



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Patofysiologiske mekanismer ved akutt respirasjonssvikt**

Et litteraturstudium

Jacob Oppervoll Wilhelmsen

Masteroppgave i profesjonsstudiet i medisin MED-3950 august 2024

## Forord

Formålet med denne oppgaven var å få et bedre innblikk i patofysiologien ved akutt respirasjonssvikt, der fokuset skulle ligge på selve mekanismene og ikke på sykdommene som fører til den akutte respirasjonssvikten. Idéen til oppgaven kom fra min veileder, Lars Marius Ytrebø, der han har forelest mye om temaet, men der det finnes få oppgaver/kilder som fokuserer spesifikt på mekanismene bak akutt respirasjonssvikt, som er sammenfattet og skrevet på norsk. Derfor hadde han en idé om at jeg kunne skrive en oppgave om dette, for å lage en oversikt over de patofysiologiske mekanismene som kan være til hjelp for meg selv for å få bedre forståelse av temaet, men kanskje også for andre studenter som ønsker å få et bedre innblikk i temaet. Oppgaven har ikke mottatt noe finansiering.

Ønsker å rette en stor takk til min veileder Lars Marius, for både idé til oppgaven og for god veiledning underveis.

Dato: 19.08.24 Tromsø  
Jacob O. Wilhelmssen

Jacob Oppervoll Wilhelmssen

# Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag .....	3
1.1	Bakgrunn .....	3
1.2	Material og metode.....	3
1.3	Resultater.....	3
1.4	Fortolkning og konklusjon .....	3
2	Innledning.....	4
3	Material og metode.....	5
4	Resultater.....	6
4.1	Hypoventilasjon .....	6
4.2	Diffusjonsbegrensninger .....	11
4.3	Shunt.....	15
4.4	Ventilasjon/perfusjon misforhold.....	18
5	Diskusjon.....	21
5.1	V/Q-misforhold ved pneumonier .....	22
5.2	Shunt ved pneumonier.....	22
5.3	Diffusjonsbegrensning ved pneumonier.....	22
5.4	Hypoventilasjon ved pneumonier.....	23
5.5	Respirasjonsstøtte ved akutt respirasjonssvikt .....	23
5.6	Akutt respirasjonssvikt av andre årsaker.....	24
5.7	Styrker og svakheter med oppgaven .....	25
6	Konklusjon .....	26
	Figurer .....	26
	Referanseliste .....	33

Figurliste

Figur 1 Oksygenkaskaden fra tørr atmosfærisk luft til mitokondriene, med faktorer som påvirker partialtrykket av oksygen på de forskjellige nivåene(17). .....	26
Figur 2 Hastigheten for fjerning av gass i alveolene(18). .....	27
Figur 3 Lokalisasjonene for hvor skade/dysfunksjonen kan sitt ved årsak til hypoventilering: A, Respirasjonssenteret. B, øvre motornevroner. C, forhorn cellene. D, nedre motornevroner. E, nevromuskulære synapser. F, respirasjonsmuskulene. G, endring i elastisitet i lunge eller brystveggen. H, tap av struktur i brystkasse eller pleurahulen. I, økt motstand i de små luftveiene. J, Øvre luftveisobstruksjon (19). .....	27
Figur 4 Tverrsnitt av den alveolære respirasjonsmembranen(20). .....	28
Figur 5 Økning i PO <sub>2</sub> gitt tid i lungekapillærene. Figur A viser økningen ved normal PO <sub>2</sub> på 13.3 kPa. Figur B med lav PO <sub>2</sub> 8.0 kPa (21). .....	28
Figur 6 Oksygen-hemoglobin dissosiasjonskurven (22). .....	29
Figur 7 Effekten på PO <sub>2</sub> i blodet basert på kvantiteten av oksygen bundet til hemoglobin i hver 100 ml blod (22). .....	29
Figur 8 Modell for utregning av shunt (23). .....	30
Figur 9 Iso-shunt diagram (24). .....	30
Figur 10 Påvirkning av shunt på alveolær/arteriell PO <sub>2</sub> forskjell, med økende shunt (25).....	31
Figur 11 V/Q forholdene i lungene (26). .....	31
Figur 12 A. V/Q-forhold hos en 22 år gammel mann. B. V/Q-forhold hos en 44 år gammel mann (26). .....	32
Figur 13 Forskjell i arteriell og alveolær PO <sub>2</sub> . A viser forskjell forårsaket av forskjellene i V/Q-forhold i nedre, midtre og øvre del av lungen. B viser forskjellen som et resultat av en shunt på 1% (27). .....	32
Figur 14 V/Q misforhold som årsak til redusert oksygenmetning (28) .....	33
Figur 15 V/Q forhold med forskjellige sykdommer i lungene. A, KOLS. B, Astma. C, KOLS med dominerende grad av emfysem. D, samme som figur B, men etter administrasjon av brokodilatator (26). .....	33

# 1 Sammendrag

## 1.1 Bakgrunn

Prinsipielt finnes det fire aktuelle mekanismer som enkeltvis eller i samspill kan forårsake akutt respirasjonssvikt. Disse er; hypoventilasjon, diffusjonsbegrensninger, shunt og ventilasjon/perfusjon misforhold.

Denne masteroppgaven er basert på et litteraturstudium hvor disse fire mekanismene blir presentert og diskutert.

## 1.2 Material og metode

Masteroppgaven baserer seg på et ikke-systematisk litteraturstudium, der hoveddel av informasjonen er hentet fra lærebøker i fysiologi/patofysiologi. Det er også gjort et litteratursøk i Pubmed med søkeordene ((acute respiratory failure) AND (pathophysiology)) AND (physiology). Aktuelle artikler ble valgt ut etter gjennomgang av overskrift og abstrakt. Kryssreferanser ble gjennomgått og inkludert hvis de ble funnet relevante.

## 1.3 Resultater

Akutt respirasjonssvikt kan skyldes; hypoventilasjon, der pasienter som hypoventilerer ikke kan opprettholde normale verdier av oksygen og karbondioksid i blodet, fordi minuttvolumet er for lavt i forhold til behovet. Ved diffusjonsbegrensninger er det i hovedsak tre årsaker som kan utfordre diffusjonsprosessen. Det er ved trening, som fører til kortere tid for gassutveksling mellom alveoler og kapillærene, situasjoner med lavere partialtrykk av oksygen kombinert med fysisk anstrengelse, og sykdommer som fører til fortykkelse av diffusjonsbarrieren (respirasjonmembranen). Akutt respirasjonssvikt forårsaket av en shunt skyldes at en andel av blodet passerer gjennom lungene uten å komme i kontakt med alveolene. Shunten kan ha både intrapulmonale og ekstrapulmonale årsaker.

Ventilasjons/perfusjon misforhold forårsaker nedsatt gassutveksling fordi forholdet mellom ventilasjon av alveolene og perfusjon av lungekapillærene forstyrres slik at gassutvekslingen blir mindre effektiv.

## 1.4 Fortolkning og konklusjon

Formålet med denne masteroppgaven var å gå i dybden på de fire patofysiologiske mekanismene ved akutt respirasjonssvikt og oppnå en bedre forståelse av disse. Det jeg håper

er at oppgaven også kan være nyttig for andre studenter og ikke minst bidra til bedre og mer målrettet behandling av pasienter med akutt respirasjonssvikt.

## 2 Innledning

Akutt respirasjonssvikt er en forstyrrelse i gassutveksling i lungene, som fører til redusert arterielt partialtrykk av oksygen ( $\text{PaO}_2$ ). Klinisk kan vi grovt sett dele akutt respirasjonssvikt inn i to typer(1):

- a. Respirasjonssvikt type 1; hvor arteriell  $\text{PaO}_2$  er  $< 8.0$  kPa, mens arterielt karbondioksidnivå ( $\text{PaCO}_2$ ) er normal.
- b. Respirasjonssvikt type 2; hvor  $\text{PaO}_2$  er  $< 8.0$  kPa og arteriell  $\text{PaCO}_2$  er  $> 6.0$  kPa.

Så ved type 1 er det en isolert hypoksemi, mens det med type 2 er en kombinert hypoksemi og hyperkapni (1).

Noen eksempler på sykdommer som fører til type 1 respirasjonssvikt er pneumoni, KOLS- og astma-forverring, lungeødem og akutt lungesvikt syndrom(ARDS)(1;2). Typiske sykdommer knyttet til type 2 respirasjonssvikt er KOLS-eksaserbasjoner, intoksikasjoner, nevrologiske sykdommer og utmattelse hos pasienter med type 1 respirasjonssvikt(1).

Akutt respirasjonssvikt er en meget alvorlig tilstand, og det er den vanligste årsaken til at pasienter trenger intensivmedisinsk behandling(3;4). Uavhengig av hvilken sykdom som er årsaken til akutt respirasjonssvikt, så finnes det fire vel definerte patofysiologiske mekanismer som forårsaker avvik i normalverdiene for oksygen og karbondioksid i arterielt blod. Disse fire er; hypoventilasjon, diffusjonsbegrensninger, shunt, eller endrede ventilasjons- og perfusjonsforhold i lungene (1;5). Noe som også er viktig å presisere er at pasienter som er kronisk lungesyke, kan ha en kronisk respirasjonssvikt, der også akutte forverringer kan forekomme(1). Det blir i oppgaven å bli nevnt sykdommer som typisk har et kronisk forløp, men der sykdommene nevnes fordi det kan brukes til å forstå de basale patofysiologiske mekanismene.

Målet med oppgaven er å presentere og diskutere de basale patofysiologiske endringene hos pasienter med akutt respirasjonssvikt.

### 3 Material og metode

Masteroppgaven er metodisk gjennomført som et ikke-systematisk litteraturstudium, der hovedvekten av informasjon kommer fra fysiologi- og patofysiologibøker. Bøkene «Textbook og medical physiology» av Guyton og Hall og «Applied Respiratory physiology» av Nunn og Lumb har vært de viktigste kildene. Guyton og Hall sin bok er et oppslagsverk i fysiologi innenfor medisinen, som har mange av grunnprinsippene innenfor lungefysiologi som er brukt i oppgaven. Nunn og Lumb sin bok har også mange grunnleggende fysiologiske prinsipper, men er en bok som har mye informasjon om respirasjonsfysiologi og patologi. Derfor er store deler av patofysiologien i oppgaven hentet fra boken, der spesielt kapitlene «distribution of pulmonary ventilation and perfusion», «diffusion of respiratory gases» og «ventilatory failure» har vært mye brukt.

I tillegg er det gjort et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed, med søkeordene ((acute respiratory failure) AND (pathophysiology)) AND (physiology). Dette søket ble begrenset til de artiklene som var tilgjengelig som fulltekstartikler. Meta-analyser og systematiske oversiktsartikler var inkludert. Litteratursøket var avgrenset til perioden 2000-2024. Dette søket ga 1022 resultater. Fullstendig søk:

```
((("acute"[All Fields] OR "acutely"[All Fields] OR "acutes"[All Fields]) AND ("respiratory insufficiency"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "respiratory insufficiency"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "respiratory failure"[All Fields]) AND ("pathophysiologies"[All Fields] OR "physiopathology"[MeSH Subheading] OR "physiopathology"[All Fields] OR "pathophysiology"[All Fields]) AND ("physiologies"[All Fields] OR "physiology"[MeSH Subheading] OR "physiology"[All Fields] OR "physiology"[MeSH Terms]) AND (("pubmed books"[Filter] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND "loattrfull text"[Filter])) AND ((booksdocs[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (2000:2024[pdat]))
```

Artiklene som det refereres til i oppgaven er valgt ut etter gjennomgang av overskrifter og abstrakter, samt at fulltekstutgaven var tilgjengelig via UiT sine tilganger. Relevante kryssreferanser ble gjennomgått og inkludert hvis de ble funnet relevante.

