

Gram negativ sepsis

Aspekter ved kardiopulmonal funksjon

Et eksperimentell sepsis modell

5. årsoppgave i stadium IV
Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Masood Zangani, kull 97

Veileder: Ebrahim Aghajani, gastrokirurgisk avd. UNN
Tromsø 01.08.2002

Innholdsfortegnelse

Resyme	side 1
Introduksjon	side 2
Metode	side 3
Resultat	side 5
Diskusjon	side 6
Konklusjon	side 11
Litteratur	side 13

Resymé:

Vi har sett på lungenes gassutvekslingsevne i en eksperimentell grise modell bestående av sepsis og kontroll gruppe. Sepsis ble induisert gjennom infusjon av levende E.Coli. PaO₂ og SaO₂ ble målt før infusjon av levende E.coli (T0), 3 timer(T1) og 5 timer(T2) etter infusjonen.

Vi registrerte en signifikant og progressivt reduksjon i PaO₂, men uforandret SaO₂.

PaO₂ er den beste parameteren når det gjelder å vurdere lungene som gassutvekslings organ. Reduksjonen av PaO₂ i vår studie viser at lungenes gassutvekslingsevne er redusert under sepsis.

Vi foreslår ut fra våre data at monnitrering av PaO₂ og SaO₂ hos pasienter med sepsis må være en prioritering, slik at man hele tiden opprettholder en optimal SaO₂.

Introduksjon

Sepsis og sepsis sjokk er blant de viktigste komplikasjonene og dødsårsakene innen intensivmedisin, med en betydelig mortalitet som ligger mellom 40 og 75% i store materialer(1). Septisk sjokk er den 13. vanligste dødsårsaken i USA. Insidensen av disse to sykdommene fortsetter å øke: 400,000 tilfeller av sepsis og 200,000 episoder av septisk sjokk forekommer årlig, noe som resulterer i mer enn 100,000 dødsfall(1). De mest omfattende undersøkelser gjort i Europa er fra Italia(2) og Frankrike(3) som bekrefter alvorlighets graden og omfang av sepsis i sykehus. I Italia var insidensen av sepsis per. 1000 innleggelse på 163 stk. i løpet av et år på intensiv avdelingen(2). I Frankrike var tilsvarende tall på 119/1000(3).

Formålet med vårt oppgave er å se på gassutvekslingen i lungene under sepsis. Vi skal prøve å gi en nærmere beskrivelse av PaO₂ og SaO₂ som er parametere som brukes til å estimere oksygenringen. I tillegg skal vi se på de vanligste sirkulasjons parametere som for eksempel blodtrykk, puls, cardiac output, slagvolum osv..

I samråd med veilederen skal redegjørelse for basal fysiologi i forbindelse med kliniske funn være en viktig del av oppgaven.

Fordelen med bruk av gris som forskningsmodell er deres anatomiske og fysiologiske likheter med mennesker med hensyn til kardiovaskulær og respirasjons systemet, mens derimot sauer kan kritiseres for å ha en hypersensitiv luftveisrespons(4,5).

Vårt eksperimentelle sepsis modell, oppfyller flere kriterier i den internasjonale definisjonen av sepsis som tachycardi, febrilia, leukopeni og tilstedeværelse av bakterier i blodet(6).

Metode:

15 griser av norsk rase, hannkjønn og med en vekt på 30-35 kg ble holdt fastende over natta med fri tilgang på vann.

Ketamin 20mg/kg og Atropine 1 mg i.m. ble gitt på dyreavdelingen. En initial dose med Pentobarbital på 10 mg/kg og Fenatyl 0,01 mg/kg ble gitt i.v. før trakeostomi. Kirurgi ble utført under sterile forhold. Anestesi ble vedlikeholdt med kontinuerlig infusjon av Pentobarbital 4mg/kg/h, Fentanyl 0,05 mg/kg/h, og Midazolam 0,3 mg/kg/h. Regelmessig klinisk vurdering av anestesi dybde ble gjort hvert 30.minutt.

Ventilasjon med respirator $FiO_2=0,5$ (Servo 900, Elma-Schonander, Stockholm, Sweden). Frekvens og tidevolum ble justert til å opprettholde $PaCO_2$ på 4-5kPa. Etter dette justeringen ble respirator innstillinger ikke forandret under forsøket.

Sentral venøs kateter i vena jugularis intern sin. for infusjon av anestesi og væske.

MAP ble kontinuerlig målt via kateter(Connecta, Beckton Dickinson, Helsingborg, Sweden) i aorta descendens innført via vena femoralis sin.

