg og minsker blodstrømmen i disse områdene. Disse muskelene reagerer på lavt oksygentrykk i alveolene, og skulle under ideelle forhold omdirigere blodet til normalt ventilerte områder i lungene.



Disse musklene klarer imidlertid ikke å kontrahere seg effektivt når trykket i lungekarsengen blir høyt - noe det ofte er hos pasienter med alvorlig lungesvikt.

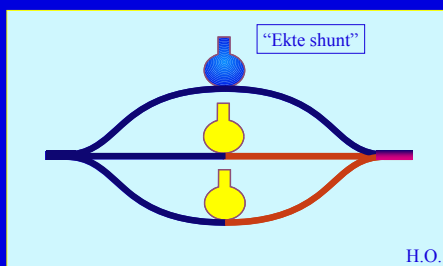
De kan også hemmes eller dilateres av vasodilaterende medikamenter og visse anestesigasser. Dette skulle teoretisk kunne øke lungeshuntingen, noe man også kan se hos pasienter med f. eks. atelektaser. Hos pasienter med alvorlig lungesvikt er imidlertid effekten av disse musklene på forhånd liten på grunn av de høye lungekartrykkene disse pasientene ofte har. Man ser derfor sjelden vesentlig økning av shunt ved bruk av slike medikamenter hos pasienter med alvorlig lungesvikt.

Relasjon mellom shuntfraksjon, SvO₂ og PaO₂/SaO₂.

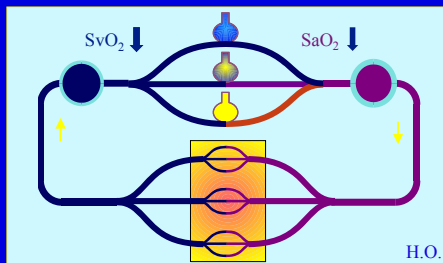
Etter å ha passert gjennom en lunge hvor det foreligger lungeshuntinger, er det arterielle blodets oksygeninnhold en blanding av fulloksygenert, dårlig oksygenert og blandet venøst blod. Arteriebldets PaO₂ og SaO₂ vil derfor variere med oksygeninnholdet i blandet venøst blod, selv om shuntfraksjonen egentlig er konstant.

Enhver forandring som nedsetter oksygen-tilbudet (fall i Hb, CO, PaO₂/SaO₂), eller som øker oksygenforbruket (feber, skjelving, infusjon av medikamenter med sterk β-adrenerg effekt), vil ved lungeshunt medføre et ytterligere fall i SvO₂ og dermed i arteriebldets oksygeninnhold. Omvendt vil oksygeninnholdet i arterielt blod stige hvis SvO₂ øker, f. eks. hvis CO øker mens oksygenforbruk holdes konstant.

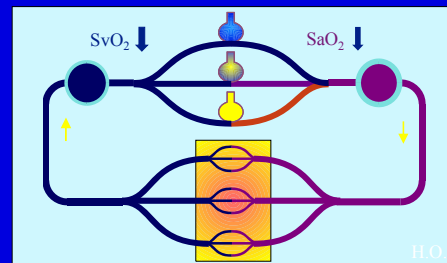
Senket SvO₂ nedsetter PaO₂ hos pasienter med lungeshunt



Additiv effekt av lungeshunt, lav C.O. og høy temperatur på PaO₂



Additiv effekt av lungeshunt, lav C.O. og høy temperatur på PaO₂



Beregning av shuntens størrelse

Graden av lungeshunt kan beregnes på flere måter. Den enkleste metoden er å beregne forholdet mellom PaO₂ og FiO₂ (PaO₂/FiO₂ fraksjon eller ratio). Hos en person med PaO₂ = 10 kPa og FiO₂ = 0,5 (50 % O₂ i inspirasjonsluften) vil PaO₂/FiO₂ bli 10/0,5 = 20 kPa. Da denne metoden verken tar hensyn til CO₂ nivået i blodet eller barometertrykk (se alveolluft) og heller ikke til endringer i sirkulasjon og

oksygenforbruk (se nedenfor) er dette den minst nøyaktige metoden.

Den alveolo-arterielle oksygendifferansen (P_AO₂-PaO₂) forutsetter at man først beregner P_AO₂ (se alveolluft) og deretter beregner differansen mellom denne og målt arteriell PO₂. Dermed vil effekten av CO₂ og barometertrykk bli tatt hensyn til. Denne metoden tar imidlertid heller ikke hensyn til endringer i sirkulasjon og oksy-

genforbruk, og er derfor heller ikke helt nøyaktig.

En forenklet beregning av P_AO_2 kan brukes bedside for "tommefinger-beregning". Hvis man kjenner $O_2\%$ i inspirasjonsluften og ser at $PaCO_2$ ikke avviker vesentlig fra normalverdien, kan man sette: P_AO_2 (i kPa) $\approx O_2\% - 10$. Hvis man har 40 % O_2 i inspirasjonsluften, blir P_AO_2 (i kPa) $\approx 40 - 10 = 30$. Forskjellen mellom denne verdien og den målte PaO_2 gir et semi-kvantitativt mål på shuntens størrelse.

Nøyaktig beregning av shuntfraksjonen forutsetter at man beregner P_AO_2 og dessuten kan måle PO_2 og SO_2 i blandet veneblod. Ved beregning av shuntfraksjonen antar vi for enkelhets skyld at blodet som passerer gjennom lungene passerer forbi enten

a. alveolområder hvor gassutvekslingen skjer som normalt, eller

b. områder hvor det ikke skjer noen gassutveksling i det hele tatt

Shuntfraksjonen er da den delen av den totale blodstrøm gjennom lungene som

ikke oksygeneres, men bevarer sitt blandede venøse oksygeninnhold (CvO_2). Det blodet som passerer gjennom kapillærer (c) som går forbi normalt fungerende alveolområder får det oksygeninnhold som bestemmes av oksygentrykket i alveolgassen (CcO_2). Forholdet mellom disse to fraksjonene bestemmer det endelige oksygeninnholdet i arterielt blod (CaO_2).

Setter vi flow gjennom shuntfraksjonen = Q_s og total flow gjennom lungene = Q_t , er shuntfraksjonen Q_s/Q_t . Flow av normalt oksygenert blod = $Q_t - Q_s$, og vi kan sette opp følgende regnestykke:

$$Q_s \cdot CvO_2 + (Q_t - Q_s) \cdot CcO_2 = Q_t \cdot CaO_2$$

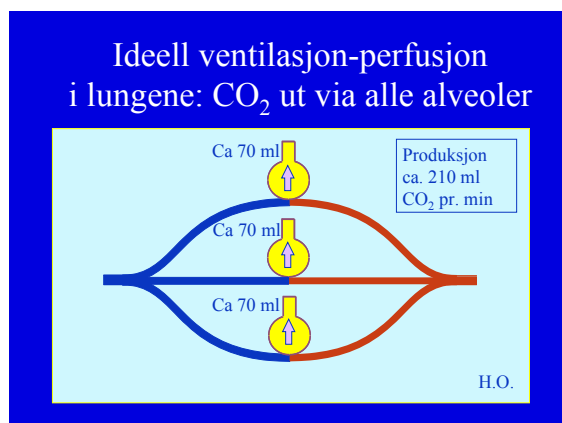
Ved å multiplisere ut ligningen og flytte faktorene får vi:

$$Q_t \cdot (CcO_2 - CaO_2) = Q_s \cdot (CcO_2 - CvO_2)$$

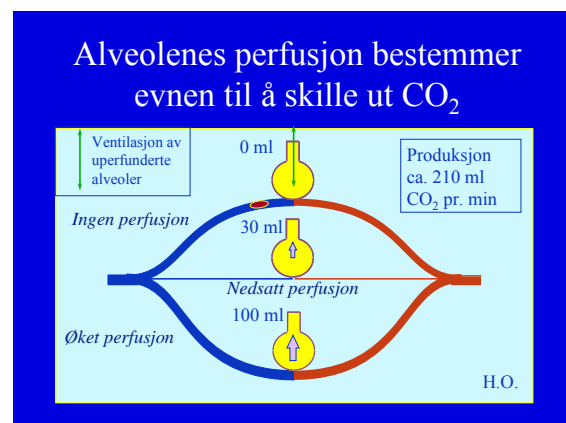
Ved å dividere med Q_t og $(CcO_2 - CvO_2)$, får vi

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{(CcO_2 - CaO_2)}{(CcO_2 - CvO_2)}$$

Alveolært dødrom



Mens shunting oppstår når blodet kommer i kontakt med lungeområder uten tilstrekkelig ventilasjon, oppstår en økning i det alveolære dødrom når øket antall alveoler ventileres uten at de har en tilsvarende perfusjon.



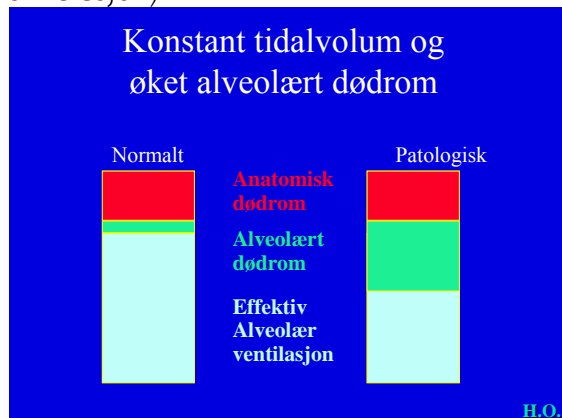
Den delen av det totale ventilasjonsvolumet som går til slike alveolområder deltar ikke i lungenes gassutveksling, og er fysiologisk sett bortkastet ("wasted ventilation"). Det kan dreie seg om total stopp i perfusjonen (som ved f. eks. lungeemboli, mikrotromboser, karspasmer hvor V/Q blir uendelig stor), eller som en nedsatt

perfusjon (lavt perfusjonstrykk, delvis okkluderte kar, V/Q større enn 1).

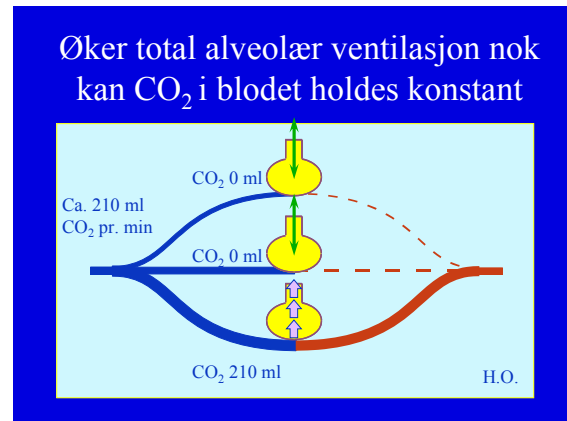
Øket dødrom er ikke nødvendigvis et resultat av forandringer i lungevevet i seg selv, men kan fremkomme som resultat av hypovolemi og/eller dilaterte lungekar. Spesielt vil kombinasjonen av lave trykk i lungekarsengen og høye luftveistrykk kunne øke mengden alveoler med $V/Q > 1$ og dermed gi et betydelig øket alveolært dødrom (se også del 5).

Da blodet som ikke kan passere forbi lukkede lungekapillæravsnitt i stedet må passere forbi normalt ventilerte alveolområder, vil oksygeneringen vanligvis ikke endres vesentlig så lenge CO_2 holdes konstant.

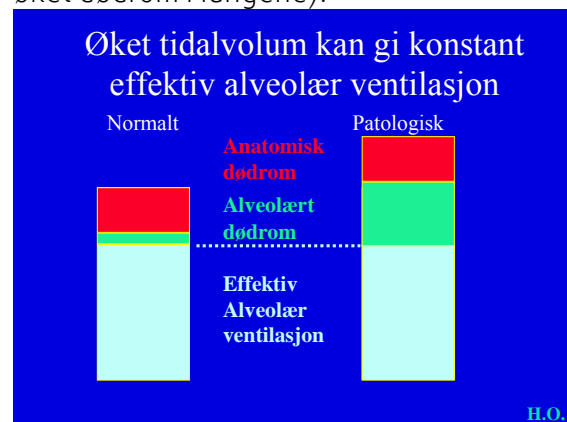
CO_2 diffunderer lett (20 x raskere enn oksygen), og det vil heller ikke oppstå noe problem med diffusjon fra blod ut i de normalt perfunderte alveolene. Da en del av ventilasjonsvolumet imidlertid går med til å ventilere alveoler som ikke deltar i gassutvekslingen, synker den effektive alveolære ventilasjon (dvs. den hvor det kontakt mellom ventilasjonsgass og sirkulasjon).



Hvis et mindre antall alveoler skal klare å skille ut sammen mengde CO_2 pr. tidsenhet, må det totale ventilasjonsvolum (tidal- og minuttvolum) øke.



Ved øket alveolært dødrom vil altså PCO_2 i blod øke hvis ventilasjonen holdes konstant (og den effektive alveolære ventilasjon er nedsatt). Hvis PCO_2 skal holdes konstant må total ventilasjonen øke (og den effektive alveolære ventilasjon holdes på normalt nivå). Øket $PaCO_2$ er i seg selv ikke diagnostisk for øket dødrom – man må kjenne ventilasjonens størrelse for å kunne si noe om sannsynligheten for dødrom (hypoventilasjon gir øket $PaCO_2$ også uten øket dødrom i lungene).



Dødrommets størrelse kan måles relativt nøyaktig ved å måle CO_2 innholdet i samlet ekspirasjonsluft, samtidig som PCO_2 i blodet måles. Man kan også gjøre enkle beregninger på grunnlag av endeekspiratorisk og arteriell CO_2 . Jo lavere CO_2 i ekspirasjonsluften er i forhold til nivået i blodet, jo større alveolær dødroms effekt.



