

Hypoxemi

*Filip Fredén
IVA-läkare
Akademiska sjukhuset*

across the divide expeditions
www.acrossthedivide.com

Orsaker till hypoxemi

- Låg FiO_2
- Hypoventilation
- Diffusionshinder
- Shunt
- V_a/Q mismatch

A-a-gradient

→

→

↑

↑

↑

A-a-gradient

Alveolo-artäriell syrgasgradient

Normalt:

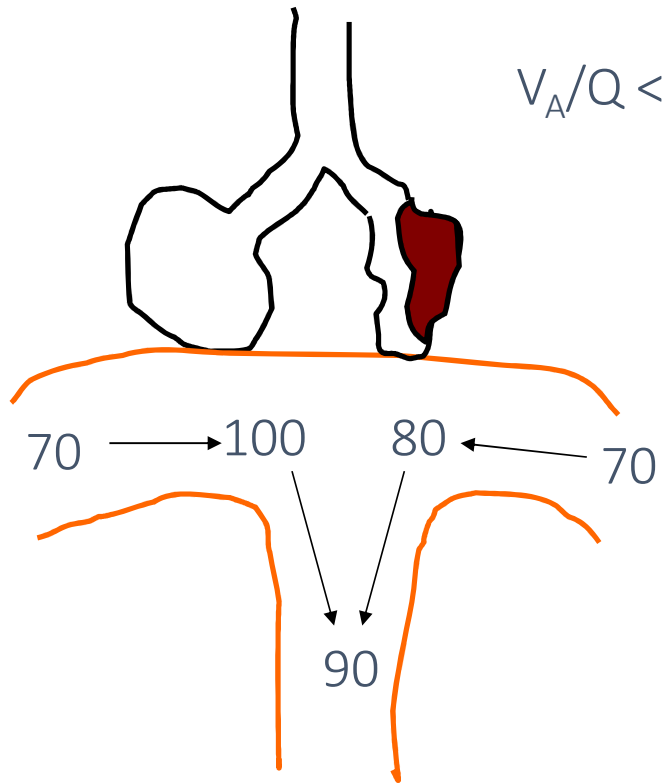
kPa: Ålder/30 + 0,5

$$VA/Q$$

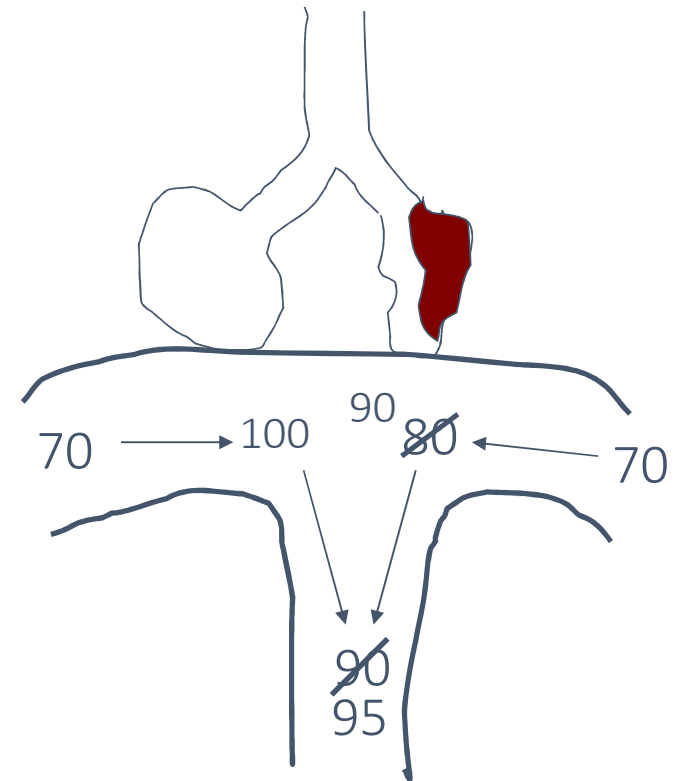
Relationen mellan alveolär ventilation (VA) och blodflöde (Q)
kallas även ventilations/perfusionskvot
och beskriver förhållandet mellan ventilation och perfusion på
regional nivå

