

- Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral [DELTA]9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:420-8.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-4.
- Tashkin DP, Reiss S, Shapiro BJ et al. Bronchial effects of aerosolized [DELTA]9-tetrahydrocannabinol in healthy and subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:57-65.
- Palmer SL, Khanolkar AD, Makriyannis A. Natural and synthetic endocannabinoids and their structure-activity relationships. *Curr Pharm Design* 2000;6:1381-97.
- Bloom JW, Kallenborn WT, Paoletti P et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J* 1987;295:1516-8.
- Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual, heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:209-16.
- Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:132-7.
- Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill D et al. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age: a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:141-8.
- Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE et al. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction* 2000;95:1669-77.
- Taylor RD, Fergusson DM, Milne BJ et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002;97:1055-61.
- Gong Jr, H Fligiel S, Tashkin DP et al. Tracheobronchial changes in habitual, heavy smokers of marijuana with and without tobacco. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:142-9.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH et al. Visual and pathologic evidence of injury to the airway of young marijuana smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:928-37.
- Roth MD, Whittaker K, Salehi K et al. Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers. *J Neuroimmunol* 2004;147:82-6.
- Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM et al. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest* 1988;94:432-3.
- Sutton S, Lum BL, Torti FM. Possible risk of invasive pulmonary aspergillosis with marijuana use during chemotherapy for small cell lung cancer. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:289-91.
- Munckhof WJ, Konstantinos A, Wamsley M et al. A cluster of tuberculosis associated with use of a marijuana water pipe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:860-5.
- Lee ML, Novotny M, Bartle KD. Gas chromatography/mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectrometric studies of carcinogenic polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco and marijuana smoke condensates. *Anal Chem* 1976;48:405-16.
- Wehner FC, van Rensburg SJ, Thiel PG. Mutagenicity of marijuana and Transkei tobacco smoke condensates in the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res* 1980;77:135-42.
- Cottrell JS, Sohn SS, Vogel WH. Toxic effects of marijuana taster on mouse skin. *Arch Environ Health* 1973;26:277-8.
- Tashkin DP, Gliederer F, Rose J et al. Effects of varying marijuana smoking profile on deposition of tar and absorption of CO and delta-9-THC. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:651-6.
- Taylor FM. Marijuana as a potential respiratory tract carcinogen: a retrospective analysis of a community hospital population. *South Med J* 1988;81:1213-6.
- Donald PJ. Advanced malignancy in the young marijuana smoker. *Adv Exp Med Biol* 1991;288:33-56.
- Fung M, Gallagher C, Machtay M. Lung and aero-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori* 1999;85:140-2.
- Sidney S, Beck JE, Tekawa IS et al. Marijuana use and mortality. *Am J Pub Health* 1997;87:585-90.
- Zhang Z-F, Morgenstern H, Spitz MR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Can Epidemiol Biomarker Prev* 1999;8:1071-9.
- Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C et al. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer research* 2004;64:4049-54.
- Feldman AL, Sullivan JT, Passero MA et al. Pneumothorax in polysubstance abusing marijuana and tobacco smokers: 3 cases. *J Subst Abuse* 1993;5:183-6.
- Mattox KL. Pneumomediastinum in heroin and marijuana users. *JACEP* 1976;5:26-8.
- Johnson MK, Smith RP, Morrison D et al. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000;55:340-2.

Kredsløbsmonitorering af kritisk syge patienter med »pulse contour cardiac output«-systemet

Reservelæge Arash Afshari, afdelingslæge Anders Perner & klinikchef Jan Bonde

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Anæstesiologisk Klinik 4013 og Intensiv Terapi Klinik 4131

Kritisk syge patienter har ofte kredsløbsinsufficiens, som kan være forårsaget af hypovolæmi, perifer kardilatation, hjerteinsufficiens eller kombinationer heraf. Disse forandringer er hyppigt følgetilstande til systemisk infektion – sepsis eller septisk shock. Kredsløbsbehandlingen af disse patienter omfatter indgift af væske, vasokonstriktorer og inotropika. For at optimere denne behandling anvendes der ud over klinisk observation og måling af puls og blodtryk, en række invasive

monitoreringsmetoder, der kan vejlede klinikerne i vurderingen af intravaskulær volumenstatus, perifer kartering og hjertets kontraktile egenskaber.