CVP ble målt kontinuerlig i høyre vena jugularis interna.

CO ble målt via probe plasert rundt pulmonal arterien. MPAP ble målt kontinuerlig via kateter i truncus pulmonalis.

Konductans kateter for måling av trykk og volum i venstre ventrikkel innføres via venstre arteria carotis communis inn i venstre ventrikkel, slik at kateteres pigtail blir liggende i apex.

Hemodynamiske variabler ble kontinuerlig lagret og digitalisert (Lab View 3.1.1, National Instruments)

Etter kirurgi fikk grisene 2500IE heparin intravenøs.

Etter stabilisering periode på 50 min. ble dyrene randomisert til en kontroll (n=7) og en sepsis gruppe (n=8). Utgangsverdier ble samlet ved T0.

En dose på $6 \pm 1 \times 10$ colony forming units/kg kropps vekt av levende E. Coli ble gitt intravenøst i en periode på 2 timer til sepsis griser, like mengde NaCl gitt intravenøs over en periode på 2 timer til kontroll griser.

Det ble foretatt målinger i basline (T0), 3 timer (T1) og 5 timer (T2) etter infusjons start med E.coli eller NaCl .

SaO₂ og PaO₂ ble målt ved bruke en standard blod gass analysator(Ciron Diagnostics, Ciba, Medfield, Ma).

RANOVA ble brukt for å beregne statistikken. P<0.05 er signifikant .

Resultat:

Se tabell 1 for fysiologiske målinger.

Etter ca. 30 minutter av bakterie infusjon faller MAP og CO betydelig mens MPAP og HR fordobler seg, da får vi en periode på 45 min med lav systemisk vaskulær motstand (SVR) noe som er karakteristisk for sepsis. (Fig.1)

HR øker signifikant med ca. 70% fra T0 til T1 i sepsis gruppen(Fig.2). Samtidig som SV reduseres signifikant i samme periode med 47% i sepsis gruppen .

CO blir ikke signifikant forandret.

MPAP øker signifikant med 71% i sepsis gruppen i forhold til kontroll gruppen hvor økningen var på bare 24 % (Fig.2).

PaO2 blir redusert signifikant i sepsis gruppen med hele 45% fra T0 til T2(Fig.2). PaO2 faller fra T0 til T1 med 28% og faller ytterligere med 23 % fra T1 til T2. SaO2 blir ikke forandret signifikant. PaO2 i kontroll gruppen forblir uforandret gjennom hele forsøket. Tilsvarende resultater er blitt rapportert av andre(4,13,14).

Diskusjon:

Sirkulasjons forandringer under sepsis

Hjertes minuttvolum representerer normalt den totale blodstrømmen til organismen, og kan ses som en "forsyningsenhet" for mikrosirkulasjonen, Minuttvolumet (CO) er et produkt av hjertefrekvens (HR) og slagvolum (SV), hvis septum i hjerte er intakt må høyre og venstre hjertehalvdels minuttvolum være like stort. $CO = HR \cdot SV$

På bakgrunn av det som vi nevnte ovenfor kan vi forklare den markante økningen av HR slik: baroreseptorene reagerer på endringer i det arterielle blodtrykket. Disse finnes i aortabuen og i sinus carotis. Nerveimpulsene fra baroreseptorene i sinus carotis går via Hering's nerven til n.glossofaryngeus og så til traktus solitarius. Nerveimpulsene fra baroreseptorene i aortabuen går via n. Vagus som ender i samme området. Sekundære signaler går herfra til vasokonstriktor senter og parasympatiske cardioinhibitoriske senter.

Halv time etter bakterie infusjon faller MAP og CO (Fig.1) dette fører til redusert fyringsfrekvens fra baroreseptorene. Dermed stimuleres vasomotorisk senter samtidig som cardioinhibitoriske senter hemmes. Dette fører til vasokonstriksjon av vener og arterioler i periferer sirkulasjon, økt HR samt økt kontraktilitet. I tillegg øker også utskillelse av catecolammier fra binyre margin under sympatikus aktivering.(9)

Hva kan være så årsaken til at SV faller så mye som den gjør i sepsis gruppen ?

Slagvolumet avhenger av preload, kontraktilitet og afterload.(9)

Siden det er ingen forskjell i hjertes diastoliske fyllingsvolum (preload) mellom gruppene kan preload ikke være den faktoren som har påvirket mest. Oftest er elastiteten og motstanden i karsengen (målt som arterietrykk (MAP)

for venstre og som pulmonararterie trykk (MPAP) for høyre ventrikel) den viktigste faktor for hjertes afterload. Vi ser at MAP har ikke forandret seg signifikant. Den har til og med blitt redusert i begge gruppene. MPAP har økt i sepsis gruppen noe som kan gi redusert slagvolum, på venstre side via septum deviasjon mot venstre.