I tillegg ble det som forberedelse og fordypning til oppgave gjennomgått undervisningsvideoer av Dr. John B. West omhandlende respirasjonsfysiologi, som ligger åpent tilgjengelig på youtube:

<https://www.youtube.com/watch?v=9bfI3Jfng8&list=PLE69608EC343F5691&index=1>

Enkelte eldre studier av Dr. West er også referert.

## 4 Resultater

### 4.1 Hypoventilasjon

Hypoventilasjon er når en har for lav minuttventilasjon til å opprettholde normale nivåer av oksygen og karbondioksid i kroppen. Ofte når det er hypoventilering som er årsaken til akutt respirasjonssvikt, så er det ikke lungene i seg selv som er problemet, men problemer utenfor lungene som fører til den akutte respirasjonssvikten(5).

For å snakke om hypoventilering, så må en først vite om de gasstrykkene vi har i lungene og i luften vår.

Partialtrykket av de forskjellige gassene i luften (barometrisk trykk) ved vannoverflaten kan beskrives ved hjelp av Daltons lov. Som sier at summen av partialtrykkene av gasser i en lukket beholder med konstant temperatur, er lik totaltrykket i beholderen. Det totale partialtrykket av alle gassene ved havoverflaten er 760 mmHg, eller 101 kPa. Partialtrykket av oksygen er rundt 21% av dette, altså 159 mmHg, mens partialtrykket av CO<sub>2</sub> er på 0,3 mmHg. Disse partialtrykkene er målt i tørr gass. I luftveiene mettes gassene med vanndamp. Trykket av vanndamp ved 37 °C er 47 mmHg. Inspiratorisk partialtrykk av oksygen kan derfor regnes ut på denne måten;  $P_{IO_2} = F_{IO_2} \times (P_B - P_{H_2O})$ . Der  $F_{IO_2} = 0,2084$ ,  $P_B = 760$  og  $P_{H_2O} = 47$ . Så  $P_{IO_2} = 0,2084 \times (760 - 47) = 149$  mmHg (5;6).

Når vi inspirerer luft ved havets overflate, så har den et partialtrykk av oksygen på cirka 150 mmHg, men når luften er kommet ned i alveolene, så har den et trykk på cirka 104 mmHg. Grunnen til at den synker såpass mye, er fordi at den luften som kommer inn blir blandet med den luften som allerede finnes i alveolene. Denne luften inneholder blant annet betraktelig



mer CO<sub>2</sub> enn den luften som blir inspirert(5;6). De forskjellige partialtrykkene av oksygen er illustrert på figur 1.

På de stedene i luftveiene/lungene det skjer gassutveksling, altså i alveolene, er det en nesten kontinuerlig diffusjon av CO<sub>2</sub> fra kapillærene som dekker alveolene, over i alveolene. Som fører til at vi normalt har et partialtrykk av CO<sub>2</sub> på cirka 40 mmHg. Det er i alveolene et tilnærmet kontinuerlig forbruk av oksygen, i og med at oksygen diffunderer over i blodet til de alveolære kapillærene. Samtidig som at det er en nesten kontinuerlig tilførsel av O<sub>2</sub> igjennom inspirasjon, men all gassen byttes ikke ut på hver runde i respirasjonssyklusen, men litt og litt over tid, illustrert i figur 2(5). Vi har også områder i luftveiene som ikke bidrar til gassutveksling, utenom alveolene, som kalles for det anatomiske dødrommet(6). Dette, sammen med alveolære dødrommet, som er de alveolene som blir ventilert men ikke deltar i gassutveksling, kalles det fysiologiske dødrommet (7).

Så når vi snakker om forbruk/tilførsel av CO<sub>2</sub> og O<sub>2</sub>, så skjer det kun i alveolene, siden dette er områdene det skjer gassutveksling(5).

Dette må en vite når en skal regne ut alveolær ventilasjon. Da finnes det en ligning som heter alveolær ventilasjon ligningen, der en kan utnytte det faktumet at all CO<sub>2</sub> som produseres er lik alveolær ventilasjon ganger fraksjonen av CO<sub>2</sub> målt i ekspirasjonen(5;6).

Dette kan skrives ved følgende ligning(6):  $V_{CO_2} = F_A CO_2 * V_A$

Der  $V_{CO_2}$  er volum av CO<sub>2</sub> produksjon per tidsenhet,  $F_A CO_2$  er fraksjonen CO<sub>2</sub> i alveolær luft, og  $V_A$  er alveolær ventilasjon(6).

Her kan vi gå videre med det faktumet at vi vet at partialtrykket av CO<sub>2</sub> er det samme som fraksjonen av CO<sub>2</sub> i alveolene ganger en konstant, fra Daltons lov(6):  $P_{CO_2} = F_A CO_2 * K$

Dette kommer fra det vi vet fra tidligere, at partialtrykket av en gass er det samme som fraksjonen av gassen ganger det barometriske trykket minus vanndamp.

Dette kan vi sette inn i ligningen for alveolær ventilasjon:  $V_{CO_2} = \frac{P_{CO_2}}{K} * V_A$

Som så kan skrives om med tanke på alveolær ventilasjon, så får vi:  $V_A = \frac{V_{CO_2}}{P_{CO_2}} * K$

I og med at i hvile så er CO<sub>2</sub> produksjonen tilnærmet konstant, så er det i denne ligningen to varierende faktorer, der vi får vite noe veldig nyttig. At alveolær ventilasjon og partialtrykket av CO<sub>2</sub> er omvendt proporsjonale størrelser. Så hvis alveolær ventilasjon dobles, så halveres partialtrykket av CO<sub>2</sub>, og motsatt hvis partialtrykket av CO<sub>2</sub> dobles, så må alveolær ventilasjon være halvert(5).

Dette bruker vi videre når vi skal se på hva det er som bestemmer oksygeninnholdet i alveolene. Her kan vi introdusere en ny ligning, den alveolære gassligningen(6):

$$P_AO_2 = P_I O_2 - \frac{P_A CO_2}{R}$$

I denne ligningen vil vi finne ut hva det alveolære partialtrykket er. Der P<sub>I</sub>O<sub>2</sub> er partialtrykket av inspirert oksygen, P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> er partialtrykket av CO<sub>2</sub> i alveolene, delt på R(6). R er respirasjonskoeffisienten, som er et mål på hvor mye CO<sub>2</sub> som produseres per oksygen forbrukt. Dette tallet er avhengig av hvilken metabolisme som foregår i kroppen. For en person som kun bruker karbohydrater til metabolisme så vil R være 1.00, mens for en som kun bruker fett så kan den være så lav som 0.7. Mens for en person som er på en «normal» diett, så vil R være rundt 0.8 (5). Denne ligningen blir ikke helt presis å bruke i situasjoner hvor pasienten ikke puster 100% oksygen, grunnet den respiratoriske koeffisienten, som gjør at det er litt forskjell i volumene i inspirert og ekspirert luft (6).

Vi kan bruke ligningen til å regne ut hva normal P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> er i en normal situasjon, der vi vet fra tidligere at P<sub>I</sub>O<sub>2</sub> er 150 mmHg, P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> er 40mmHg, og R er 0.8.

$$P_AO_2 = 150mmHg - \frac{40mmHg}{0,8} = 100mmHg$$

P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> på 100 mmHg stemmer veldig godt overens med det vi har skrevet tidligere med tanke på oksygeninnhold i alveolene.

Som vi skrev i ligningen om alveolær ventilasjon at det er et omvendt proporsjonalt forhold mellom alveolær ventilasjon og partialtrykket av CO<sub>2</sub>. Så hvis vi er i en situasjon med hypoventilasjon, der alveolær ventilasjon blir halvert i forhold til normalen, så vet vi at partialtrykket av CO<sub>2</sub> vil dobles, fra 40 mmHg til 80 mmHg. Dette kan vi sette inn i den alveolære gassligningen, for å regne ut hva partialtrykket av oksygen vil bli:

$$P_AO_2 = 150 mmHg - \frac{80 mmHg}{0,8} = 50mmHg$$

Her ser vi at en halvering i alveolær ventilasjon, vil føre til at vi får redusert partialtrykket av oksygen i alveolene fra rundt 100-105 mmHg, til 50 mmHg.

Denne ligningen kan også brukes til å finne ut hvor mye oksygen en må tilføre for å korrigere denne hypoventileringen, med tanke på å sikre adekvate oksygenivå i blodet(6). For med å tilføre oksygen så økes partialtrykket av oksygen opp til det normale, men partialtrykket av CO<sub>2</sub> får vi ikke gjort noe med uten å forbedre den alveolære ventilasjonen.

Det vi gjør da, er å løse ligningen der vi ønsker at P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> skal være 100 mmHg som er optimalt, også må vi finne ut hva som må være P<sub>I</sub>O<sub>2</sub> for at dette skal skje.

$$P_AO_2 = P_I O_2 - \frac{P_A CO_2}{R}$$

$$100mmHg = P_I O_2 - \frac{80mmHg}{0.8}$$

$$P_I O_2 = 200mmHg$$

Herifra bruker vi Daltons lov, som sier at partialtrykket av en gass er lik fraksjonen av gassen ganger det barometriske trykket, minus vanndampen.

$$200mmHg = F_I O_2 * (760mmHg - 47mmHg)$$

$$200mmHg = F_I O_2 * 713mmHg$$

$$F_I O_2 = 0,28$$

Da vet vi at i dette tilfellet, der alveolær ventilasjon er halvert, så må vi øke fraksjonen av inspirert oksygen fra normalen på 0,21, til 0,28(6).

Dette er et veldig godt eksempel på hvor lett det kan være å korrigere en pasient sitt oksygenivå når pasienten hypoventilerer, men CO<sub>2</sub> får vi ikke gjort noe med hvis vi ikke øker den alveolære ventilasjonen.

Det er mange forskjellige kliniske årsaker til hypoventilasjon, men det er ikke lungene i seg selv som er årsaken til hypoventileringen. Figur 3 viser lokalisasjonene for skade/dysfunksjon, som kan forårsake hypoventilasjon(6). Her er det også viktig å påpeke at

skadene/dysfunksjon samt sykdommer nevnt her, så kan det være flere mekanismer involvert, der også noen av tilstandene fører kronisk respirasjonssvikt.