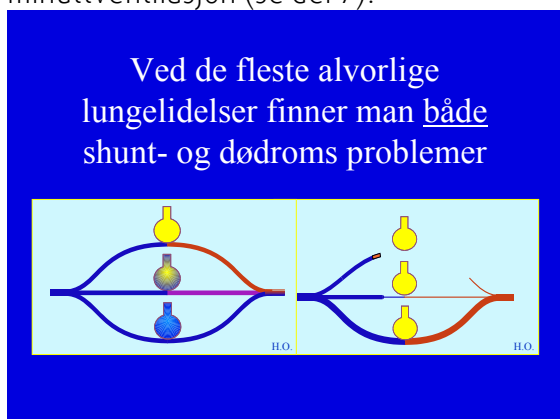
Når CO_2 i blodet stiger pga. redusert antall perfunderte alveoler vil også fler CO_2 molekyler pr. tidsenhet strømme inn i de fungerende alveolene. Det oppstår da på ny en stabil CO_2 balanse. Endetidale CO_2 kan da vise relativt normale CO_2 verdier, mens CO_2 i blod er vesentlig høyere. Ende-eksparatorisk CO_2 vil kunne gi et falskt bilde av $PaCO_2$ (dvs underestimere

verdien)) hos pasienter med lungesykdommer som gir øket dødrom, og også hos visse pasientgrupper med friske lunger, som hypotensive pasienter med lav lungekarmotstand og økede luftveistrykk. Effekten vil være spesielt fremtredende i sittende/halvsittende stilling, som hos enkelte neurokirurgiske pasienter i hypotensjonsanestesi.

Hos visse pasienter (f. eks. ved livstruende hjerneødem) er nøyaktig og kontinuerlig overvåking av blodets CO_2 -nivå spesielt viktig. Man må da først etablere forholdet mellom endetidal og arteriell CO_2 før man aksepterer å styre ventilasjonen etter CO_2 -verdiene som avleses fra en kapnograf.

Kombinasjonsbilder ved sykdom

Ved kliniske lungesykdommer som lungeemboli, ARDS, pneumoni mm. har man ofte en blanding av både shunt og dødrom, slik at alle avskygninger av ventilasjons-perfusjons misforhold er representerte. Man ser derfor ofte blandingsbilder - dvs. at pasienten *både* har oksygeneringsproblemer og behov for øket minuttventilasjon (se del 7).

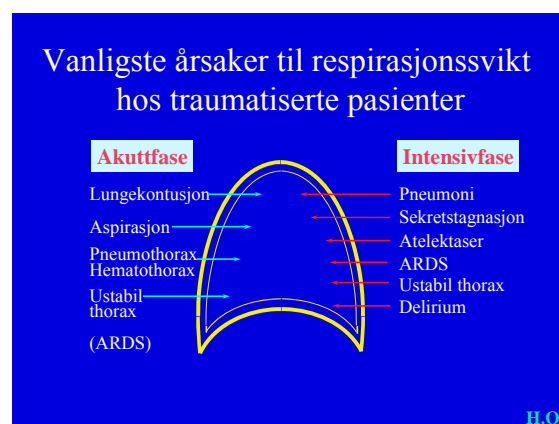


En av de relativt "rene" shunttilstander er status ved akutt kardiogent lungeødem, hvor graden av ødembettinget kompresjon av små luftveier (uekte shunt) og væskefylling av alveoler (ekte shunt) er avgjørende for oksygeneringsforandringene.

Teoretisk sett skulle status etter akutt lungeemboli først og fremst være preget av dødrom. Emboliene fører imidlertid til frigjøring av stoffer (Tromboxane A_2 , leukotriener m. m.) som også endrer ventilasjonen ved å gi øket luftveismotstand i omkringliggende lungeområder. Lungeembolipasienter har derfor vanligvis både shunt- og dødromseffekter, og blodgassforandringer gir derfor ikke sikre diagnostiske holdepunkter i slike situasjoner.

DEL 7: LUNGESVIKT: ARDS, PNEUMONI OG ANDRE LUNGESYKDOMMER

Sviktende lungefunksjon kan skyldes mange forskjellige grunnlidelser. De største gruppene indremedisinske pasienter som utvikler en så alvorlig svikt at de trenger behandling utover vanlig oksygensupplement med nesekateter eller ansiktsmaske er pasienter med pneumoni, akutt forverrelse av KOLS, sepsis eller hjertestans/hjertesvikt. Alvorlige postoperative infeksjoner (ofte med sepsis) og traumer kan også gi dramatisk lungesvikt, og er hovedårsakene til alvorlig lungesvikt hos pasienter på en kirurgisk intensivavdeling. Aspirasjonspneumoni hos personer med nedsatt bevissthet kan også gi svært alvorlig lungesvikt. *I prinsippet kan en hvilken som helst alvorlig sykdom som aktivere inflammatoriske prosesser og/eller koagulasjonssystemet fremkalle lungesvikt.*



Grovt sett kan respirasjonssvikt oppstå som følge av

- sviktende oksygeneringsevne og
- sviktende ventilasjonsevne.

Mange pasienter har sykdommer hvor disse to årsakene forsterker hverandre eller går over i hverandre.

Sviktende oksygeneringsevne

Sviktende pulmonal oksygenering av blodet skyldes vanligvis øket *shunting av blod i lungene* (se del 6). Dett kan skyldes *forandringer i luftveiene* (blødninger, sekretstagnasjon, bronkospasme, KOLS ol.) eller *i selve lungevevet* (pneumoni, ARDS, KOLS, lungeødem, lungekontusjon mm.)

Oksygenering kan også være nedsatt uten at det foreligger forandringer i luftveier eller lungevev. Ved nedsatt ventilasjonsevne kan hypoksemi oppstå som en følge av høy alveolær PCO_2 . Innånding av gass med svært lavt oksygentrykk (i store høyder eller når andre gasser fortrenger luften, se del 6) kan også forårsake sviktende oksygenering av blodet.

En 85-90 % oksygenmetning av hemoglobinet i arterielt blod (SaO_2) vil vanligvis gi adekvat oksygenering av organismen som helhet hos sirkulatorisk stabile, normotherme pasienter med $Hb \approx 8g/dL$ eller høyere. På grunn av HbO_2 dissosiasjonskurvens form vil imidlertid en slik metning tilsvare et punkt på kurven hvor et moderat ytterligere fall av PaO_2 gir en markert reduksjon av SaO_2 . (Ved normal posisjon av kurven tilsvarer $PO_2 = 8 kPa$ en $SaO_2 = 91 \%$, se del 3).

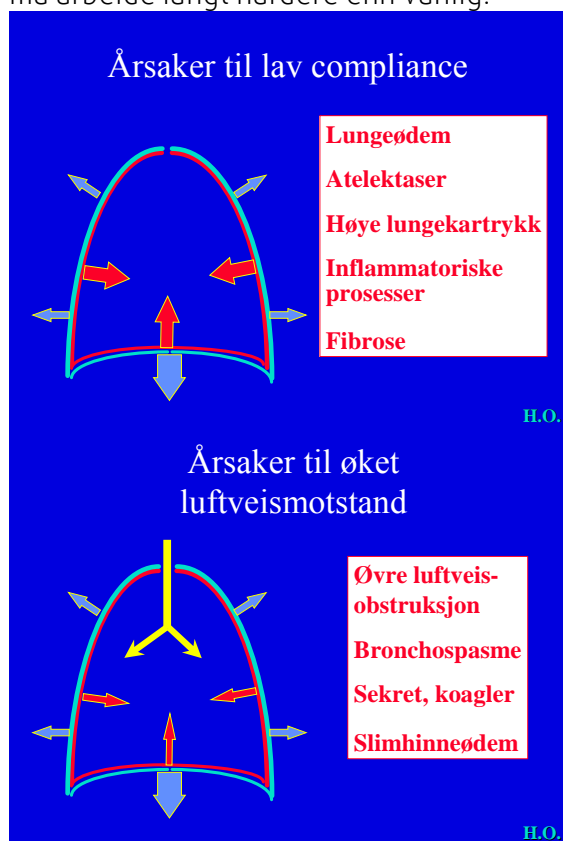
Hos de fleste pasienter, og spesielt hos pasienter med nedsatt Hb og/eller hjerte minuttvolum, eller med høy feber, bør oksygenmetning i blod derfor være i størrelsesorden $\geq 91-92\%$. Hos pasienter

med akutt ischemi lokalisert til vitale organer (hjerne, hjerte) eller i ustabil klinisk situasjon bør oksygeneringen av blodet i akuttfasen holdes i normalområdet, dvs. arteriell oksygenmetning >96-97 % og PaO₂ 12-15 kPa.

NB: Ved ekstrem acidose må PaO₂ noen ganger økes til 20-25 kPa for at SaO₂ skal være i optimalt område (se dissosiasjonskurve i del 3).

Sviktende ventilasjonsevne

Sviktende ventilasjonsevne kan forårsakes av medikamentpåvirkning, men er oftest en følge av utmattelse. Sykelige forandringer i lungene som medfører lav compliance, høy luftveismotstand eller begge deler gjør at respirasjonsmuskulaturen må arbeide langt hardere enn vanlig.



Som annen tverrstripet muskulatur vil disse etter hvert utmattes ved kontinuerlig hard belastning. Når musklene ikke lenger makter å skape det undertrykk som er nødvendig for å gi adekvat ekspansjon av lungene, synker tidalvolumene og PCO₂ i blodet stiger. Parallelt med muskel-

svekkelsen blir også hosteevnen dårligere, slik at slim og sekret stagnerer i luftveiene.

Lave tidalvolum disponerer for utvikling av atelektaser. Både sekretstagnasjon og atelektaser gir økende lungeshunting med hypoksemi som utmutter respirasjonsmuskulaturen ytterligere. Pasienten vil da komme inn i en ond sirkel, hvor oksygeneringssvikt forsterker ventilasjonssvikt.

Forandringer i lungenes ventilasjons/perfusjonsforhold (som hos KOLS pasienter) kan øke det alveolære dødrom (se del 6). Pasienten vil da måtte øke sitt ventilatoriske tidal- og minuttvolum for å holde PaCO₂ innen normalområdet, eller adaptere seg til et kronisk økt CO₂-nivå i blodet.

Hvis dødromsøkningen er stor, vil pasienten over tid ikke makte å øke ventilasjonen tilsvarende. Dette vil i sin tur føre til økning i PaCO₂, pasienten blir utslitt og ventilasjonsevnen svikter mer og mer. Hvis PaCO₂ stiger utover 11-12 kPa kan situasjonen forverres ytterligere, da pasienter med slike CO₂ nivå i blodet ofte sløves eller blir bevisstløse (ofte kalt kullsyrenarkose eller CO₂ narkose). Dette kan noen ganger feiltolkes som at situasjonen er bedret. Pasienten ser ikke ut til å slite så mye med ventilasjonen lenger, mens CO₂ i virkeligheten øker raskt og kan gi livstruende respiratorisk acidose (eventuelt med normal SaO₂ – se del 5).

Sviktende ventilasjonsevne kan også skyldes mekaniske årsaker (costafracturer, pneumothorax, pleuravæske, hemothorax mm.). Hos postoperative pasienter kan høystand av diafragma etter bukoperasjoner samt smerter etter skader, høye laparotomier og thorakotomier også føre til sviktende ventilasjonsevne. Adekvat smertebehandling hos slike pasienter er derfor svært viktig. Opiater i nøye tilpasset dose kan bedre ventilasjonen, mens både for lite (fortsett smertepåvirkning) og for mye (opiatpåvirkning av respirasjonssenteret) er uheldig. Smertelindring med epidural tilførsel av en blanding av opiater,

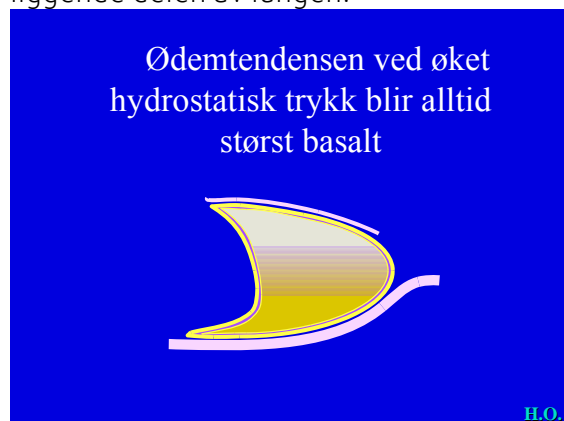
lokanestesimidler, og eventuelt en α_2 adrenerg agonist, gir ofte best resultat og har derfor ofte en god effekt på ventilasjonen hos slike pasienter.

Ventilasjonssvikt kan også oppstå som følge av svikt i neuromuskulær funksjon (restkurarisering, myastenia gravis, polyradikulitt, poliomyelitt, forgiftninger mm.) eller skyldes negativ påvirkning av sentralnervesystemet

(medikamentintoksikasjon, medulla- og hjerneskader ol.). Oksygeneringssvikt hos slike pasienter oppstår som en følge av sviktende sekreteliminering og økende atelektaser.

Klassisk lungeødem ved hjertesvikt

Da dette er et rent hydrostatisk ødem, vil væskeansamlingen bli størst i den nederst liggende delen av lungene.



Den type lungesvikt som i mange situasjoner er lettest å behandle, er den som skyldes lungeødem som følge av venstre ventrikkelsvikt. Årsaken til svikten er rent mekanisk, dvs. at alveolene fylles med væske på grunn av høye væsketrykk i lungekapillærene. Det dreier seg primært om et rent shuntproblem..

Stase i lungekarsengen kan også nedsette lungenes compliance. Hvis respirasjonsmuskulaturen samtidig blir hypoksisk, øker trettbarheten. Behandling som øker luftveistrykkene (f. eks. CPAP eller overtrykksventilasjon) eller bedrer sirkulasjonssvikten (diuretika, reduksjon av karmotstanden, inotrop støtte) gir ofte også rask bedring av lungesvikten. Spesielt ved v. ventrikkelsvikt som følge av øket motstand i systemkarsengen (høyt BT) vil behandling med vasodilatorer (se del 4) kunne minske lungeødemet i løpet av minutter.

Hvis man ikke ser bedring av oksygeneringen etter effektiv hjertesviktbehandling har man enten ikke greid å forbedre hjertesvikten, eller det finnes andre faktorer i tillegg til lungeødemet som bidrar til shuntutviklingen.

Akutt lungenesvikt syndrom (ARDS) - en kort oversikt

ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) ble for første gang beskrevet som et eget syndrom av Asbaugh og medarbeidere i 1967. Utvikling av ARDS har senere blitt beskrevet som en komplikasjon til en rekke forskjellige typer skader, sykdomstilstander og terapeutiske intervensjoner (f.eks. massive transfusjoner). Sykdomsbildet i seg selv har imidlertid vært kjent i lengre tid, i og med at man har kjent til at lungene hos en del pasienter som døde under bildet av lungenesvikt og oksygeneringsproblemer etter skade eller sykdom utenfor thorax var tunge og væskefylte.