Nedsatt
ventilation

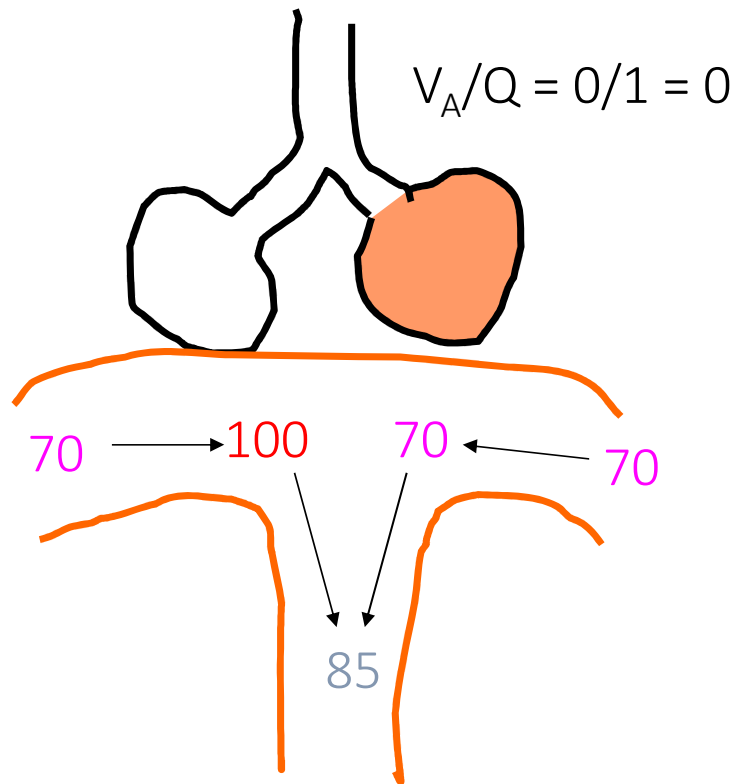
$$V_A/Q \ll 1$$



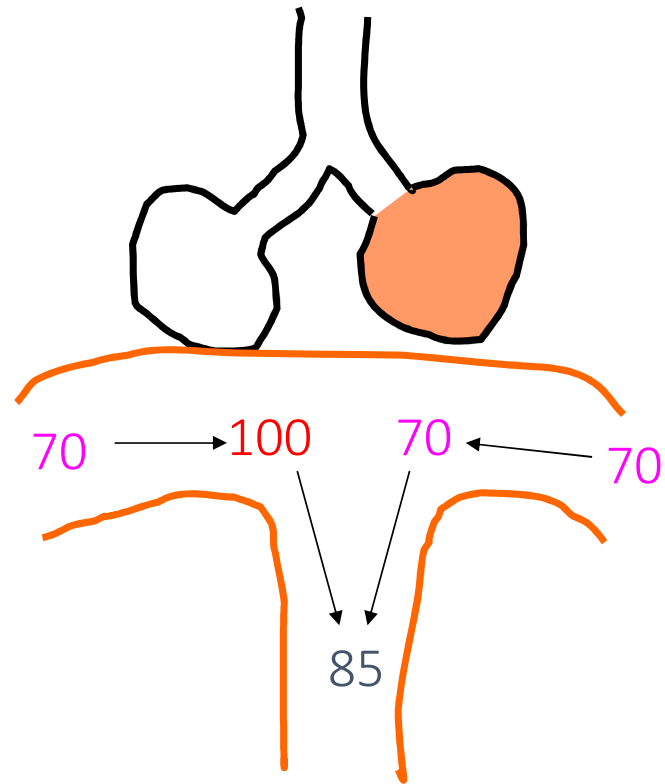
Nedsatt ventilation
+ O₂



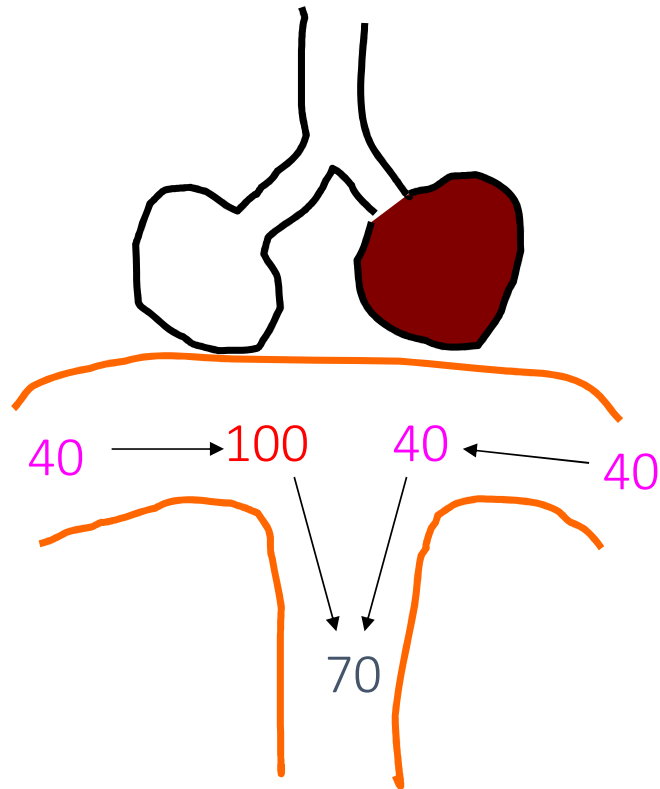
Shunt



Shunt
+ O₂



Shunt
+ chock med lågt SvO₂

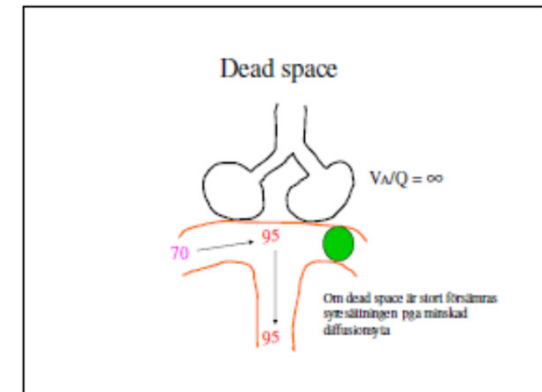
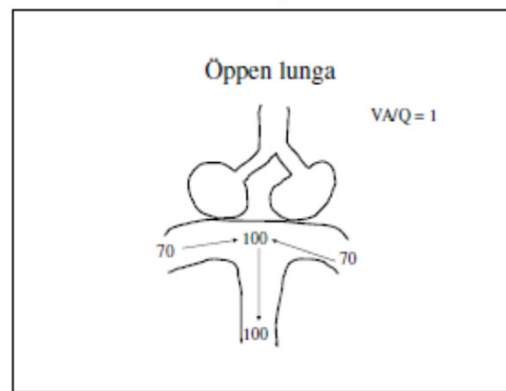
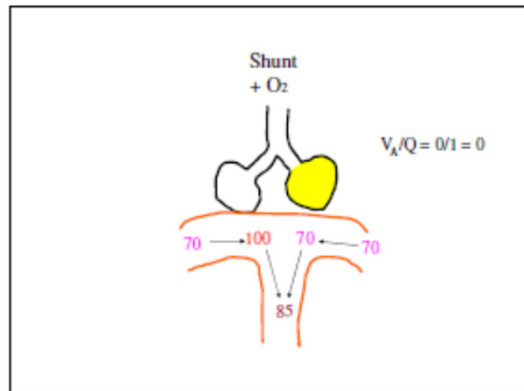


Ventilations/perfusionskvot

Shunt
0 ventilation
 $V_A/Q = 0$

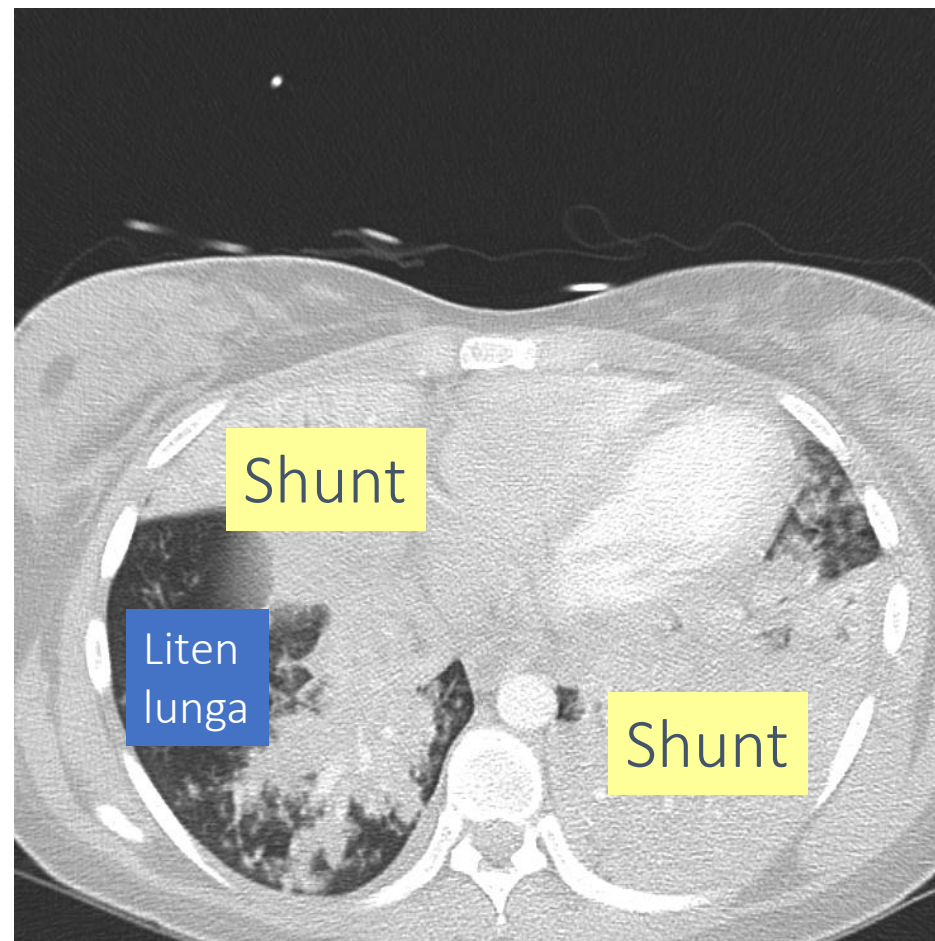
Normal
 $V_A/Q = 1$

Dead space
0 blodflöde
 $V_A/Q = \infty$



V_A/Q -rubbingning och shunt

- KOL
- Pneumoni
- Atelektas
- Lungemboli
- ARDS
- Hypovolemi
- Lungödem



Beräkning av shunt

- O₂-shunt (Berggrens shunt-formel):

- $$\frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2}$$

- CcO₂ = Capillary Oxygen Content

- CaO₂ = Arterial oxygen content

- CvO₂ = Venous oxygen content

- Ger beräkning av shunt vid 100 % O₂, vid lägre O₂-halt kommer också venös tillblandning att räknas in, dvs områden med låg, men inte upphävd ventilation

- Felkällor:

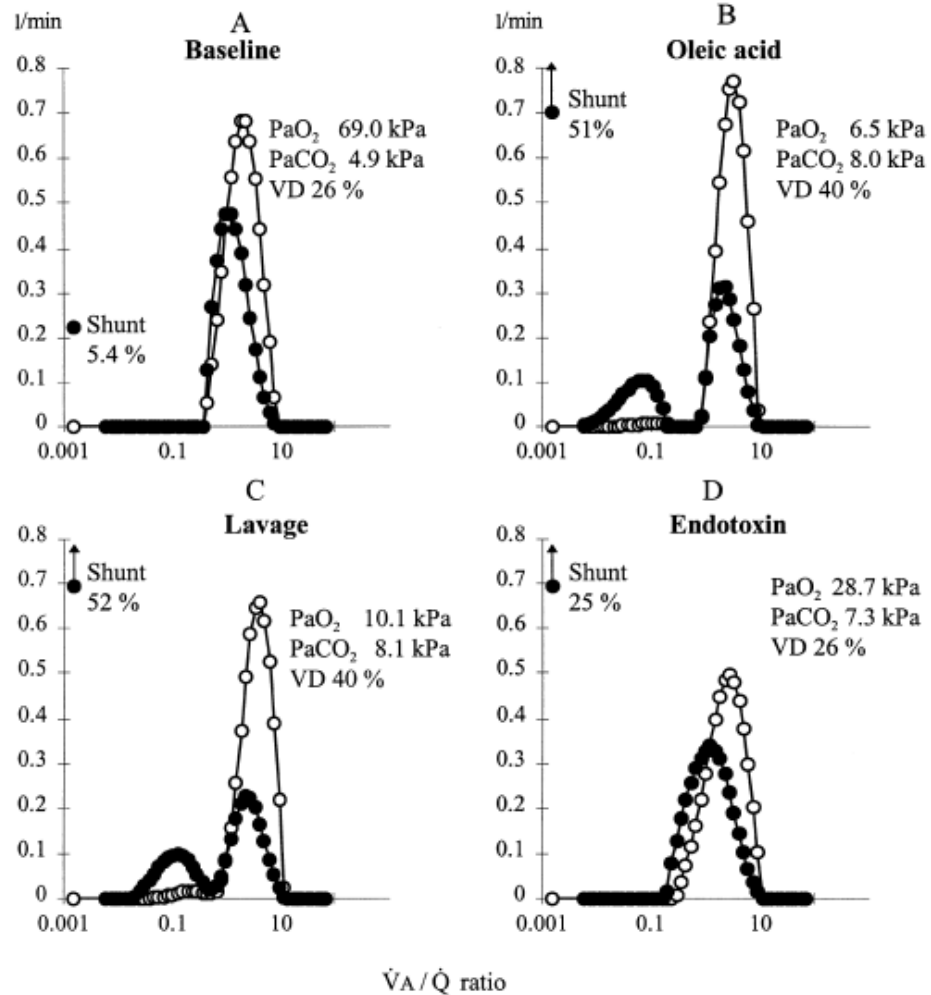
- Ren O₂ ger atelektaser

- Ren O₂ minskar hypoxisk pulmonell vasokonstriktion

Förenklad shuntberäkning:

Shunt fraction = (1-SaO₂) / (1-SvO₂)

Walley. AJRCCM 2011; 184: 514–520



Multiple Inert Gas Elimination Technique (MIGET)

Infusion av 6 olika gaser med olika löslighet i blod :

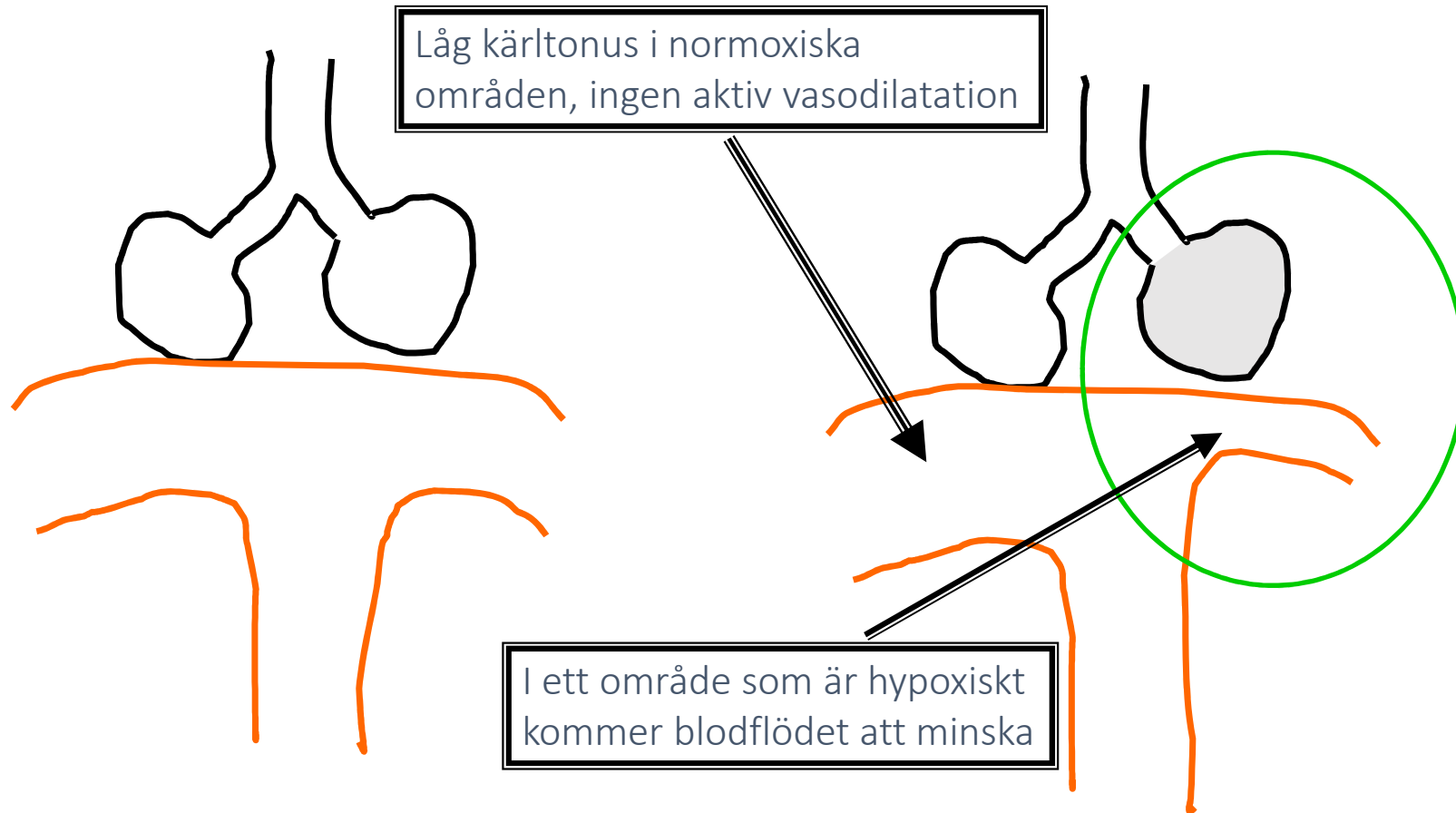
- SF₆, etan, cyclopropan, enfluran, eter, aceton
- Ger 50 olika compartments i lungan, från shunt till dead space

Neumann et al

Acta Anaesthesiologica Scandinavica

Volume 45 Page 78 - January 2001

Hypoxisk Pulmonell Vasokonstriktion (HPV)



HPV - tveeggat svärd

- Försvar mot hypoxi vid atelektas, pneumoni, en-lungeventilation
- Bidrar till pulmonell hypertension vid KOL
- Kan ge höghöjdssjuka med lungödem

Upphörd ventilation till en lunga

- Blodflöde minskar med ca 50%
- Mindre område hypoxiskt => starkare HPV
- Skillnad i HPV mellan arter
- Minskningen utlöses av Hypoxisk Pulmonell Vasokonstriktion (HPV)
 - ventilation med N₂ kommer inte att öka blodflödet ¹
 - ökning av PvO₂ till 13 kPa normaliserar blodflödet ²

1. Pirlo et al. J Appl Physiol 1981;50: 1022
2. Domino et al. Anesthesiology 1983; 59: 428

HPV vid ARDS

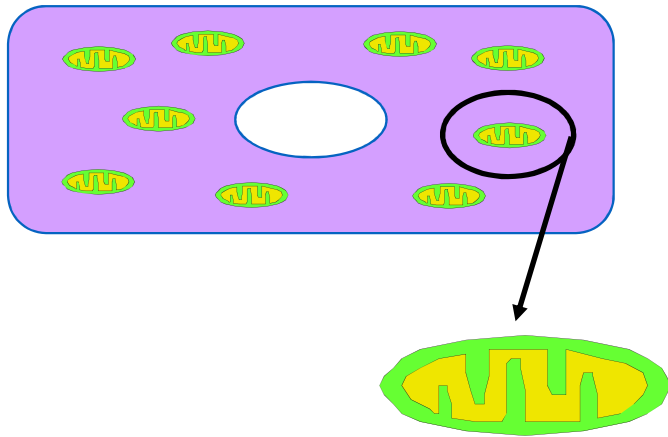
- Endogent (och exogent) NO, prostacyclin, prostaglandin försvagar HPV
- Almitrine förstärker HPV, men försämrar EF för höger kammare ([Crit Care Med.](#) 2001 Jan;29(1):32-6.)
- Almitrine har studerats i kombination med NO, och som enda drog

syrgastransport

- PaO_2
 - partialtryck för syre löst i plasma
 - 1 kPa motsvarar 0,2239 ml O_2 /liter
 - 10 kPa: ca 2,2 ml O_2 /liter
- SaO_2
 - % hemoglobin som är oxygenat
 - varje gram Hb binder 1,34 ml O_2
 - innebär ca 160-200 ml O_2 /liter
- Total syrgastransport avgörs av:
 - Hb
 - SaO_2
 - CO

Normal syrgastransport 5000 ml/minut

Målet för syrgasen



Mitokondrierna behöver PO_2
0,15-0,4 kPa för att fungera normalt

Oxygen når cellen via diffusion,
påverkas av:

- O_2 -dissociationskurvan
- PaO_2
- Ödem (CCM 2004; 32: 1384)

Vänsterförskjutning av O_2 -dissociationskurvan:

- Alkalos
 - Låg temp
 - Lågt CO_2
- ➔ Syret binds hårdare till hemoglobinet

Syrebrist i mitokondrierna:

- Energibrist
- Dålig cellfunktion
- Laktat ↑

Monitorering av hypoxemi

- Globalt:

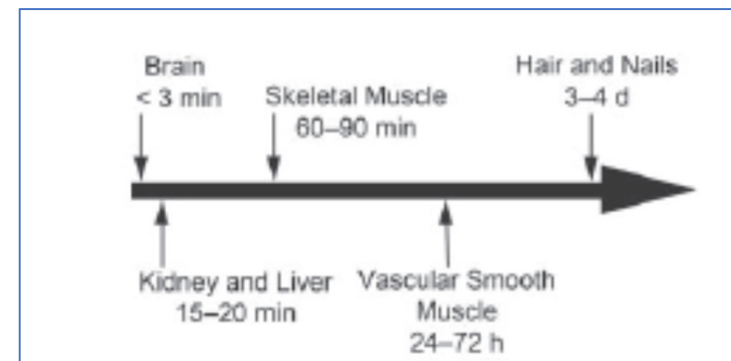
- Mätning av venös saturation
- Laktat
- Artärblodgas