Vi vet at hjerte med økt kontraksjonsevne kan pumpe et gitt slagvolum mot høyre karmotstand enn et hjerte med nedsatt kontraksjonsevne. Altså endret kontraksjonsevne i hjertemuskulaturen forandrer hjertes evne til å generere systolisk trykk ved konstant endediastolisk volum. Redusert kontraksjonsevne er blitt antydnet av andre forskere (1) og kan være en årsak til redusert slagvolum. Dermed kan vi si at både høyt MPAP og redusert kontraktilitet kan være årsakene til den reduserte SV hos sepsis gruppen.

Lungesirkulasjonen er et klaffeløst lavtrykkssystem hvor karene er elastiske og lett dilateres av øket trykk. MPAP bestemmes av hjertesminuttvolum (CO) og lungekarsengens totale motstand (PVR) altså $MPAP = CO \cdot PVR$.(9)

Vi har en økning i MPAP samtidig som CO er ikke forandret, dermed har vi en økt PVR, når vi samtidig vet at økning i PVR ikke skyldes økt endediastolisk trykk i venstre atrie, kan vi med sikkerhet si at økt PVR skyldes konstriksjon av pulmonalekarene.

Hvordan kan vi forklare den økningen i PVR og dermed MPAP?

I et studiet gjennomført av Lambermont et.al i 1999 konkluderes med at sepsis fører til en økning av MPAP som en resultat av konstriksjon av proximale pulmonale kar i den tidlig fasen av sepsis og i sen fasen resultat av nedsatt compliance i distale kar(10).

Inflammatoriske mediatorer er også blitt gjenstand for mye forskning i den forbindelse kan vi nevne $\text{TNF}\alpha$ (11) og arakidonsyre metabolitter som prostaglandin F₂ (PGF₂) og thromboxane A₂ (TXA₂) som er biologisk veldig aktive . Siden TXA₂ og PGF₂ er potente vasokonstriktorer og bronkokonstriktorer er det sannsynlig at disse bidrar til økning av PVR og MPAP. Det at mengde utskilt TXB₂ og PGF₂ faller sammen med økningen for MPAP taler sterk for at disse to påvirker MPAP(12).

Lungenes gassutveksling under sepsis

Mengde oksygen løst i plasma (PaO_2) blir bestemt av alveolær PO_2 og lungenes anatomi og har ingenting med hemoglobin å gjøre. Med en unntak: hvor det er både anemi og betydelig høyre til venstre shunt av blod i lungene. I det tilfellet vil tilstrekkelig mengde venøs blod med lav oksygen innhold blande seg med arteriell blod slik at PaO_2 reduseres. Under normal shunting, vil anemi og hemoglobin(Hb.) variabler ikke kunne påvirke PaO_2 .

Oksygen molekyler som passerer gjennom den tynne alveole-kapillær membranen kommer inn i blodet som oppløste frie molekyler. De fleste av disse molekyler entrer hurtig inn i røde blodceller og binder seg til hemoglobin. Hver Hb-molekyl har fire Fe heme seter for binding av O_2 . Hvis det ikke er noe forstyrrelse som for eks. carbon monoxide, vil O_2 molekyler binde seg til disse setene med stor affinitet.

Den totale prosenten av setene som har bundet O_2 under gitte forhold, er metningen av blod med oksygen. Dette blir kalt SaO_2 når det er snakk om arterielt sirkulasjon. En SaO_2 på 97% betyr ganske enkelt at av hver 100 Hb. binding seter er 97 okkupert av O_2 og de tre andre er enten bundet med noe annet eller ledig.

Det er en dynamisk ekvilibrium mellom frie og hemoglobin-bundne oksygen molekyler. Imidlertid jo mer frie molekyler (høyre PaO_2) desto flere vil binde til

tilgjengelig hemoglobin; dermed vil SaO₂ alltid til en stor grad være avhengig av konsentrasjonen av frie oksygen molekyler i plasma.

De mest vanlige fysiologiske forstyrrelsen av lungene som resulterer i nedsatt PaO₂, er ventilasjons-perfusjons mismatch, hypoventilasjon, diffusjonsblokk og anatomisk høyre til venstre shunting.(9)

Konklusjonen blir det at PaO₂ blir bestemt av alveolær PO₂ og forholdene ved alveole-kapillære grenseovergangen. Tilgjengelig PaO₂ i sin tur bestemmer SaO₂ sammen med de andre faktorene som bestemmer posisjonen til O₂-dissosiasjonskurven (fig.3).