Akutt lungenesvikt assosiert med større traumer uten direkte thoraxskade ble beskrevet under første verdenskrig og kalt "post-traumatic pulmonary massive collapse", tilstanden har senere blitt kalt sjokklunge eller posttraumatisk lungenesvikt. Det mikroskopiske bildet av slike lunger er preget av en blanding av ødem og en voldsom infiltrasjon av leukocytter, først og fremst granulocytter. Sykdomsbildet hos pasienter som ikke hadde vært utsatt for direkte lungetraume ble derfor tolket som pneumoni. Det raske og dramatiske sykdomsforløp ble antatt å skyldes at immunforsvaret var nedsatt etter større skader. Overvæsking i forbindelse med væskeresuscitering har også vært antatt å kunne være en medvirkende årsak til lungeødemet i en del tilfeller.

Det ble imidlertid etter hvert klart at både lungefunksjonsforandringer og granulocytakkumulasjon kunne oppstå på et langt tidligere tidspunkt enn det man kunne vente hvis pneumoni var årsaken. Hos en del av disse pasientene var det også umulig å finne bakterier i lungevevet. Det ble derfor etter hvert akseptert at ARDS representerer en multietiologisk inflammasjonstilstand i lungene, uten at

det nødvendigvis er mikroorganismer som fremkaller inflammasjonen.

ARDS er blitt en "sekke-betegnelse" på lungenesvikt som skyldes vidt forskjellige årsaker og kan ha forskjellig forløp. Det har derfor kommet en del kritikk mot bruken av denne betegnelsen. I mange sammenhenger bruker man alternativt begrepet akutt lungenesvikt eller -skade ("Acute Lung Injury", ALI) som betegnelse for en mindre alvorlig form for lungenesvikt. ARDS-begrepet reserveres da for pasienter med svært alvorlig og ofte langvarig lungenesvikt. På en konsensuskonferanse i 1992 ble man enige om følgende definisjoner av ARDS og ALI:

For begge:

Bilaterale, diffuse lungefortetninger.

PCWP lavere enn 18 mm eller ingen tegn til alvorlig v. ventrikkel svikt

ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 26,7$ kPa (200 mm Hg)

ALI: $PaO_2/FiO_2 \leq 40$ kPa (300 mm Hg)

Det tidligere kravet om nedsatt lungecompliance har gått ut av denne definisjonen. Da sekundær lungeinfeksjon ofte oppstår som en komplikasjon til ARDS, og alvorlige infeksjoner (også i lungene) kan utløse ARDS, er det i realiteten ofte umulig å skille mellom bilateral diffus pneumoni og ARDS. I amerikansk litteratur har man ofte regnet bilateral pneumoni som en av årsakene til ARDS, noe som er fullt forenelig med den aktuelle definisjonen.

Hvorvidt de nye definisjoner, og oppdelingen av ARDS-betegnelsen, representerer noe større presisjon er imidlertid usikkert. I vitenskapelig sammenheng har det imidlertid vært en grei måte å stratifisere pasientgrunnlaget i mer eller mindre alvorlige tilstander. Definisjonene har blitt utsatt for mye kritikk, og vi fokuserer i dette kompendiet derfor på det "klassiske" ARDS-begrepet.

Klinikk, røntgen, laboratoriefunn

ARDS kjennetegnes klinisk ved utvikling av tacypnoe (rask pust), dyspnoe (tung pust) og hypoksemi. PaCO₂ er ofte lav i initialfasen pga. hypoksisk stimulering av respirasjonssenteret, men stiger senere pga. lav compliance, økende dødrøm og utmatting av respirasjonsmuskulaturen. Ekstra oksygentilførsel har initialt ofte god effekt på PaO₂ og SaO₂, men etter hvert blir det vanskelig å opprettholde adekvat oksygenering med oksygen på maske. FRC er nedsatt, og tendensen til atelektase øker. Definisjonene på ARDS varierer noe (se ovenfor for definisjonene fra 1992). Vanlige krav på mange norske sykehus for at tilstanden skal klassifiseres som ARDS er:

Respirasjonssvikt som krever CPAP, event. intubasjon og overtrykksventilasjon. Akutt oppståtte bilaterale lungefortetninger (som i blant kan starte som ensidige fortetninger) Røntgenologisk finner man oftest diffuse, flekkvise infiltrater som antakelig primært representerer ødemdannelse, men man kan også se markert økning av røntgentettheten over hele lungene (hvite lunges). I enkelte tilfeller kan man se en betydelig lungesvikt uten at røntgenbildet viser vesentlige patologiske endringer de første dagene av sykdomsforløpet.

Laboratorieundersøkelser viser ofte et lavt antall sirkulerende trombocytter og tegn på øket forbruk av koagulasjonsfaktorer, dette gjelder spesielt pasienter som

utvikler ARDS sekundært til større traumer eller sepsis. CRP er oftest forhøyet som tegn på en pågående inflammasjonsprosess.

Utvikling av syndromet kan være mer eller mindre uttalt, og diagnosen ARDS stilles vanligvis på basis av at forandringene i respirasjons- og gassutvekslingsfunksjonen når en viss alvorlighetsgrad. Selve inflammasjonen er sannsynligvis en trinnløs prosess. Den kan gi et bilde hvor det kun finnes moderat interstitielt ødem (se *Patofysiologi*) og hvor forandringer i gassutvekslingen skyldes "tørre" ventilasjonsforandringer (dvs sannsynligvis kontraksjon av glatt muskulatur i de små luftveiene, forårsaket av arachidonsyremetabolitter som thromboxane A₂ (TxA₂) eller leukotriener). Den andre ytterlighet er bildet av livstruende, fulminant respirasjonssvikt preget av svært alveolært ødem.

Selv om lungesvikten ved ARDS kan være dramatisk, er ikke oksygeneringssvikt den vanligste årsaken til død hos disse pasientene. Mens mortalitet hos uselekterte ARDS pasienter ligger på 40-50 %, døde bare 16 % av pasientene i ett klinisk materiale av lungesvikten i seg selv.. 73 % av de som døde hadde et septisk bilde og multiorgansvikt. Disse tallene stemmer bra med våre egne erfaringer, hvor bare et lite antall pasienter dør som følge av lungesvikt hvis lungene er den eneste organ som svikter.

Anatomi

De anatomiske forandringer varierer med alvorligheten av syndromet. Ved store traumer som medfører død innen 24 timer finner man ved mikroskopi ofte delvis

ødelagt alveolært epitel, svullene endotelceller og akkumulering av både hvite og røde blodlegemer samt proteinrik veske i alveolene. I tillegg finnes store

mengder granulocytter i lungene, både i og utenfor mikrosirkulasjonen. Man ser også aggregater av trombocytter, leukocytter og fibrin inne i karene.

Ved moderate kliniske lungesyntomer er bildet mindre dramatisk, og først og fremst preget av granulocytakkumulering og interstitielt, men ikke alveolært, ødem.

Hvis sykdommen vedvarer, vil de akutte inflammatoriske endringene etter hvert gå

over i en mer kronisk fase som preges av øket mengde monocytter og makrofager. Tendensen til ødemdannelse avtar, og man ser øket nydannelse av fibrøst bindevev. Pasienter som går inn i en slik fase uten tegn til bedring i løpet av de første ukene har en tendens til øket dødelighet.

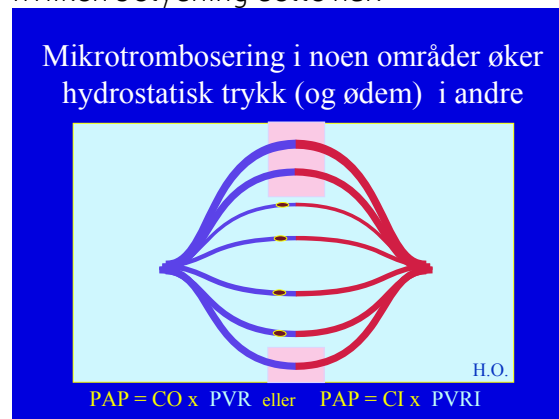
Patofysiologi

Patofysiologisk preges tilstanden av interstitielt og alveolært ødem, som skyldes inflammasjonsbetingede forandringer i lungekapillærene. Væskelekkasjen ut av lungekarene øker – og gir "kapillærlekkasjesyndrom". Både ødemdannelse, gassutvekslings- og anatomiske forandringer har en tendens til å forekomme "flekkvis" i lungene, dvs. at ved mer moderat ARDS utvikling har visse områder nærmest normal funksjon, mens andre er sterkt preget av funksjonsforandringer.



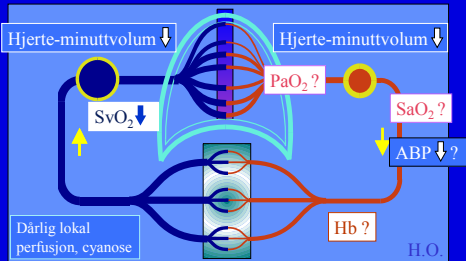
Mange av disse pasientene har også høye lungearterietrykk, som skyldes en økning av lungekarmotstanden. Da hovedvekten av motstanden i lungekarsengen sitter

prekapillært, og ødemet oppstår til tross for normale trykk i venstre hjertehalvdel, er ødemutviklingen ikke avhengig av et øket trykk i lungekapillærene. Det dreier seg om et "non-hydrostatisk" ødem, dvs. et ødem som kan oppstå ved normale hydrostatiske trykk i lungens kapillærer og som skyldes at kapillærenes permeabilitet for veske så vel som proteiner er øket (se også del 5). Permeabiliteten for blodceller øker også, det er imidlertid usikkert hvilken betydning dette har.



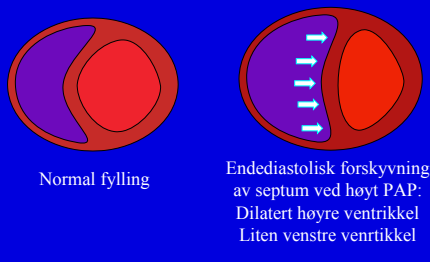
Motstandsøkningen i lungekarsengen har flere årsaker. Mikroembolisering med trombocyt- og leukocyttaggregater samt fibrintråder fører til okklusjon av mange små kar i lungesirkulasjonen.

ARDS: Høyre ventrikel kan svikte sekundært til høy lungekarmotstand



Dette er neppe den eneste årsaken, da over halvparten av lungekarene kan emboliseres eksperimentelt før lungearterietrykket stiger vesentlig. Den økede lungekarmotstanden hos slike pasienter kan gi hø. ventrikkelsvikt, som også kan hemme v. ventrikkels funksjon ved at septum forskyves. Svært høye trykk i lungekarsengen ses oftest når ARDS prosessen skyldes traumer med store vevsskader.

V.ventrikel dysfunksjon ved høy PAP, hø. ventrikkelsvikt og høyt intrathorakalt trykk



Lungekarmotstanden kan senkes ved bruk av potente vasodilaterende stoffer, det er imidlertid lettere å gjøre dette i tidlig fase av sykdomsutviklingen enn senere i forløpet. Bruk av slike stoffer gir imidlertid også et ofte uønsket blodtrykksfall i systemkretsløpet, da vasodilasjonseffekten ikke er begrenset til lungekarsengen. Inhalasjon av kardilaterende agens som Nitrogen monoksid eller areosol av kardilaterende prostaglandiner som virker direkte på lungene kan hos enkelte pasienter senke lungekartrykket uten større effekter på systemkretsløpet. Slik behandling ser ut til å være mest effektivt hos barn. Embolisering, men også andre prosesser, kan føre til frigjøring av substanser (som f. eks thromboxane A_2 (TxA_2) og andre mediatorer) med vasokontraherende effekt. Når prosessen har vart i mange dager, ser man også at karveggen i lungekarene blir hypertrofisk og diameteren mindre. Det økede trykket skyldes derfor sannsynligvis en kombinasjon av mekaniske og kjemiske effekter.

Teorier om årsaker til ARDS-utvikling

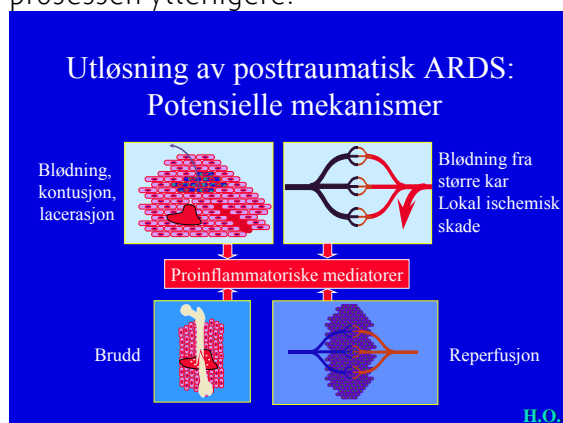
Grovt sett kan man dele forekomsten av ARDS i to hovedgrupper:

- i.) Tilstander hvor det foreligger en direkte skade av lungevev (som ved pneumoni, aspirasjon av surt ventrikkelinnehold, inhalasjon av toksiske gasser, alvorlig lungekontusjon mm.),
- ii.) utvikling av syndromet som en indirekte komplikasjon til skade eller

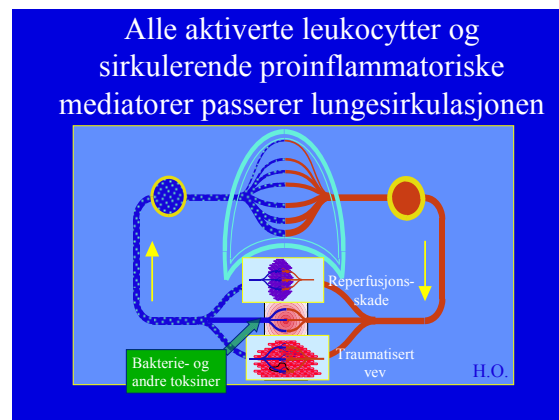
sykdomsprosesser som primært ikke involverer lungene (traumer med skader utenfor thorax, peritonitt/sepsis, pancreatitt mm). Når det gjelder ARDS-utvikling ved primær affeksjon av lungene kan man se på sykdomsprosessen som en hvilken som helst annen inflammasjonsprosess: Infeksjon og/eller vevsskade fører til

akkumulasjon av leukocytter, og lokale inflammasjonsmediatorer forårsaker øket vasodilatasjon og karpermeabilitet som resulterer i ødemdannelse (se del 2).

