

---

# Behandling av reperfusionsskada vid akut ischemi

ANDERS ALBÄCK

---

*Svår akut extremitetsischemi med påföljande reperfusionsskada är ett kärlkirurgiskt nödtillstånd, som förknippas med relativt hög mortalitet och morbiditet. Inte bara benets utan även patientens överlevnad är beroende av tillräckliga resurser i fråga om både teknik och kunskande. Snabba kliniska beslut och användning av såväl angioradiologiska och operativa åtgärder som intensivvårdsbehandling inklusive nefrologisk specialkunskap behövs. De svåra koagulopatier (kontroll av såväl blödning som trombostendens), som ofta förekommer i samband med behandlingen av dessa tillstånd, kräver dessutom handläggning av specialist på koagulationsstörningar. Patienter med akut ischemi och därmed förknippad risk för allvarliga reperfusionsskador, bör ovillkorligen remitteras till en kärlkirurgisk klinik med tillräckliga resurser för adekvat behandling.*

Det normala blodflödet genom skelettmuskulatur i vila är 2–4 ml per 100 g per minut. När blodflödet minskar till mindre än 0,3–0,5 ml per 100 g per minut blir vävnaden ischemisk. De anatomiska, biokemiska och fysiologiska förändringar som detta leder till kan resultera i celldöd och gangrän i extremiteten. I olika experimentella förhållanden (blodtomhetsmanschett eller retransplantationsförsök) har det påvisats att skelettmuskulatur kan motstå total ischemi i högst fyra timmar (1). Efter sex timmar förekommer redan omfattande nekros av muskulaturen, vilken är den vävnad i extremiteten som, näst efter nerverna, först tar skada vid ischemi. Vid arteriell ocklusion förekommer dock aldrig en total avsaknad av blodflöde, utan den ischemiska skadans svårighetsgrad avgörs av omfattningen av ocklusionen, förekomsten av kollateralkärl och den

tid ischemi har rätt. Ischemi och reperfusion ger i regel två olika kliniska manifestationer: en lokal vävnadsskada i extremiteten och en systemisk skada i avlägsna organ.

## PATOFYSIOLOGI

Vävnad som skadats av ischemi och återexponeras för syre, drabbas av en kaskad av händelser som leder till reperfusionsskada. Till denna hör mikrovaskulära skador, cell- och fibernekros, blödningar, förstörda sammanbindningar av cellerna. Vävnadsödem uppstår genom ökad vätskefiltration och -diffusion. Svåra oregelbundenheter i blodflödet kan iaktas, och över lokala icke-perfunderade områden ökar avståndet för diffusionen. Leukocyterna aktiveras och adhererar till kapillärväggen. De migrerar också till cellmellanrummet där cytotoxiska ämnen och hydrolytiska enzymer frigörs. Samtidigt förekommer en massiv aktivering av trombocyterna. (2)

Hypoxantin, som är en degradationsprodukt av ADP och en kraftig donator av fria elektroner, förstärker bildningen av syrebetingade fria radikaler. Fosfolipiderna i sarkolemmat töms, lysosofoglycerider och fria fett-

## FÖRFATTAREN

*MKD Anders Albäck är specialistläkare vid HUCS, Kärlkirurgiska kliniken*

---

syror ackumuleras, samtidigt som en ökad produktion av ämnen från peroxidation av lipider förekommer. Vidare strömmar kalcium in i cellen och jonpumparnas funktion försvagas. Aktivering av cytokin-interleukin-systemet kan upptäckas i flera organ. (2)

#### KLINISK BILD OCH UNDERSÖKNING

Det är viktigt att identifiera patienter med hög risk för ischemi och reperfusionsskador (Tabell I). Kraftiga symtom av plötslig debut tyder på svår ischemi och avsaknad av vidgade kollateralkärl. Dessa patienter bör efter revascularisering följas upp med upprepade undersökningar för att man skall kunna upptäcka tecken på reperfusionsskador.

Symtomen består i en brännande, djup smärta i extremiteten, muskelsvaghet, smärta vid tänjning av muskeln och nedsatt känsel. De kliniska fynden består av ödem, spända muskelfasciae, ökad muskelkonsistens och pares av vrist eller fotblad. Vissa patienter kan ha röd-blå missfärgning av huden och redan en lindrigare subjektiv värk, bakom vilket kan dölja sig en omfattande djup muskelskada. Mätning av trycket i muskelkompartimentet ger vid handen ett förhöjt tryck (normalt < 4 mmHg).

I långtgångna fall ses allmänna symtom som feber, frossa, takykardi, hypotension och oliguri med tegelrödfärgad urin. Dessutom kan det förekomma skador på olika organ, såsom lungor, hjärna och hjärta. Vid rabdomyolys kan myoglobinet, som frigörs från en skadad muskel, utfalla i njurtubuli och orsaka akut njursvikt.