Ved lav O₂-trykk er det relativt lite økning i SaO₂ for en gitt forandring av PaO₂. Over en PaO₂ verdi på 20 mmHg vil hastigheten av SaO₂ forandring øke markant som så reduseres ved PaO₂ på 60 mmHg. Ved "normal" dissosiasjonskurve vil en relativt markert nedsettelse av PaO₂ i forhold til normal verdien, f.eks fra 13,3 kPa til 8 kPa, gi et fall i SaO₂ på bare 6,5% (fra 97,5% til 91%). Moderat nedsatt lungefunksjon får derfor meget små konsekvenser for organismens oksygentransportsevne. Når man kommer ned på den bratte delen av oksyhemoglobinet's dissosiasjonskurve får PaO₂ fall langt større konsekvenser for metningen. Faller PaO₂ fra 8 kPa til 5 kPa, minsker SaO₂ med ca. 20% altså fra 91% til 71% (Fig 3).

Andre faktorer som påvirker SaO₂ for en gitt PaO₂ er forhold som forandrer dissosiasjons kurven til venstre eller høyre som temperatur, pH, PaCO₂ og 2,3-DPG i blodet.

I sepsis gruppen hadde vi en økning av temperatur. Dette fører til en høyre forskyvning av kurven som betyr O₂ lettere avgis fra Hb., slik at vevets O₂-forsyning bedres.

Det at SaO₂ ikke forandrer seg mellom grupper og i sepsis gruppen faller fra en utgangsverdi på 99,5% til ca. 95% tyder på at tiltross for signifikant fall i Pao₂ så har likevel hele tiden vært nok oksygen i blodet og at organene har fått

tilstrekkelig oksygentilbud. Det er viktig å understreke at i vårt forsøk hadde vi ventilasjon med respirator med FiO_2 som var satt på 0,5. Selv om PaO_2 faller med nesten 45% så påvirker ikke den oksygen tilbudet i kroppen nettopp fordi vi hadde høy PaO_2 verdi i utgangspunktet. Hadde våre forsøk vart noen timer til så hadde den lave PaO_2 tilslutt påvirket SaO_2 .

Altså tilføring av ekstra oksygen slik at FiO_2 øker hos sepsis -pasienter må være en del av sepsis behandling. Man må tilstrebe og holde PaO_2 på 8-13kPa, eller SaO_2 på 92-97%.

Mens gjennomsnittelig oksygenekstraksjon for hele organismen er ca. 25%, varierer ekstraksjonen betydelig mellom de forskjellige organsystemene. Jo høyre ekstraksjon et organ har i normalsituasjonen, jo mindre evne har organet til å øke denne som en første linje kompensasjonsmekanisme ved nedsatt oksygenforsyning. Da myokard vanligvis ekstraherer 60-70% av oksygenet i det perfunderende blod, kan vesentlig nedsatt metning lett føre til generell hypoksi i myokard som i sin tur fører til nedsatt arbeidsevne. Med dette ønsker vi å understreke nødvendigheten av å optimalisere oksygentransport hos pasienter med sepsis slik at vi er sikker på at organsvikt som følge av sepsis ikke skyldes mangel på oksygen. I vårt forsøk ser vi at vi har en SaO_2 som på sitt laveste er på ca. 95% noe som sikrer alle organer tilstrekkelig O_2 - transport.

Hva er årsaken til reduksjon av lungene gassutvekslings evne under sepsis?

I litteraturen fine vi forskjellige forklaringer på dette; økt hydrostatisk trykk som følge av økt MPAP som dermed fører til utsiving av væske til interstitielle rommet (3). En økning i kapillærenes permeabilitet som fører til kapillærlekkasje (15). Tap av hypoksisk vasokonstriksjon og dermed perfusjon av områder som ikke er ventilert (16).

Våre resultater viser en økningen av MPAP med hele 70 % noe som kan føre til en betydelig økning i hydrostatiske trykk og dermed økt væske i interstitiel rommet noe som fører til nedsatt diffusjon av oksygen og dermed reduksjon i

PaO₂. På den annen side kan den økningen i MPAP skyldes bronkokonstriksjon og vasokonstriksjon og dermed ventilasjons perfusjons mismatch, noe som også kan føre til redusert PaO₂.

Konklusjon:

I vårt eksperimentelle sepsis modell lungenes gassutvekslings evne er blitt redusert basert på reduksjon i PaO₂ som er den beste parameteren når det gjelder å vurderer lungenes funksjon som gassutvekslings organ.