ARDS som komplikasjon til andre sykdomsprosesser er imidlertid mer komplisert å forklare. Man har her å gjøre med en skade eller infeksjon som oppstår anatomisk atskilt fra lungene, men hvor disse sykdomsprosessene setter i gang en kjede av reaksjoner. Sirkulerende inflammasjonsmediatorer fra sykt/skadet vev følger blodbanen. Da alt veneblod må passere gjennom mikrosirkulasjonen i lungene, fører dette til aktivering av endotelcellenes overflate så vel som leukocytter og trombocytter. I sin tur resulterer dette i en pulmonal inflammatorisk prosess, som igjen leder til lungeskade. Koagulasjonssystemet og andre sirkulerende kaskadesystemer, som f.eks. komplementsystemet, aktiveres og øker aktiviteten av den inflammatoriske prosessen ytterligere.



Uansett hvilke mekanismer som utløser den inflammatoriske prosessen, spiller de nøytrofile granulocytterne (PMN) en viktig rolle (se også del 2: Inflammasjon).



Aktivering av granulocytter kan skyldes direkte eller indirekte signalveier. Bakterietoksiner, men også andre stoffer, kan aktivere granulocytterne direkte. De kan også påvirke andre celler (endotelceller, monocytter, makrofager m.m.) til å endre sine overflater og/eller til å utskille proinflammatoriske cytokiner som tumor nekrose faktor ($TNF\alpha$), interleukin 1 ($IL-1\beta$) og interleukin 8 ($IL-8$). Andre proinflammatoriske mediatorer (arachidonsyremetabolitter, complementfaktorer, plateaktiverende faktor mm) kan forsterke den inflammatoriske prosessen.

Behandling av ARDS

Man kjenner ikke alle detaljer i mekanismen for sykdomsutviklingen. Det er derfor vanskelig å legge opp en rasjonell behandling som hindrer utvikling av ARDS eller at inflammasjonsprosessen fortsetter. Flere typer medikamenter og strategier som ut fra eksperimentelle data

kunne tenkes å ha en gunstig effekt har tildels med hell vært prøvet hos forsøksdyr eller i små pasientgrupper. Selv om enkelte behandlingsalternativer, som f. eks. NO-behandling (se del 8) på kort sikt kan bedre oksygeneringen i lungene, er det ingen spesifikk behandling som i

større studier har kunnet minske sykkelighet eller dødelighet hos ARDS pasienter. Det finnes pr. i dag (år 2008) ikke noe behandlingsregime som er effektivt mot selve inflammasjonsprosessen uten å skape nye typer komplikasjoner. Behandlingen retter seg

derfor mot å opprettholde oksygeneringen ved hjelp av konvensjonelle metoder, velge respiratorinnstillinger som gir minst mulig skade av lungene, og behandle de underliggende og utløsende faktorene. (Se del 8 for generelle intervensjoner ved alvorlig lungesvikt).

Pneumoni

Den vanligste årsaken til akutt lungesvikt er pneumoni, som kan forårsakes av mange forskjellige mikroorganismer, virus og soppinfeksjoner. Pneumoni og ARDS er begge inflammatoriske prosesser og skaper beslektede forandringer i lungevevet. Den viktigste forskjellen er at den type inflammatorisk lungesvikt som kalles ARDS kan oppstå *uten* at det er bakterier til stede i lungevevet. Den inflammatorisk reaksjon som forårsakes av mikroorganismene senker lungenes compliance og gjør det tyngre å puste. En del bakterielle pneumonier gir også en svær sekret- og pussdannelse. Lokalt kan slimhinnene i luftveiene være ødematøse, noe som øker både ventilasjons- og oksygeneringsproblemene. Hypoksemi forårsakes av puss- eller ødemvæske lokalt i de små luftveier og alveolene, samt delvis eller hel obstruksjon av små perifere luftveier.

De fleste bakterielle pneumonier er lette å behandle med antibiotika og trenger ikke intensivmedisinsk behandling. Det er imidlertid stor variasjon i de sykdomsfremkallende egenskaper hos forskjellige mikroorganismer, og sannsynligvis også en betydelig variasjon i motstandskraften innen befolkningen. Hos svake og immunosupprimerte pasienter (AIDS, cytostatikabehandling, alkoholisme, ernæringsvikt, etter traumer og større kirurgiske inngrep) kan pneumonier

forårsaket av mikroorganismer som vanligvis er lite patogene, få et malignt forløp. Spesielt hos pasienter som har en lavgradig luftveisinfeksjon forut for et stort traume eller et stort kirurgisk inngrep ser man i blant at store lungeproblemer oppstår hyperakutt.

De *lobære* pneumoniene, som angriper hele lungelapper og setter dem ut av spill som gassutvekslingsorgan, kan forårsake massiv lungesvikt og nødvendiggjøre respiratorbehandling. Økningen av mengder multiresistente bakterier gjør også flere typer pneumonier vanskeligere å behandle med antibiotika.

Pasienter som allerede ligger på respirator pga. lungesvikt er spesielt utsatt for å utvikle pneumoni, og infiseres da ofte med bakterier som finnes i miljøet på overvåkings- og intensivavdelinger. Da disse pasientene ofte er immunosupprimerte som følge av grunnsykdom eller skade, krever disse pneumoniene ofte intensiv antibiotikabehandling. Bortsett fra behovet for spesifikk antibiotikabehandling eller soppbehandling mot de aktuelle mikroorganismer, er selve prinsippene for respiratorbehandling av pneumonipasienter identisk med den ARDS pasienter får.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Stadig irritasjon av luftveiene (røyking, støv, infeksjoner, sporer mm) kan forårsake kroniske betennelsesreaksjoner i luftveiene. Etter hvert vil de små luftveiene deformeres og miste sin naturlige form. De blir trange og krokete og gir dermed øket motstand mot luftpassasjen. Dette medfører alveolær hypoventilasjon i de affiserte områder og hypoksemi ("ukekte shunt"). I tillegg dannes det små "sekker" i forbindelse med lokale utvidelser i luftveiene, i disse samles det lett slim som utgjør et reservoar for stadig oppblussende infeksjoner. Den kroniske inflammasjonen gir også ødem i luftveienes slimhinner, som ytterligere øker luftveismotstanden. Tilstanden kjennetegnes ved kronisk nedsatt P_{aO_2} , produktiv hoste og ofte en hvesende eller pipende ventilasjon.



Hvis de overnevnte lungeforandringer er de mest fremtredende, kalles tilstanden **kronisk bronkitt**.

Pasientene får, på grunn av sin kroniske hypoksemi, ofte høy hemoglobin (15-18 gm/100 ml blod). De kan ha nedsatt sensitivitet for CO_2 -stigning, og ved bortfall av hypoksimotivus (f. eks. ved rikelig tilførsel av oksygen) kan noen (men ikke alle) gå i CO_2 narkose. I tillegg har de ofte øket lungekartrykk, som delvis skyldes anatomiske forandringer og delvis kronisk hypoksirespons i lungene (se del 6).

Viskositetsøkningen i blodet som følge av høy Hb øker belastningen på h. ventrikkel ytterligere, og pasienten kan utvikle høyre ventrikkel hypertrofi og eventuelt høyresidig hjertesvikt. Hos enkelte pasienter kan viskositetsreduksjon gjennom å senke Hb ved årelatning ha en gunstig effekt på h. ventrikkelsvikt.

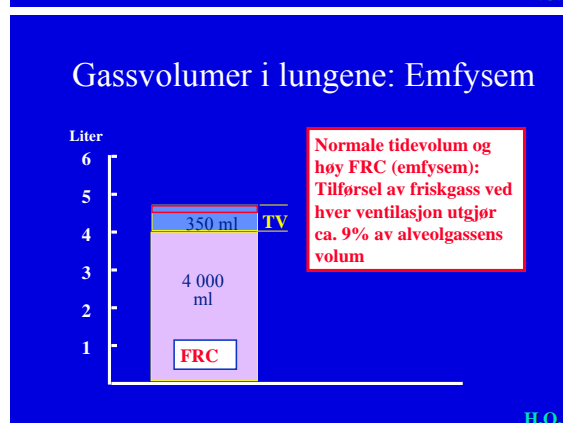
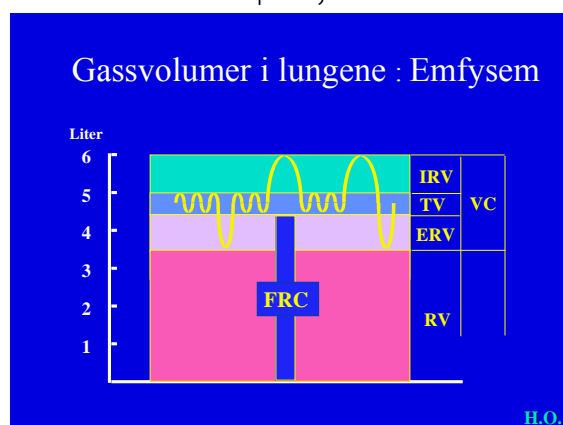
Eksaserbasjoner av bronkitten kan gå videre til pneumoni, som igjen kan kreve respiratorbehandling. Hos pasienter med mye seigt slim er det viktig med god fukting av ventilasjonsgassene og leiedrenasje. CPAP behandling kan også ha god effekt på de pasienter hvor bronkospasme og slimhinneødem er et vesentlig problem.

En annen kronisk luftveislidelse, **emfysem**, er først og fremst preget av at vevet i alveolveggen gradvis brytes ned. Kronisk irritasjon gir kontinuerlig aktivering av de alveolære og ekstraalveolære betennescellene, først og fremst makrofagene, som ødelegger vevet i nærheten. Når vevet i alveolveggen forsvinner, forsvinner også de kapillærer som gikk gjennom veggene.



Konsekvensene av dette er at den *totale gassutvekslingsoverflaten i lungene minsker*, det oppstår et *øket alveolært dødrom*.

Samtidig som alveolvegger tæres bort, forsvinner en del av de elastiske fibrene i lungene, og antallet små alveoler (som gir en kraftig sammentrekningseffekten i lungevevet pga. overflatespenningen i væskelaget som dekker alveolens innside, se del 1) blir mindre. Dette fører til at de små luftveiene lettere faller sammen under ekspirasjon.



Disse pasientene har, på grunn av at lungenes sammentrekningskraft er mindre, ofte en dyp, tønneformet thorax og et høyt FRC. De har ofte en forhøyet PaCO_2 , men bevarer en tilfredsstillende oksygenering av blodet ganske langt ut i sykdomsforløpet. Da mye av mikrosirkulasjonen er borte, har de en øket lungekarmotstand og ofte symptomer på høyre ventrikkel belastning eller svikt. I forbindelse med eventuell respiratorbehandling er det gunstig at pasienter som er vant til å ha en forhøyet PCO_2 i dagliglivet får beholde denne også under respiratorbehandlingen.

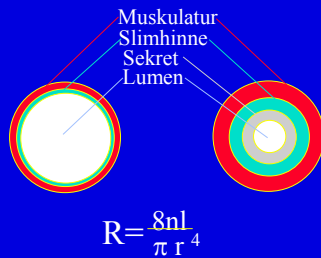
Over tid vil de to sykdomsbildene flyte over i hverandre. Hos svært mange pasienter finner man derfor en blanding av de lungeforandringer som forbindes med både kronisk bronkitt og emfysem. KOLS brukes derfor som "sekkebetegnelse" på de fleste pasienter med kronisk lungesykdom med obstruktivt preg.

Astma

Astma kjennetegnes først og fremst av en anfallsvis økning i lungenes luftveismotstand. Kontraksjon av glatt muskulatur forsnævrer luftveiene, dette aksentueres ytterligere av slimhinneødem og dannelse av seigt sekret.

Da sekretet pga. pasientens pustevansker ikke blir hostet opp, gir det en ytterligere motstandsøkning i luftveiene (se også del 1).

Luftveisforandringer ved asthma



H.O.

Pasienter som ikke responderer tilfredsstillende på konvensjonell bronkodilaterende behandling må i blant respiratorbehandles. Disse pasientene byr på spesielle problemer, da det kan være problematisk å få ventilasjonsgassen både ut og inn av lungene. Pasientene trenger derfor både lang inspirasjons- og ekspirasjonstid. Å ta hensyn til dette fullt ut betyr oftest at ventilasjonsfrekvensen blir for langsom og at CO_2 stiger ukontrollert. Man må ofte bruke svært høye luftveistrykk (respiratorytrykk) under inspirasjonsfasen for å få tilstrekkelig tidalvolum inn i pasientene. Disse trykkene forplanter seg imidlertid i liten

grad ut til alveolene og gir derfor i seg selv ikke så stor fare for pneumothorax.

Disse pasientene er spesielt utsatt for såkalt "airtrapping", dvs. at alveolene ikke rekker å tømme seg ordentlig før neste inspirasjon kommer, og trykket perifert i lungene (i de små luftveier og alveolene) blir større og større (autoPEEP – se del 8). Dette utgjør antakelig en større fare for utvikling av overtrykkspneumothorax enn de høye inspirasjonstrykkene fra respiratoren. De fleste slike pasienter vil være best tjent med en trykkkontrollert ventilator med inn:ut ratio 1:1 eller lavere. Høy respirasjonsfrekvens vil gi kort ekspirasjonsfase, kan gi CO_2 stigning og øke auto-PEEP. En strategi for ventilasjon av problempasienter kan være å bruke en kort inspirasjonsfase (f. eks 1:2, event 1:3) med høye trykk for å sikre både adekvate tidalvolumer og lang ekspirasjonstid. Pasientenes problemer er ofte ulike, og man må ofte prøve seg frem for å finne den beste innstilling for hver enkelt pasient..

DEL 8: BEHANDLING AV LUNGESVIKT: OKSYGEN, CPAP, RESPIRATOR OG ANDRE BEHANDLINGSFORMER

Øket F_iO_2

Ved moderat svikt i oksygenerings-
evnen er det ofte tilstrekkelig å tilføre
ekstra oksygen, slik at FiO_2 øker.
Hvilken effekt på FiO_2 man får av en gitt
 O_2 -flow avhenger av hvordan den
tilføres. Både nesekatetre og masker
finnes i mange utgaver med forskjellig
effektivitet.

Pasientens
ventilasjonsmønster og tidalvolum
spiller også inn. Det er derfor ikke lett å
forutsi hvilken FiO_2 en gitt oksygenflow
gir hos den enkelte pasient.