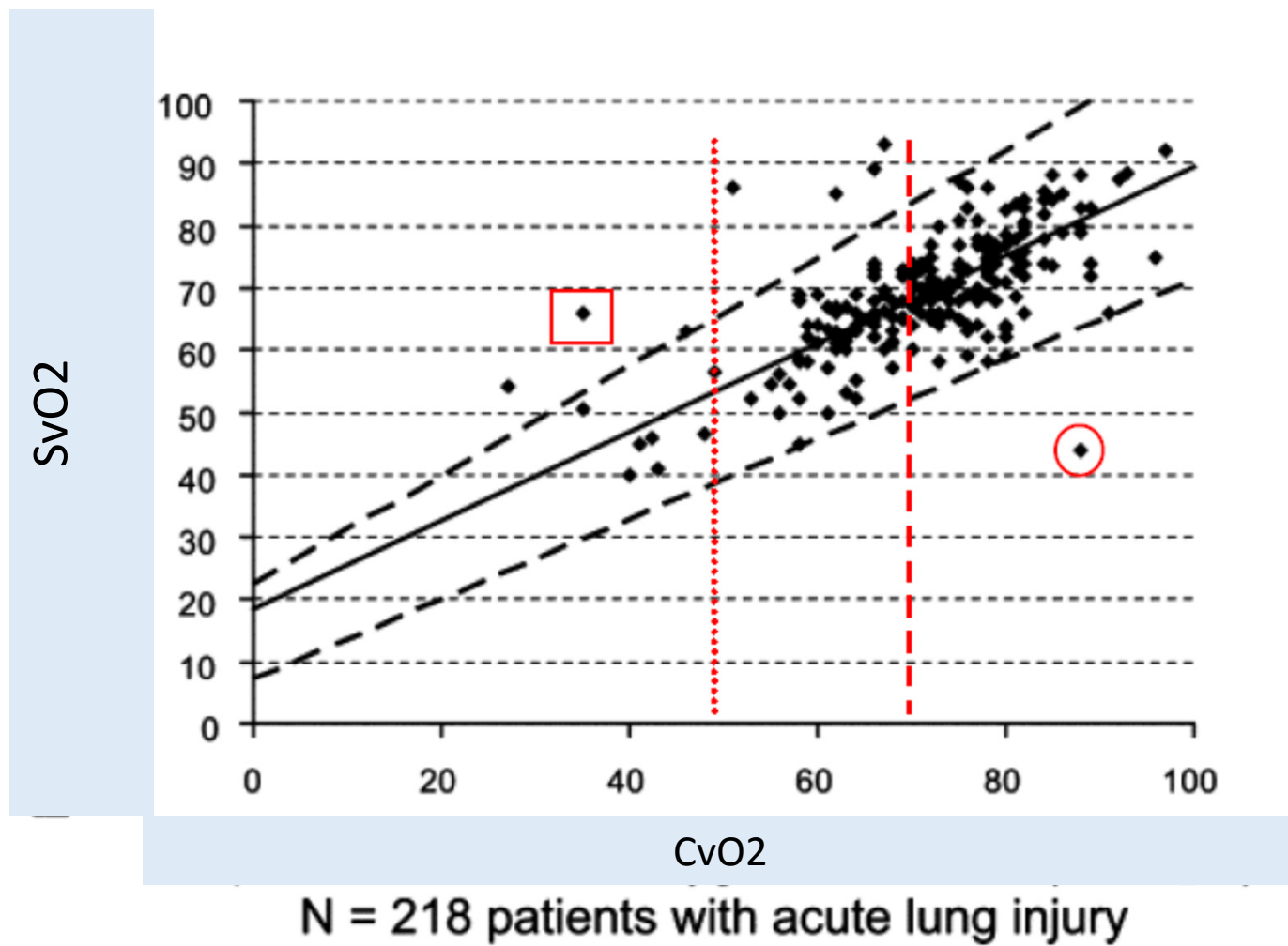
Falskt höga värden:

- Uttalad perifer vasokonstriktion
- Svår sepsis

- På organ-nivå:

- Jugular bulb-kateter
- Vakenhet
- Urinproduktion
- Njurfunktion
- pH i magtarmkanalen
- Leverprover
- Hjärtischemi-prover





K Walley. Am J Respir Crit Care Med Vol 184. pp 514–520, 2011

Permissive hypoxemia?

- Lägre syresättning hos ARDS-patienter är associerat med sämre kognitiv förmåga och psykiatrisk hälsa på lång sikt (*AJRCCM 2012; 185: 1307*)
- Lägre syresättning (85-89% vs 91-95%) hos prematura (för att undvika retinopati) gav ökad risk för död eller nedsatt funktion (*NEJM 2016; 374: 749*)
- Cochrane hittar 2014 inga studier som ger svar på frågan om permissive hypoxemia förbättrar överlevnad för kritiskt sjuka, ventilatorbehandlade patienter

Hyperoxia?

- Retrospektiv studie av 295000 blodgaser
- Mild hyperoxi (16-27 kPa) och svår hyperoxi (> 27 kPa)
- Svår hyperoxi var associerat med färre ventilator-free-days och ökad mortalitet jmf med mild hyperoxi och normoxi.

Helmerhorst et al. CCM 2016; 45: 187

- Median-PaO₂ 13,6 vs 11,6 i studie med 434 IVA-patienter
- IVA-mortalitet 20,2% vs 11,6%
- Rimligt att följa PaO₂ noga och sträva efter normoxi; fler studier krävs

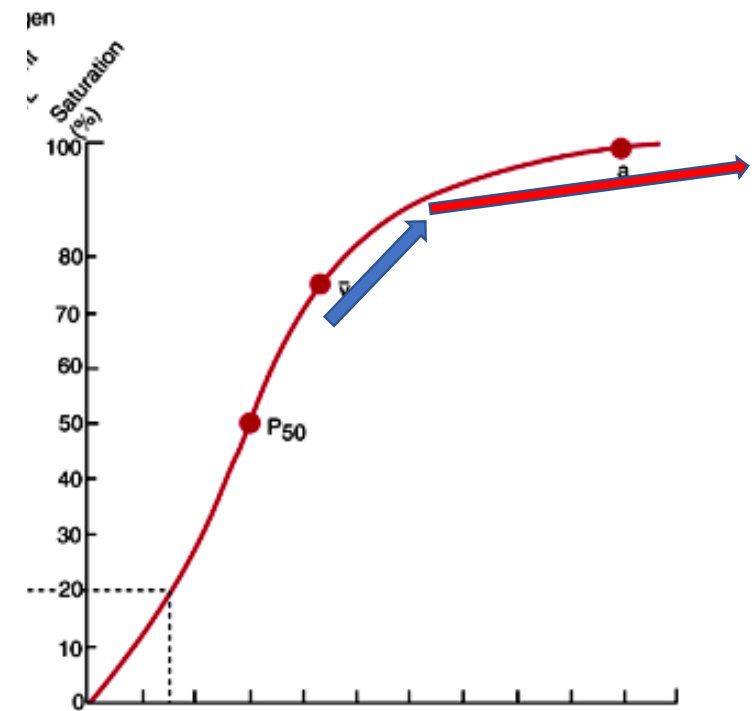
Giradi et al. JAMA 2016; 316: 1583

- Syrgasbehandling till AMI-patienter med SpO₂ > 90% påverkade inte 1-årsöverlevnad