1. Påvirkning av respirasjonssenteret i medulla, som kan bli dempet av hypoksi og veldig høye nivåer av CO<sub>2</sub>. Det er også enkelte sykdommer, som KOLS, som kan føre til at respirasjonssenteret ikke lengere blir regulert av CO<sub>2</sub>, pga. kronisk forhøyde nivåer (kronisk respirasjonssvikt). Det er også mange legemidler, som opioider, barbiturater og andre anestesimidler som kan føre til respirasjonsdepresjon. Respirasjonssenteret kan også bli påvirket av nevrologiske tilstander (slag, kreftsykdom traume) eller tilstander som fører til økt intrakranielt trykk (6).
2. Skade/dysfunksjon av de øvre motornevronene som fører til dysfunksjonell motorisk innervering av respirasjonsmuskulaturen. Der er årsaken som regel traume, fra rundt 3-4 cervikal ryggvirvel, der nervus phrenicus, som innerverer diafragma, blir skadet. Det kan også bli skader i lavere ryggvirvler som skader nervene som innerverer andre respirasjonsmuskler. Det er også andre tilstander som kan skade disse nevronene, som blant annet tumorer, demyelinisering, og syringomyeli(6).
3. Påvirkning av forhorncellene i ryggmargen, der viktigste årsak er polio, ved ødeleggelse av nervene ved påfølgende atrofi og lammelse av respirasjonsmuskulatur (5;6)
4. Skade av nedre motornevroner som innerverer respirasjonsmuskulatur eller avklemming av nevronene av tumorer i thorax. Også sykdommer som ALS og Guillain-Barré kan påvirke disse nevronene og føre til hypoventilering(6).
5. Dysfunksjon av den nevromuskulære synapsen mellom perifere nerver til respirasjonsmuskulatur. Der forgiftning med nervegasser og organofosfater kan påvirke disse synapsene, samt sykdommer som botulisme og myasthenia gravis (5;6).
6. Svekkelse av respirasjonsmuskulaturen grunnet sykdom eller langvarig respirator/intensivbehandling. Der endring av muskulaturen pga. sykdom (deriblant KOLS) eller utvikling av polyneuropati (langvarig respiratorbehandling) fører til svekkelsen (6).
7. Tap av elastisitet i lungene og i brystveggen. Der sykdom kan føre til stivere lunger, deriblant lungefibrose, sykdom i pleura, sykdom/skade i brystveggen eller i huden, for eksempel brannskade. Ved sykdommer som lungefibrose er diffusjonsbegrensning et problem, men årsaken til hypoventilasjon her at på grunn av stivhet i selve lungene og

brystveggen. Også situasjoner som fører til økt trykk på brystkassen kan føre til hypoventilering(6).

8. Tap/ødeleggelse av brystkassen sin beinstruktur, for eksempel multiple ribbeinsbrudd (6).
9. Obstruksjon av de små luftveiene, som er den vanligste årsaken til ventilasjonssvikt og hypoventilering(6).
10. Obstruksjon av de øvre luftveiene, der tumorer, fremmedlegemer og infeksjoner kan være noen av årsakene(6).
11. En sjelden årsaken som kan føre til hypoventilering er økt dødrom, der områder blir ventilert, men ikke perfundert, der ofte minuttvolumet er normalt, men alveolær ventilasjon er redusert (6).

## 4.2 Diffusjonsbegrensninger

Akutt respirasjonssvikt kan være forårsaket av begrensninger i hastigheten av diffusjon mellom alveoler og lungekapillærene(5).

Diffusjonshastigheten er bestemt av fire faktorer:

1. Tykkelsen på membranen
2. Overflaten til membranen
3. Diffusjonskoeffisienten til gassen i forhold til membranen
4. Forskjellen i partialtrykk av gassene på hver sin side av membranen (5)

Alle disse faktorene kan uttrykkes i en ligning. Ligningen for diffusjonsraten er(5):

$$D \propto \frac{\Delta P * A * S}{d * \sqrt{MW}}$$

Der D = diffusjonsrate,  $\Delta P$  = forskjell i partialtrykk på de to sidene av en membran, i dette tilfelle på hver sin side av respirasjonsmembranen, A = arealet for gassutveksling, S = løseligheten til gassen, d = diffusjonsdistansen,  $\sqrt{MW}$  = kvadratroten av den molekylære vekten til gassen(5).

Diffusjonshastigheten er avhengig av drivtrykket (forskjellen i partialtrykk mellom alveoler og lungekapillærene)(8). I alveolene vil partialtrykket av oksygen være større enn i lungekapillærene, derfor vil det være en netto diffusjon fra alveoler til kapillærer, mens det for CO<sub>2</sub> vil være motsatt(6).

Arealet for gassutveksling har betydning. Normalt sett er cirka 70 kvadratmeter tilgjengelig for gassutveksling i en frisk voksen mann, men ulike sykdommer kan redusere dette arealet betraktelig(5).

Løseligheten til gassen vil være med å påvirke, der jo mer løselig gassen er så vil det påvirke i retning av økt diffusjonsrate. Løseligheten til en gass sammen med kvadratroten til den molekylære vekten til gassen, bestemmer hva som blir diffusjonskoeffisienten til gassen ved formelen:  $\frac{S}{\sqrt{MW}}$  (5). Når vi snakker om respirasjonsfysiologi, bruker vi O<sub>2</sub> som utgangspunkt for diffusjonskoeffisienten, og får da for de andre gassene en relativ diffusjonskoeffisient i forhold til O<sub>2</sub>, som har en diffusjonskoeffisient på 1. Diffusjonskoeffisienten forteller de relative ratioene for hvordan forskjellige gasser på samme partialtrykk diffunderer, for eksempel gjennom respirasjonsmembranen. Diffusjonskoeffisienten for CO<sub>2</sub> er 20.3, hvilket forklarer hvorfor CO<sub>2</sub> diffunderer cirka 20 ganger raskere sammenlignet med diffusjonshastigheten for O<sub>2</sub> (5).

Siste faktoren i ligningen er avstanden gassene må diffundere. Gassutvekslingen i alveolene skjer ved at gassene diffunderer gjennom seks anatomiske strukturer som utgjør respirasjonsmembranen. Disse er:

1. Et væskelag i alveolen som blant annet inneholder surfaktant
2. Alveolært epitel
3. Basalmembranen til epitelet
4. Interstitial rom mellom det alveolære epitelet og kapillærmembranen
5. Basalmembranen i kapillærene
6. Endotel membranen i kapillærene(5;6)

Disse lagene utgjør i snitt 0.6 mikrometer. Figur 4 illustrer et tverrsnitt av respirasjonsmembranen(5).

Nevnte faktorer kan være med på å påvirke diffusjonskapasiteten over respirasjonsmembranen. Diffusjonskapasiteten er definert av det volumet av en gass som vil diffundere gjennom membranen hvert minutt for en forskjell i partialtrykk på 1 mmHg. For en voksen ung mann, så vil diffusjonskapasiteten for oksygen i hvile være i gjennomsnitt 21 ml/min per mmHg i trykkforskjell. Vi har som regel en trykkforskjell på cirka 11 mmHg i hvile, så ved å gange disse sammen får vi  $21 \cdot 11 = 230$  ml oksygen som diffunderer over

respirasjonsmembranen hvert minutt(5). Denne kapasiteten kan økes under trening, og skjer ved åpning av flere lungekapillærer og dilatasjon av lungekapillærer som allerede er åpne. Nettoeffekten er en bedre tilpassing av ventilasjon og sirkulasjon gjennom lungene.

CO<sub>2</sub> diffunderer så raskt gjennom respirasjonsmembranen, slik at det er veldig liten forskjell på partialtrykket i blodet og alveolene. Siden forskjellen er så liten, så finnes det ingen gode metoder for å måle diffusjonskapasiteten til CO<sub>2</sub>(5).

Klinisk er det tre forskjellige prosesser som kan utfordre diffusjonen i lungene. Der er kun en av dem er knyttet til sykdom, mens de to andre er knyttet til trening og fysisk anstrengelse(5).

Hos veldig godt trente individer, så kan de produserer et så stort minuttvolum at diffusjonen blir utfordret og faktisk bli en begrensning. For å skjønne logikken i det, må vi studere figur 5 som viser økning av partialtrykket av oksygen i lungekapillærene. I en normal situasjon tilbringer blodet cirka 0.8 sekunder i lungekapillærene, som er nok tid til å oksygenere blodet til normalt nivå. Hos godt trente personer under ekstremt høy belastning, vil tiden hemoglobinmolekylene befinner seg i lungekapillærene bli betydelig kortere. Vi ser ut i fra diagrammet at det er diffusjonen i seg selv som blir den begrensende faktor(6).

En annen situasjon som kan utfordre diffusjonskapasiteten er hvis vi kommer i en situasjon der partialtrykket av oksygen i luften blir redusert, enten ved at individet befinner seg i høyden eller at individet puster luft med lavere oksygeninnhold enn normalt i kombinasjon med trening/fysisk aktivitet(8).

I høyden puster vi inn en luft som har et lavere partialtrykk oksygen, som fører til at det blir et lavere partialtrykk av oksygen i alveolene. Når vi da har et lavere partialtrykk, så vil det skje noe med diffusjonen, som kan forklares ved hjelp av dissosiasjonskurven for oksygen og hemoglobin.

Rundt 97% av oksygenet som transporteres i blodet er bundet til hemoglobin. Dette er en reversibel binding, der O<sub>2</sub> binder til heme delen av hemoglobin, der det totalt er fire bindingssteder på et hemoglobin molekyl. Når PO<sub>2</sub> er høyt, som det er i lungekapillærene, så vil O<sub>2</sub> bindes til hemoglobin, mens når det er lavt, slik som ute i kapillærene i vevet, så vil O<sub>2</sub> bli sluppet fra hemoglobinet slik at det kan forsyne vevet med oksygen. For å forklare O<sub>2</sub> sin binding til hemoglobin, ser en på oksygen-hemoglobin dissosiasjonskurven, vist på figur 6, som viser en gradvis økning av binding av oksygen til hemoglobin når partialtrykket av O<sub>2</sub> i

blodet øker(5;6). Dette målet ser vi på som saturasjonen av hemoglobin, som kalles  $SpO_2$ . Ut ifra kurven, kan vi se at når vi har et partialtrykk på rundt 95 mmHg av  $O_2$ , som er cirka det vi normalt har i arterielt blod, så har vi en saturasjon på 97%. Når blodet kommer tilbake fra venene, har vi et partialtrykk på cirka 40 mmHg, og saturasjonen er på rundt 75%. Vi har i blodet rundt 15 gram hemoglobin per 100 ml blod, og hvert gram hemoglobin kan binde til seg 1.34 ml  $O_2$ . Det vil si med en saturasjon på 100%, ville vi hatt rundt 20 ml oksygen per 100 ml blod. Med en saturasjon på 97%, har vi et innhold i blodet på 19.4 ml/100 ml blod, og når blodet har sirkulert en runde i kroppen, og kommet tilbake til lungene for påfyll, vil vi ha rundt 14.4 ml oksygen igjen, og en saturasjon på 75% med et partialtrykk av  $O_2$  på rundt 40 mmHg. Det vil si at under normale forhold i hvile, så bruker vi rundt 5 ml oksygen per 100 ml blod, illustrert i figur 7, der oksygeninnholdet i blodet er målt i prosent (5).

Når en ser på dissosiasjonskurven, så har den en S-form, der hemoglobinet har en veldig høy metning lenge, selv om partialtrykket faller mye. Det er jo i en normal situasjon, når vi har et partialtrykk av  $O_2$  i lungene på rundt 100 mmHg. Når vi da kommer i en situasjon der innholdet av oksygenet vi puster inn plutselig er mye lavere, som ved opphold i høyden, der kroppen også er under fysisk aktivitet. Hvis for eksempel partialtrykket av  $O_2$  er på 50 mmHg, vil saturasjonen allerede være mye redusert, siden vi da er på den bratte delen av dissosiasjonskurven. Vi vil også være på et så lavt partialtrykk av oksygen at hemoglobinet vil ha lavere affinitet for oksygen, forklart ut fra dissosiasjonskurven og egenskapene til hemoglobin (5).

Siste årsaken til diffusjonsbegrensninger er sykdommer i lungevevet, noe som gir økt diffusjonsavstand av gasser. Som forklart med ligningen for diffusjonsraten, så er avstanden gassen skal diffundere gjennom en viktig faktor. Hvis avstanden øker, så vil diffusjonen bli redusert. Som vist på figur 5 og nevnt tidligere, øker partialtrykket til oksygen til normalt nivå på 100 mmHg i løpet av 0.25 sekunder i lungekapillærene(6). Vi ser på kurven i figur 5, så er det en bratt kurve for hvor fort  $PO_2$  stiger. Ved sykdommer som fører til økt diffusjonsavstand, der respirasjonsbarrieren blir tykkere, kan dette føre til svikt i gassutvekslingen, og denne kurven vil flate ut(8;9). Sykdommer som lungefibrose, sarkoidose, lungeødem og kronisk hjertesvikt kan forårsake slike effekter, der flere av disse fører til en kronisk respirasjonssvikt (1;8).