Hvis moderat øking av FiO_2 er tilstrek-
kelig (moderat shunt, "uekte" shunt, se
del 6) gir oksygen via nesekateter
oftest en FiO_2 i størrelsesorden 0.25-
0.35 (25-35 % O_2). Oksygenflow ved
bruk av nesekateter over lengre tid bør
ikke overstige 3-4 L/min hos voksne,
da slimhinnene lett tørker ut ved
høyere flow.

Hvis nesekateter ikke gir tilstrekkelig
effekt på oksygeneringen, brukes oksy-

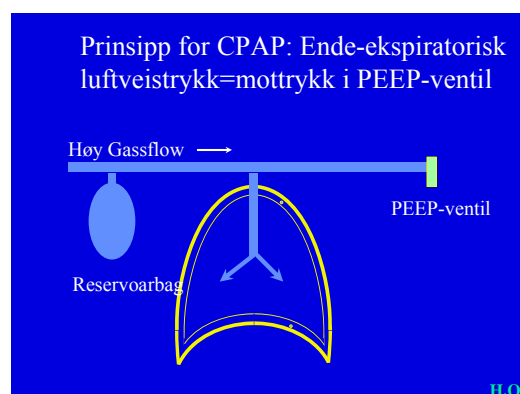
genmaske. Åpen maske (uten
reservoar) er vanligst, gir minst
klaustrofobi og lar seg forene med
vanlig samtale. Oksygenflow i området
5-10 L/min gir vanligvis FiO_2 i området
0.4-0.6. Lavere flow spyler ikke ut all
ekspirert CO_2 i masken, og gir øket
dødtromseffekt. Det er på den annen
side liten effekt på FiO_2 ved å øke flow
utover 12-15 L/min.

Tett maske med reservoar gir mulighet
for høy oksygentilførsel (FiO_2 tilnærmet
= 1.0 under ideelle forhold med høy
gassflow og ren O_2), men tolereres noe
dårligere (klaustrofobi). Slike masker
gjør det ofte vanskelig å kommunisere
da stemmen blir mindre forståelig.

Effekten av både nesekateter og maske
på arterielt oksygeninnhold avhenger
av hvilken FiO_2 man oppnår, og i hvilken
grad sykdomsprosessen domineres av
"ekte" eller "uekte" shunt (se del 6).

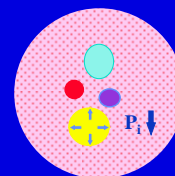
PEEP-CPAP

Hvis man puster ut gjennom en vannlås
eller en ventil som lukker seg ved et
bestemt trykk, vil luftveistrykket ikke
falle til 0 (dvs. likt med
atmosfæretrykket) ved slutten av
ekspirasjonen. Man har da et positivt
ende ekspiratorisk trykk eller forkortet
PEEP (Positive End Expiratory Pressure).



Hvis man ønsker at luftveistrykket skal holde seg positivt under hele ventilasjonssyklus må man ha et system hvor også inspirasjonsgassen har et positivt trykk. Dette kan oppnås hvis tilførselen av gass til systemet har en like høy flow som under inspirasjon, ved lavere flow må systemet ha et inspiratorisk reservoar som står under trykk. Systemer som gir positivt trykk i luftveiene under hele respirasjonssyklus kalles **CPAP** (Continuous Positive Airway Pressure) systemer. Ved visse typer respirasjonssvikt (for eksempel lungeødem ved hjertesvikt, KOLS, postoperative atelektaser) som krever mer intensiv behandling enn bare ekstra oksygentilførsel og pusteøvelser med PEEP kan behandling med CPAP stabilisere situasjonen slik at man unngår respiratorbehandling. Hos mange pasienter kan også intermitterende CPAP være av stor verdi.

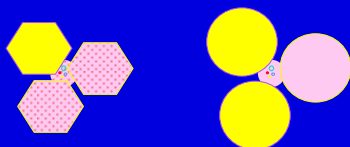
PEEP øker luftveistrykk og senker P_i , luftveisdiameter øker



H.O.

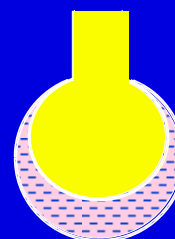
PEEP øker gjennomsnittlig diameter av de små luftveiene og senker luftveismotstanden i ekspirasjonsfasen. CPAP senker den i tillegg også i inspirasjonsfasen, og minsker derfor respirasjonsarbeidet mest. Ved bruk av PEEP eller CPAP kan man hos en del pasienter hindre at sekretstagnasjon og atelektasetendens progredierer hos utmattede pasienter. I tillegg kan man opprettholde tilfredsstillende oksygenering mens man venter på effekt av annen behandling.

Øket alveolvolum øker det interstitielle volum, P_i synker (og nedsatt lekkasje til alveoler)



H.O.

Øket alveolvolum kan *delvis* gjenopprette alveolfunksjonen



H.O.

Ved å unngå hypoksisk svekkelse av respirasjonsmuskulaturen, og at vevshypoksi forsterker de prosesser som fører til inflammasjon i lungene, kan man hos noen pasienter bryte en ond sirkel.

CPAP: Sammendrag av indikasjoner og bruk

Vanlige indikasjoner

- Oksygeneringssvikt ved interstitielt eller alveolært (fulminant) lungeødem hos pasienter med venstre ventrikkel svikt (i tillegg til annen sviktbehandling)
- Oksygeneringssvikt og/eller ventilasjonssvikt hos pasienter med KOLS (i tillegg til behandling med bronkodilaterende medikamenter, fysioterapi mm).
- Behandling og forebygging av atelektaser (i tillegg til fysioterapi, leie-endring mm).
- Som ledd i avvenningsprosedyre for respiratorpasienter

Bruk av CPAP systemer forutsetter at pasienter har adekvat ventilasjonsevne. De kan kobles til tett ansiktsmaske (eventuelt nesemaske), tube eller trachealkanyle. En forutsetning for tilfredsstillende funksjon er at 1) forbindelsen mellom CPAP systemet og pasientens luftveier er tett, og at 2) gassflow i inspirasjonsfasen er høy nok til å opprettholde et positivt trykk i luftveiene.

Ideelt skal trykket utenfor pasientens egne luftveier være konstant under hele ventilasjonssyklus. Maksimal inspiratorisk flow er normalt høy (30-60 L/min, og opp til 300 L/min hos friske unge personer), man ser derfor i praksis ofte moderat trykkfall i systemet under inspirasjonsfasen. Omvendt ser man ofte at trykket under den raskeste delen av ekspirasjonen blir litt høyere

- Nedsatt bevissthet (fare for ufri luftvei, aspirasjon fra ventrikkel, manglende evne til å eliminere sekret).

enn innstilt verdi pga. motstand i ekspirasjonsventilen.

Effekter på lungefunksjonen:

- Øker alveolenes og luftveienes dimensjon, motvirker atelektaser, bedrer oksygeneringen og reduserer luftveismotstanden.
- Øker gassvolumet i lungene generelt, øket FRC.
- Nedsetter tendens til luftveisobstruksjon (luftveiskollaps) under ekspirasjon og "airtrapping" (*intrinsic PEEP*) distalt for obstruksjonen.

Effekter på sirkulasjonen (øker med økende luftveistrykk):

Gunstig hos pasienter med v. ventrikkel svikt og lungeødem:

- Bedring av oksygenering ved rekruttering av væskefylte alveoler.
- Bedring av hjertefunksjon ved å nedsette fyllingen av overdistenderte hjertekamre.

Negativt hos hypovolemiske pasienter:

- Nedsatt diastolisk fylling av hjertet senker hjertets slagvolum ytterligere, kan gi blodtrykkfall og forverre hypoperfusjon av vevene
- Kan øke størrelsen av lungenes sone 1, og dermed øke det alveolære dødrum (dvs. mindre effektiv eliminering av CO₂).

Kontraindikasjoner for CPAP med maske

- Pasienter som får panikk av masken (stress og kav øker oksygenbehov og CO₂ produksjon, eventuelt også bronkospasme, og kan dermed forverre respirasjonssvikt).

- Epiglottitt (fare for øvre luftveisobstruksjon, vanskeligere å observere ufri luftvei).

Ved udrenert pneumothorax vil CPAP generelt, på samme måte som

overtrykksventilasjon, kunne forverre tilstanden og øke faren for overtrykk i pleura.

Generelle indikasjoner for respiratorbehandling

Generelle indikasjoner for respiratorbehandling (se også del 7) er:

A. Sviktende oksygeneringsevne

B. Sviktende ventilasjonsevne

C. Ledd i terapi av truende

dysfunksjon av andre organer

Hos mange pasienter vil indikasjonen ofte bestå av en kombinasjon av punkt A og B, hos noen (spesielt traumepasienter) i blant alle tre punkter.

Om punkt C:

I forbindelse med store hodeskader ønsker man dyp sedasjon for å beskytte hjernen mot stimulering. Dyp sedasjon nedsetter både hjernens oksygenforbruk og det intrakranielle trykk. Samtidig bør PaCO₂ holdes normal eller litt under normal (mild hyperventilasjon) for å unngå at cerebral vasodilatasjon øker det intrakranielle trykket. Da dyp sedasjon svekker ventilasjonsevnen, lar disse to hensyn seg ikke forene uten at

pasienten ventileres på respirator under den perioden hvor dyp sedasjon anses nødvendig. Det er holdepunkter for at nedkjøling det første døgnet etter hjertestans kan redusere forekomsten av alvorlig hjerneskade. For å kunne gjennomføre et slikt kjøler regime må pasientene sederes og ventileres.

Postoperativt etter store inngrep, hvor pasienten kan være hypotherm, kan det være indisert å la pasienten ligge på respirator til kroppstemperaturen har kommet opp på normalt nivå. Skjelving under oppvarming kan øke oksygenforbruket med flere 100 %. En slik tilstand med skjelving og muskulært stress representerer en stor påkjenning for hjertet, og er uheldig for eldre pasienter med trange koronarkar. I begge disse situasjoner er altså hensikten med respiratorbehandlingen å unngå *andre* komplikasjoner, uansett om lungene *i seg selv* har normal funksjon.

Indikasjoner for respiratorbehandling ved lungesvikt

Hos pasienter med tidligere normal lungefunksjon:

- PaO₂ < 8 kPa til tross for optimal oksygentilførsel på åpen maske
- PaCO₂ > 6-7 kPa til tross for hypoksi (NB: ikke opiatpåvirket)
- Respirasjonsfrekvens > 35/min og med økende tendens.

- **Klinisk påvirket**, kan ikke svare med hele setninger uten å puste flere ganger, eller er i ferd med å bli mer fjern (generell utmattelse,).
- **Manglende hosteevne og sekretstagnasjon** til tross for fysioterapi og stimulasjon.

Hos pasienter med kjent kronisk lungelidelse:

- **PaO₂ < 6-7 kPa** til tross for optimal oksygentilførsel på åpen maske
- **PaCO₂ > 8-10 kPa**, eller betydelig høyere enn pasientens normalverdi til tross for hypoksi (NB: ikke "morfinisert")
- **Respirasjonsfrekvens > 35/min** og med økende tendens. NB: *Synkende* respirasjonsfrekvens og økende fjernhet kan sees ved PaCO₂ > 12-14 kPa, "karbon dioksid narkose".

- **Synkende pH**, dvs. at den "vanlige" respiratoriske acidose ikke lengre er kompensert av metabolsk alkalose. Kliniske retningslinjer for øvrig som ovenfor.

NB: *Ingen av punktene ovenfor utgjør alene* indikasjon for respiratorbehandling. Kombinasjonen av flere momenter, innbefattet klinisk vurdering ved erfarne leger og sykepleiere, utgjør beslutningsgrunnlaget.

Forenklede retningslinjer for praktisk respiratorbehandling

Overtrykksventilasjon med respirator kan prinsipielt foregå på to måter:

- Ved å bruke **konstant tidalvolum (volumkontroll)** blir **luftveistrykkene** en funksjon av innstilt tidalvolum og inspirasjonstid, samt av lungenes luftveismotstand og compliance. **Minuttvolum** bestemmes av innstilt tidalvolum og frekvens.
- Ved å bruke **konstant innblåsingstrykk (trykkkontroll)** vil **ventilasjonsvolumene** bli en funksjon av innstilt luftveistrykk og inspirasjonstid samt luftveismotstand og lungenes compliance. Trykkets størrelse og inspirasjonstid settes slik at man oppnår det ønskede tidalvolum.

Nyere og mer sofistikerte respiratorer kan stilles inn slik at man anvender samme prinsipp som de eldre respiratorers trykkkontroll, men slik at trykkene automatisk justeres for å holde tidalvolumene konstante. De muliggjør også detaljert styring av inspiratorisk flowhastighet, og mange har avanserte "autopilot" algoritmer som automatisk kompenserer for

endringer i lungenes tilstand. Noen kan også innstilles slik at pasienten selv kan puste spontant under trykkkontrollert overtrykksventilasjon (BiPAP eller BiLevel ventilasjon). Grafisk fremstilling av kurvene som viser trykk, flow og volum gjør det lettere å finne den beste respirator-innstilling for den enkelte pasient.

Er man uvant med respiratorbehandling, bør man (i alle fall hos voksne) anvende den ventilasjonsmodus hvor ventilasjonsvolum og -frekvens er den konstante faktor. Da de patofysiologiske forandringer i pasientens lunger og luftveier vil avgjøre behovet for minuttventilasjon og bestemme luftveistrykkene, finnes det ingen nøyaktig metode for beregning av ventilasjonsbehovet hos den enkelte pasient. Man gjør ofte et estimat av sannsynlig behov for ventilasjonsvolum på grunnlag av kroppsvekt. Lungenes størrelse er imidlertid bedre korrelert til høyde enn til vekt, det er derfor ofte bedre å beregne pasientens normalvekt enn å gå etter vekt i seg selv (lungevolumet

øker ikke fordi man legger på seg). En metode for kalkulasjon av normalvekt er

$(\text{Høyde(cm)} - 152,4) \times 0,91 + 50 \quad \text{♂}$

$(\text{Høyde(cm)} - 152,4) \times 0,91 + 45,5 \quad \text{♀}$

Rimelige "tommefingerregler" for initial respiratorinstilling hos voksne pasienter med respirasjonssvikt er imidlertid:

Tidalvolum: 6 – 9 ml/kg.

Minuttvolum: 100 - 150 ml/kg.

Ventilasjonsfrekvens: 14 - 20 /min.

F_{iO_2} : Start med 1.0 i akutsituasjoner - reduser når blodgasser foreligger (målsetning er å kunne redusere til 0.5 så snart dette er klinisk mulig).

