

Meningokokksykdom:

sammenheng mellom serumverdier

tatt til rutinebruk og klinisk

alvorlighetsgrad.

Av:

Medisinstudent Karina Roheim Hårvig

Veileder: Petter Brandtzaeg

Background: Meningococcal infection is still a serious disease in the 21st century infecting 0.5 – 1.2 millions yearly, mainly children, killing 1 in 10 in spite of optimal treatment. Lipopolysaccharide (LPS), a glycolipid in the outer membrane of *Neisseria meningitidis*, is the principle toxic component of the bacterium.

Objective: To study: 1) the association between laboratory parameters in serum and cerebrospinal fluid (CSF) and the severity of the infection (shock versus non-shock) and 2) the association between the levels of LPS in plasma and CSF and 23 different laboratory parameters.

Methods: We studied retrospectively 23 different laboratory parameters determined at hospital admission for 76 patients admitted from 1983 to 1989. All patients had confirmed infection with *Neisseria meningitidis*. The patients were dichotomised into one group developing persistent shock (n = 22, shock) and one normotensive group (n=55, non-shock). The data were analysed with non-parametric statistical methods.

Results: We found a statistical significant difference between shock and non-shock patients for 20 of the 23 parameters examined. Fifteen of the 20 parameters in serum and all three parameters in the CSF showed a statistically significant correlation to LPS. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) <20 mm/h, leukocytes <3.5x10⁹/l, pH <7.30, CRP <150mg/l and creatinine >125 µmol/l on admission were associated with the development of persistent septic shock.

Conclusion: The massive inflammatory response in the circulation induced primarily by LPS in *N. meningitidis* alters various parameters routinely measured in plasma. However, the changes are unspecific, and for most parameters except ESR, leukocytes, pH, CRP and creatinine, they can not be used to predict the development of persistent shock.

Forkortelser

CNS = sentralnervesystemet

CSF = cerebrospinal fluid

DIC = disseminert intravaskulær koagulasjon

ESR = erythrocyte sedimentation rate

FMS = fulminant meningokokksepsis

GFR = glomerular filtration rate

IL-1 β = interleukin 1 beta

LPS = lipopolysakkarid

PCR = polymerase chain reaction

TNF- α = tumor nekrose factor alpha

VGEF = Vascular growth endothelial factor

Innledning

Kasuistikk

”Året er 2006. Ved lunsjtider i Portveien barnehage legger en av de ansatte merke til at vesle Per på 2 år er litt grinete, slapp og varm i panna. Pappaen til Per måler feberen til 39,5 ved middagstider, og tar han med ned til legevakten. Etter å ha ventet lenge, kommer han endelig inn til legen klokken 1800. Per er det tiende barnet den vekten med feber, og den lett stressede legen undersøker han, gir pappa informasjon om å komme tilbake ved forverring og sender med resept på paracetamol. To timer etter har Per fått noen rødlige prikker på bena, feberen er enda litt høyere, og pappa synes ikke han helt får kontakt med gutten sin som ligger helt stille på sofaen. Engstelig ringer han legevakten igjen, der han får beskjed om å komme ned med en gang. Klokken er blitt 2030 da ambulansen svinger inn foran sykehuset med blinkende lys. 2045 får Per penicillin i en nål i armen, 2130 er pappa livredd fordi legen har sagt at vesle Per er i koma, og at det er vanskelig å holde blodtrykket hans oppe. 2310 slutter hjertet til vesle Per å slå, 2345 erklæres han død.”

Historikk:

Før effektiv behandling av meningokokksykdom ble innført for litt over 100 år siden, døde ca 80 % av de som ble smittet (1). På verdensbasis vil antall smittede i 2007 sannsynligvis komme opp i 0,5-1,2 millioner (1). 1 av 10 vil ikke overleve infeksjonen, til tross for effektiv antibiotika behandling (1,2). I Norge rammes fortsatt 20-30 personer hvert år.