### 4.3 Shunt

Intrapulmonær shunt kan defineres som et resultat av at områder i lungene perfunderes, men med redusert eller fravær av ventilasjon. Resultatet er at arterielt blod får en viss innblanding av dårlig oksygenert blod(6).

Hvor mye av denne innblandingen som utgjøres av shuntet blod, blir ikke målt i volum, men beregnet ut ifra hva den arterielle  $PO_2$  er. Grunnen til at vi ikke kan regne ut volumet av dette blodet, har to årsaker. Den første årsaken er at vi har anatomiske shunter (thebesiske og bronkiale vener), som ikke nødvendigvis har samme  $PO_2$  som venøst blod. Det andre er at den venøse innblandingen inkluderer bidrag til det arterielle blodet fra områder i alveolene som har en ventilasjon/perfusjon-ratio (V/Q-ratio) større enn 0 men mindre enn 1, og dermed vil  $PO_2$  være varierende. Derfor kan en ikke si noe eksakt om volumet av den venøse innblandingen (shunten)(6).

De forskjellige typer shunter er følgende:

- Anatomiske shunter: Dette er de shuntene der venøst blod blandes med endekapillært blod i lungene på den arterielle siden av sirkulasjonen. Der har vi to forskjellige typer, thebesiske vener og bronkialvenene. De thebesiske venene er små vener på venstre siden av hjertet som drenerer direkte i hjertets venstre kammer. Oksygennivået til dette blodet er mest sannsynlig veldig lavt, men blodvolumet er ikke veldig stort (mest sannsynlig rundt 0.3% av hjertets minutt volum (CO)). De bronkiale venene, som mottar blodforsyningen fra det blodet som oksygenerer de delene av lungene som ikke deltar i gassutveksling (bronkiene). Disse venene dreneres direkte i lungevenene, og utgjør under 1% av CO. Det er ikke mulig å presist angi hvor mye disse bidrar til det arterielle oksygeninnholdet(6).
- Ekstra pulmonale: Dette er shunter som oppstår på grunn av medfødt hjertefeil eller arteriovenøse malformasjoner. Medfødt hjertefeil kan i tilfeller lage store problemer, med at vi i de verste tilfellene får en høyre-til-venstre shunt, på grunn av medfødte strukturelle feil i hjertet, som gjør at venøst blod fra høyre siden av hjertet går over i venstre hjertehalvdel. Vanligvis vil det med strukturelle feil mellom hjertehalvdelene, oppstå en venstre-til-høyre shunt, da trykket som regel er størst på venstre siden av hjertet, men på de sykdommene som fører til økt trykk på høyre siden, som fallots tettrade eller der det også er pulmonal hypertensjon og strukturelle feil i hjertet, kan det føre til en høyre-til-venstre-shunt(5;6).

- Intrapulmonale: shunter som oppstår på grunn av sykdommer i lungene/lungesirkulasjonen. Dette kan være tumorer i lungene som drenerer venøst blod over på den endekapillære siden. Eller at vi får områder av lungene som ikke blir ventilert, på grunn av at lungevevet har klappet sammen (atelektaser) eller på grunn av betennelsesprosesser/ødem, som gjør at blod perfunderer et område, men det skjer ingen gassutveksling. Hvor stor påvirkning dette har avhenger av balansen mellom hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon og den patologiske vasodilatasjonen av de pulmonale karene som skjer på grunn av inflammatoriske mediatorer (6;10).

Størrelsen på en shunt kan beregnes ved å bruke shuntligningen som er vist i figur 8(6). Den gjør den antagelsen at alt det arterielle blodet kommer fra alveoler med normal V/Q-ratio, og at shunten kun har blandet venøst blod. Dette er ikke tilfellet i virkeligheten, men er en nyttig måte man kan forsøke å si noe om en shunts størrelse. Denne ligningen tar som forbehold at den totale mengden oksygen i ett minutt blodstrøm av det arterielle blodet er lik summen av den totale mengden oksygen i ett minutt blodstrøm gjennom både de pulmonale kapillærene og igjennom shunten(6). Forkortelsene i formelen:  $\dot{Q}_t$ , totalt slagvolum;  $\dot{Q}_c$ , pulmonal kapillær blodstrøm;  $\dot{Q}_s$ , blodstrøm gjennom shunten;  $C a_{O_2}$ , oksygeninnhold i det arterielle blodet;  $C c'_{O_2}$ , oksygeninnhold i det pulmonale endekapillære blodet;  $C \bar{v}_{O_2}$ , oksygeninnholdet i det blandete venøse blodet (6).

I denne ligningen tar vi det som et faktum at oksygenet som går til det arterielle systemet er summen av oksygenet som går igjennom lungekapillærene og det som går igjennom shunten. Der oksygenmengden er et produkt av blodstrøm og oksygeninnholdet i blodet. Denne ligningen kan enkelt brukes med tanke på effekten av shunten på oksygeninnholdet i arterielt blod. Hvis for eksempel det endekapillære blodet fra lungekapillærene har en oksygenkonsentrasjon på 20 ml/dl blod, og blandet venøst blod har en konsentrasjon på 10 ml/dl, da vil en 50% shunt resultere i en arteriell konsentrasjon av oksygen på 15 ml/dl, mens en 25% shunt vil føre til en konsentrasjon på 17.5 ml/dl. En er så nødt til å regne om til oksygeninnholdet i arterieblodet til  $P_{O_2}$ , med tanke på effekten av hemoglobin dissosiasjonskurven. Dette fordi arterielt  $P_{O_2}$  vanligvis er på den flate delen av hemoglobin dissosiasjonskurven, der små endringer i oksygenkonsentrasjon kan ha stor effekt på  $P_{O_2}$  (6). Effekten av en shunt på innholdet av  $CO_2$  på arteriesiden er cirka lik som på oksygen, men på grunn av karbondioksid-hemoglobin dissosiasjonskurven sin bratte kurve nær det arterielle punktet, så vil effekten på arterielt  $P_{CO_2}$  være veldig liten og mye mindre sammenlignet med

arterielt  $P_{O_2}$ . Så en shunt vil kunne redusere arterielt  $P_{O_2}$  mye, men ha relativt liten effekt på arterielt  $P_{CO_2}$ , og vil heller ikke ha så stor effekt på konsentrasjonen av verken karbondioksid eller oksygen, med mindre shunten er veldig stor. I en klinisk situasjon er det mer vanlig at en shunt fører til en indirekte senkning av  $P_{CO_2}$  på grunn av en kompensatorisk hyperventilasjon, og det er vanlig å ignorere effekten av moderate shunter sin effekt på  $P_{CO_2}$  (6).

Et diagram som kan brukes for å se på hvordan en shunt har en effekt klinisk, er ved hjelp av iso-shunt diagrammet, som vises på figur 9. Dette diagrammet er nyttig for å se på forholdet mellom inspirert oksygen konsentrasjon og arteriell  $P_{O_2}$ , sett i sammenheng med de forskjellige gradene av shunt. Hvis vi legger til grunn normale verdier for arteriell  $P_{CO_2}$ , hemoglobin og arterielt/blandet venøst blod sitt oksygeninnhold, så er arteriell  $P_{O_2}$  i stor grad bestemt av konsentrasjonen av oksygen i inspirert luft og graden av shunt. Diagrammet har lagt til grunn en forskjell i oksygenkonsentrasjon på 5 ml per 100 ml blod mellom arterielt og blandet venøst blod. I diagrammet er det så tegnet opp tykke linjer, som viser et plot av arteriell  $P_{O_2}$  mot de forskjellige verdiene av inspirert oksygen. Da kunnskap om reel størrelse på en shunt er vanskelig å måle, vil også dette diagrammet bruke beregningene fra tidligere på hvor stor shuntene er (6).

Det som iso-shunt diagrammet kan brukes til, er å justere hvor stor fraksjon av inspirert oksygen vi trenger for å oppnå ønsket arteriell  $P_{O_2}$ . Hvis vi har en stabil sykdomssituasjon, så kan endringer av fraksjonen på inspirert oksygen konsentrasjon resultere i endringer i arteriell  $P_{O_2}$  som er relativt godt beregnet av diagrammet. I intensivavdelinger så kan diagrammet bli brukt til å bestemme optimal fraksjon av inspirert oksygen for å forhindre hypoksemi, samtidig som en ikke gir unødvendig høye konsentrasjoner av oksygen. Ut ifra diagrammet kan vi ta et eksempel at en pasient har en arteriell  $P_{O_2}$  på 30 kPa (225 mmHg), mens han puster inn 70% oksygen, har en beregnet shunt på cirka 15%. Hvis vi da ønsker at pasienten skal ha en mer normal  $P_{O_2}$  på 10 kPa (75 mmHg), så kan vi ut fra diagrammet redusere hvor mye oksygen pasienten puster inn til rundt 35-40%(6).

Det som også er et viktig poeng med shunter, som vi også kommer innom i neste del i omtalen av ventilasjons og perfusjons misforhold, er påvirkningen shunten har når en pasient puster inn økt mengde oksygen for å korrigere for en hypoksemi. Dette går igjen tilbake til oksygen-hemoglobin dissosiasjonskurven, og også iso-shunt diagrammet, der en kan se at selv om en pasient puster inn luft med veldig høy  $P_{O_2}$  så vil det med en shunt på for eksempel 50% så vil det ha lite påvirkning på oksygeninnholdet i blodet. Som vist på figur 10, så vil det

med en shunt på 50% bli en økende alveolær/arteriell forskjell i  $P_{O_2}$ , som nærmest er proporsjonal med økningen i alveolær  $P_{O_2}$ . Derfor vil det i en slik situasjon ikke hjelpe så mye som ønsket å administrere oksygen, siden det blodet som blir ventilert ikke klarer å kompensere for det deoksygenerte blodet som går i shunten(6).

#### 4.4 Ventilasjon/perfusjon misforhold

V/Q misforhold, eller ventilasjon/perfusjon misforhold er den vanligste årsaken til akutt respirasjonssvikt, men kanskje den mekanismen som er vanskeligst å både forklare og forstå(1;9).

Forholdet mellom ventilasjon og perfusjon måles i liter per minutt. I hvile vil ventilasjonen være på rundt 4 L/min, mens den pulmonale perfusjonen vil være rundt 5 L/min. Derfor vil det sett under ett være et ventilasjons-perfusjonsforhold på 0.8. Dette er noe som gjelder for lungene som en helhet, men det er store variasjoner innad i lungene/alveolene. Noen deler av lungene/alveolene vil være underventilert og andre vil være underperfundert. De som er uventilert men perfundert vil ha et V/Q-forhold på 0 (shunt), mens de som ikke er perfundert men tilstrekkelig ventilert vil ha et V/Q-forhold som går mot uendelig (5;6).

De alveolene som har et V/Q-forhold på 0 (ingen ventilasjon), vil ha  $P_{O_2}$  og  $P_{CO_2}$  verdier som er det samme som i blandet venøst blod, siden det ikke er noen tilførsel/fratrekk av gass fra luftveiene. De alveolene som ikke blir perfundert, og dermed har et V/Q-forhold som går mot uendelig, vil ha verdier på  $P_{O_2}$  og  $P_{CO_2}$  i alveolene som er likt luften som blir pustet inn (pluss vanndamp), siden det ikke skjer noe gassutveksling med blodet. Imellom disse to ytterpunktene, er det mange alveoler som har det som kategoriseres som mer normale V/Q-forhold, der ventilasjon og perfusjon er tilpasset hverandre. Figur 11 viser de forskjellige V/Q-forholdene i alveolene, plottet opp mot  $P_{O_2}$  og  $P_{CO_2}$ . Den røde linjen viser de forskjellige V/Q-forholdene, mens den stiplede linjen viser de forskjellige trykkforholdene av oksygen og karbondioksid i respirasjons- og sirkulasjonssystemet. På denne kurven vil vi se at hvis en inspirerer luft med høyere trykk av oksygen, så vil punktet for inspirert gas flyttes til høyre, mens nivået for blandet venøst blod vil holde seg relativt stabilt(6).