Hoffmann et al. NEJM 2017; 377: 1240

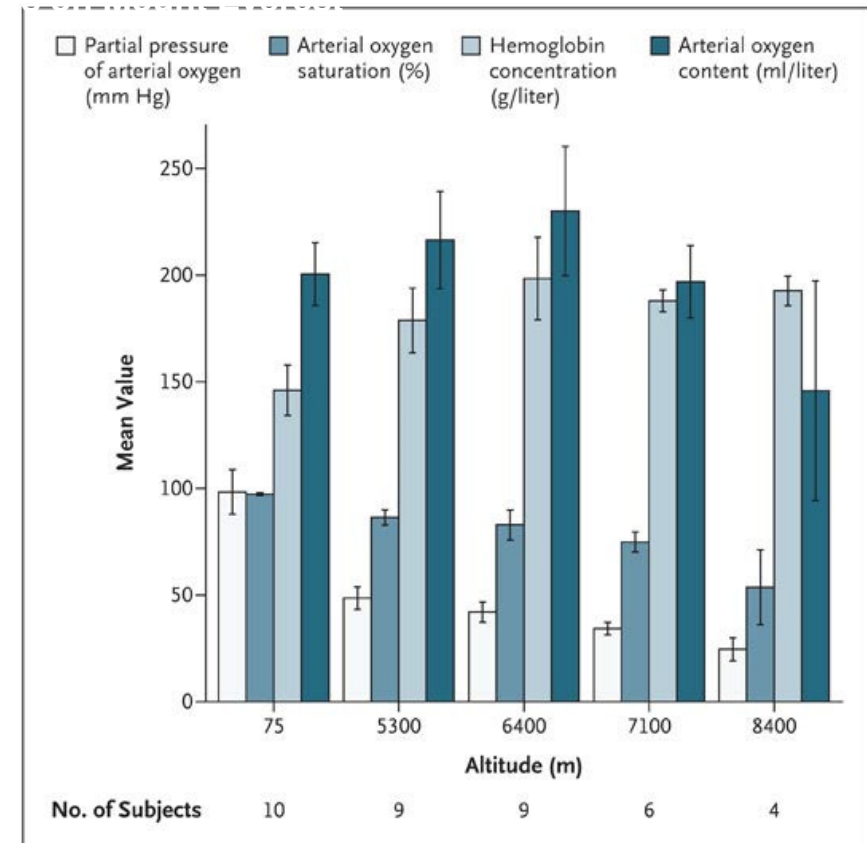
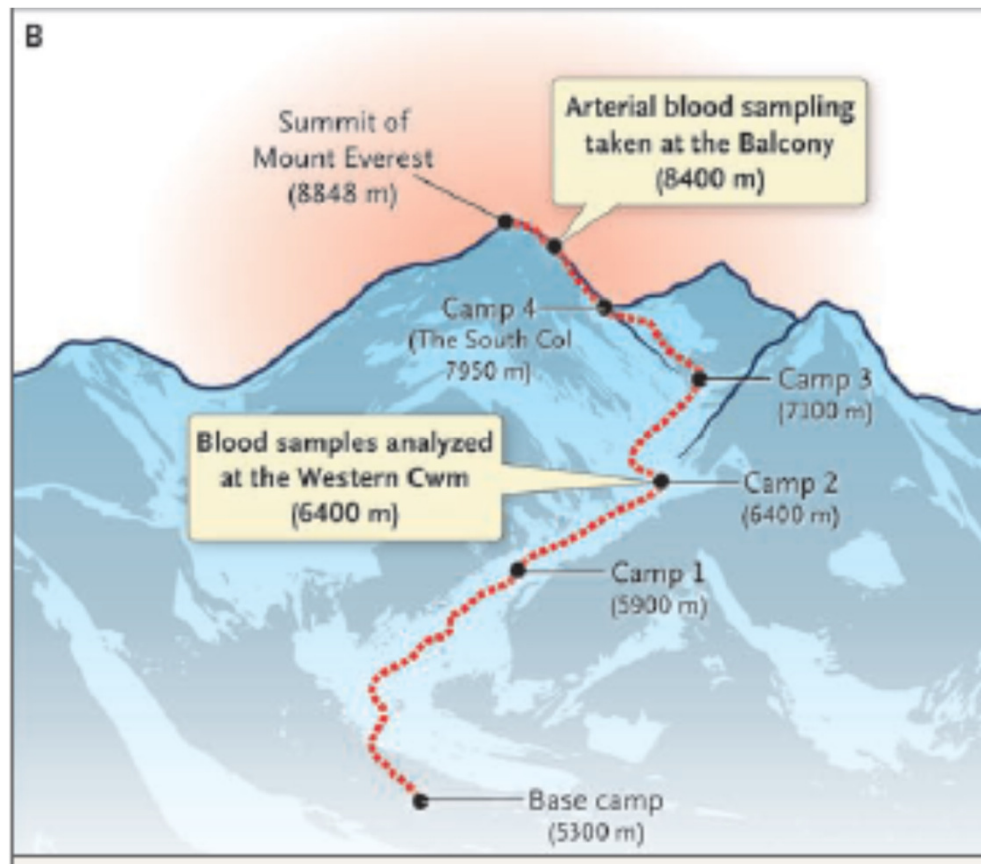
Blodets syrgasinnehåll

- Kom ihåg syrgasdissociationskurvan
 - PaO₂ upp från 6 till 9 ökar O₂-innehåll med 22%
 - PaO₂ upp från 9 till 16 ökar O₂-innehåll med 9%



Anpassning till hypoxi

- God hos friska:
 - Ökat Hb
 - Ökat CO
 - Ökad ventilation
 - Ökad syrgasextraktion
- Kritiskt sjuk med systemisk inflammation ➔
 - Sämre ventilation-perfusion matchning
 - Cardiell påverkan
 - Sämre kontroll över distribution av blodflöde
 - Sämre hemoglobinsvar

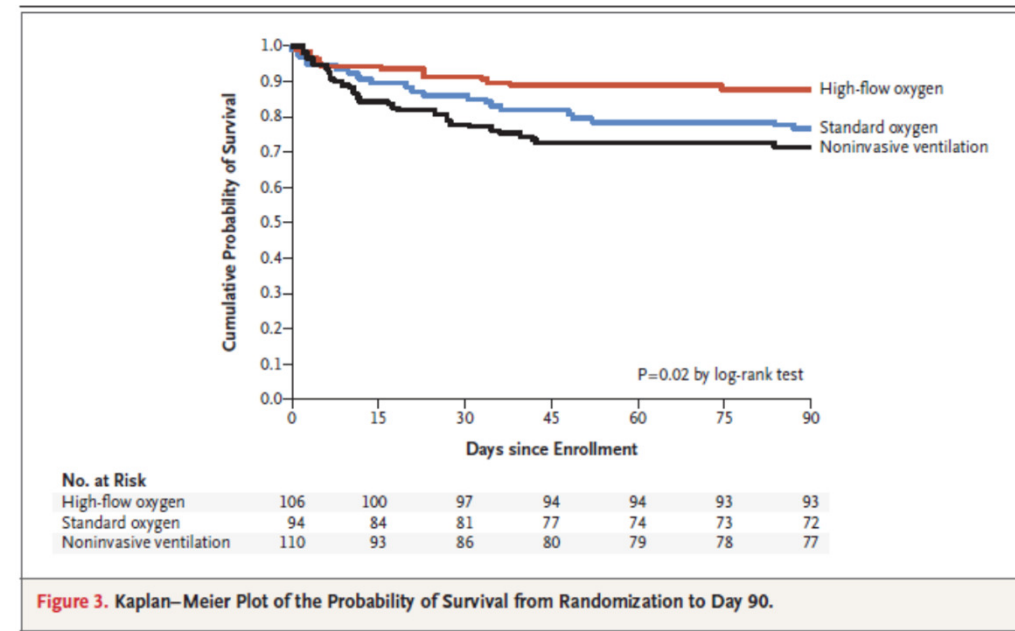


Grocott et al.
N Engl J Med 2009;360:140-9.

Behandling av hypoxemi

HFNC

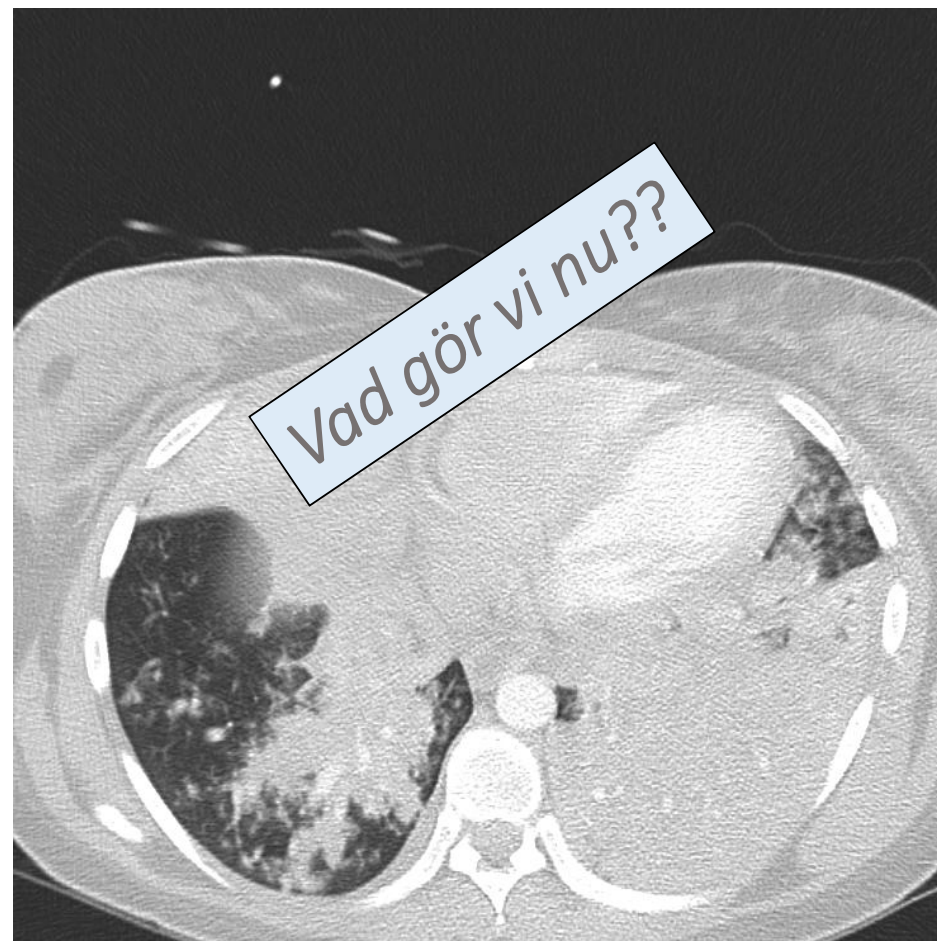
- 310 patienter med P/F-ratio < 300, utan hyperkapné
- Randomiserade till NIV, standard O2-behandling eller högflödes-O2
- Samma intubationsbehov (50%, 47%, 38%)
- Fler ventilator free days vid högflödes-O2 (19, 22, 24)
- Ökad 90-dagarsöverlevnad i HFNC-gruppen



Frat et al. NEJM 2015; 372: 2185

Är allt gjort?