Norge opplevde en epidemi av meningokokksykdom fra 1974 til begynnelsen av 1990-tallet. En prospektiv studie ble satt i gang i 1980, og i løpet av 4 vintermånedene i årsskiftet 1980-1981, ble 115 tilfeller av *Neisseria meningitidis* infeksjon registrert på Statens institutt for folkehelse. Standardiserte laboratorieskjemaer ble fylt inn av leger for alle tilfellene (3). Basert på dette studiet og senere studier fra Norge og Nederland kan man dele inn invasiv meningokokksykdom på følgende måte (2-7):

1. Fulminant meningokokk sepsis (FMS). Utgjør ca. 10-20% av alle tilfellene (6).

Kategorien karakteriseres av en rask sykdomsutvikling med median på 12 timer fra de første symptomene viser seg til sykehusinnleggelse, og vedvarende septisk sjokk med hypotensjon i > 24 timer som ikke responderer på pressorbehandling. De fleste utvikler også ecchymoser og perifer iskemi som reflekterer utvikling av DIC. Det er i tillegg et kriterium at leukocytantallet i CSF er $< 100 \times 10^3 / \text{ml}$.

2. Meningitt uten septisk sjokk. Utgjør ca 60 % av alle tilfellene (6). Pasientene har distinkte symptomer på meningitt. Veksten av meningokokker i blodet hemmes til en viss grad av vertens eget immunsystem, men formeres raskt ved translokasjon til subaraknoidalrommet. Induksjon av inflammatoriske mediatorer og innfluks av leukocytter fører til meningittsymptomer i løpet av 18-36 timer.
3. Meningitt og septisk sjokk. Utgjør ca 10 % av alle tilfellene (6). Bakterieveksten i blodet er ikke så uttalt som ved FMS, og median tid fra de første symptomer til sykehusinnleggelse er 21 timer, lenge nok til at markerte meningittsymptomer rekker å utvikle seg (2,6).
4. Mild systemisk meningokokksykdom. Utgjør 10-20 % av alle tilfellene (6). Defineres ved tilstedeværelse av meningokokker i blod, og fravær av persisterende septisk sjokk, distinkt meningitt, eller begge.

I tillegg har forskere på Ullevål universitetssykehus systematisk målt bakterielt lipopolysaccharid (LPS, endotoksin) hos 150 andre pasienter med mikrobiologisk dokumentert meningokokksykdom (7). Det foreligger en signifikant sammenheng mellom endotoksin (meningokokk LPS) og mortalitet (7). En slik sammenheng er tidligere ikke vist for andre gram negative infeksjoner som fører til sepsis og sjokk.

LPS (EU/ml)	%mortalitet
>250	100
50-250	85
50-10	25
10-0,5	3
<0,5	0

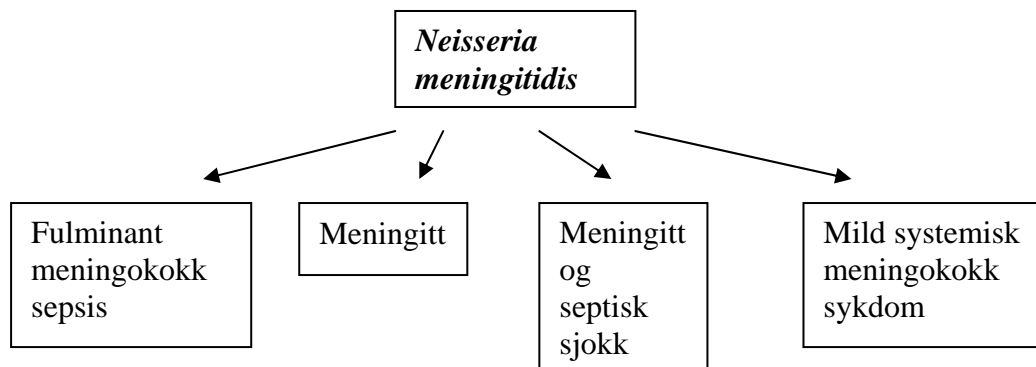
EU = endotoxin units. 1 endotoxin unit tilsvarer den biologiske aktivitet som induseres av 100 pg/ml rent LPS ekstrahert fra en referansestamme av *Escherichia coli* (EC5) og målt ved hjelp av *Limulus* amebocyte lysate (LAL) metoden. Mortalitet i denne sammenheng regnes som død forårsaket direkte eller indirekte at det septiske sjokket. Død som skyldes hjerneødem er ikke inkludert.