PEEP: 4-10 cm H_2O , event. høyere ved lungeødem eller kritisk dårlig oksygenering.

Blodgasskontroll

Som "tommefingerregel":

PaO_2 relativt bra stabilisert 10 min etter forandringer i F_{iO_2} ,

$PaCO_2$ relativt bra stabilisert 30 min etter forandringer i tidal- og minuttventilasjon.

(Hos pasienter med alvorlig KOLS kan tidskonstantene være lengre).

Ambisjonsnivå

PaO_2 : 8-13 kPa, eller SaO_2 : 91-97%, avhengig av pasientens tilstand (se også del 3, 4 og 6).

$PaCO_2$:

Tidligere lungefriske: 4.5 - 5.5 kPa

Tidligere lungesyke med øket $PaCO_2$: 6 - 8 kPa

Pas. med hodeskade: 4.5 - 5.0 kPa

(NB: Hyperventilasjon er neppe indisert ved alle typer cerebral skade!)

Intubasjon og start av respiratorbehandling

Sirkulatoriske problemer ved start av overtrykksventilasjon

Pasienter som har vært i respirasjonssvikt over lengre tid kan være dehydrerte og hypovolemiske. Blodtrykket holdes oppe av en sympatikustonus, som vanligvis er øket pga. stress og acidose, sedasjon og anestesi i forbindelse med intubasjon reduserer denne betydelig. I tillegg har de fleste anestesimidler kardio-depressive egenskaper, mange er også vasodilaterende. Overtrykksventilasjon virker ofte også negativt på hjertefunksjonen hos slike pasienter (hindret diastolisk fylling, se del 4) og kan i seg selv gi blodtrykksfall.

Dehydrerte pasienter bør derfor om mulig få rask infusjon av 500-1000 ml

væske forut for intubasjon, og ha generøse intravenøse innganger for ytterligere intravenøs væsketilførsel. Mange pasienter med KOLS har imidlertid forhøyet lungearterietrykk og en viss grad av høyresidig hjertesvikt. Hos slike pasienter vil raske væskeinfusjoner ikke nødvendigvis bedre sirkulasjonen og øke blodtrykket, men *kan* i stedet føre til akutt høyre ventrikkelsvikt.

Hos andre pasienter, spesielt de med samtidig alvorlig koronarsykdom, kan venstre ventrikkelsvikt bidra til utviklingen av respirasjonssvikt. Hos slike pasienter kan væskeinfusjon forut for respiratorbehandling forverre tilstanden. Man bør derfor vurdere pasientens volum- og kardiale status før overtrykksventilasjon blir

nødvendig, og bestemme om behandling av eventuelt blodtrykksfall etter anestesi og intubasjon bør bestå primært av væsketilførsel, inotrop støtte eller vasopressor behandling.

Arytmier ved intubasjon

Kombinasjon av alvorlig acidose og hypoksemi øker risiko for arytmier i forbindelse med intubasjon. Det er derfor viktig å bedre oksygeneringen (preoksygenere) så langt mulig med inhalasjon av 100 % oksygen (tett maske) forut for intubasjon. Man bør også om mulig gi seg tid til maskeventilasjon (assistert ventilasjon) for å senke CO₂ forut for anestesi og intubasjon. Ved alvorlig acidose (pH < 7.0-7,10) bør infusjon av buffer (f. eks. Tribonat®) før intubasjon overveies. Alle pasienter skal, om mulig, være tilkoblet pulsoksymeter, EKG og automatisk blodtrykksmåling (invasiv eller non-invasiv) før intubasjon.

Respirasjon: Etter intubasjon og start av overtrykksventilasjon skal thoraxveggens bevegelse inspiseres og respirasjonslyd kontrolleres over begge lunger. Hos pasienter med uttalt emfysem og sterkt tønneformet thorax kan det være vanskelig å se bevegelse av thoraxveggen, og respirasjonslydene kan være diffuse og fjerne. Hos slike pasienter er det spesielt viktig å observere pulsoksymeterets metningsmålinger nøye, samt om mulig måle endeekspiratorisk CO₂ med en kapnograf (ved intubasjon av oesophagus vil CO₂ i ekspirasjonsluften fall mot 0).

Hypoksemi / Ventilasjonssvikt: Feil-intubasjon, galt tubeleie eller feil i respirator/slangekrets som hindrer effektiv ventilasjon vil vanligvis gi akutt fall i oksygenmetning hos pasienter

med lungesvikt i løpet av 20-90 sekunder, alt etter hvor effektiv preoksygeneringen har vært. Godt preoksygenerte pasienter uten lungesvikt kan imidlertid holde en normal SaO₂ selv etter 2-3 minutters apnoe. Kapnografi (CO₂≈0 i ekspirasjonsluften ved oesophagusintubasjon) vil raskt kunne avsløre om tuben står i luftveiene eller ikke.

Respiratorkontroll: Funksjon, innstillinger og ekspirasjonsvolum kontrolleres, og alarminnstillingene justeres til realistiske verdier. En ikke uvanlig årsak til at pasienter med høy luftveismotstand eller lav compliance ikke blir adekvat ventilert er at alarmgrensen for høyt luftveistrykk er satt for lavt. Respiratoren avbryter da inspirasjonen når innstilt maksimaltrykk nås, og pasienten får svært små tidalvolum.

Maksimalt luftveistrykk: Bør helst være lavere enn 30 cm H₂O for å unngå hyperinflasjon av lungene og barotraume (pneumothorax) når dette er mulig. Ved alvorlig bronkospasme og/eller svært lav lungecompliance må denne grensen likevel overskrides. Maksimalt luftveistrykk over 40 cm H₂O bør prinsipielt unngås, men kan i ekstreme situasjoner likevel være nødvendig. Da maksimaltrykkene i stor grad påvirkes av luftveismotstanden, og ikke nødvendigvis reflekterer trykkene i alveoler og små luftveier, er antakelig *pausetrykket i luftveiene* (helst under 25 H₂O ved forlenget inspiratorisk pause) en bedre rettesnor hos slike pasienter.

Grad av **auto-PEEP** (se nedenfor) kan bestemmes semikvantitativt ved å:1) Sammenligne tidalvolum etter en forlenget ekspirasjonsperiode (5-8 s)

med de vanlige tidalvolumene, eller 2) Stenge for videre ekspirasjon når luftveistrykkene har falt til den PEEP som er innstilt på respiratoren (forlenget ekspiratorisk pause) og se om, og hvor mye, luftveistrykket igjen stiger. Brukes respiratorer som kan fremstille ekspiratorisk flow grafisk på en monitor, vil størrelsen av fortsatt ekspiratorisk flow i det en ny inspirasjon starter gi en indikasjon på graden av auto-PEEP. Enkelte nyere respiratorer kan også beregne størrelsen på auto-PEEP automatisk. De kalkulererte verdiene representerer imidlertid en gjennomsnittsverdi for lungene, auto-PEEP i visse lungeområder kan være enda høyere.

Ved høye luftveistrykk og/eller høy auto-PEEP bør man eventuelt tillate PaCO₂ å holde seg høy eller stige ytterligere ("permissive hypercarbia"). Verdier opp mot 20 kPa kan være akseptabelt hos pasienter uten hodeskade så lenge den respiratoriske acidose er delvis kompensert og man kan holde arteriell pH > 7.10. Slik behandling vil kreve dyp sedasjon, noen ganger også kurarisering av pasienten.

Rtg. thorax: Kontroll av tubens posisjon så snart som mulig, helst innen 1-2 timer etter intubasjon.

Blodtrykk: Det er fare for alvorlige sirkulatoriske forstyrrelser pga. nedsatt diastolisk fylling (se ovenfor). I tillegg vil overinflasjon av lungene med høy auto-PEEP kunne øke lungearterietrykkene og forverre en høyre ventrikkelsvikt.

Raskt reduksjon av PaCO₂ kan også gi blodtryksfall, spesielt innen de første 30 minutter. Blodtrykk bør derfor kontrolleres ofte (hvert minutt) i

intubasjonsfasen og de første 5-10 min etterpå. Ved tegn til alvorlig sviktende sirkulasjon gis primært væskeinfusjoner (se tidligere), infusjon av inotrope medikamenter med vasopressoreffekt (dopamin, adrenalin) må i tillegg overveies hvis væskeinfusjon ikke gjenoppretter adekvat sirkulasjon. Bruk av slike medikamenter er imidlertid forbundet med fare for alvorlige arytmier, spesielt ved samtidig hypoksemi. Den inotrope effekten av slike medikamenter kan være vesentlig svekket ved alvorlig acidose.

Kapnografi: Måling av ende-ekspiratorisk CO₂ gir vanligvis rask informasjon om forandringer i arteriell CO₂, men det kan være stor forskjell mellom disse to parametere hos pasienter med stort alveolært dødbrom (del 5) eller ved alvorlig sirkulasjonssvikt (del 3). Den endeekspiratoriske CO₂ gir heller ingen informasjon om endringer i den *metabolske* syre-base komponenten. I akuttfasen (dvs. de første timer etter start av overtrykksventilasjon) kan derfor kapnografi indikere endringer i blodets CO₂ nivå, men erstatter ikke blodgasser fullt ut.

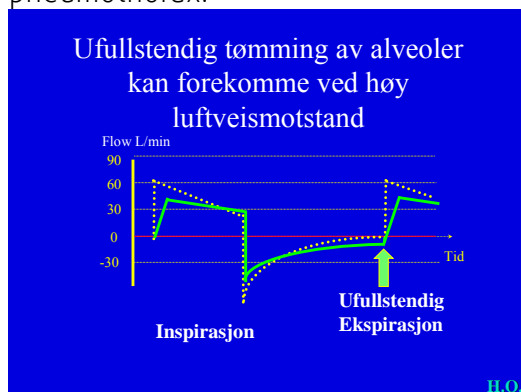
Hos pasienter med høy PaCO₂ er det viktig å ikke senke CO₂ nivået for raskt, men la reduksjon til ønsket nivå skje over flere timer. Samtidig kan en markert alkalose oppstå hos pasienter som på forhånd har øket sin buffer base (dvs. positiv base excess) som kompensasjon for en langsomt stigende CO₂. Blodgasskontroller bør derfor tas relativt tett i fasen umiddelbart etter start av overtrykksventilasjon hos slike pasienter, ideelt sett f. eks. etter 15, 30 og 60 min.

Potensielle komplikasjoner til respiratorbehandling

Utsiktet svært høye luftveistrykk (AutoPEEP)

Lungene hos pasienter med KOLS preges først og fremst av ulik ventilasjon av forskjellige lungeavsnitt samt øket luftveisobstruksjon. Obstruksjonen er mest utpreget under ekspirasjon. Mange pasienter har også større eller mindre grad av "air-trapping" hvor forhøyet trykk perifert i lungene (først og fremst i hyperinflaterede alveoler) komprimerer mer proksimale luftveier under ekspirasjonen. Dette fører til at ny inspirasjon starter før lungene har tømt seg fullstendig. Trykket i alveoler og distale små luftveier i slike lungeavsnitt øker, det bygger seg opp et positivt endeekspiratorisk trykk som er høyere enn den PEEP som er innstilt på respirator eller CPAP-system.

Dette trykket kalles "auto-PEEP" eller "intrinsic PEEP", i motsetning til det PEEP som måles utenfor tannrekken eller i respiratorens ventilasjonskrets. Slik utsiktet PEEP kan hos noen pasienter bedre oksygeneringen av blodet betydelig. På den annen side vil dilatasjonen av små perifere luftveier disponere for utvikling av pneumothorax.



Dette problemet sees ofte hos *astmapasienter* med massiv bronkospasme, det kan også ses hos

røykskadede pasienter hvor luftveiene ikke er rensert for partikler med bronkoskopi. *Emfysempasienter* preges av stiv, tønneformet thorax og lungevev med liten elastisitet (høy compliance), de har ofte høyt residualvolum og nedsatt vitalkapasitet. Også her finner man ofte tendens til "air-trapping".

Ved tendens til høy auto-PEEP er det *ikke* gunstig å skru PEEP fra respiratoren av. Ved å bruke tidalvolum av moderat størrelse (se nedenfor) og la ekspirasjonsfasen være så lang som mulig kan auto-PEEP minske. Inspiratorisk flowhastighet bør være høy for at ekspirasjonstiden skal kunne være lang, men høy hastighet vil også medføre høye maksimale trykk i de større luftveier ved uttalt bronkospasme. Det økede topptrykket i de store luftveier ved kortere inspirasjonstid vil ikke alltid overføres til de små luftveier hos pasienter med bronkospastiske luftveier. Frykten for høye topptrykk kan i slike situasjoner være overdrevet.

Utsiktet hypo- eller hyperventilasjon

Lungenes compliance og luftveismotstand kan endres både som en følge av overtrykksventilasjon, av medikamentell behandling og av leieforandringer. Slike endringer vil forandre ventilasjonsvolumene når man bruker trykkkontrollert ventilasjon. Under første fase av respiratorbehandlingen bruker derfor mange en ventilasjonsmodus hvor ventilasjonsvolumet holdes konstant. Hos pasienter hvor voldsom bronkospasme gjør effektiv ventilasjon vanskelig, kan likevel ha trykkkontrollert ventilasjon være den beste løsningen. Dette setter imidlertid store krav til

overvåking av ekspirert tidalvolum og av blodgasser. Endeekspiratorisk CO_2 kan overensstemme dårlig med PaCO_2 , men vesentlige forandringer viser likevel at ventilasjonsmønsteret endres. Personalet må være forberedt på raske justeringer av trykkene i takt med endringer av tidalvolumene.

Mekaniske komplikasjoner

En ikke uvanlig komplikasjon til overtrykks-ventilasjon er pneumothorax. De kliniske tegn er fallende oksygenering og ekspirasjonsvolum, i tillegg ofte blodtrykksfall, økende luftveistrykk og

øket venetrykk. Pneumothorax oppstår spesielt lett hos pasienter med betydelig ekspiratorisk luftveisobstruksjon med høyt auto-PEEP (se tidligere) i deler av lungevevet.

Aksidentell ekstubasjon/dekanylering er en fryktet komplikasjon, da pasienter med dårlig lungefunksjon kan utvikle livstruende hypoksemi på under ett minutt. Hos tracheostomerte kan også partiell dekanylering, hvor kanylens åpning blir stående delvis pretrachealt, gi opphav til svært subkutant og mediastinalt emfysem.