Tyngdekraften påvirker i stor grad hva V/Q-forholdet i lungene er. Som nevnt tidligere er V/Q-forholdet for lungene sett under ett 0.8. Får et menneske i oppreist stilling, så vil en ung frisk person ha et V/Q-forhold på rundt 1.7-2.0 i toppen av lungen, mens det i basis av lungen

vil være et forhold på rundt 0.7-0.8, som er rundt det vi har for lungene totalt sett, også har vi også de områdene som har 0 og uendelig i V/Q-forhold. I liggende stilling vil det ikke være noen større forskjell på toppen og bunnen av lungene(5;6;11).

I oppreist posisjon kan lungene deles i tre like deler/soner. V/Q-forholdet på toppen av lungene er høyest, men siden denne delen er dårligst sirkulert bidrar denne sonen mindre til oksygeneringen av blodet sammenlignet med de to andre sonene. Midten og spesielt nedre del av lungen vil bidra med en mye større del av sirkulasjonen, da disse delene er bedre sirkulert/perfundert på grunn av tyngdekraften. Disse er også dårligere ventilert i forhold til sirkulasjonen, og dermed vil det være et lavere V/Q-forhold. Et viktig poeng her er at selv om det er et V/Q-forhold på 0.7 nederst til 1.7 øverst i lungene, så vil ikke dette påvirke saturasjonen i noe særlig grad, fra 98.5% i nedre del med 1.7 i V/Q-forhold, til 97.0% i de alveolene med 0.7 i V/Q-forhold. Dette er fordi at vi i denne normalsituasjonen fortsatt er den flate delen av dissosiasjonskurven til hemoglobin og oksygen. Totalt ser en forskjell i  $P_{O_2}$  mellom alveolene fra  $P_{O_2} = 13.6$  kPa i alveolene, til en saturasjon på 97.4% og  $P_{O_2}$  på 12.9 på arteriesiden. Ser i samme bilde at det er laget en tilsvarende figur for en shunt på 1%, der 1% av det venøse blodet ikke blir ventilert som tilsvarer samme forskjell som ved de tre forskjellige V/Q-forholdene (6).

Figur 12 viser en måling V/Q-forholdene i en frisk ung mann, der V/Q-forholdene vil ha sin topp rundt 0.8-1.0, men også områder med lavere/høyere forhold. Her er det heller ikke noen målbare intrapulmonale shunter eller alveolært dødrom(6).

Som nevnt i shunt kapittelet så kan årsaken til respirasjonssvikt være en kombinasjon av shunt og V/Q misforhold. Som nevnt om iso-shunt-diagrammet, så har det sine svakheter, da det er veldig vanskelig å si om den reduserte  $P_{O_2}$  kommer fra en shunt eller fra områder som har forskjellig/endret V/Q-forhold. I en klinisk setting blir ofte de forskjellige V/Q-ratioene ignorert, da de er vanskelig å måle, og en tolker resultatene fra blodgassen som om forskjellen mellom alveolært og arterielt  $P_{O_2}$  var forårsaket av en ren shunt(6). Som vist på figur 13, så ser vi her to forskjellige modeller, der den ene har vist sirkulasjonen i lungene med tre normale V/Q-forhold.

Figur 14 illustrerer effekten av at større områder med lavt V/Q-forhold bidrar i oksygeneringen av blod. I denne figuren så er det lik fordeling av blodvolum, slik at hver av de tre gruppene med lavt, middels og høyt V/Q-forhold bidrar med like mye, med henholdsvis

et partialtrykk av  $O_2$  på 5.3 kPa, 10.7 kPa og 16.0 kPa i alveolene. Her ser vi at selv om den alveolære  $P_{O_2}$  er på 10.7 kPa i gjennomsnitt, så vil vi ende opp med en gjennomsnittlig verdi på arteriell  $P_{O_2}$  på 7.6 kPa, som er en forskjell på hele 3.1 kPa(6).

Grunnen til dette kan forklares ut ifra at den delen med et veldig lavt V/Q-forhold vi få et lavt partialtrykk/saturasjon av oksygen etter at blodet har gått forbi. Dette fordi at med et slik lavt partialtrykk av oksygen vil ha flyttet oss på den bratte delen av oksygen-hemoglobin dissosiasjonskurven, og dermed vil få en lav saturasjon av hemoglobinet på bare 74%. Selv om vi har et område som er veldig godt ventilert, så vil ikke dette klare å kompensere siden når vi kommer over et visst partialtrykk av oksygen, så vil ikke saturasjonen stige mye, selv om partialtrykket er høyt. Derfor vil det føre til et redusert partialtrykk og redusert saturasjon av hemoglobin, her vist på bare 89% (6). Dette er også et poeng som er nevnt tidligere i forbindelse med shunter, der selv om en del av alveolene er godt ventilert, så vil ikke det klare å kompensere for de delene som er dårlig/ikke ventilert.

Som nevnt tidligere, så er det i figur 12A vist fordelingen av V/Q-forholdet hos en frisk ung mann, men dette er jo ofte ikke slik figuren vil se ut hvis det er lungesykdom til stede som fører til at vi får et misforhold mellom ventilasjon og perfusjon. Denne figuren vil kunne endre seg mye bare ved at en person øker i alder, som vist på figur 12B. Her ser vi en avflating i både ventilasjon og perfusjon, men fortsatt er det god sammenheng mellom kurvene, og heller ingen grad av shunt. Det vil allikevel i dette tilfellet føre til en redusert arteriell  $Pa_{O_2}$ , siden det ikke er like god koordinering mellom kurvene(6). Ved mange sykdommer så vil V/Q-forholdene endre seg slik at vi får et misforhold, der problemene kan ligge i sirkulasjonen gjennom/til alveolene, og problemet kan være at lufttilførselen til alveolene endres.

Figur 15 viser hvordan vi får et V/Q-misforhold ved flere forskjellige sykdommer i lungene, som vi skal gå innpå uten å gå i detalj på sykdommene, der det er gjort målinger av forskjellige pasienter.

Figur 15B viser her et mønster vi kan få ved sykdommen astma, som er en obstruktiv lungesykdom. Her ser vi at selv om det er god korrelasjon mellom ventilasjon og perfusjon, med et forhold rundt 1.0, så er det et større område, der det er perfusjon, men veldig liten ventilasjon. Dette stemmer godt overens med hvordan astma som sykdom fungerer, der det er en innsnevring av luftveiene, som fører til dårligere ventilasjon(6). Figur 15C viser et diagram

med en 60 år gammel pasient med kronisk obstruktiv lungesykdom, der emfysem dominerer. Her ser vi at det er et stort område av alveolene som er veldig godt ventilert i forhold til perfusjonen. Med emfysem så vil vi ha en ødeleggelse av alveolene, med samtidig ødeleggelse av lungekapillærene som ligger mellom alveolene. Når disse blir ødelagt, så vil det bli store «luftlommer» som blir godt ventilerte, men som ikke har noe perfusjon. Derfor får vi et stort område av diagrammet som har en veldig høy V/Q-ratio. Dette vil i stor grad påvirke eliminasjonen av CO<sub>2</sub>, siden de områdene som er godt ventilert ikke får stor blodtilførsel, og dermed kan ikke det venøse blodet bli kvitt sin økte mengde CO<sub>2</sub>, men det vil ikke føre til hypoksemi i samme grad som hvis vi har områder med veldig lavt V/Q-forhold (6).

En annen sykdom som kan gi et lignende bilde som den vi ser i figur 15C, er ved en lungeemboli. Det er en sykdom som forårsakes av at det kommer en emboli, altså en blodpropp, og tetter igjen en eller flere av lungearteriene(6). Dette fører til at vi får alveolært dødrom, altså et område som blir ventilert, men ikke perfundert, ergo et område med et V/Q-forhold på 0. Dette vil jo da typisk føre til et økt nivå av P<sub>CO2</sub> da vi har mindre område tilgjengelig for gassutveksling, men hos våkne pasienter med lungeemboli, blir det som regel en kompensatorisk hyperventilering, som forhindrer hyperkapni. Siden det blir et redusert V/Q-forhold, vil det føre til en redusert arteriell P<sub>O2</sub>, og etter hvert kan hjertets slagvolum bli redusert på grunn av det økte trykket som oppstår på grunn av lungeembolien og utvikling av en hjertesvikt, og det vil kunne påvirke V/Q-forholdet og den arterielle P<sub>O2</sub> i enda større grad. Det økte trykket, og det faktumet at deler av lungekretsløpet er «stengt» på grunn av embolien, vil også føre til økt blodstrøm til andre deler av lungekretsløpet. Dette vil føre til en ytterlig reduksjon i V/Q-forholdet (6).

## 5 Diskusjon

Motivasjonen for arbeidet med masteroppgaven var ønsket om å studere patofysiologi ved akutt respirasjonssvikt og øke min forståelse for hvordan etablerte behandlingsmetoder påvirker disse mekanismene.

I det følgende bruker jeg pneumoni som modell for diskusjon av de aktuelle sykdomsmekanismene. Videre diskuteres effektene av noninvasiv respirasjonsstøtte både ved pneumoni og et utvalg av vanlig forekommende sykdomstilstander som forårsaker akutt respirasjonssvikt.

## 5.1 V/Q-misforhold ved pneumonier

Som oftest spiller to eller flere patofysiologiske mekanismer sammen hos pasienter med pneumoni, men det vil hos alle eksistere et visst V/Q-misforhold. Graden av dette misforholdet bestemmes av hvor store deler av lungene som er affisert. Det kan være en lobær pneumoni, der kun en lungelapp er påvirket, eller det kan være flere lungelapper/begge lungene som er påvirket. Alveolær inflammasjon og eventuelle atelektaser reduserer effektiv gassutveksling, fordi det forårsaker en forstyrrelse i balansen mellom ventilasjon og perfusjon (V/Q-misforhold) (12).

For en bakteriell pneumoni så vil selvsagt antibiotika være hovedbehandlingen, der alvorligheten av infeksjonen er med på å bestemme om behandling kan skje i hjemmet eller på sykehus. Enkle ikke-medikamentelle tiltak som å sitte mest mulig oppreist kontra liggende stilling vil være gunstig for å forebygge atelektaser og derigjennom bedre V/Q-forholdene i de ulike lungeavsnitt. Mobilisering fra liggende stilling vil også være gunstig med tanke på evakuering av slim fra luftveiene. Stillingsendringer vil også kunne bidra til at lukkede basale lungeavsnitt åpnes opp, noe som vil være gunstig for V/Q-forholdet da perfusjonen er best i de nedre delene av lungene(6;12).

## 5.2 Shunt ved pneumonier

Pasienter med pneumoni kan utvikle intrapulmonære shunter. Det oppstår i de tilfellene hvor det ikke foregår noen gassutveksling mellom alveoler og blod. Dette kan skyldes atelektaser og/eller væskedannelse i alveolene(12). Typisk for shunting er at oksygenbehandling har begrenset effekt. Ved en etablert shunt vil oksygenbehandling ha dårligere effekt enn ved de andre tre mekanismene, fordi shunten bidrar konstant med innblanding av deoksygenert blod til lungevenene og dermed reduseres oksygenmetningen i arterielt blod. Oksygenbehandling vil allikevel kunne ha noe effekt ved å øke den alveolære konsentrasjonen av oksygen i alveoler som ikke er en del av shunten. For alle praktiske formål vil behandlingsstrategien være som for pasienter med V/Q-misforhold(5;6).