Samtidig vil vi understreke at til tross for reduksjon i PaO₂ ble SaO₂ ikke påvirket og dermed hadde organene hele tiden tilgang til nok oksygen.

Vi har også registrert at ved sepsis forekommer en markant økning av MPAP noe som kan være den direkte årsaken til fall i PaO₂ og SV.

Tabell 1.

	Gruppe	Basis	T1	T2	P-verdi
HR (slag/min)	Kontroll	82 ± 5	83 ± 3	90 ± 4	0.0001
	Sepsis	94 ± 5	131 ± 11	160 ± 15	
MAP (mmHg)	Kontroll	98±6	86±5	85±5	0,24
	Sepsis	107±6	100±7	87±7	
MPAP (mmHg)	Kontroll	14±0,4	15,7±0,8	17,4±1,1	0,000
	Sepsis	14,9±0,8	28,0±1,9	25,5±2,5	
CO (L/min)	Kontroll	2,6±01	2,1±0,1	2,0±0,2	0,80
	Sepsis	3,2±0,3	2,4±0,3	2,9±0,3	
SV(ml)	Kontroll	31,6±1,7	25,3±1,8	22,8±1,8	0,000
	Sepsis	34,7±2,5	18,4±1,5	18,5±1,8	
PaO2 (Kpa)	Kontroll	37,5±4,1	36,2±4,6	36,5±5,6	0,002
	Sepsis	30,8±2,98	22,2±4,6	17,0±3,3	
SaO2 (%)	Kontroll	99,6±6,1	99,5±6,5	99,3±0,1	0,056
	Sepsis	99,5±0,1	98,7±0,8	95±2,4	
EDV (ml)	Kontroll	64±5,0	53±3,6	44±2,4	0,21
	Sepsis	71±8,3	43±4,4	41±4,7	
EDP (mmHg)	Kontroll	11±1,0	7,1±1,4	6,3±1,8	0,27
	Sepsis	9,7±0,8	8,3±0,8	7,9±1,7	
WBC (x 10 ⁹ /L)	Kontroll	18,8±1,8	15,9±2,1	16,9±1.1	0.04
	Sepsis	18,9±2,0	11,6±2,1	13,4±1,9	
TEMP (°C)	Kontroll	38,2±0,6	37,5±0,6	37,3±0,5	0.0001
	Sepsis	38,7±0,5	39,9±0,7	40,0±0,7	

Tabell.1 Verdiene er means±SEM. Signifikansnivå, P< 0,05. HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; CO, cardiac output; SV, stroke volum; EDP, end diastolisk volum; EDP, ende diastolisk trykk, TEMP, temperatur; WBC, white blood cell; PaO2, oksygen trykk i arteriell blod; SaO2, hemoglobinets oksygenmetning.