Sammenheng mellom kliniske kategorier og endotoksin nivå (LPS-nivå) i plasma og spinalvæske ga et resultat som kunne overføres til prognose på bakgrunn av klinikk:

	Endotoksin plasma	Endotoksin spinalvæske	Mortalitet ¹
1. septisk sjokk uten meningitt	Høyt	Lavt	20-50 %
2. Meningitt uten septisk sjokk	Lavt	Høyt	1-2 %
3. Meningitt og septisk sjokk	Middels	Middels	5-10 %
4. Mild systemisk meningokokksykdom	Lavt	Lavt	0 %

Mortaliteten varierer fra 0 % til 50 % mellom disse kategoriene, og er spesielt knyttet til septisk sjokk (kategori 1 og 3). (7)

Oppsummert kan en se på sykdomsutviklingen ved invasiv meningokokksykdom på følgende måte:



”Epidemisk cerebrospinal feber” (meningokokkmeningitt), ble første gang beskrevet i 1805 (6). I 1887 isolerte Weichselbaum meningokokker fra cerebrospinalvæsken, og det etiologiske forholdet mellom denne organismen og epidemisk meningitt ble fastslått. Få år senere fant man ut at friske personer kunne bli bærere av meningokokker uten noen gang å ha hatt symptomer (1). Det ble klart at friske bærere (foreldre) ofte var smitekilden som førte til infeksjoner hos barn (1). Etter at serumterapi hadde vist seg å være svært vellykket hos pasienter med difteri, ble serumterapi prøvd ved en rekke infeksjonssykdommer bl.a. meningokokksykdom. Isolater fra pasienter ble dyrket opp og sprøytet inn på dyr, særlig kaniner og hester. Dyrene måtte ha gjentatte injeksjoner for å danne et høyt nivå av antistoff. Serumterapi ble innført i 1906, og reduserte dødeligheten fra 80 % til 40 % (1). I 1937 endret sulfonamider radikalt utfallet av sykdommen, og erstattet serumterapi i behandlingen (1). Mortaliteten ble redusert fra ca 40 % til ca 10 % (1). Den er ikke blitt ytterligere redusert de siste 70 årene.

Profylakse med sulfonamider ble også funnet å kunne utrydde bærerstatus, og var svært effektivt der mennesker bodde tett, eksempelvis i militærleire. I 1963 ble sulfonamidresistens erkjent som et økende problem (1). Dette førte til utviklingen av trygge og effektive vaksiner mot serogruppe A og C meningokokker (1,2,5). Vaksinene var imidlertid ikke beskyttende for barn < 2 år. Mot gruppe B som er dominerende i mange land, har det ennå ikke lyktes å utvikle en effektiv vaksine som kan brukes i alle land. Det store norske vaksineforsøket på slutten av 1980-tallet viste imidlertid at en yttermembranvaksine var effektiv mot klonale utbrudd av gruppe B meningokokksykdom. En videreutvikling av denne type yttermembranvaksine har gitt 80 % beskyttelse på New Zealand hvor det i 11-12 år har pågått en alvorlig gruppe B epidemi. I dag er det også utviklet en effektiv konjugatvaksine mot gruppe C og en konjugat kombinasjonsvaksine mot A,C,Y og W135 meningokokker (1). En konjugatvaksine mot gruppe A som fører til de største epidemiene, er under utprøving. I dag behandler vi pasienter i Norge med meningokokksykdom med benzylpenicillin. I tillegg gir vi i Norge fenoksymetylpenicillin til alle nærkontakter under 15 år. Vi har tilgjengelig vaksine for serogruppene A, C, Y og W 135 både som polysakkaridvaksine og konjugatvaksine, men som nevnt ikke for serogruppe B som er den vanligste i Norge(1).

Patogenese

Neisseria meningitidis er en gram -negativ, bønneformet, patogen diplokokk som er omgitt av en yttermembran bestående av lipider, yttermembran proteiner, og lipopolysakkarider (1). I tillegg er patogene meningokokker omgitt av en polysakkaridkapsel festet til yttermembranen (1).

Utvikling av det septiske sjokket skyldes en meget rask bakterievekst i blodet i løpet av kort tid, og gjenspeiles i endrede nivåer av mange parametere som rutinemessig måles i blodet (2,7-9). Disse endringene er en følge av endret funksjon i forskjellige organer, blant annet som følge av aktivering av det medfødte immunsystemet, en intens inflammasjonsreaksjon i karsystemet og en kraftig aktivering av koagulasjonssystemet som fører til disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og mikrotrombose (2,7-9).