## 5.3 Diffusjonsbegrensning ved pneumonier

Pneumoni er en inflammasjonstilstand i lungene forårsaket av bakterier eller virus. Diffusjonsbegrensningen oppstår som følge av alveolær og interstitiell inflammasjon med eventuell fibrosering av normalt lungevev(12). Inflammatoriske reaksjoner i vevet mellom alveolene og kapillærene vil redusere effektiviteten av diffusjon og dermed påvirke gassutvekslingen negativt(5).



## 5.4 Hypoventilasjon ved pneumonier

Hypoventilasjon kan oppstå hos pneumonipasienter, men gjerne et stykke ut i sykdomsforløpet. Årsaken er oftest at pustearbeidet (tachypne) er tungt og sliter ut pasienten over tid. I tillegg kan ulike nødvendige legemidler virke sederende på pasienten. Dette kan forverre respirasjonssvikten på grunn av redusert alveolær ventilasjon med påfølgende hyperkapni og hypoksi som resultat(6;12)

Hypoventilasjon vil derfor oftest kreve ventilasjonsstøtte for å forbedre den alveolære ventilasjonen(5;6).

## 5.5 Respirasjonsstøtte ved akutt respirasjonssvikt

Pasienter med akutt respirasjonssvikt kan behandles med invasive eller noninvasive metoder. Primært anvendes noninvasive metoder hvis pasientens tilstand tillater det. Det finnes tre aktuelle metoder; oksygentilførsel via et high flow nesekateter, kontinuerlig positivt luftveistrykkbehandling (CPAP), og noninvasiv ventilasjon med trykkstøtte og positivt endeekspiratorisk trykk (PEEP)(13).

For pasienter med pneumoni og akutt respirasjonssvikt vil high flow være et godt førstevalg. Oksygenkonsentrasjonen stilles inn til ønskes  $F_iO_2$  verdi (0.21-1.0) vurdert ut fra respons som kan evalueres objektivt ved hjelp av saturasjonsmålinger og arterielle blodgasser (1). Oksygenbehandling øker trykkgradienten mellom alveolene og kapillærene, noe som er gunstig jfr. diffusjonslikningen (5).

Hos pasienter med uttalt V/Q-misforhold kan man i tillegg vurdere CPAP. CPAP behandling gir et kontinuerlig positivt luftveistrykk, som er gunstig for å motvirke de negative effektene av atelektaser på V/Q-misforholdene, fordi PEEP (positivt endeekspiratorisk trykk) komponenten reduserer dannelsen av atelektaser i lungene, bidra til å holde de små luftveiene åpne og vil til en viss grad lette respirasjonssarbeidet (1;6;13).

Pasienter med alvorlig pneumoni kan over tid bli svært sliten og ikke orke å utføre et effektivt ventilasjonsarbeid. Nedsatt alveolær ventilasjon vil forverre hypoksien og øke  $PaCO_2$ . For disse pasientene vil noninvasiv ventilasjonstøtte (NIV) være et adekvat tiltak(1). Dette gjøres ved å sette på pasienten en tettsittende ansiktsmaske og regulere  $FiO_2$  og de inspiratoriske/ekspiratoriske trykkene etter behov ved hjelp av en respirator. Den

inspiratoriske støtten vil hjelpe en sliten pasient til å oppnå høyere tidalvolum og PEEP bidrar til å holde de små luftveiene åpne. NIV behandling til pasienter med pneumoni vil altså i sum bedre V/Q-forholdene, motvirke hypoventilasjon og redusere effekten av intrapulmonære shunter(1;6;13). I tillegg har NIV gunstige hemodynamiske effekter, men den tematikken ligger utenfor rammen for denne diskusjonen.

## **5.6 Akutt respirasjonssvikt av andre årsaker**

Pasienter som lider av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) opplever gjerne regelmessig eksaserbasjoner forårsaket av infeksjoner. Behandlingstiltakene har flere likheter som ved pneumoni, men med noen viktige forskjeller. Der vil spesielt CPAP være aktuelt grunnet de gunstige effektene av PEEP. Pasienter kan da puste på et lavere lungevolum og bidra til å hindre airtrapping, noe som vil forbedre V/Q-forhold(1). I denne pasientgruppen er det viktig å utvise forsiktighet når oksygen doseres, fordi respirasjonen kan være svært sensitiv i forhold til  $P_aO_2$  nivåene i arterielt blod og ikke primært styrt av  $P_aCO_2$ . Tilførsel av oksygen med høyere  $F_iO_2$  kan derfor utløse ytterligere respirasjonsdepresjon(6). Dette kan unngås med en tettere monitorering av behandlingen, der målet vil være å heve hypoksien uten av det går på bekostning av ventilasjonsarbeidet.

I situasjoner hvor den initiale behandling med CPAP ikke har den ønskelige effekten kan det være aktuelt å anvende NIV. Spesielt hvis pasienten er sliten og  $CO_2$  retensjon forårsaker akutt respiratorisk acidose (1;6). Det er godt dokumentert at NIV behandling er gunstig for denne pasientgruppen og reduserer også behovet for invasiv ventilasjon(13).

Slik behandling krever spesiell tett oppfølging med hensyn på effektene på graden av hypoksi og hyperkapni. Behandlingsmål vil typisk være å kunne ventilere til en  $pH > 7.2$ . Hvis pasienten trettes ut og forblir hypoksisk med respiratorisk acidose vil invasiv respiratorbehandling være neste steg(1;6).

NIV vil være nyttig i mange andre kliniske situasjoner og kunnskapsgrunnlaget for dette er godt beskrevet av Munshi et al.

Ved lungeødem forårsaket av hjertesvikt, vil både NIV og CPAP være med på å redusere behovet for invasiv ventilasjon og redusere mortaliteten ved innleggelse i sykehus. Der vil disse metodene være nyttig i påvente av effekt av medikamentell behandling (13). NIV og

high flow oksygenbehandling har vist seg å være mer effektiv enn vanlig oksygenbehandling til å hindre behov for reintubasjon hos enkelte høyrisiko pasienter som har vært intubert, som pasienter med KOLS, hjertesykdom, eller overvekt(13). Hos pasienter som skulle avvenes invasiv ventilering, var NIV spesielt gunstig for pasienter med KOLS(13). CPAP og NIV var også gunstig for å redusere behovet for reintubasjon og komplikasjoner hos ekstuberte pasienter med hypoksi etter abdominal kirurgi (13). For pasienter med overvekt/fedme som utviklet hypoventilasjon og akutt respirasjonssvikt har NIV og CPAP vist seg å ha god effekt(13).

En sykdom som også førte til mye bruk av både NIV, CPAP og high flow oksygenbehandling, var hos pasienter som utviklet ARDS i forløpet av infeksjon med SARS-CoV-2(13). Patofysiologi ved ARDS er kompleks og ikke helt klarlagt, men gjerne utgående fra en pneumoni(14;15). Insidensen av ARDS har økt siste årene og er en fryktet komplikasjon til infeksjon med SARS-CoV-2 viruset(15). Ved ARDS skjer en diffus inflammasjon med ødemdannelse i lungene. Ventilasjon/perfusjon misforhold og shunt er vanlig. Det vil også kunne bli områder som ikke blir perfundert, grunnet mikrovaskulære tromboser og dette vil øke dødromsventilasjonen(15). Det er i tillegg til dette flere forandringer som skjer ved ARDS. Blant annet får flere pasienter fibrose i lungene i forløpet, som da igjen kan føre til diffusjonsbegrensninger (14;15). Hos pasientene med ARDS er alvorligheten av syndromet avgjørende effekten av NIV behandlingen, men de mer alvorlige tilfellene av ARDS krever gjerne invasiv ventilasjon tidligere i forløpet(13).

## **5.7 Styrker og svakheter med oppgaven**

En opplagt svakhet i denne masteroppgaven er metodevalget. Litteratursøket har anvendt en ikke-systematisk metode. En systematisk oversikts artikkel bygger opp artikkelen rundt et systematisk litteratursøk, som ser på alle relevante studier innenfor et definert spørsmål med forhåndsvalgte inklusjons- og eksklusjonskriterier og gått systematisk gjennom de artiklene som ble valgt ut, og gjort en kvalitetsvurdering av disse (16;17). Jeg har valgt en annen tilnærming hvor informasjonen i hovedsak er hentet fra referanseverk innenfor fagfeltet. Metodevalget ble gjort ut fra formålet med oppgaven og med de ressursene som var tilgjengelig.

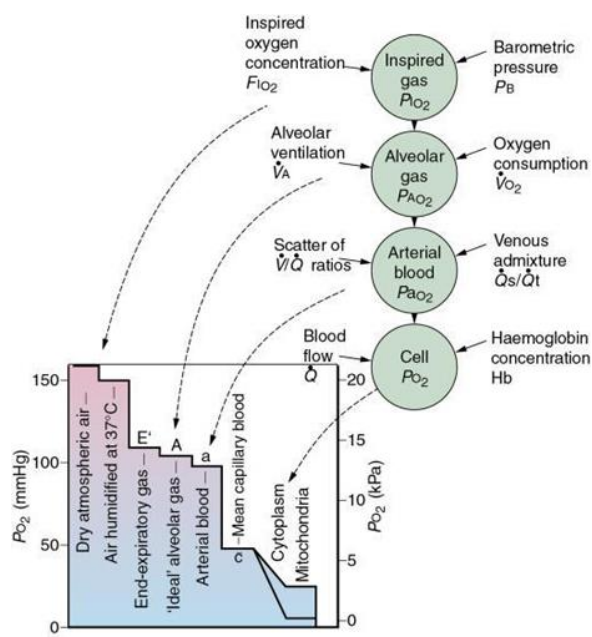
Styrken til oppgaven er at den har klart det som var hovedpoenget med oppgaven, nemlig å tilegne meg kunnskap på et høyere nivå innen lungefysiologi.

En annen styrke er at hovedvekten av informasjonen er hentet fra oppdaterte internasjonale læreverker som er ledende innen sitt felt. Kunnskapsgrunnlaget som oppgaven baserer seg på er derfor oppdatert og aktuell for alle som interesserer seg for fagfeltet. Jeg håper også at oppgaven kan være nyttig for yngre studenter som ønsker å fordype seg i emnet.

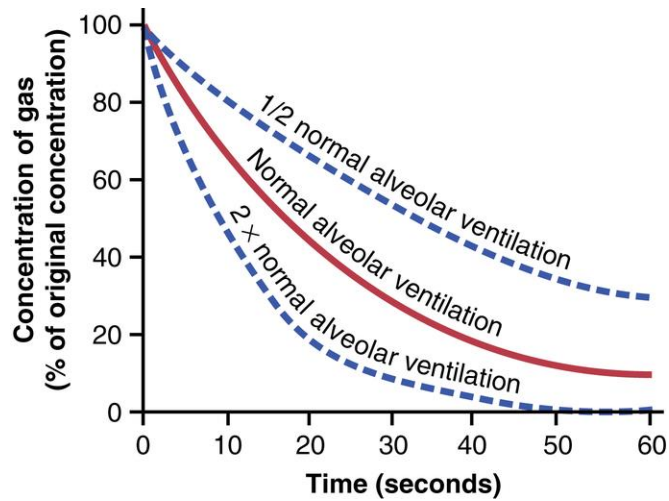
## 6 Konklusjon

Formålet med denne masteroppgaven var å lære mer om de patofysiologiske mekanismene ved akutt respirasjonssvikt. I arbeidet med oppgaven har jeg fordypet meg i hvordan hypoventilasjon, diffusjonsbegrensning, shunt og V/Q-misforhold påvirker gassutveksling i lungene. Denne nye kunnskapen vil være praktisk for meg i møte med pasienter. Jeg håper også at oppgaven kan være nyttig for andre studenter som ønsker å fordype seg i emnet.