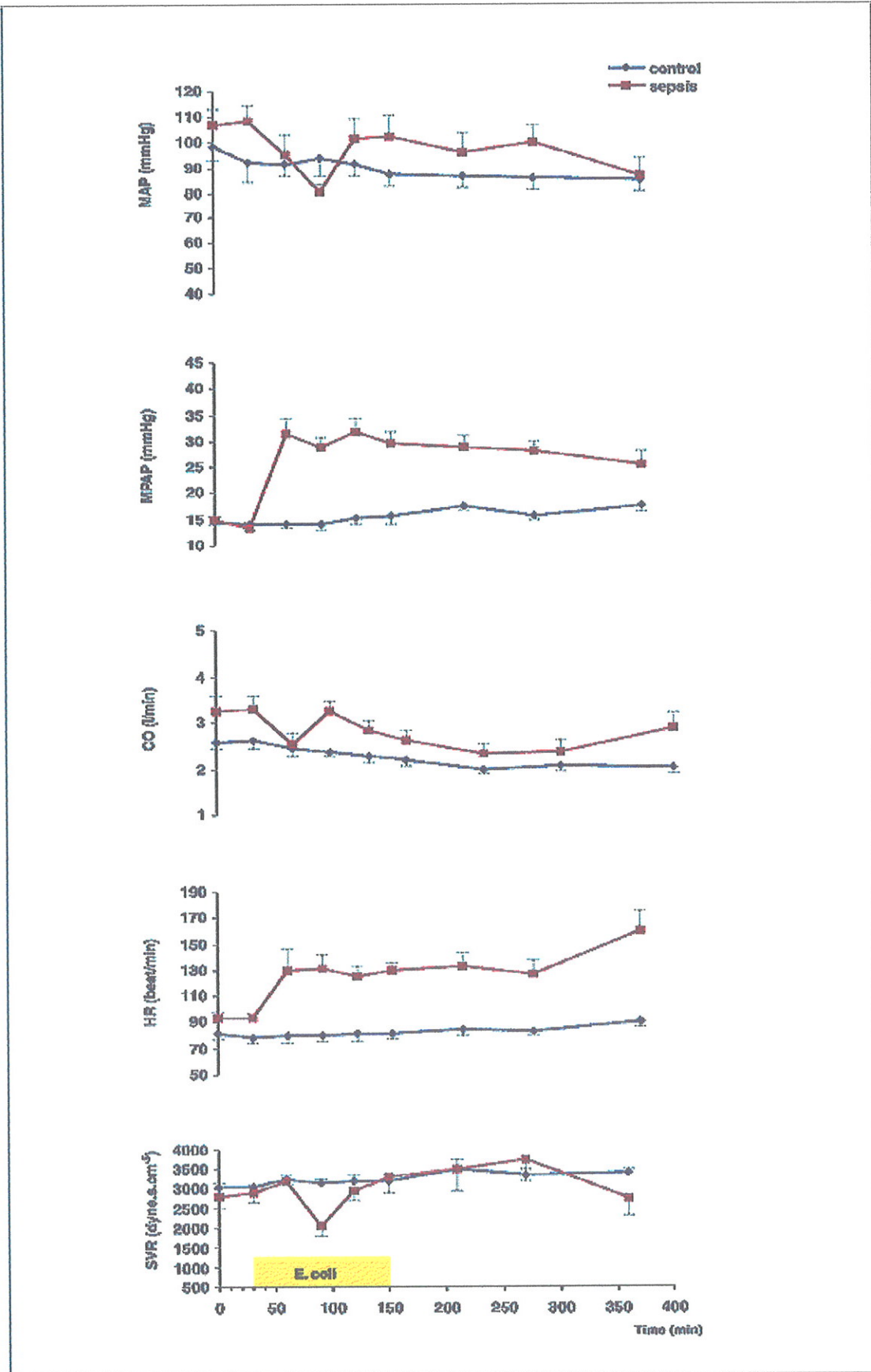
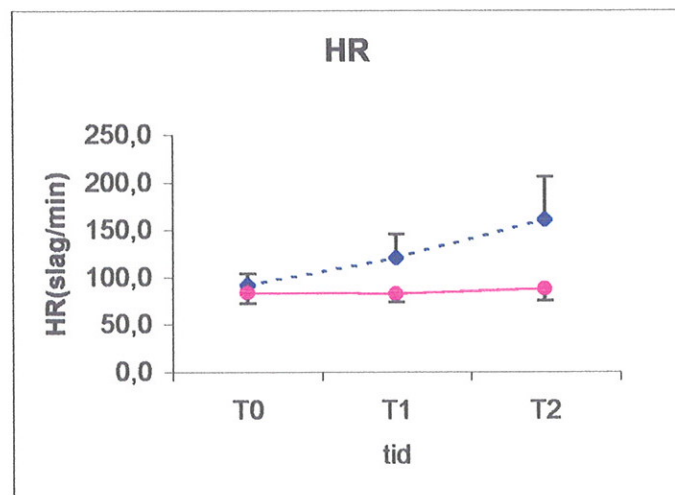
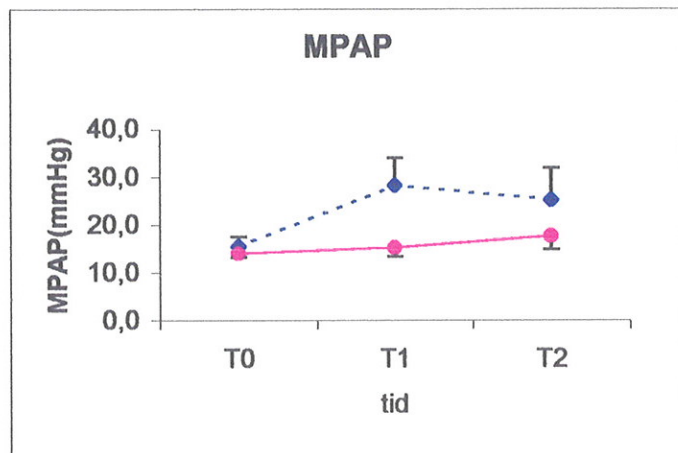