Patogenesen kan deles inn i 3 stadier³:

1. Mukosa kolonisering og invasjon
2. Bakteriemi
3. Lokalisert inflammasjonsprosess

1. Meningokokkinfeksjon starter med kolonisering av mukosa i øvre luftveier, hovedsakelig i nasopharynx og i tonsillene (1). Bakteriene overføres via dråpesmitte, ofte fra asymptotiske bærere. Noen pasienter har milde symptomer på en øvre luftvei infeksjon 1-2 dager før de utvikler en generalisert sykdom, men de fleste merker ingenting. Bakterien adhererer til ikke-ciliert epitel ved hjelp av pili, som er lange trådformete strukturer som fester seg til spesifikke epitoper på endotelcellene (1). Det er vist at bakterier med kapsel fester bedre enn de uten kapsel. I tillegg til adhesjonen ses en nedregulering av ciliær aktivitet i en viss utstrekning, noe som indikerer en frigjøring av løselige produkter som inducerer ciliostase, muligens cytokinene TNF- α og IL-1 β og andre produsert av epitelcellene.

Etter adheranse og en periode med adaptasjon og lokal proliferasjon, initieres endocytose i de ikke-cilierte mukosacellene, og kapsulerte meningokokker transporteres i store membranbundne fagocytiske vakuoler til submukosa (1). Dette inducerer en lokal immunrespons. En mangel på baktericide antistoffer disponerer for systemisk meningokokksykdom (1). Et høyt nivå av antistoffer rettet mot kapselen eller subkapsulære proteiner og lipopolysakkarider vil være beskyttende (se under). Polysakkaridkapselen beskytter invaderende meningokokker gjennom å nedregulere den komplement medierte fagocytiske kapasiteten til lokale makrofager og granulocytter. I tillegg vil bakteriene produsere IgA som muligens kan blokker den baktericide effekten av IgG og IgM. I blodet vil bakteriene enten bli nøytralisert av sirkulerende antistoffer, komplementfaktorer og fagocytiske celler, eller multipliseres og føre til en bakteriemi.

2. Bakteriemi manifesterer seg klinisk som feber, skjelvinger, sykdomsfølelse og kvalme, sannsynligvis mediert gjennom cytokinene TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 og andre som syntetiseres og frigjøres som respons på LPS av vevsmakrofager primært i Kupfferceller, men også i milt, lunge og fra sirkulerende leukocytter, først og fremst monocytter (6,7). Bakteriemi fører sekundært til infeksjon av hud, meninger og enkelte andre organer som binyrer.

3. Når LPS kommer inn i sirkulasjonen, fører det til en intravaskulær inflammasjonsrespons med aktivering av væskefasekaskadesystemet, frigjøring av intercellulære mediatorer fra celler i nærheten av karsengen, og til endret funksjon av celler i karveggen (7). Dette gir en doseavhengig aktivering av koagulasjonssystemer, fibrinolyse, komplementsystemet og

kallikrein-kininsystemet, i tillegg til frigjøring av en rekke cytokiner. Klinisk manifesterer dette seg som:

Lokal dannelse av tromber: Petekier og ecchymoser ses oftest på ekstremiteter, og størrelsen er assosiert med underliggende koagulopati og vaskulær skade. Ved mikroskopi kan meningokokker visualiseres og dyrkes fra hemorrhagiske lesjoner, og bakterien danner sannsynligvis en lokal nidus i og rundt åreveggen i dermis i løpet av bakteriemisk fase (7). Lokale endotelceller skades, og diapedese av erythrocytter fører til perivaskulær blødning.

Sirkulasjonssvikt: Inflammasjonsresponsen med blant annet produksjon av NO fører til relativ hypovolemi på grunn av vasodilatasjon og redusert perifer karmotstand, som initialt kompenseres av høyt minuttvolum (4,7). Etter hvert faller BT, pulsen øker og diuresen synker.

Hjertekontraktilitet: Denne reduseres, muligens på grunn av cytokinindusert myokard depresjon (TNF- α , IL-1 β , IL-6), økt NO-produksjon og lav kalsium konsentrasjon. Cardiac index (hjerteminuttvolum: kroppsoverflate) synker dramatisk (4,7). Resultatet blir redusert organperfusjon.

Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC): LPS induserer en økning av vevstromboplastin (tissuefactor) aktivitet i monocytter, som gir en kraftig aktivering av koagulasjonssystemet med disseminert intravaskulær koagulasjon og mikrotrombosering til følge (4,7).

Kapillærlekkasjesyndrom: Sirkulerende TNF- α , IL-1 β , IL-8, vascular endothelium growth factor (VEGF) og andre lokalt produserte cytokiner fører til økt karpermeabilitet (7). Dannelse av bradykinin fra kallikrein-kinin systemet øker dannelsen av NO i endotel og muskelcellene tett inntil karlumen. Dette fører til endret karpermeabilitet i kapillærsengen og lekkasje av albumin til det ekstravasale rom (7). I løpet av få dager med væskeresuscitering akkumuleres store mengder væske ekstravaskulært.

Nyresvikt: Nært assosiert med høyt LPS-nivå, DIC og septisk sjokk. Alle pasienter som utvikler et persisterende septisk sjokk utvikler en nyresvikt (2,4,7,8). Pasienter som raskt dør, blir anuriske i løpet av få timer. Overlevende pasienter blir også anuriske eller har en sterkt redusert nyrefunksjon de første dager til uker. Nyrefunksjonen kan bli helt normal igjen. Et

mindretall av de overlevende pasientene får en permanent redusert nyrefunksjon som senkomplikasjon. Nyresvikten forklares av reduksjon i renal blodstrøm, og derav redusert glomerulus filtrasjon (GFR), sammen med strukturelle og funksjonelle abnormaliteter i proksimale tubuli som følge av trombosering av karene som forsyner tubuli (4,7).

Acute respiratory distress syndrome (ARDS): Dette er ett akutt inflammatorisk kapillærlekkasje syndrom i lungene. Patogenesen er kompleks. Kombinasjonen av cytokiner som TNF- α , IL-1 β , VGEF, andre cytokiner og sannsynligvis påvirkning av granulocytter som skiller ut toksiske proteaser og oksygenradikaler nært inntil kapillærveggen i lungevevet. Leukocytene ”marginerer” dvs. adhererer til endoteloverflaten og aktiveres pga. meningokokk-LPS og cytokinene. ARDS fører til hypoksi og tachypnoea (2,4,7).

Blødning i binyrene: Blødning er til stede i en stor prosentandel av pasienter med fatal sirkulasjonskollaps på grunn av meningokokksykdom (4,7). Tidligere tillagt stor betydning som årsak til sirkulasjonskollapsen (Addisonkrise). I dag oppfattes tilstanden som et parallellfenomen til den generelle kardilatasjon og reduserte hjertekontraktiliteten, men ikke som en årsak til disse. Blødningene er knyttet til trombedannelse i binyremargen, den hemorragiske diatesen ved sykdommen og trombosering av det rikelige kapillærsystemet i binyrene.

Muskelfarkt: I noen tilfeller kan rhabdomyolyse bidra til nyresvikt pga. myoglobinemi (2,4,7). Myoglobinemi kan bidra til det høye kreatininnivåene som ses tidlig i disse tilfellene. Creatin kinase verdier 10 000 – 50 000 U/L forekommer. Dette skyldes trombose og nekrose i musklene, og kan forklare de intense influensaliknende symptomene i tidlig fase av sykdommen (2,4,7).

Artritt: En immunkompleksartritt er vanlig etter en meningokokkemi og opptrer mot slutten av første og i andre sykdomsuke (7). Akutt septisk artritt oppstår en sjelden gang som følge av en forutgående bakteriemi med meningokokker. En slik bakteriemi kan være lavgradig og gi lite symptomer. Artritt i ett, eventuelt flere store ledd kan også være den eneste organmanifestasjonen i en intermitterende, noen ganger kronisk, lavgradig bakteriemi.

Perikarditt: Dette gjelder spesielt serogruppe C, og kan gi hjertetamponade.

Meningitt: Det finnes indirekte bevis på at en vevstropisme finnes, som tillater at meningokokkene festes lett til det cerebrovaskulære endotel. Vi antar at overgang fra karsystemet til hjernen skjer i plexus chorioideus der det er høy gjennomblødning, men også i kapillærene i arachnoidea rundt hjernen (7). Hvis overgang i plexus chorioideus, som er dokumentert å finne sted hos mennesker, er en kvantitativt viktig mekanisme, vil en initial infeksjon av sentralnervesystemet (CNS) starte som en ventrikulitt. Deretter sprer infeksjonen seg til subaraknoidalrommet. Sannsynligvis sprer infeksjonen seg både fra arachnoidea på utsiden av hjernen og i sideventrikkelen som anført ovenfor.