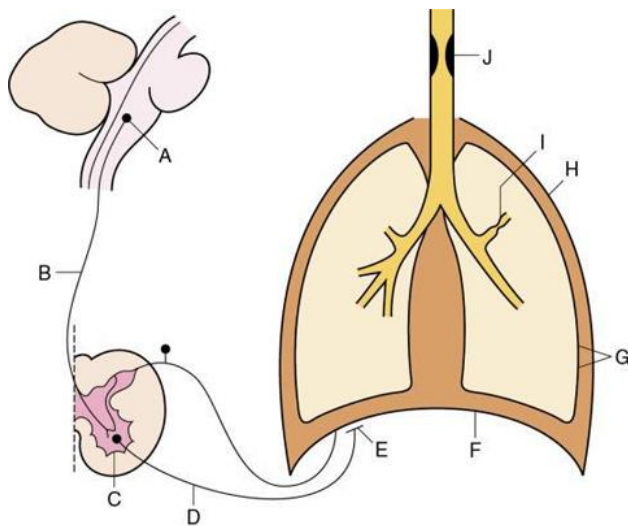
## Figurer



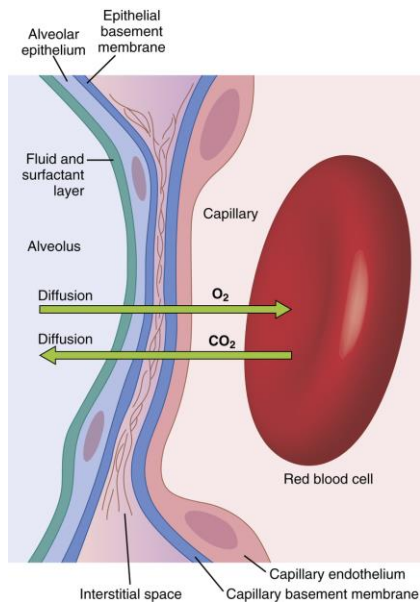
Figur 1 Oksygenkaskaden fra tørr atmosfærisk luft til mitokondriene, med faktorer som påvirker partialtrykket av oksygen på de forskjellige nivåene(18).



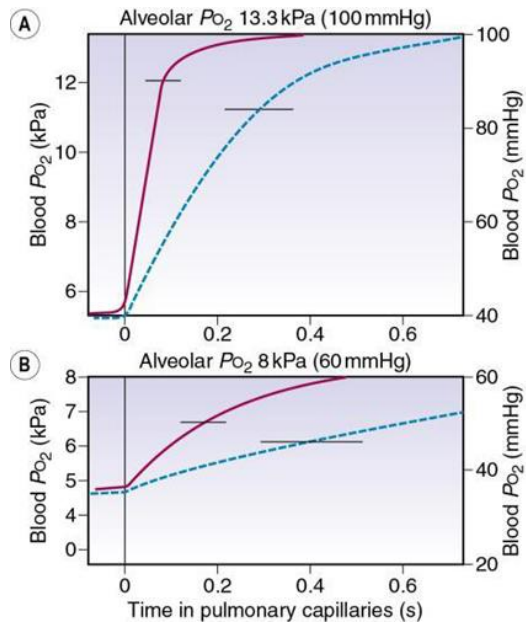
Figur 2 Hastigheten for fjerning av gass i alveolene(19).



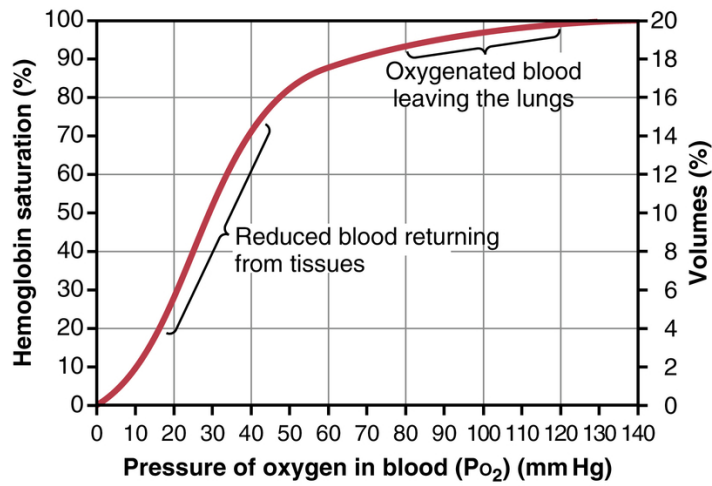
Figur 3 Lokalisasjonene for hvor skade/dysfunksjonen kan sitt ved årsak til hypoventilering: A, Respirasjonssenteret. B, øvre motonevroner. C, forhorn cellene. D, nedre motonevroner. E, nevromuskulære synapser. F, respirasjonsmuskulene. G, endring i elastisitet i lunge eller brystveggen. H, tap av struktur i brystkasse eller pleurahulen. I, økt motstand i de små luftveiene. J, Øvre luftveisobstruksjon (20).



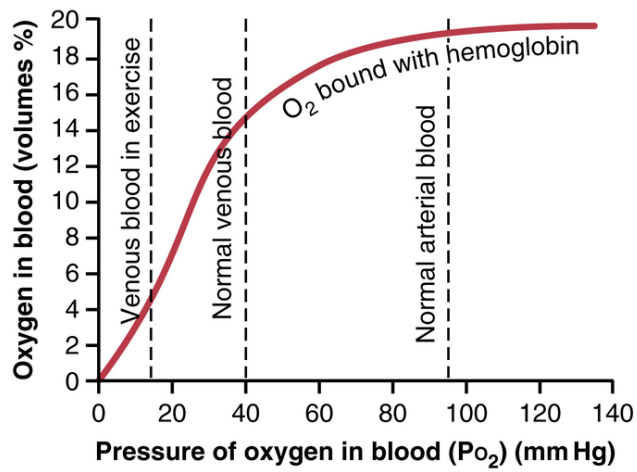
Figur 4 Tverrsnitt av den alveolære respirasjonsmembranen(21).



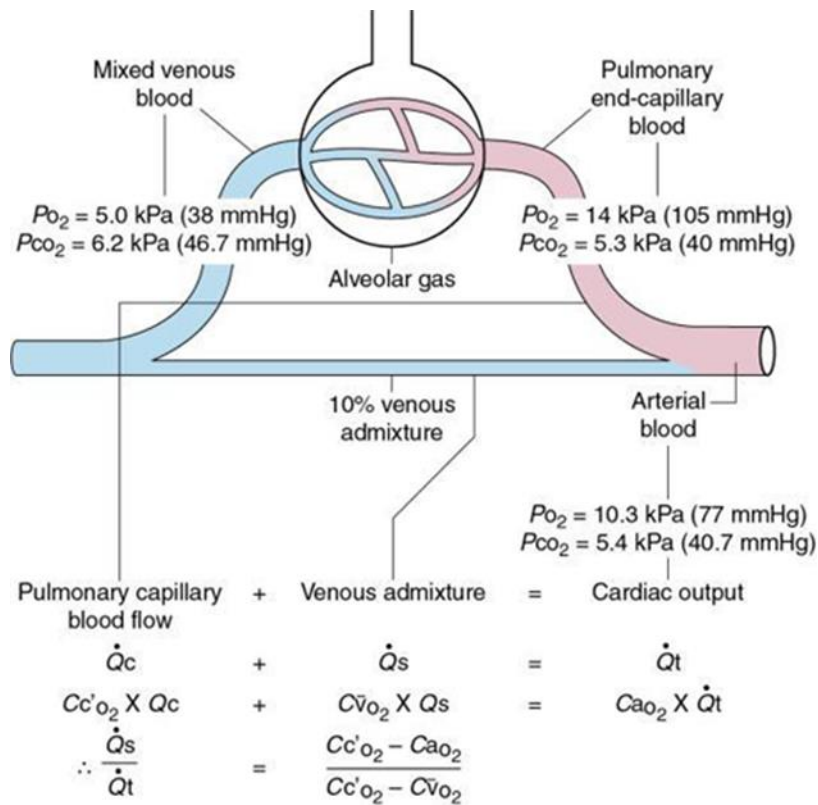
Figur 5 Økning i  $PO_2$  gitt tid i lungekapillærene. Figur A viser økningen ved normal  $PO_2$  på 13.3 kPa. Figur B med lav  $PO_2$  8.0 kPa (22).



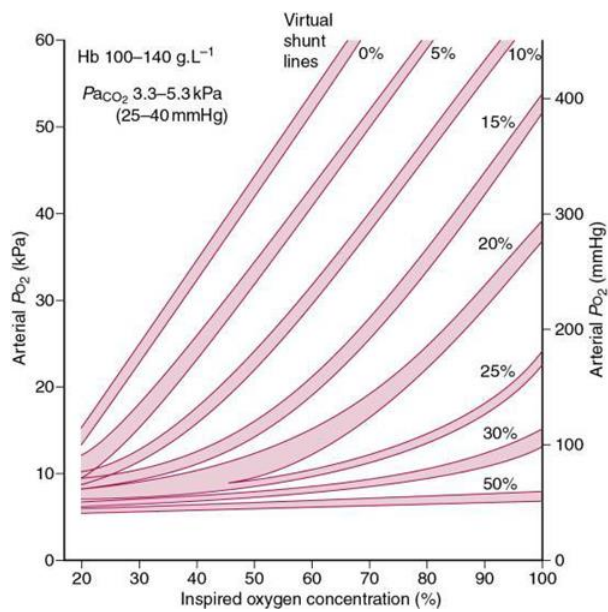
Figur 6 Oksygen-hemoglobin dissosiasjonskurven (23).



Figur 7 Effekten på PO<sub>2</sub> i blodet basert på kvantiteten av oksygen bundet til hemoglobin i hver 100 ml blod (23).

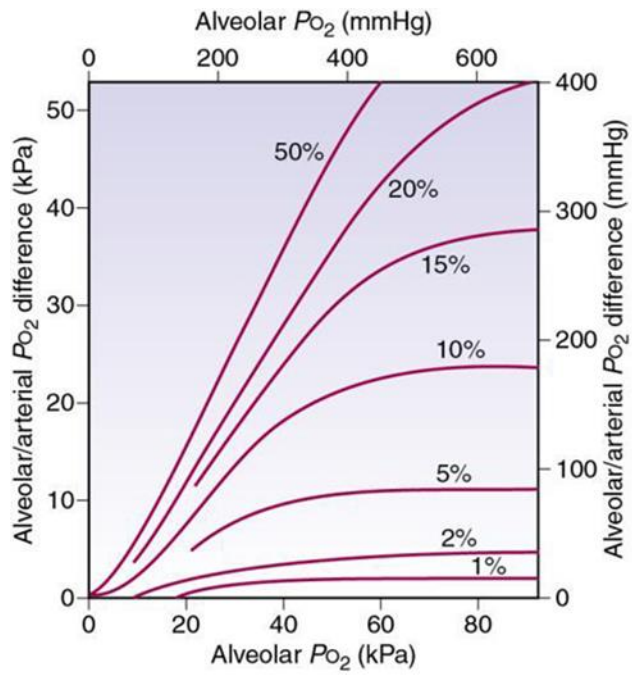


Figur 8 Modell for utregning av shunt (24).