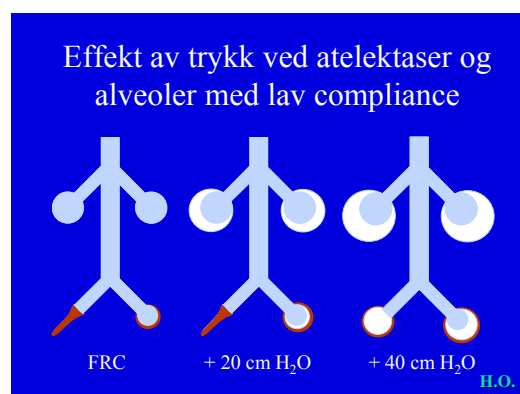
Generelt om respiratorbehandling av alvorlig lungesvikt

De fleste pasienter med alvorlig lungesvikt har øket væskeinnhold i lungevevet. Dette øker tendensen til basale, dorsale atelektaser.



Valg av ventilasjonsmønster, luftveistrykk og tidalvolum har vært gjenstand for betydelig diskusjon gjennom de siste 20 år. Man må regne med at det i en sterkt skadet lunge er alveolområder som er uventilerte. Det vil også være områder med svært lav compliance, disse er avhengig av meget høye luftveistrykk for å holde seg åpne. Slike trykk kan gi en svær overdistensjon av alveolene i områder

med mer normal compliance, og kan skade disse.



På grunn av de komplikasjoner som ses i forbindelse med ventilasjon med høye luftveistrykk og tidalvolum har det vært anbefalt å bruke små tidalvolum og begrensede trykk. Mens en slik strategi sannsynligvis er nyttig hos flertallet av pasienter, vil den imidlertid ikke kunne opprettholde adekvat oksygenering av blodet hos en del pasienter med svært alvorlig lungesvikt. En større undersøkelse av resultatene hos pasienter som ble ventilert med tidalvolum på henholdsvis 6 og 12 ml/kg idealvekt, konkluderte med at

dødeligheten var minst i gruppen som fikk lavest tidalvolum. Studien ga imidlertid intet grunnlag for å avgjøre om andre tidalvolum i området mellom disse to kunne være enda gunstigere. Både tidalvolum og PEEP bør tilpasses individuelt til hver enkelt pasients lungestatus. Studiens hovedbudskap er, etter min mening, at man ikke skal bruke større tidalvolum enn nødvendig for å løse pasientens oksygeneringsproblem. Den gir ikke noe endelig svar på valg av den beste strategi for den enkelte pasient, annet enn at svært høye tidalvolumer er ugunstig for flertallet av pasienter.

Intermitterende hyperinflasjon (recruitment), som åpner atelektatiske lungeavsnitt hos mange pasienter, kan bedre oksygeneringen av blodet. Recruitment kan gjennomføres på forskjellige måter, en metode er å sette topptrykket til 40-45 cm H₂O i trykkkontrollert modus og holde dette i 2 x 30 sekunder. Hvis dette resulterer i økning av O₂ metning og/eller øket tidalvolum når trykkene settes tilbake til tidligere nivå, har pasienten lungeområder som kan rekrutteres. Gevinsten kan i en viss grad beholdes ved å bruke høy PEEP etterpå. Heller ikke dette har imidlertid en positiv effekt hos alle typer pasienter.

I situasjoner hvor oksygeneringen ikke lar seg opprettholde med 90-100 % O₂:

- Bruk tidalvolum og trykk i den størrelsesorden som gir adekvat

oksygenering i desperate situasjoner. **Anbefalte grenser for trykk og volum må ikke komme i veien for å opprettholde oksygeneringen**

- Maksimalt luftveistrykk under 40 cm H₂O (om mulig, noen *må* ha høyere trykk for å bli adekvat oksygenert).
- Tillat eventuelt PaCO₂ stigning ved høye luftveistrykk - men unngå alvorlig respiratorisk acidose (pH > 7.15).
- Bruk PEEP i størrelsesorden 8-16 cm H₂O. Ved store oksygeneringsproblemer kan man gå høyere, men da på bekostning av sirkulasjonen.
- Invers ratio ventilasjon (lang inspirasjonstid - kort ekspirasjonstid) ved store oksygeneringsproblemer. Vær spesielt oppmerksom "auto-PEEP" (se senere) pga. av at lungene ikke rekker å tømme seg når man bruker kort ekspirasjonstid.
- Hvis ventilasjonsmønsteret virker negativt på sirkulasjonen, til tross for rimelig vesketilskudd: Bruk positivt inotrope stoffer.
- Vær alltid mentalt forberedt på pneumothorax ved bruk av høye luftveistrykk og høy PEEP.
- Høydose steroider, kjøling av kroppen til 34-35°C og øking av CO med inotrope medikamenter skal alltid overveies ved katastrofal oksygeneringssvikt.

Prinsipper for videre behandling og plan for avvenning fra respirator

Respirasjonsmuskulatur, som annen tverrstripet muskulatur, atrofierer ved manglende bruk. Når den egne respira-

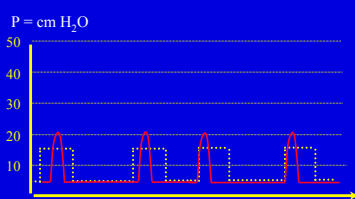
sjonsmuskulaturen er inaktiv i mange døgn, kan det også oppstå dyskoordinasjon mellom de forskjellige

respirasjonsmusklers arbeid, noe som nedsetter deres effektivitet.

Det er derfor viktig at pasienten så raskt som mulig kommer over i en ventilasjonsmodus som fremmer bruk av egne muskler, og hvor respiratoren støtter pasientens egenventilasjon (assistert ventilasjon). Det finnes stadig flere sofistikerte respiratorer med avanserte alternativer for assistert ventilasjon, og hvor respiratoren automatisk starter overtrykksventilasjon hvis pasientens assisterte ventilasjon ikke er tilstrekkelig.

Hos noen pasienter kan tidlig forsøk på å komme over på assistert ventilasjon ha negative effekter på pasientens lungefunksjon. Hvis pasienten har en rask og kort inspirasjonsfase kan gjennomsnittstiden hvor alveolene er ekspandert synke (se fig), selv om tidalvolumene er uendrede. Etter hvert vil oksygeneringen forverres. Pasienter som fremviser et slikt ventilasjonsmønster uten at de er smertepåvirkede eller stressede er ikke klare for assistert ventilasjon.

Trykkstøtte: Ved rask, kort inspirasjonsfase kan gjennomsnittstrykket i luftveiene synke betydelig til tross for konstante tidalvolum!



Advarsel mot trykkstøtte/trigging ved stive lunger og høyt O₂-behov!!

H.O.

Hos pasienter som har ligget på respirator med kontrollert ventilasjon i mange dager er det noen ganger vanskelig å komme i gang med assistert ventilasjon. Hvis det ikke er medikamentelle eller patofysiologiske hindringer for egen respirasjonsaktivitet, skyldes dette ofte at man ikke venter lenge nok på egenaktiviteten

etter at man har skrudd respiratoren over til assistert ventilasjonsmodus. Bekymring for respiratorisk acidose er vanligvis overdrevet, da CO₂ stigning i blodet skjer langsomt hos sederte pasienter (0,6-0,8 kPa/min). Hvis man før test av egenaktivitet pre-oksygenerer pasienten med 100 % O₂ i noen minutter, kan man deretter tillate seg å vente på egenaktivitet i 2-3 minutter, forutsatt at pulsoksymetrisk metning holder seg høy (apnéisk oksygenering). Forbausende mange pasienter i en slik situasjon kan ha apnoe i over 1-2 min før den første egenventilasjonen kommer, og mange av dem viser seg å få en tilfredsstillende egen-ventilasjonsfrekvens i løpet av de neste 3-10 minuttene.

Tube eller tracheostomi: Begge alternativer har fordeler og ulemper, og komplikasjonsfrekvensen skiller seg ikke vesentlig fra hverandre. Tracheostomikanyler gir mye mindre ubehag hos våkne eller lett sederte pasienter enn en oral tube, derfor kan tidlig tracheostomi bidra til at pasienten trenger mindre sedasjon. Dette gjør det lettere å komme i gang med avvenning fra respirator. Vi lar ofte pasientene være oral intubert i 10 til 14 dager. Hvis det da ikke er rimelig å forvente ekstubasjon i løpet av få dager, blir pasienten tracheostomert. Dette er ingen rigid regel, det må tas individuelle hensyn til den enkelte pasients psyke og evnen til å tolerere ubehaget fra tuben.

Sedasjon: Visse pasientgrupper, som f. eks. de med alvorlige hodeskader og livstruende lungesvikt, bør ha en sedasjonsdybde som nærmer seg full narkose. Hos andre ønsker vi at de skal være så lett sedert som mulig, slik at de raskt kan komme over på en pasientstyrt ventilasjonsmodus.

Hensynet til å skjerme pasienten mot ubehag fra tube, situasjon, smerter og intensivmiljø med sederende og smertestillende medikamenter kommer ikke sjelden i konflikt med ønsket om mest mulig aktiv trening av respirasjonsmusklene. Spesielt er dette et problem hos engstelige pasienter med lav stressterskel og hos pasienter som utvikler delir. Benzodiazepiner, tyngre ataraksika eller noen ganger antidepressiva kan hjelpe. Effekten av benzodiazepiner kan være uberegnelig hos eldre, som noen ganger blir eksiterte i stedet for sederte. Hos personer med kraftig nedsatt leverfunksjon kan effekten av selv små medikamentdoser vare i mange dager.

Morfin er på mange måter et utmerket medikament til respiratorpasienter, og mange pasienter kan klare trykkstøttet respiratorbehandling selv med høye doser (opp til 10-15 mg/time etter langtidsbehandling). Morfineffektens lengde er imidlertid uberegnelig hos pasienter som har nyresvikt pga. forsinket eliminasjon av morfinmetabolitter. Metabolittene har også potente sedative og respirasjonsdeprimerende egenskaper. En for generøs dosering av store doser morfin og benzodiazepiner som kontinuerlig infusjon kan forsinke avvenningsprosessen fra respirator med mange dager, i verste fall uker.

Det er derfor svært viktig at man flere ganger i døgnet vurderer om sedasjonsdybden er slik man ut fra pasientens situasjon og terapeutisk målsetning mener den bør være. Hvis ikke, må dosene, eventuelt også selve medikamentstrategien, justeres.

Når man tror ekstubasjon eller dekanyleing er nært forestående, kan annen sedasjon byttes ut med

kontinuerlig infusjon av et søvnmiddel med kort halveringstid, f. eks. lavdose propofol (1-3 mg/kg/time). Dette fremkaller lett søvn, men har så kortvarig effekt at pasienten våker i løpet av 5-15 minutter etter stans av infusjonen. I forbindelse med smertefulle eller ubehagelige prosedyrer suppleres dette med bolusdoser av kortvirkende opiat i fentanylfamilien, som ikke gir de samme akkumulasjonsproblemer man ser med morfin.

Noe ideelt sedasjonsmiddel som vil passe for alle pasienter finnes foreløpig ikke, men nye medikamenter og medikamentkombinasjoner (som f. eks. α_2 -agonister) er under utprøving.

Avvenning fra respirator

Ved bruk av assistert ventilasjonsmodus kan en "trinnløs" avvenningsfase begynne så snart akuttfasen er overstått og man ser tegn til bedring. Spesielt under avvenningsfasen er det viktig at antiobstruktiv behandling er optimalisert. Stress som kan gi høye arterietrykk (høy afterload) og utløse hjertesvikt hos pasienter med nedsatt kardial funksjon må unngås så langt mulig, eventuelt må potente vasodilaterende midler settes inn *før* pasienten blir stresset under avvenningen.

Når pasienten klarer seg med en trykkstøtte som er redusert ned til 10-12 cm H₂O over PEEP (gjelder Servo 900 C, lavere grenser på mer moderne respiratorer) kan man gå over til intermitterende trening med CPAP fra respirator eller eksternt system tilkoblet tube/tracheostomikanyle på dagtid.

Som en tommelfingerregel bør behovet for FiO₂ være ≤ 0.5 , for PEEP $\leq 4-5$ cm H₂O, og for minuttventilasjon ≤ 150 -

180 ml/kg før ekstubasjon eller dekanylering forsøkes.

For tidlig ekstubasjon, som resulterer i ny periode med stress, dyspnoe og intubasjon, oppleves av mange pasienter som en enorm nedtur. Hos pasienter med et protraisert forløp på respirator (mer enn 8-10 dager), bør derfor pasienten klare minst ett døgn med moderat CPAP eller T-stykke før ekstubasjon eller dekanylering forsøkes.

Enkelte pasienter kan klare seg utmerket med lav trykkstøtte fra respiratoren, men utvikler respiratorisk distress etter få minutters ventilasjon på egen hånd. I slike situasjoner må man tenke på muligheten av at tuben/kanylen kan være delvis gjengrodd av inntørket slim eller blod, noe som ofte ikke merkes så lenge den åpne kanalen fortsatt gir plass til et sugekateter.

Kortvarig frakobling og bronkoskopi av respiratorpasienter med katastrofal lungesvikt

Kortvarig frakobling Prosedyre ved 5-10 sek frakobling mellom pasient og ventilator hos marginalt oksygenerte og PEEP-avhengige pasienter:

- Lærdalbag med PEEP-ventil (satt til samme PEEP som på respirator) og reservoar fylles med 100 % O₂. Man lar reservoaret fylles med O₂, klemmer luften ut av bagen, tetter til åpningen og lar reservoaret fylle seg med O₂ igjen. Dette gjentas 4-5 ganger, bagen vil da inneholde tilnærmet ren O₂.
- Ved frakobling av respiratorslangene kobles ventilasjonsbagen øyeblikkelig til kanyle/tube, *bagen komprimeres og holdes komprimert* ("inspiratorisk hold") i de sekundene det tar før ventilatoren kan tilkobles på ny. Alternativt kan tuben klemmes av i ende inspiratorisk fase ved meget korte prosedyrer.

Bronkoskopi:

Når et vanlig bronkoskop føres gjennom tuber med normal eller liten diameter (≤ 8.0 mm) vil luftveismotstand i tubelumen øke kraftig, etter som motstanden er

omvendt proporsjonal med radien opphøy i fjerde potens: $R = 8nl/\pi r^4$ (se også del 5)

Inspirasjonsfase:

Ved **volumkontrollert ventilasjon** vil trykkene i respiratorkretsen øke, tidalvolumene vil opprettholdes hvis trykket ikke overstiger den innstilte alarmgrensen.