Høye nivåer av LPS i spinalvæsken er assosiert med symptomer på meningitt (nakke- og ryggstivhet, hodepine, positivt Kernigs og Brudskinskis tegn, økende sløret sensorium), økt antall leukocytter, økende konsentrasjon av protein i spinalvæsken og redusert blod-/CSF glukose ratio som reflekterer endret hjernemetabolisme (2,4,7). Leukocyttnivå er ikke signifikant korrelert med LPS nivå, selv om det er en trend mot en positiv korrelasjon. Når meningokokker har fått adgang til subaraknoidalrommet, vil LPS føre til økt lokal produksjon og frigjøring av cytokiner (2,4,7). Dette fører igjen til økt karpermeabilitet i cerebral vaskulatur, innfluks av protein og leukocytter. Hjernens metabolisme endres, cellefunksjonen endres og pasienten utvikler hjerneødem som svekker cerebral sirkulasjon. Til slutt opphører hjernesirkulasjonen og pasienten dør av cerebrale årsaker (2,4,7).

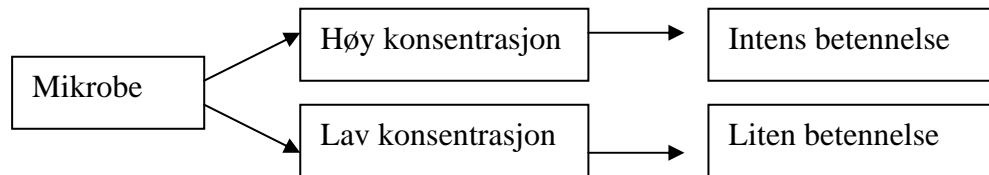
Enkelte ganger kan man også se panophthalmitt, endokarditt, pneumoni, pleuritt, peritonitt, otitis media, urogenitale infeksjoner og akutt gastroenteritt (7).

Goldschneider viste at prosentandel mennesker med baktericid aktivitet i serum mot *N. meningitidis* er inverst proporsjonal med insidensen av meningokokkmeningitt i løpet av de første 12 leveår (1). Ved fødsel har ca 50 % av nyfødte baktericide antistoff titer pga maternell overføring av antistoffer. Prevalens synker med alder og når et nadir mellom 6 og 24 måneder. Etter dette ses en lineær økning i antistoff fram til 12 årsalder. Hos unge voksne varierte prevalensen av baktericide antistoffer med serogrupper, fra 67 % for gruppe A til 86 % for gruppe B (1). Goldschneider viste også i en studie at 38,5 % av militærrekrutter som manglet baktericide antistoffer mot, og som ervervet den epidemiske bakterien i nasopharynx, utviklet systemisk meningokokksykdom. De konkluderte med at tilstedeværelse av sykdomsfremkallende meningokokker i nasopharynx kombinert med manglende antimeningokokk antistoffer, var sterkt assosiert med utvikling av meningokokkemi (1).

Bakgrunn for denne undersøkelsen

Hvordan påvirker mengden av bakterielt lipopolysakkarid homeostasen i blodet?

Vi ønsker å se på forholdet mellom mengden bakterie og betennelsesreaksjon i karsystem og CSF reflektert ved parametere som rutinemessig måles ved alvorlig sykdom. Forenklet vil følgende forhold gjøre seg gjeldende både i sirkulasjonen og i subaraknoidalrommet:



Vi vet at denne dikotomien avgjøres av antall meningokokker pr. ml plasma (2,4,7-9).

Antallet kan nå påvises med bestemmelse antall meningokokk DNA molekyler med real time (RT) polymerase chain reaction (PCR)(9). Antall meningokokker reflekteres også av mengden LPS målt ved hjelp av bioassayet Limulus amøbocytt lysat metoden (8,9).