Anvendelsen af specifikke monitoreringsmodaliteter har endnu ikke vist sig at kunne reducere hverken morbiditeten eller mortaliteten blandt kritisk syge patienter. Den ideelle metode bør kunne bestemme hjertets minutvolumen, kontraktilitet og *preload* samt kroppens forbrug af ilt ved måling af O₂-saturationen i centralt venøst blod.

Ved valg af monitoreringsstrategi indgår der derfor en række faktorer: præcision, nøjagtighed og reproducerbarhed, risici, metodens praktiske anvendelighed herunder behovet for uddannelse og anskaffelsespris og løbende driftsomkostninger.

I det efterfølgende beskrives et relativt nyt monitorerings-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

system, pulse contour cardiac output (PiCCO, Pulsion Medical Systems, München, Tyskland), som synes at kunne honorere ovennævnte krav.

Metode

PiCCO-systemet består af en computer, et centralt venekateter (CVK), hvorpå der er tilkoblet en termoføler, og et arteriekateter med en termoføler på spidsen (**Figur 1**). Sidstnævnte indføres i enten a. femoralis eller a. axillaris, således at spidsen er tæt på aorta. Trykkurven fra hvert hjerteslag bliver konverteret fra analog til digital form, og sammen med data opnået ved transpulmonal arteriel termodilution beregnes en række hæmodynamiske parametre.

Hjertets minutvolumen

Hjertets minutvolumen kan bestemmes ved transpulmonal arteriel termodilution og pulskonturanalyse.

Transpulmonal termodilution udføres ved injektion af et kendt volumen koldt vand via et CVK, og flow beregnes fra den arterielle termodilutionskurve vha. en modificeret Stewart-Hamilton-algoritme. Denne metode bestemmer hjertets minutvolumen med samme præcision som den, der opnås ved katerisation af a. pulmonalis, der er den kliniske standardmetode [1]. Ved sidstnævnte metode anvendes Stewart-Hamiltons formel direkte, da hele temperaturfaldet foregår i karbanen, og intet går tabt til omkringliggende væv. Ved den transpulmonale metode, som anvendes i PiCCO-systemet, korrigeres flowestimatet for den del af temperaturfaldet, som foregår ekstravaskulært i lungerne.

Pulskonturanalyse udføres ved digitalanalyse af den arterielle pulskurve, hvorved venstre ventrikels slagvolumen estimeres slag for slag. Konturanalysen i PiCCO (**Figur 2**) er en videreudvikling af den algoritme, der er beskrevet af *Wesseling et al.*, og systemet kalibreres ved intermitterende termodilution, hvilket er en forbedring i forhold til de tidligere analysemetoder.

Hjertets kontraktilitet

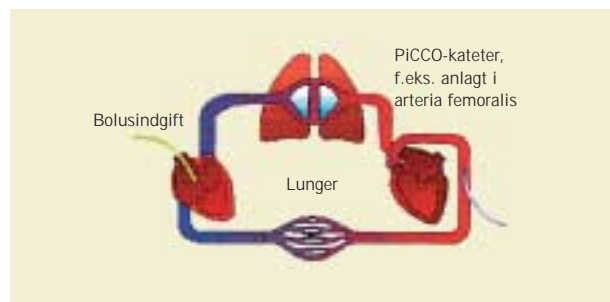
Kontraktiliteten estimeres i PiCCO-systemet ved *cardiac function index* (CFI) (**Tabel 1**). Teoretisk er dette en *preload*-uafhængig markør for hjertets kontraktilitet, og det er vist, at CFI korrelerer med venstre ventrikels uddrivningsfraktion estimeret ved ekkokardiografi [2]. I klinisk sammenhæng er værdien af CFI endnu ikke dokumenteret.