- Grundåkomman behandlad?
- Respiratorinställningar
 - Rekrytering
 - PEEP
 - Ventilationsmode
 - Permissive hypercapnia
- Broncoscopi
- Vätskebalans
- Cirkulationsunderstöd



Rescue treatments

- Bukläge
- Muskelrelaxantia
- Pulmonell vasodilatation (INO, Prostacyklin)
- ECMO

- (HFOV)
- (Liquid ventilation)

Hur skulle bukläge kunna rädda liv?

- Jämnare ventilationsfördelning
 - minskat volutrauma
 - minskat atelectrauma
- 
- Mindre VILI
- Lägre O₂-behov
 - minskad ventilatorinducerad lungskada
 - Räddning ur svår hypoxemi
 - Undvika mer riskfylld behandling

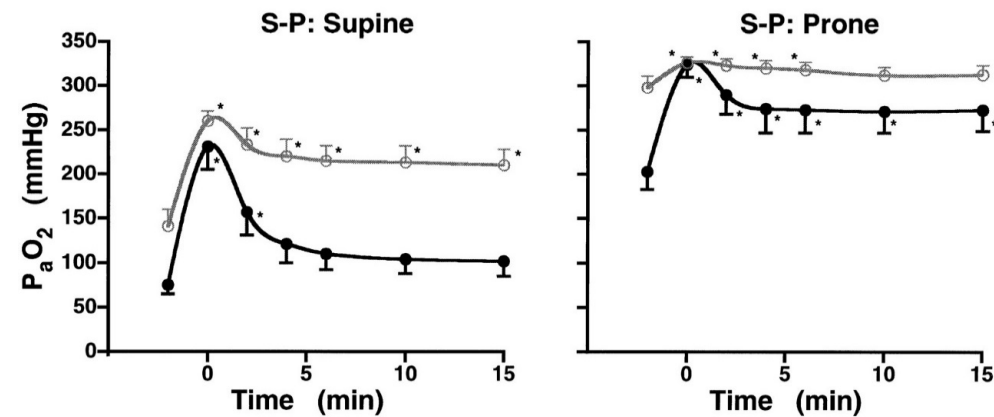
Bukläge

Oljesyraskada
60% oxygen,
PEEP 3 cmH₂O,
8 ml/kg, 15/min.

RM 60 cmH₂O 30 s

PEEP 8 och 15 cmH₂O

Lägre PEEP håller lungan öppen i bukläge



N Cakar et al. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model.

AJRCCM 2000;161:1949–1956, 2000

Guerin et al. NEJM juni 2013

- Patienter med ARDS enl nya kriterier
- P/F-ratio < 150
- Intuberade max **36 timmar**
- Randomisering till bukläge eller ryggläge
 - Bukläge i minst 16 timmar
 - Avslutning av bukläge:
 - vid P/F-ratio > 150 och PEEP < 10
 - Vid allvarlig komplikation eller försämring i bukläge
- 466 patienter, 237 i bukläge, 229 i ryggläge
- 4+/-4 perioder i bukläge, duration 17 +/- 3 h

Bukläge är en "open lung-åtgärd" och måste sättas in tidigt!

	bukläge	ryggläge
28-dagarsmortalitet	16 %	32,8 %
90-dagarsmortalitet	23,6%	41 %



Spontanandning?

- Vid svår ARDS kan spontanandning initialt ge stora trycksvängningar, höga tidalvolymmer och högre O₂-konsumtion
- Svår ARDS kräver initialt oftast kontrollerad ventilation och ibland muskelrelaxation
- Begreppet P-SILI har nyligen lanserats
 - Patient-Self Inflicted Lung Injury, spontanandning vid lungsvikt kan leda till lungskada (Brochard et al, AJRCCM 2017)

Muskelrelaxantia vid ARDS

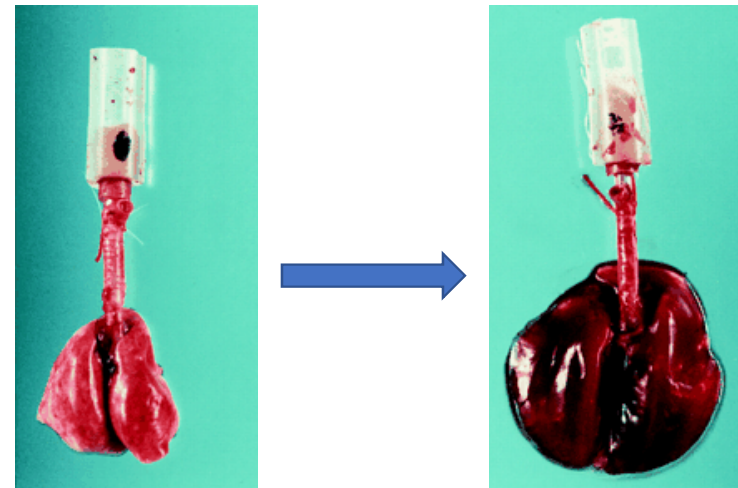
- 339 patienter med tidig, svår ARDS (P/F-ratio < 150)
- 177 fick Nimbex under 48 h, övriga placebo
- Resultat
 - 90-dagarsmortalitet 31.6% vs 40.7% (p 0.08)
 - 28-dagarsmortalitet 23.7% vs 33.7 (p 0.05)
 - Färre pneumothorax
 - Fler ventilator free days
 - Ej mer muskelsvaghet
- Konklusion
 - Muskelblockad, tidigt, under 48 h, kan vid svår ARDS förbättra prognosen

Lägre syrgaskonsumtion
Lägre transpulmonellt tryck
Anti-inflammatorisk effekt?

Papazian et al. NEJM 2010; 363: 1107

Svår ARDS - När är det dags för ECMO?

- Är ventilationen uppenbart skadlig?
- Hur ser den allmänna trenden ut?
- Är cirkulationen stabil?
- Har vi tänkt på allt?
- Hur långt bort finns ECMO? Ta tidigt kontakt!



Mortalitet vid ARDS mellan 20 och 60%
< 10% av mortaliteten beror på hypoxemi

ECMO-kriterier

- ECMO kriterier för vuxna 17 - 65 år
 - Akut reversibel lungsvikt
 - P/F ratio < 60 (PaO₂ < 8 med 100% O₂)
 - Murray score > 3
 - P/F ratio
 - Kvadranter förtätning
 - Compliance
 - PEEP
- Exklusionskriterier
 - Flera veckors övertrycksventilation, relativ kontraindikation
 - Benmärghstransplantation
 - Irreversibel sjukdom

Veno-venös och veno-artäriell ECMO

- Vid svår cirkulationssvikt används veno-artäriell ECMO
 - Venöst blod från VCS
 - Syresatt blod till aorta via a femoralis
- Säkrar systemcirkulationen
- Vänster kammare kommer att pumpa blod som är dåligt syresatt:
 - Risk för syrebrist i coronarkärlet och cerebral cirkulation
- Risk för syrebrist distalt om artärkatetern

CESAR trial

- 180 patienter med svår men potentiellt reversibel andningssvikt
- Hälften till ECMO-enhet
- 73% av dessa fick ECMO
- Endast 70% av övriga fick protektiv ventilation
- 6-mån mortalitet/svår sjukdom var 37% resp 53%
- Slutsats: fördel att remitteras till enhet med hög ARDS-kompetens