Manuell ventilasjon fungerer i prinsippet som volumkontroll, men uten den volumbegrensning som ligger trykkalarmgrensen ved bruk av respirator. Ved **trykkkontrollert ventilasjon** vil tidalvolumene synke pga. øket motstand, trykkene må justeres opp hvis man ønsker å opprettholde samme tidalvolum som tidligere.

Ekspirasjonsfase:

Lungene tømmer seg mot øket motstand i tuben. Fare for økende "intrinsic PEEP", hvis ukontrollert stigning fare for pneumothorax. Topstrykkene i luftveiene, så vel som "intrinsic PEEP", vil øke med størrelsen på tidalvolumene.

Konsekvenser: Ved tidalvolum > 200-300 ml og intrinsic PEEP vil oksygeneringen ofte bevares (pulsoksymeter må være tilkoblet!). PCO_2 vil nesten alltid stige, men oftest innen akseptable verdier hvis prosedyren tar bare få minutter (PCO_2 stiger med 0.6-0.8 kPa pr. min. hos dypt sederte personer uten spontan muskelaktivitet). Forsiktighet hos pasienter som allerede er acidotiske!

Forslag til rutine ved bronkoskopi av pasienter med alvorlige oksygeneringsproblemer:

Respiratoren settes til å gi 100 % O_2 minst 5 min før prosedyren. Se at pulsoksymeterverdiene for O_2 -metning stiger! Uansett respiratormodus:

Observer tidalvolumene, juster respiratoren til tidalvolumer ca 200-300 ml under prosedyren. Endeekspiratorisk CO_2 -måling (kapnograf) gir kontroll av CO_2 -stigningen under langvarig prosedyre.

Ambisjon om å holde V_T på samme nivå som før bronkoskopi kan være farlig pga. høy "intrinsic PEEP". Sugeprosedyrer kan fremkalle atelektase og øke lungeshunten. Spesielt BAL gir ofte et forbigående fall i oksygenering. Hvis metningen faller under prosedyren, prøv rekrutteringsmanøver når prosedyren er over.

Spesielle terapeutiske alternativer ved alvorlig lungenesvikt

Jetventilasjon: Hos enkelte pasienter kan behandling med høyfrekvent jetventilasjon gi bedret oksygenering av blodet. Jetventilasjon foregår ved at man gjennom en tynn kanyle eller kateter blåser inn små tidalvolum (30-50 ml) under høyt trykk, med en frekvens på 100-500 innblåsing pr. sekund. Disse "jet"-innblåsingene skaper en turbulent luftstrøm nedover i luftveiene og virvler CO_2 oppover, samtidig som trykket holder alveolene utspilte.

Slik behandling kan nedsette det maksimale luftveistrykk i lungene, men kan også øke gjennomsnittlig luftveistrykk (som vil gi bedre luftholdighet i de fleste ARDS lunger).

Hos pasienter med bronkopleurale fistler og stor luftlekkasje under overtrykksventilasjon kan slik ventilasjon gi betydelig bedring av totalventilasjonen.

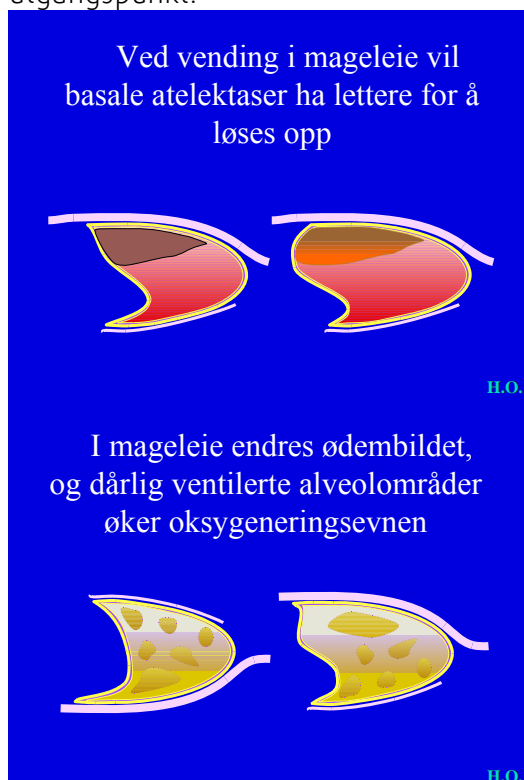
Problemene med høyfrekvent jetventilasjon er at den oftest gir CO_2 -stigning i blodet, og at kriteriene for innstilling av respiratoren er usikre, slik at man ofte må prøve seg frem hos hver enkelt pasient. Ved hindring av ekspirasjonsluftens avløp kan en slik ventilator også skape *meget* høye trykk i luftveiene og forårsake akutt overtrykkspneumothorax.

En liknende teknikk er bruken av **oscillatorisk ventilasjon**. I stedet for små tidalvolum ved jetinjeksjon settes gassen i luftveiene i svingninger ved hjelp av en membran som beveger seg, analogt med membranen i en basshøytaler. Denne formen for ventilasjon har hatt en viss suksess hos barn med alvorlig lungenesvikt, og prøves også ut hos voksne.

Bronkodilaterende midler vil ha gunstig effekt hvis sykdomsprosessen gir kontraksjon av den glatte muskulaturen i luftveiene med moderat forsnævring.

Hos mange pasienter med ARDS og pneumoni vil inhalasjon av bronkodilatorer (av samme type som brukes i behandling av KOLS og astma pasienter) være gunstig, men gir sjelden dramatisk bedring. Hos KOLS og astmapasienter kan imidlertid slike medikamenter være en svært viktig del av behandlingen.

Mageleie kan gi en dramatisk bedring av oksygeneringen hos mange, men ikke alle, respiratorpasienter med ARDS. Hos noen vedvarer bedringen også etter at pasienten snus tilbake på rygg, hos andre svinner den gunstige effekten ved ny leieforandring, og blir borte etter en viss tid. Optimalt intervall for sning varierer antakelig fra pasient til pasient, mageleie i 4-8 timer av gangen er antakelig et rimelig utgangspunkt.



Selv om dette ikke er absolutt nødvendig, er tracheostomi en fordel når pasienter ofte skal snus i mageleie. Ulempen ved mageleie er at suging og all klinisk observasjon av pasienten blir

vanskeligere, og at prosedyren kan kreve betydelig personalinnsats hos tunge pasienter med mange slanger og dren for å kunne utføres trygt.

Senke kapillærtrykket i lungene er viktig hvis kapillærene er mer eller mindre fritt permeable for væske og proteiner. I slike situasjoner er det størrelsen av det hydrostatiske trykket som bestemmer hvor mye væske som siver ut fra blodbanen og inn i lungevevet pr. tidsenhet. Det er derfor logisk å unngå overvæsking med høye fyllingstrykk på v. side, da dette vil øke ødemtendensen. Hos pasienter med normale eller lave fyllingstrykk kan man opprettholde et adekvat hjerte minuttvolum ved hjelp av inotrope medikamenter (se også del 4).

Hindre dysfunksjon av høyre og venstre hjertehalvdel. Høye trykk i arteria pulmonalis kan gi negative sirkulatoriske effekter ved at høyre ventrikkel øker sitt diastoliske volum på bekostning av venstre ventrikkel, som så igjen må ha øket fyllingstrykk.

Man kommer fort inn i en ond sirkel. Man bør derfor sikte mot et regime som hindrer svært høy lungekarmotstand, kombinert med bruk av inotrope stoffer i den grad dette er nødvendig. Nitroglyserin er muligens den vasodilatator som har gunstigst virkningsprofil ved høye lungekartrykk hos voksne, men kan lett gi sirkulatoriske problemer i systemkarsengen i høyere doser. NO inhalasjonsbehandling kan gi vasodilatasjon i lungekarsengen under visse forhold, men effekt på lungekartrykkene ved ARDS er variabel. Muligheten for at vasodilatorer kan forverre lungeshunting er også til stede.

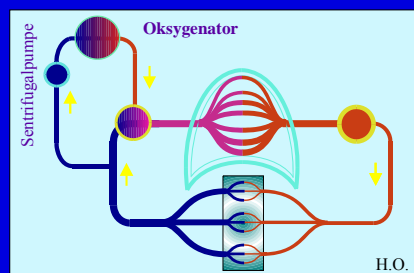
Kortikosteroider har i enkelte studier hatt gunstig effekt både på

sjokkutvikling og utvikling av ARDS ved akutte traumer. Disse studiene har vært vanskelig å verifisere, og slik behandling er derfor ikke generelt akseptert. De har ikke vist seg å ha noen sikker gunstig effekt ved septisk ARDS. Forklaringen på dette kan tenkes å ligge delvis i at steroider kan modifisere makrofagenes produksjon av cytokiner hvis det gies innen produksjonen er kommet i gang, mens tilsetning senere ikke har noen effekt. Hos pasienter med sepsis har den infeksjøs prosessen stått i mange timer/dager før man sikkert stiller sepsisdiagnosen, mens mange traumepasienter kanskje kommer til sykehus innen disse prosessene er blitt tilstrekkelig aktivert.

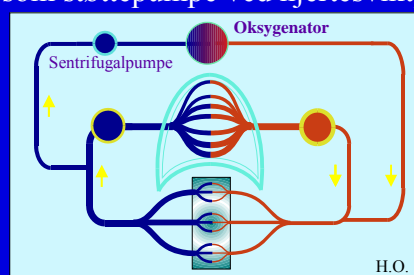
Vi ser imidlertid av og til dramatisk bedring av lungefunksjonen hos enkelte pasienter med desperat dårlig lungefunksjon som behandles med kortikosteroider (f. eks. methylprednisolon), mens man hos andre pasienter ser liten eller ingen effekt av slik behandling. Man kjenner ikke til noen prognostiske tegn eller egenskaper som forteller oss *hvilke* pasienter som vil reagere positivt på behandlingen. Selv om slik behandling ikke virker på alle, er det riktig å prøve den hos ikke-septiske pasienter i desperate situasjoner.

Enkelte forfattere hevder også at lavdose steroider gitt over tid kan nedsette tendensen til lungefibrose hos pasienter som har ARDS i flere uker. Hos pasienter med KOLS er kortikosteroider ofte en viktig del av behandlingen for å minske bronkospasme og slimhinneødem.

Veno-venøs ECMO ved lungesvikt



Arterio-venøs ECMO (kan også brukes som støttepumpe ved hjertesvikt)

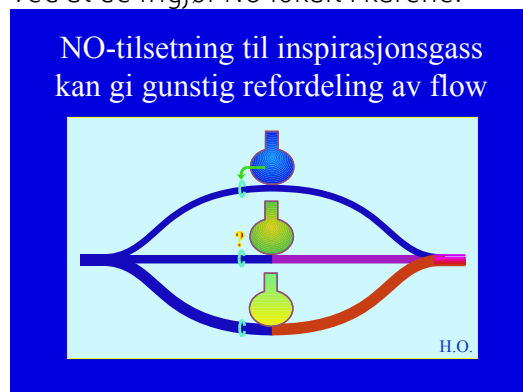


Ekstrakorporeal membranoksygenering (ECMO) kan oksygenere blodet utenfor lungene ved hjelp av en membranoksygenator ved katastrofal lungesvikt. Denne fungerer på samme måte som oksygenatoren i de hjerte-lunge-maskiner som sørger for oksygenering av blodet når hjertet stanses under hjerteoperasjoner. Ved ECMO er vanligvis pasientens egen hjertefunksjon tilfredsstillende, slik at pumpen i perfusjonskretsen bare behøves for å pumpe blodet gjennom oksygenatoren. Teorien er at hvis lungene får hvile uten å utsettes for høye oksygenkonsentrasjoner og høye luftveistrykk fra respiratoren, vil tilhelingsprosessen ha større mulighet for å lykkes.

Behandlingen har vist seg å være livreddende spesielt hos barn med lungesvikt. Hos voksne er imidlertid resultatene når det gjelder bedring av sykkelighet og dødelighet fortsatt meget usikre. Slik behandling gir i seg selv mange komplikasjoner, og er i tillegg

svært ressurskrevende. Den bør derfor kun settes inn i helt spesielle situasjoner, f. eks. ved livstruende hypoksemi hos yngre personer med lungesvikt som eneste hovedproblem (ett-organ svikt).

Nitrogenoksid (NO) fungerer i meget lave konsentrasjoner som en fysiologisk signalsubstans i vår egen organisme. Flere av de potente vasodilaterende midler som gis som infusjoner innen intensivmedisin i dag (Na nitroprussid og glycerylnitrat (Nitroglyserin)) har sin effekt nettopp ved at de frigjør NO lokalt i karene.



Tilsetning av lave konsentrasjoner (5-10 ppm) NO til innåndningsluften kan gi dramatisk bedring av gassutvekslingen i lungene og dermed oksygeninnholdet i blodet. Effekten ses imidlertid ikke hos alle pasienter med akutt lungesvikt, hos ca. 30-40 % av pasientene ser man ingen vesentlig effekt. NO tilsetning kan også gi en markert nedsettelse av patologiske øket lungekarmotstand i visse sammenhenger, men denne

effekten er moderat hos pasienter med alvorlig ARDS.

Selv om Nos effekt på lungekarmotstand og lungenes gassutveksling er vel dokumentert, har behandlingen ikke forkortet sykdomsforløpet eller øket overlevelse i større undersøkelser av pasienter med akutt lungesvikt. **Inhalasjon av forstøvede prostaglandiner (prosta-cyclin)** kan også senke lungekarmotstand og bedre oksygenering hos mange pasienter, men er heller ikke vist å bedre overlevelse i større pasientgrupper.

Medikamenter ved livstruende astma.

Ved svær bronkospasme kan adekvat ventilasjon være umulig, selv med moderne respiratorer. Til tross for optimal behandling dør enkelte pasienter fortsatt i en kombinasjon av respiratorisk acidose og hypoksi. I livstruende situasjoner hvor konvensjonelle metoder ikke har effekt kan man forsøke inhalasjon av bronkodilaterende gasser (ether, halothan, ether kan også gies i infusjon), eller injeksjoner/infusjoner av anestesimidler som ketamin eller droperidol. Da ketamin har en spesifikk antiastmatisk effekt, bør dette medikamentet være første valg når pasienter med alvorlig astma skal intuberes for å legges på respirator.