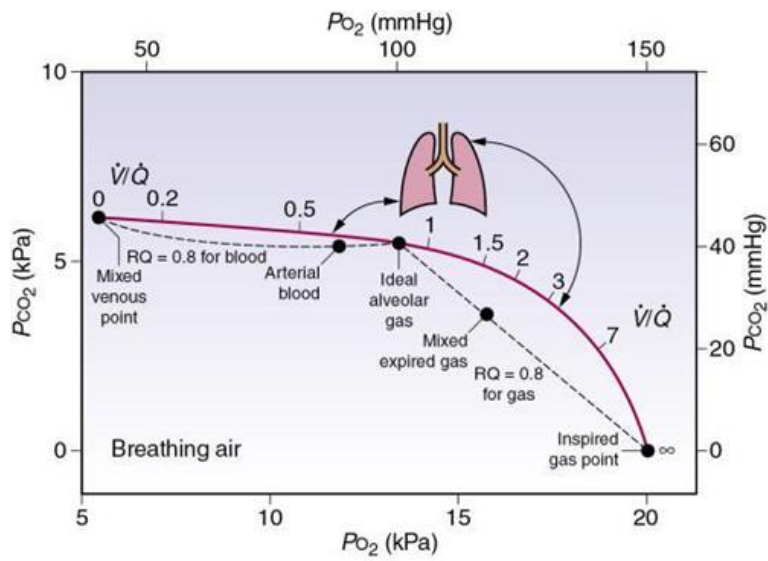


Figur 9 Iso-shunt diagram (25).

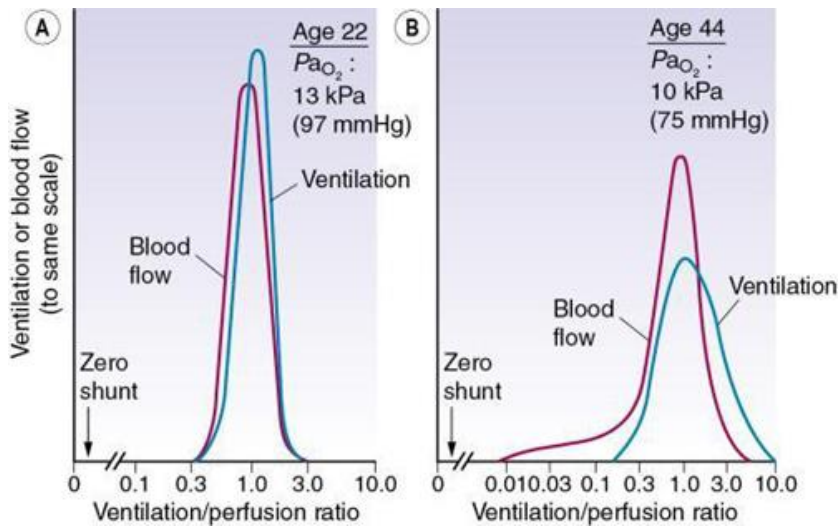




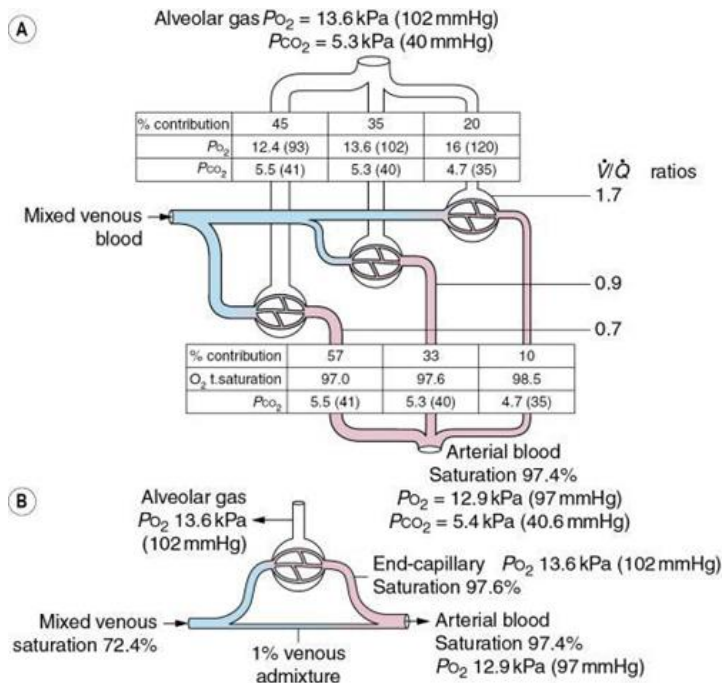
Figur 10 Påvirkning av shunt på alveolær/arteriell  $P_{O_2}$  forskjell, med økende shunt (26)



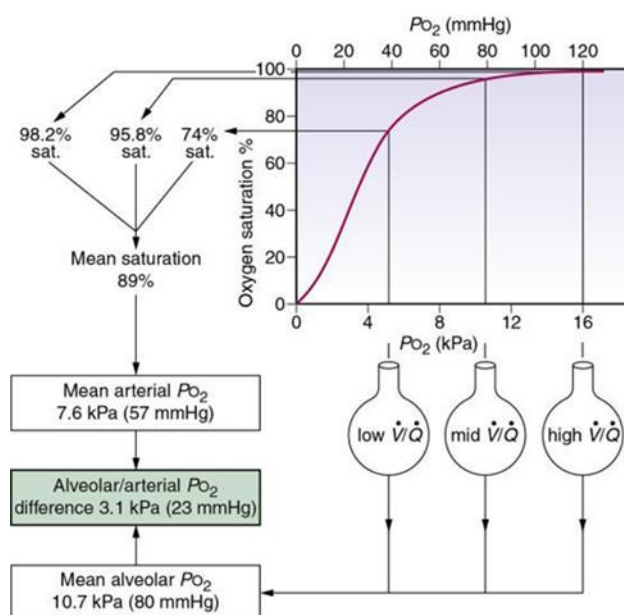
Figur 11  $V/Q$  forholdene i lungene (27)



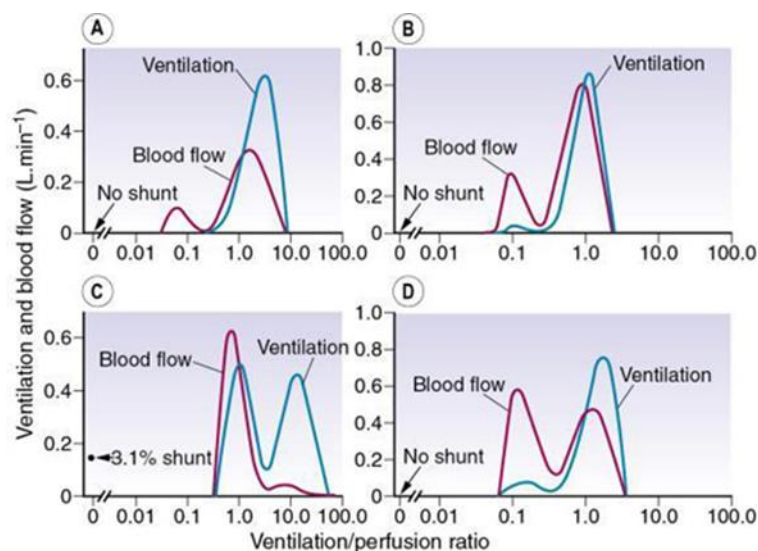
Figur 12 A. V/Q-forhold hos en 22 år gammel mann. B. V/Q-forhold hos en 44 år gammel mann (27).



Figur 13 Forskjell i arteriell og alveolær  $PO_2$ . A viser forskjell forårsaket av forskjellene i V/Q-forhold i nedre, midtre og øvre del av lungen. B viser forskjellen som et resultat av en shunt på 1% (28).



Figur 14  $V/Q$  misforhold som årsak til redusert oksygenmetning (29)



Figur 15  $V/Q$  forhold med forskjellige sykdommer i lungene. A, KOLS. B, Astma. C, KOLS med dominerende grad av emfysem. D, samme som figur B, men etter administrasjon av brokodilatator (27)

## Referanseliste

1. Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L. Respirasjonssvikt. I: Qvarfort M, Holm AM, red. Indremedisin II. 1. utg. Bergen: Fagbokforlaget; 2017. s. 367-80.
2. Gramstad LE. Om akutt lungesviktssyndrom og ARDS. Tidsskr Nor Legeforen 2024;144. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0134
3. Opdahl H. [Acute respiratory failure concomitant with serious disease or injury]. Tidsskr Nor Laegeforen 2010;130(2):154-7. DOI: 10.4045/tidsskr.08.0072
4. Mac Sweeney R, McAuley DF, Matthay MA. Acute lung failure. Semin Respir Crit Care Med 2011;32(5):607-25. DOI: 10.1055/s-0031-1287870
5. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14. utg. Philadelphia: Elyse O'Grady; 2020.

6. Lumb AB, Thomas CR. Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021.
7. Robertson HT. Dead space: the physiology of wasted ventilation. *Eur Respir J* 2015;45(6):1704-16. DOI: 10.1183/09031936.00137614
8. West JB. Diffusion and impaired gas exchange. *Br J Dis Chest* 1965;59(4):185-93. DOI: 10.1016/s0007-0971(65)80048-1
9. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 2003;47:3s-14s. DOI: 10.1183/09031936.03.00038503
10. Naeije R, Brimiouille S. Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. *Crit Care* 2001;5(2):67-71. DOI: 10.1186/cc989
11. West JB. BLOOD-FLOW, VENTILATION, AND GAS EXCHANGE IN THE LUNG. *Lancet* 1963;2(7316):1055-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(63)90024-2
12. Birkeland KI, Gullestad L, Aabakken L. Pneumoni og lungetuberkulose. I: Henriksen AH, Harstad I, red. *Indremedisin II*. 1. utg. Bergen: Fagbokforlaget; 2017. s. 327-38.
13. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2022;387(18):1688-98. DOI: 10.1056/NEJMra2204556
14. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0
15. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022;400(10358):1145-56. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01485-4
16. 4.2 Systematisk oversikt [Nettdokument]. Oslo: Helsebibloteket.no [oppdatert 01.09.2022; lest 22.05.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebibloteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no/4.kritisk-vurdering/4.2-systematisk-oversikt>
17. Ulike typer kunnskapsoppsummeringer [Nettdokument]. Oslo: Ub.uio.no [oppdatert 02.09.2022; lest 22.05.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.ub.uio.no/skrive-publisere/for-forskere/systematiske-kunnskapsoppsummeringer/typer.html>
18. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 137. Med tillatelse fra forlag.
19. Hall JE, Hall ME. I: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14. utg. Philadelphia: Elyse O'Grady; 2020. s. 514. Med tillatelse fra forlag.
20. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9 utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 318. Med tillatelse fra forlag.
21. Hall JE, Hall ME. I: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14. utg. Philadelphia: Elyse O'Grady; 2020. s. 516. Med tillatelse fra forlag.
22. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 115. Med tillatelse fra forlag.
23. Hall JE, Hall ME. I: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14. utg. Philadelphia: Elyse O'Grady; 2020. s. 524. Med tillatelse fra forlag. .
24. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 101. Med tillatelse fra forlag.
25. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 103. Med tillatelse fra forlag.
26. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 140. Med tillatelse fra forlag.

27. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 96. Med tillatelse fra forlag.
28. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 104. Med tillatelse fra forlag.
29. Lumb AB, Thomas CR. I: Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology. 9. utg. Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2021. s. 105. Med tillatelse fra forlag.