Intravaskulær volumenstatus

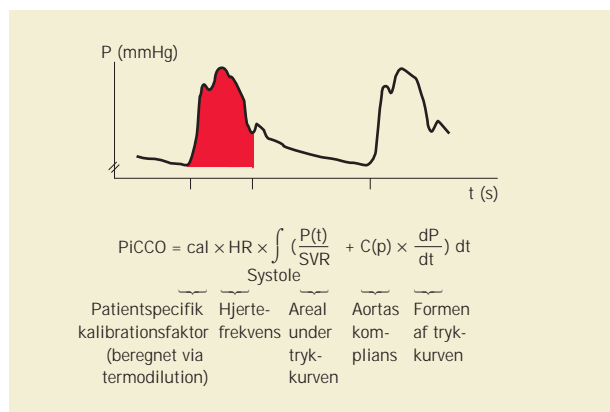
Ved hjælp af PiCCO-systemet kan der foretages en beregning af parametre til dynamisk og statisk volumenmonitorering.

Dynamisk volumenmonitorering

Til identificering af patienter med hypovolæmi [3] anvender PiCCO-systemet *systolic pressure variation* (SPV) og *pulse pressure variation* (PPV) (**Tabel 1**), som dog kun beregnes i



Figur 1. Katerisation ved anvendelse af *pulse contour cardiac output* (PiCCO)-systemet. Illustration gengives med tilladelse fra Pulsion Medical Systems, München, Tyskland.



Figur 2. Pulskonturanalysen i *pulse contour cardiac output* (PiCCO)-systemet. Illustration gengives med tilladelse fra Pulsion Medical Systems, München, Tyskland.

PiCCO-Plus-versionen. Baggrunden for dette er, at overtryksventilation påvirker hjertets slagvolumen, og at denne påvirkning er korreleret til hypovolæmi [3]. Under inspiration komprimeres højre ventrikel med efterfølgende fald i højre og umiddelbart derefter venstre ventrikels slagvolumen. Ekspiration vil normalisere slagvolumen, hvorfor de arterielle tryk vil variere.

Ved PiCCO-systemet kan man ydermere vha. pulskonturanalyse estimere slagvolumenvariationen (SVV) direkte og kontinuerligt. SVV er en valideret markør for hypovolæmi [4]. Den positive prædiktive værdi af forøget SPV, PPV eller SVV er imidlertid endnu kun beskrevet hos patienter, der har været respiratorbehandlet og dybt sederet [3-5].

Statisk volumenmonitorering

Statisk volumenmonitorering kan anvendes som et udtryk for *preload*, som per definition er venstre ventrikels slutdiastoliske volumen. I PiCCO-systemet anvendes *global end diastolic volume* (GEDV) og intratorakalt blodvolumen (ITBV) som markør for preload. Disse beregnes vha. det termiske fordelingsrum i thorax, som igen er estimeret fra den arterielle termodilutionskurve (**Tabel 1**). Disse parametre ændres parallelt med hjertets minutvolumen under væskeindgift, men ikke

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over PiCCO-systemets vigtigste variabler.