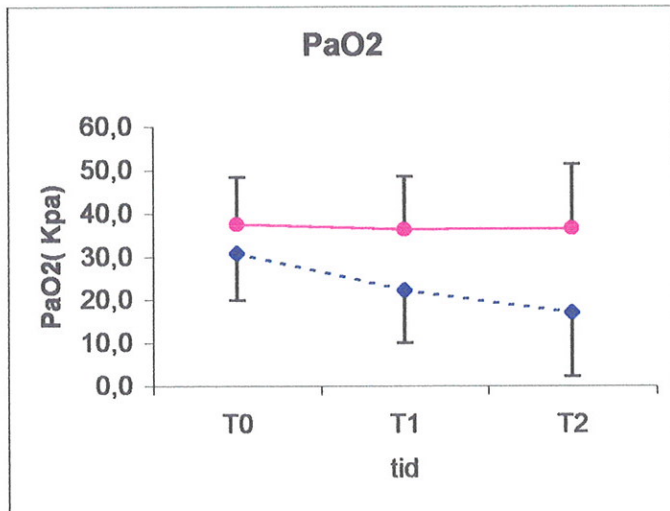
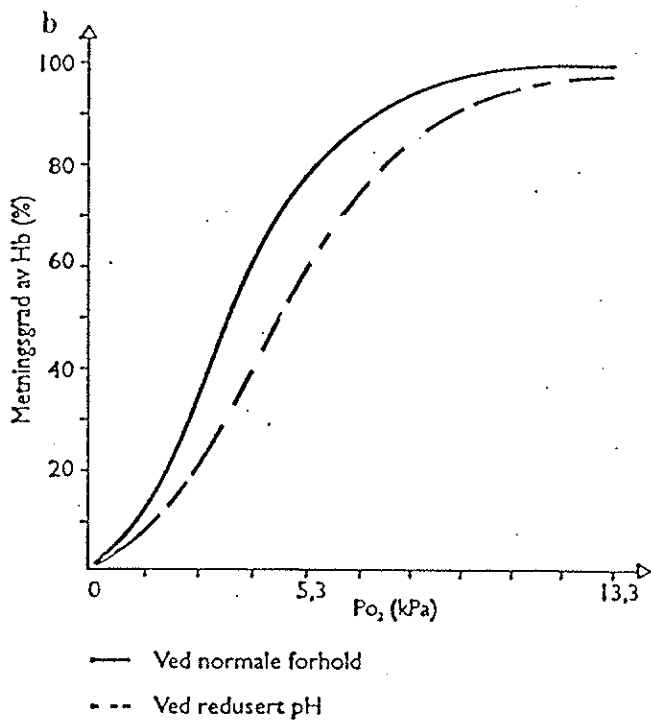
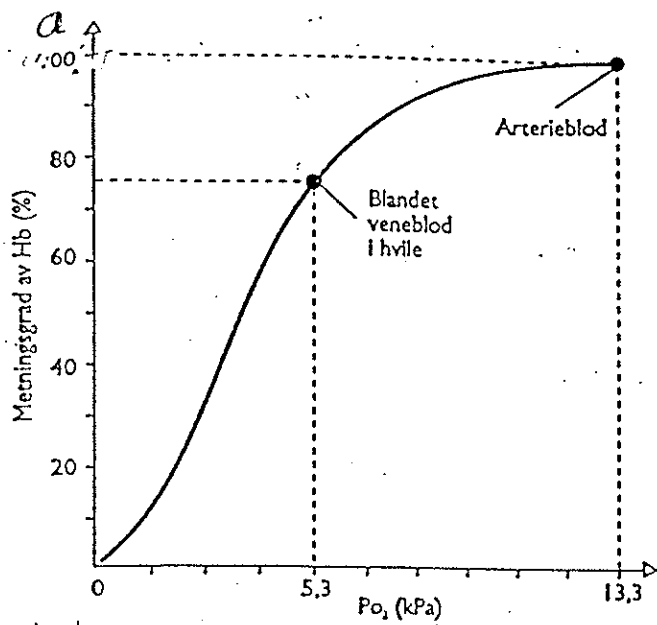