Lancet 2009; 374: 1351–63

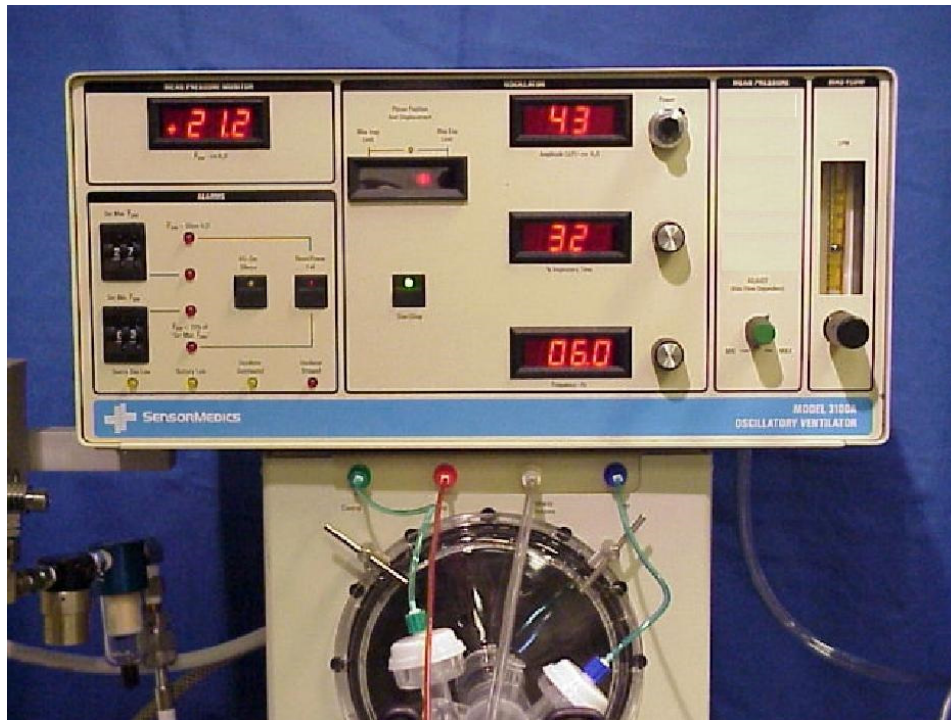
ECMO

- ECMO skall ingå som behandlingssteg när konventionell behandling inte räcker till
- Ny studie pågår, EOLIA, jämför:
 - Protektiv ventilation, muskelrelaxantia och bukläge
 - Veno-venös ECMO

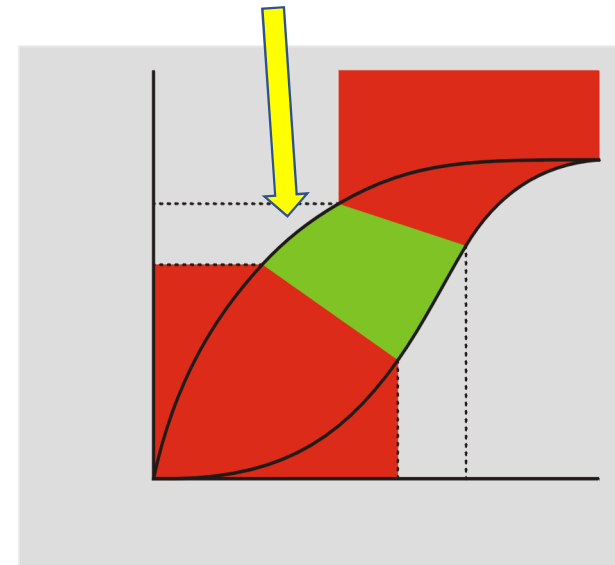
EOLIA:
ECMO to Rescue Lung Injury
in Severe ARDS

HFOV

High Frequency Oscillatory Ventilation



- Ventilation med 3-15 Hz (180-900 andetag / minut)
- Aktiv in- och utandning
- Tänkt som optimal open lung ventilation



OSCILLATE

The **OSCILL**ation for **ARDS** **T**reated **E**arly Trial Pilot Study

- Bra kontrollgrupp – sämre HFOV-grupp
- 47% mortalitet i HFOV-gruppen, 35% i kontrollgruppen

Ferguson et al
NEJM 2013; 368: 795-805

OSCAR

*High Frequency **OSC** in **ARDS***

- Bra HFOV-grupp – sämre kontrollgrupp
- Ingen mortalitetsskillnad, 41% i båda grupper

Young et al.
NEJM 2013; 368: 806-813

Original Investigation

Comparison of High-Frequency Oscillatory Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Pediatric Respiratory Failure

Punkaj Gupta, MBBS; Jerri W. Green, MD; Xinyu Tang, PhD; Christine M. Gall, DrPH; Jeffrey M. Gossett, MS; Tom B. Rice, MD; Robert M. Kacmarek, PhD, RRT; Randall C. Wetzel, MBBS

 Supplemental content at
jamapediatrics.com

IMPORTANCE Outcomes associated with use of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) in children with acute respiratory failure have not been established.

OBJECTIVE To compare the outcomes of HFOV with those of conventional mechanical ventilation (CMV) in children with acute respiratory failure.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS We performed a retrospective, observational study using deidentified data obtained from all consecutive patients receiving mechanical ventilation aged 1 month to 18 years in the Virtual PICU System database from January 1, 2009, through December 31, 2011. The study population was divided into 2 groups: HFOV and CMV. The HFOV group was further divided into early and late HFOV. Propensity score matching was performed as a 1-to-1 match of HFOV and CMV patients. A similar matching process was performed for early HFOV and CMV patients.

EXPOSURE High-frequency oscillatory ventilation.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Length of mechanical ventilation, intensive care unit (ICU) length of stay, ICU mortality, and standardized mortality ratio (SMR).

RESULTS A total of 9177 patients from 98 hospitals qualified for inclusion. Of these, 902 (9.8%) received HFOV, whereas 8275 (90.2%) received CMV. A total of 1764 patients were matched to compare HFOV and CMV, whereas 942 patients were matched to compare early HFOV and CMV. Length of mechanical ventilation (CMV vs HFOV: 14.6 vs 20.3 days, $P < .001$; CMV vs early HFOV: 14.6 vs 15.9 days, $P < .001$), ICU length of stay (19.1 vs 24.9 days, $P < .001$; 19.3 vs 19.5 days, $P = .03$), and mortality (8.4% vs 17.3%, $P < .001$; 8.3% vs 18.1%, $P < .001$) were significantly higher in HFOV and early HFOV patients compared with CMV patients. The SMR in the HFOV group was 2.00 (95% CI, 1.71-2.35) compared with an SMR in the CMV group of 0.85 (95% CI, 0.68-1.07). The SMR in the early HFOV group was 1.62 (95% CI, 1.31-2.01) compared with an SMR in the CMV group of 0.76 (95% CI, 0.62-1.16).

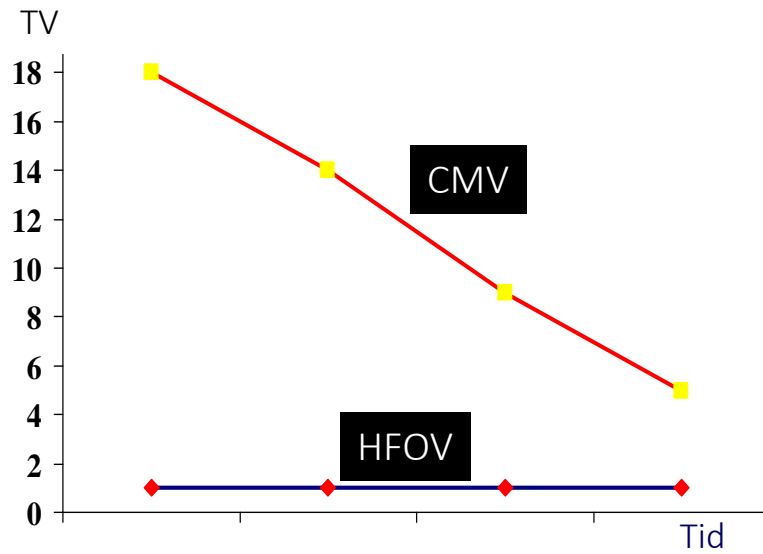
CONCLUSIONS AND RELEVANCE Application of HFOV and early HFOV compared with CMV in children with acute respiratory failure is associated with worse outcomes. The results of our study are similar to recently published studies in adults comparing these 2 modalities of ventilation for acute respiratory distress syndrome.