Variabler	Beregning	Klinisk applikation	Validering
Indekseret hjerte-minut-volumen (CI)	Modificeret Stewart-Hamilton-algoritme	Direkte vurdering af hjertets funktion	Sufficient valideret mod den teoretiske og kliniske standardmetode
Hjertefunktionsindeks (CFI)	CI/GEDV	Potentiel markør for hjertets kontraktilitet	Validering mangler [2]
Globalt slutdiastolisk volumen (GEDV)	ITTV – PTV Beregnes via termodilution	Potentiel markør for <i>preload</i>	Delvist klinisk valideret [5]
Intratorakalt blodvolumen (ITBV)	$1,25 \times \text{GEDV}$	Markør for <i>preload</i>	Klinisk validering mangler [5]
Ekstravaskulært lungevand (EVLW)	ITTV-ITBV Beregnes via termodilution	Potentiel markør for væskeudsivning/ødem i lungerne	Ikke klinisk valideret [8]
Systolisk trykvariation (SPV)	$SP_{\text{maks}} - SP_{\text{min}}$	Markør for hypovolæmi med høje positive og negative prædiktive værdier	Kun valideret ved kontrolleret ventilation og sedation [3]
Pulstrykvariation (PPV)	$(PP_{\text{maks}} - PP_{\text{min}}) / ((PP_{\text{maks}} + PP_{\text{min}}) / 2)$	Markør for hypovolæmi med høje positive og negative prædiktive værdier	Kun valideret ved kontrolleret ventilation og sedation [3]
Slagvolumenvariation (SVV)	$(SV_{\text{maks}} - SV_{\text{min}}) / SV_{\text{mean}}$	Markør for hypovolæmi med høje positive og negative prædiktive værdier	Kun valideret ved kontrolleret ventilation og sedation [4]

ITTV: intratorakalt termalt volumen, PTV: pulmonært termalt volumen.

under behandling med dobutamin [6]. De dynamiske målemetoder (SVV, SPV og PPV) synes at være de statiske (GEDV, ITBV og fyldningstryk) overlegne, når patienter med hypovolæmi skal findes [7]. Den kliniske værdi og indikation for anvendelse af GEDV og ITBV skal derfor efterprøves i yderligere studier.

Extravascular lung water (EVLW) er formentlig en markør for væskeudsivning/ødem i lungerne (Tabel 1), men om denne parameter har et klinisk værdi, er endnu uvist [8].

PiCCO-systemets fordele

Med PiCCO-systemet måles hjertets minutvolumen med stor præcision og reproducerbarhed [6], og man kan kontinuerligt måle væsentlige hæmodynamiske parametre. PiCCO-monitorering kan hurtig opnås, da kredsløbspåvirkede patienter oftest har CVK, og kanylering af en stor arterie som oftest hurtigt kan foretages. Som anført nedenfor er komplikationsraten lav. Systemet kan også anvendes til kritisk syge børn [1], hvor mulighederne for hæmodynamisk monitorering hidtil har været begrænsede. Optimal anvendelse af PiCCO-systemet og a. pulmonalis-kateter vil kræve tilsvarende uddannelse af personalet, men behovet er væsentlig mindre end ved de øvrige nedenstående metoder.

PiCCO-systemets begrænsninger

Hos patienter med svær arteriel stenose kan flowet i det kanylerede kar være så lavt, at en brugbar termodilutionskurve

Pulse contour cardiac output (PiCCO)-systemet måler hjertets minutvolumen med stor nøjagtighed og kan erstatte arteria pulmonalis-kateteret hos de fleste kritisk syge patienter

ikke kan opnås. Termodilutionskurven vil også påvirkes af en samtidig hurtig væskeindgift, systemisk shunt, udtalt klapinsufficiens, ekstrakorporal cirkulation eller blodtab fra de centrale vener eller arterier. Selv om metoden er mindre invasiv end anlæggelse af a. pulmonalis-kateter, omfatter den kanylering af en endearterie og en central vene. Komplikationsraten er angivet til at være under 1% og inkluderer større arteriel blødning, trombose og infektion.

Diskussion

Tidlig kredsløbsintervention i form af volumenterapi vejledt af ilt saturationen i centralt venøst blod reducerer morbiditeten og mortaliteten blandt patienter med svær sepsis og septisk shock [9]. Titring af videre behandling med væske, intropika og vasopressorer foregår i øjeblikket pragmatisk, og det er i denne fase, at avanceret kredsløbsmonitorering har en potentiel rolle. Der foreligger ikke international konsensus om valg af monitoreringsudstyr, og ud over PiCCO-systemet anvendes der flere metoder, som hver især besidder fordele og ulemper.