I laboratoriediagnostiken för rabdomyolys ses ökad halt av kreatininkinas (Mb-fraktionen normal) och myoglobin i serum (3). Hemoglobin i urinen kan ses hos hälften av patienterna. Myoglobin används numera hellre än kreatininkinas vid bedömningen av rabdomyolysens svårighetsgrad och behovet av specifik behandling, eftersom dess halt anses korrelera bättre med risken för njurskada (4). Dessutom stiger myoglobinhalt i serum snabbare efter muskelskada än kreatininkinhalten, och den sjunker även snabbare då muskelsönderfallet har avstannat.

#### BEHANDLING

I ett så tidigt skede som möjligt bör man bedöma extremitetens vitalitet och möjligheter till extremitetbevarande behandling av ischemi med snabb revascularisering (se tidigare

TABELL I. Karakteristika hos patienter med risk för svår ischemi och reperfusionsskada.

---

Unga personer med plötslig debut av symtom och obetydliga kollateralkärl  
Livida, minimalt perfunderade ben  
Omfattande trombos  
Grafttrombos  
Samtidig traumatisk arteriell och venös skada

---

artikel i denna tidskrift). Även om själva extremiteten kan gå att rädda kan patientens övriga sjukdomar, närmast njur- och hjärtsvikt eller svår kronisk lungsjukdom, göra att behandlingen av en påföljande svår reperfusionsskada och dess systemiska manifestationer inte kan genomföras; en primär amputation bör då göras för att rädda patientens liv. Mortaliteten vid revascularisering av ett ben med akut ischemi är betydande. En fördröjning av kirurgisk behandling inverkar klart på mortaliteten enligt en studie: om behandlingen inleddes mindre än 12 timmar sedan symtomen först uppträtt var mortaliteten 19 procent, men om fördröjningen överstred 12 timmar var mortaliteten 31 procent (5). Trots moderna behandlingsmetoder, inklusive intraarteriella trombolysbehandlingar, har mortaliteten fortfarande förblivit omkring 15 procent (6).

I litteraturen beskrivs många teoretiskt sett relevanta metoder att förebygga och behandla reperfusionsskador, men effektiviteten av alla dessa metoder vid behandling av akut extremitetsischemi har inte kunnat påvisas vetenskapligt (Tabell II). En optimering av vätskebalans och diures jämte antitrombotisk medicinerings bör inledas omgående. Allmänt accepterad är också nyttan av alkalisk forced diures vid rabdomyolys med en myoglobinhalt i serum över 5 000 mg/l (3). Balansgången mellan å ena sidan övervätskning med lung- och hjärtkomplikationer som följd och å andra sidan för små vätskeinfusioner med påföljande njurskada har förutsättningar att lyckas endast under intensivövervakning. Dialysbehandling rekommenderas vid myoglobinhalt högre än 10 000 mg/l om tillräcklig diures inte uppnås med vätskeinfusion eller om alkalisering av urinen ej lyckas (3). Goda resultat har rapporterats med hemodiafiltration i enstaka fall av massiv rabdomyolys efter revascularisering vid akut ischemi (7).

---

TABELL II. Möjliga metoder att lindra reperfusionsskada. Entydiga bevis i litteraturen för att dessa är kliniskt effektiva vid akut ischemi finns dock inte (14).

---

Försiktig reperfusion med primärt lågt och gradvis stigande arteriellt blodtryck

Korrigerig av acidosis

Effektiverad tillförsel av substrat (glukos)

Ökat intravaskulärt osmotiskt tryck (mannitol)

Forcerad diures

Inhibering av trombocyttaggregation (heparin, lågmolekylärt heparin, antiaggregationsmedicinering)

Administration av kalciumkanalblockerare

Administration av specifika mottagare av fria radikaler ( t.ex. mannitol, superoxid dismutas, acetylcystein, allopurinol)

Administration av prostaglandiner

Ingen recirkulation av venöst tillbakaflöde i samband med revaskulariseringen (uppsamling av effluent blod via kanylering av vena femoralis)

---

Behandling med acetylcystein och andra antioxidanter har undersökts ivrigt under de senaste åren, och nyttan av dessa till synes oförargliga läkemedel ter sig enligt litteraturen otvivelaktig (8, 9). Fortsatta undersökningar av behandling med prostaglandiner och trombolys med hjälp av isolerad extremitetsperfusion kan möjligen verifiera de lovande resultat som uppnåtts i några begynnande studier (10, 11). Enligt våra erfarenheter med lokal intraarteriell trombolys ses svåra reperfusionsskador mera sällan vid denna behandling än vid kirurgisk trombektomi. Detta hör givetvis samman med valet av patienter med lindrigare ischemi för trombolysbehandling, men en gradvis tilltagande reperfusion under kontrollerad heparin-infusion kan även bidra.