JAMA
2014; 368: 243-249

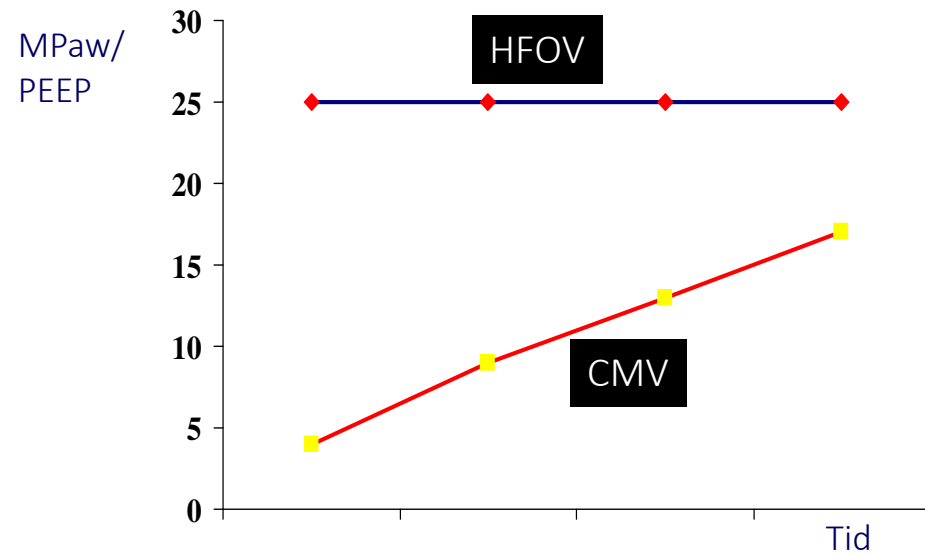
Retrospektiv
Barn 1 månad till 18 år
9177 barn varav 902 HFOV

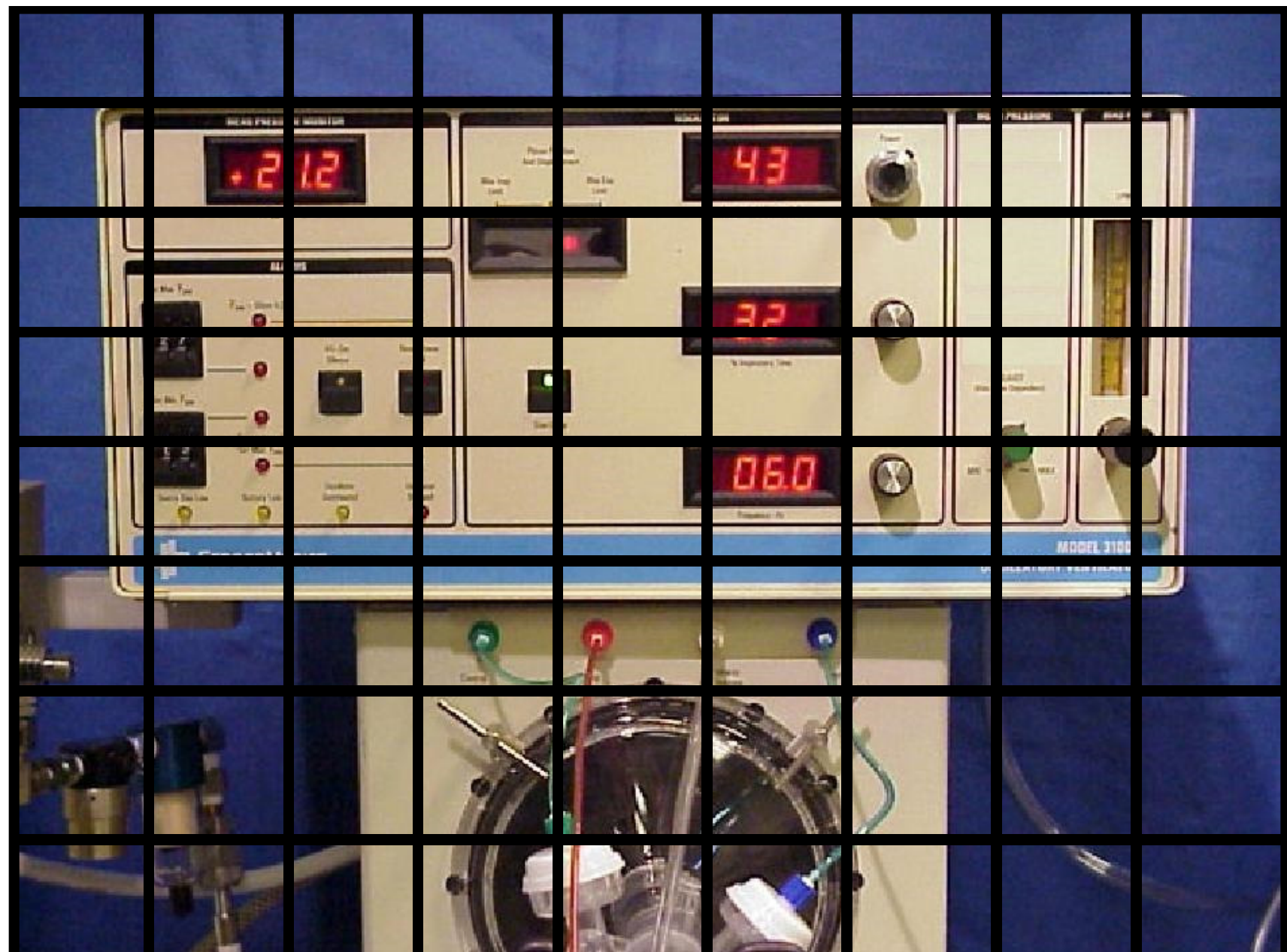
HFOV

- Längre ventilatortid
- Längre IVA-vistelse
- Mortalitet 17.3% vs 8.4%
- Inte heller tidig HFOV var av nytta



Konventionell ventilation
liknar alltmer HFOV:
- lägre tidalvolym
- högre PEEP



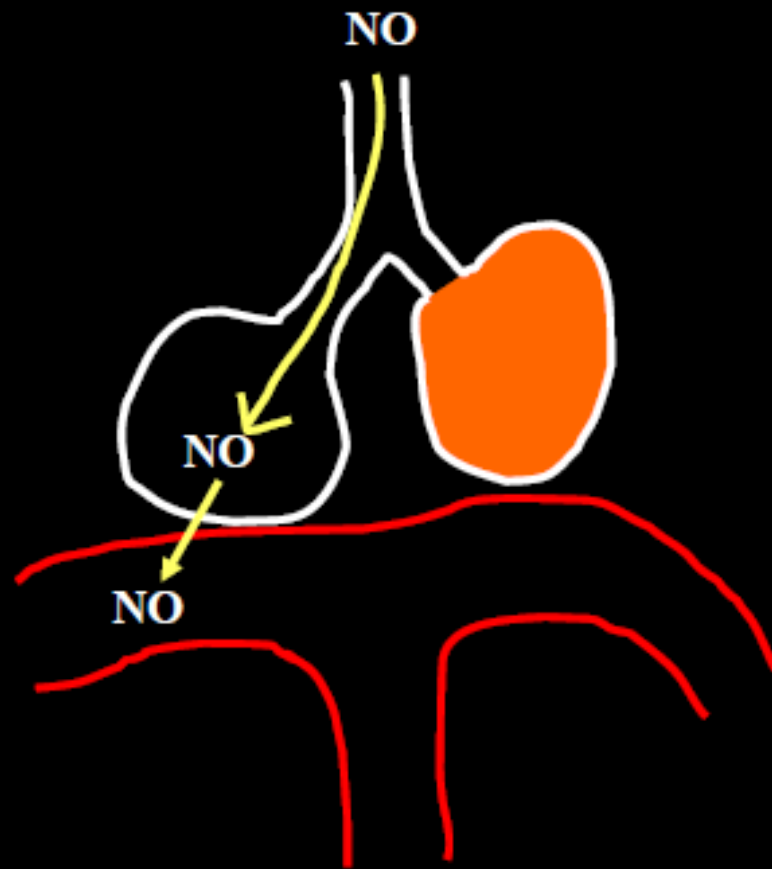




NO

Doctor NO

NO inhalation



Blood pressure →

Pulmonary Artery pressure ↓

Shunt ↓

INO in ARDS

- Negative RCT's:
 - *Dellinger et al. CCM 1998; 26: 15*
 - *Lundin et al. ICM 1999; 25: 911*
 - *Payen et al. ICM 1999; 25 (suppl 1): S166*
 - *Taylor et al. JAMA 2004; 291: 1603*

Misstanke om ökad risk för njursvikt

INO = Inhaled Nitric Oxide

INO

- Registrerat läkemedel med indikation
 - Akut lungsvikt hos nyfödda från vecka 34 ➔ minskat behov av ECMO
 - Pulmonell hypertension i samband med hjärtkirurgi, alla åldrar
- Vid ARDS kan INO användas som rescue treatment vid refraktär hypoxemi
- Möjligen skulle studier med modern, protektiv ventilation och patienter med ARDS + pulmonell HT och HK-svikt ge bättre resultat

Arbetar vi rätt? (LUNG SAFE)

- 35% fick tidalvolym > 8 ml/kg
- Platåtryck mättes endast hos 40%
- PEEP lägre än 12 hos 82% av patienterna
- Severe ARDS:
 - Bukläge 16,2%
 - Muskelblockad 37,8%
 - Rekryteringsmanöver 32,7%

Sjukhusmortalitet		
Mild ARDS	Måttlig ARDS	Svår ARDS
34,9%	40,3%	46,1%

Bellani et al. JAMA 2016; 315: 788-800

Tack!



Jag trodde faktiskt att det var en kikare och att hon var dum i huvudet