A. pulmonalis-kateteret har siden 1970'erne været den kliniske standard til bestemmelse af hjertets minutvolumen og estimering af *preload* ved måling af hjertets fyldningstryk. I et stort case-kontrol-studie [10] og i et endnu upubliceret randomiseret studie af patienter indlagt på intensiv afdeling kunne anvendelse af a. pulmonalis-kateter imidlertid ikke bedre overlevelsen. En medvirkende årsag til den manglende effekt kan være, at der ikke blev anvendt behandlingsprotokoller. En anden begrænsning ved anvendelsen af kateteret er, at man ved måling af fyldningstrykkene ikke kan identificere patienter med hypovolæmi [7]. Hvis kontinuerlig monitorering af trykket i a. pulmonalis er ønskelig, f.eks. hos patienter med klinisk hæmodynamisk betydende højresidigt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

hjertesvigt eller pulmonal hypertension, er der ingen alternativer til a. pulmonalis-kateteret. Komplikationerne omfatter arytmier, perforation af a. pulmonalis og infektion. Der er ikke foretaget sammenlignende undersøgelser af komplikationsfrekvensen ved anvendelse af PiCCO- og a. pulmonalis-kateteret.

Prisen på PiCCO-kateteret er ca. 1.000 kr., mens et a. pulmonalis-kateter koster ca. 800 kr. og 1.500 kr. i den udgave, hvor minutvolumen måles kontinuerligt. Selvstændige monitoringsenheder koster ca. 75.000 kr. til PiCCO og 50.000 kr. til a. pulmonalis-kateteret.

Ekkokardiografi er primært en diagnostisk metode, som er velegnet til akut bedømmelse af hjertets pumpefunktion og identifikation af klappatologi, perikardieekssudat og svigt af højre ventrikel. De dynamiske parametre, SPV, PPV og SVV, er dog ekkokardiografi overlegen til identifikation af hypovolæmi [7]. Teknikken er operatørfhængig og kræver uddannelse, samt at rutinen fastholdes.

Øsofagus-Doppler muliggør hurtig måling af flowhastigheden i aorta descendens, som korrelerer med hjertets minutvolumen bestemt ved kontinuerlig pulskonturanalyse og termodilution bestemt ved PiCCO. Hvorvidt placering af Doppler-proben og dermed behovet for hyppig repositionering begrænser denne metodes kliniske anvendelighed, er endnu uvist.

Alternative metoder til bestemmelse af hjertets minutvolumen såsom impedans kardiografi, kontinuerlig CO-måling baseret på pulskontouranalyse, lithiumindikator dilution (LIDCO), dobbelt indikatorfortyndingsprincip og partiel CO₂-genindånding har ikke vundet klinisk udbredelse.

Konklusion

Med PiCCO-systemet måles hjertets minutvolumen med høj præcision og nøjagtighed. Metoden kan erstatte brug af a. pulmonalis-kateteret hos de fleste kritisk syge patienter. Hvorvidt anvendelsen af dynamisk eller statisk volumenmonitorering vha. PiCCO vil bedre væskebehandlingen af kritiske syge patienter, bør efterprøves i studier med klinisk relevante effektmål.

Korrespondance: *Arash Afshari*, Anæstesiologisk Klinik 4013, Juliane Marie Centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: arriba_a@yahoo.dk

Antaget: 1. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Pauli C, Fakler U, Genz T et al. Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med* 2002;28:947-52.
2. Combes A, Berneau JB, Luyt CE et al. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30:1377-83.
3. Michard F, Boussat S, Chemla D et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.

4. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C et al. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002;28:392-8.
5. Pinsky MR. Probing the limits of arterial pulse contour analysis to predict preload responsiveness. *Anesth Analg* 2003;96:1245-7.
6. Michard F, Alaya S, Zarka V et al. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900-8.
7. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
8. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000;26:180-7.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
10. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *SUPPORT Investigators. JAMA* 1996;276:889-97.