#### FASCIOTOMI

En gammal beprövad regel är att utföra fasciotomi vid minsta misstanke om kompartmentssyndrom. En onödig fasciotomi har nämligen sällan allvarliga konsekvenser, men en försenad eller utebliven fasciotomi kan däremot leda till irreversibel gangrän i ifrågavarande

muskel och även i hela benet. Fasciotomi på vaden bör ovillkorligen utföras vid palpatoriskt spända muskelkompartment och klara symtom såsom värk, smärta vid tänjning, palpationsömheter, nedsatt hudkänslighet eller motorik samt störning i den perifera cirkulationen. Kraftigt stegrade eller stigande myoglobinhalter ger även en förvarning om utvecklingen av kompartmentssyndromet. Mätning av trycket i muskelkompartimentet kan relativt lätt utföras, och en indikation för fasciotomi har tidigare ansetts föreliggande om trycket stiger över 30–40 mmHg. Dessa kriterier har senare konstaterats vara otillräckliga, och numera rekommenderas fasciotomi om trycket överstiger det beräknade perfusionstrycket, dvs. om det uppmätta trycket i vävnaden är högre än det diastoliska trycket minus 20 mmHg(12) eller det arteriella medeltrycket minus 30 mmHg(13). De flesta kirurger förlitar sig dock på klinisk bedömning, men vid misstanke om ett kompartmentssyndrom på en ödematisk, medvetslös (nedsövd) patient i intensivvård, kan tryckmätning ge värdefull information.

Det är författarens praxis att vid kirurgisk behandling av svår akut ischemi, utföra en fasciotomi på vaden även om kliniska tecken på förhöjt kompartmenttryck ännu inte föreligger. Härvid kan hudsnittet vara rätt litet, men "under ytan" bör fasciotomin vara total på samtliga fyra kompartment: det är lätt att förstora hudsnittet på intensivavdelningen om så skulle behövas, men en otillräcklig öppning av muskelhinnorna kan förorsaka missförstånd, ge upphov till muskelskador om förhöjt tryck i öppnade kompartment senare utvecklas; en refasciotomi kan vara vanskligare att utföra utanför operations salen.

Vid ett fulminant kompartmentssyndrom görs fasciotomi på vaden genom ett rejält medialt och lateralt hudsnitt. Samtliga fyra kompartment öppnas, speciellt uppmärksammas öppningen av det djupa kompartmentet från mediala sidan (Figur 1), samt på att bäge de laterala kompartmenten blir adekvat skötta (Figur 2). I sällsynta fall kan även fasciotomi på låret vara nödvändigt. Nekrotisk muskelvävnad bör exciseras.

Fasciotomisåren sköts med förbandsbyten enligt principer för rena öppna sår. Extremiteten försätts i vila och rejält högläge såvida revaskularisationen varit tillräcklig och perfusionstrycket i foten det medger (mätning av vrist- eller helst tåtryck ger en fingervisning om detta).

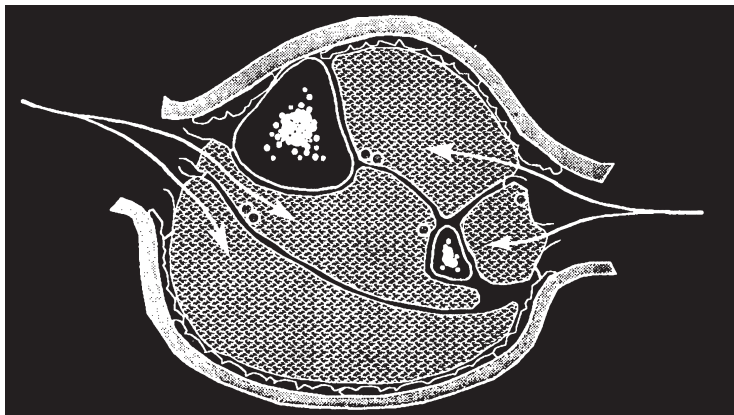
## AVVECKLING AV BEHANDLING OCH EFTERVÅRD

När myoglobinhalten har sjunkit under 1 000 mg/l, kan den forcerade alkaliska diuresen avslutas. När den värsta muskelsvullnaden gått ned, kan mobilisation inledas, och åtgärder för stängning av huddefekten med direkt suturering och fritt hudtransplantat påbörjas.