Fig.1 Systemic vascular resistance (SVR), Heart rate (HR), Cardiac output (CO), Mean arterial pressure (MAP), Mean pulmonary arterial pressure (MPAP). Mean \pm SD



Sepsis -◆-
Kontroll -●-

Fig.2 Mean pulmonary arterial pressure (MPAP), Heart rate (HR), and arterial oxygen tension (PaO2). Mean \pm SD.



Figur 3 Sammenheng mellom P_{aO_2} og hemoglobinet oksygenmetningsgrad. **a** Under normale forhold. Blodet er praktisk talt fullmettet med oksygen når det forlater lungene. **b** Virkning av økt H^+ - konsentrasjon (reduert pH) på hemoglobinet O_2 - metningskurve (høyre forskyvning). Økt temperatur, PCO_2 , og 2,3 DPG har tilsvarende virkninger.

(6) Definitions for the septic syndromes, adapted from the ACCP/SCCM expert panel [

Term	Definition and criteria
1. Infection	Inflammatory response to the presence of micro-organisms or invasion of normally sterile tissue by these organisms
2. Bacteremia	Presence of viable micro-organisms in the blood
3. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ⁽¹⁾	Two or more of the following: - temperature > 38°C or < 36°C; - Heart rate > 90 b/min; - Respiratory rate > 20 b/min, or PaCO ₂ < 32 mm Hg; - White blood cell count > 12,000/mm ³ , or < 4,000/mm ³ , or > 10% band forms
4. Sepsis (= 1 + 3)	The systemic response to infection
5. Severe sepsis	Sepsis and organ dysfunction, hypoperfusion or hypotension Manifestations of hypoperfusion may include, but are not limited to: - lactic acidosis; - oliguria; - acute alteration in mental status
6. Septic shock (= 5 + 7)	Sepsis-induced hypotension, persisting despite adequate fluid resuscitation, ^(2,3) and manifestations of hypoperfusion as listed in 5
7. Hypotension, sepsis-induced	A decrease in systolic blood pressure to < 90 mm Hg, or of > 40 mm Hg from baseline, in the absence of other cause for hypotension ⁽³⁾

⁽¹⁾ The SIRS may be caused by a variety of insults in addition to infection, including but not limited to trauma and status post-major surgery, acute pancreatitis, and burns

⁽²⁾ An adequate fluid challenge is usually considered as at least 500 ml fluid infused rapidly, and persisting hypotension as one persisting for > 1 hour

⁽³⁾ Patients on inotropic/vasoactive agents may not be hypotensive at time of evaluation

Litteratur

1. Parrilo JE, moderator. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113:227-42.
2. Salvo I, de Cian W, Musico et al. The Italian SEPSIS study: Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensiv Care Med.* 1995; 21:244-249.
3. Brunn-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA.* 1995; 274:968-974.
4. Olson CN, Brown TT, and Anderson DL. Dexametasone and indomethacin modify endotoxin-induced respiratory failure in pigs. *J. Appl. Physiol.* 1985 58(1): 274-284.
5. Esbenshade AM, Newman JH. Respiratory failure after endotoxin infusion in sheep. *J Appl. Physiol.* 1982;53:967-976.
6. Bone Rc, Balk RA, Cerra FB, the ACCP/SCCM Consensus Confrance Committee. (1992)Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101:1656-1662
7. Andersen OK, Lundgren T-I, Revhaug A, et al. Controlled endotoxemia in pigs. *Acta chir Scand* 1984; 150:599-606
8. Olson NC, Salzer WL et al. Biochemical, physiological and clinical aspects of endotoxemia. *Mol Aspects Med* 1988;10:511-629.
9. Guyton & Hall (1996), ninth edition. Textbook of medical physiology.
10. Bernard Lambermont, Philippe Kohle et al (1999)Analysis of endotoxin effects on the inact pulmonary ciculation. *Cardiovascular Research* 1999; 41:275-281.
11. Leeper-Wodford, S. K, Carvey, P et al. (1991) Tumor necrosis factor. Alfa and beta subtypes appear in circulation during onset of sepsis-

- induced lung injury. *American Review of respiratory Disease*. 1991; 143: 1076-82.
12. Hareide, E. M. & Olson, N. C. Prostaglandin and thromboxane levels during endotoxin-induced respiratory failure in pigs. *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine* 1987; 28: 255-65.
 13. Dehring DJ, Crocker SH, and Cloutier C.T. Comparison of live Bacteria infusions in porcine model of acute respiratory failure. *Journal of surgical research* 34, 1983 151-158
 14. Forsgren P. and Modig J. Lung mechanics with relation to pulmonary hemodynamics, gas exchange and extravascular lung water in mechanically ventilated endotoxemic pigs. *Acta chir. Scand.* 1986; 152:561-568.
 15. Bryne, K., Cooper, K. R., Carvey, D. Pulmonary compliance: early assessment of evolving lung injury after onset of sepsis. *Journal of Applied Physiology* 1990; 69, 2290-5.
 16. Brigham KL et al. Endotoxin and lung injury. *Am Rev. Respir. Dis.* 1986;133:913-927.