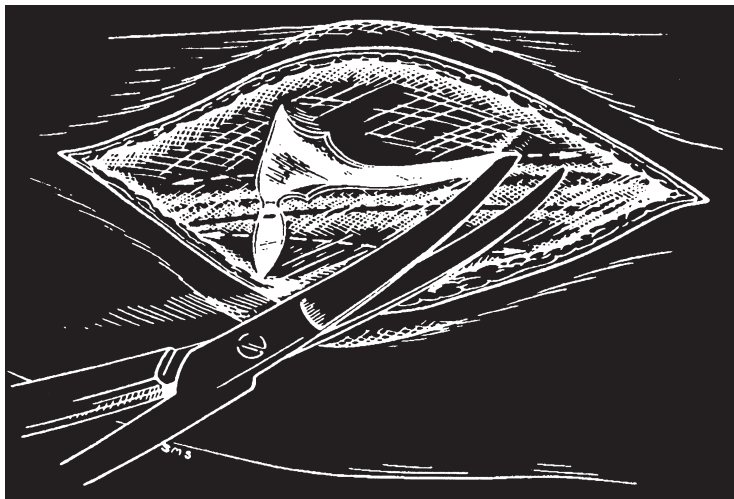
## SAMMANFATTNING

Svår akut extremitetsischemi med påföljande reperfusionsskada är ett kärlkirurgiskt nödtillstånd, som är förknippat med relativt hög mortalitet och morbiditet. Inte bara benets utan även patientens överlevnad är beroende av tillräckliga tekniska och kunskapsmässiga resurser. Snabba kliniska beslut och möjligheten till samarbete med specialister i nefrologi och i koagulationsrubbingar kan förbättra patientens prognos. Patienter med akut ischemi, och därmed förknippad risk för allvarliga reperfusionsskador bör ovillkorligen remitteras till en kärlkirurgisk klinik med tillräckliga resurser för adekvat behandling.

MKD ANDERS ALBÄCK  
KÄRLKIRURGISKA KLINIKEN  
HUCS  
PB 340, 00029 HNS  
anders.alback@hus.fi



FIGUR 1. Vid fasciotomi på vaden skall alla muskelkompartiment öppnas. Det gäller speciellt att se till att även den djupare liggande kompartimenten blir tillräckligt öppnad medialt (15).



FIGUR 2. Fasciotomi på vaden lateralt. Ett begynnande tvärsnitt i fascia hjälper till att identifiera det intermuskulära septumet och nervus peroneus superficialis. Efter detta kan med säkerhet bägge muskelgrupperna frias med längsgående snitt i fascia.

## LITTERATURFÖRTECKNING

1. Steinau RJ. Major limb replantation and postischemia syndrome: investigation of acute ischemia-induced myopathy and reperfusion injury. New York, Springer Verlag 1988: 9-33.
2. Das DK. Cellular, biochemical, and molecular aspects of reperfusion injury. Ann N Y Acad Sci 723: 506, 1994
3. Peltonen S, Honkanen E. Rabdomyolysins diagnostiikka ja hoito. Meilahden akuuttihoito-opas (redakt. Luomanmäki m.fl.) Duodecim, 2001
4. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in Rhabdomyolysis: The role of Myoglobin. Exp Nefrol 8:72-76, 2000
5. Abbot W, Maloney R, McCabe, m.fl. Arterial embolism a 44-year perspective. Am J Surg 143: 460, 1982
6. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Acute limb ischemia. Semin Vasc Surg 12:148-53, 1999
7. Paaske WP, Lorentzen JE, Ølgaard K. Plasma exchange after revascularisation compartment syndrome with acute toxic nephropathy caused by rabdomyolysis. J vasc Surg 7:757-758, 1988.
8. Wijnen MH, Roumen RM, Vader HL, m.fl. A multiantioxidant supplementation reduces damage from ischaemia reperfusion in patients after lower torso ischaemia. A randomised trial. Eur J Vasc Endovasc Surg 23:486-490, 2002
9. Spark JI, Chetter IC, Gallavin L, m.fl. Reduced total antioxidant capacity predicts ischaemia-reperfusion injury after femorodistal bypass. Br J Surg 85:221-225, 1998
10. Rowlands TE, Gough MJ, Homer-Vanniasinkam S. Do prostaglandins have a salutary role in skeletal muscle ischaemia-reperfusion injury? Eur J Vasc Endovasc Surg 18:439-444, 1999
11. Quinones-Baldrich WJ, Colburn MD, Gelabert HA, m.fl. Isolated limb trobolytis with extracorporeal pump and urokinase. J Surg Res 57:344-351, 1994
12. MatavaMJ, Whitesides TE, SeilerJG III, m. fl. Determination of the compartment pressure threshold of muscle ischemia in a canine model. J Trauma 37:50-58, 1994
13. Mabee JR, Bostwick TL. Pathophysiology and mechanisms of compartment syndrome. Oth Rev 22: 175-181, 1993
14. Paaske WP, Sejrnsen P. Microvascular Function in the Vascular Bed During Ischaemia and Oxygen-free perfusion. Eur J Vasc Endovasc Surg 9:29-37, 1995.
15. Gulli B, Templeman D. Compartment syndrome of the lower extremity. Orthopedic Clin North Am 25-677.684, 1994Kort presentation av författaren.