Første prøvesett etter ankomst til sykehuset er undersøkt

Ved overvåkning av pasienter brukes et omfattende panel av verdier, både for å diagnostisere tilstanden og for å følge sykdomsutvikling. Man ønsker å se om homeostasen opprettholdes med den massive behandling, blant annet væsketerapi, som pasientene får. Det tas derfor et stort antall prøver i løpet av de første døgn. Prøvene kan påvirkes av behandlingen. Vi har derfor valgt å vurdere det første prøvesettet som er tatt etter at pasienten har ankommet sykehuset. Vi ønsker å se hvordan de homeostatisk mekanismene reagerer ved meningokokksykdom før pasienten hadde begynt en inngripende behandling.

Forholdet mellom tid, sykdomsintensitet og nivå av visse parametere

Tiden fra sykdommen oppstår til pasienten hospitaliseres vil ha en sterk innflytelse på flere sentrale parametere som er knyttet til proteinsyntese og eliminasjon. Jo mer intens betennelsesreaksjonen er, dess kortere tid tar det før pasientene blir innlagt på sykehuset (2,7).

Dose-responsforhold

Finns det noen dose-respons sammenheng mellom LPS og de forskjellige parametere slik det tidligere er påvist for inflammasjonsmediatorer som cytokiner, komplementaktiveringsprodukter, koagulasjonsparametre og andre?

Kliniske kategorier

Kategori 1. Alle pasientene utviklet et vedvarende septisk sjokk. Sykdommen utviklet seg svært raskt. 50 % av dødsfallene i denne gruppen skjer i løpet av de første 12 timer etter innleggelse på sykehus (2,8). Dødeligheten er høy.

Kategori 2 og 4. Ingen av pasientene utviklet vedvarende septisk sjokk. Sykdommen har gjennomgående vart lengre før lege oppsøkes enn i kategori 1. Dødeligheten lav.

Kategori 3. Ingen av pasientene tilhørte denne kategorien.

Vi antar også at flere av parametrene påvirker andre parametere; dersom en verdi er patologisk avvikende, vil den influere på andre verdier. Vi ønsker derfor også å undersøke hvordan korrelasjonen er mellom utvalgte verdier. Dette gjøres ved hjelp av den ikke-parametriske Spearman rank korrelasjonstest. Det er ingen som tidligere har gått gjennom laboratorieverdiene på denne måten hvor resultatene også er blitt vurdert mot plasma LPS.

Formålet med denne undersøkelsen:

1. Undersøke om det forelå en signifikant forskjell mellom pasienter som utviklet et vedvarende septisk sjokk (høye plasmanivåer av LPS) sammenliknet med pasienter med lave nivåer av LPS som ikke utviklet sjokk.
2. Vurdere om det forelå en kvantitativ sammenheng mellom LPS i plasma / serum og de enkelte parametere.

Metoder

Vi har gjort en retrospektiv gjennomgang av prøvesvar fra 76 pasienter (34 kvinner, 42 menn) analysert ved Klinisk-kjemisk avdeling, Ullevål Universitets Sykehus (UUS). Prøvene er analysert med de standardmetoder som ble brukt på UUS på 1980 tallet. Sannsynligvis blir de fleste av metodene brukt relativt uforandret i dag. Både pasienter som ble lagt inn direkte på UUS (61 pas.) og pasienter overført fra andre sykehus (15 pas.) er inkludert i studien. Pasienter i sistnevnte gruppe var gjennomgående svært syke siden de ble overført til UUS for

mer krevende intensivbehandling. Det var i alt 22 pasienter med persisterende septisk sjokk. Av disse ble 12 lagt inn direkte på UUS, mens 10 primært ble lagt inn på andre sykehus. 54 pasienter utviklet ikke sjokk, og av disse ble 49 lagt inn direkte på UUS, mens 5 primært ble lagt inn på andre sykehus. To pasienter ble ekskludert, fordi data manglet.

Prøveresultatene er hentet ut av pasientens journaler. Pasientene var innlagt UUS i perioden 1983 – 1989. Pasientene ble inkludert i studien ved påvisning av meningokokker enten ved dyrkning eller ved polymerase chain reaction (PCR). Svarene og opplysningene er anonymisert ved at hver pasient har fått et nummer.

Pasientene er fra før inndelt i de 4 kliniske kategoriene, som er en klassisk norsk inndeling. Kategori 1 + 3 omfatter pasienter med vedvarende septisk sjokk. Antall pasienter i kategori 1 var 22. Det var ingen pasienter i kategori 3 i undersøkelsen. Kategori 2 + 4 omfatter pasienter som ikke utviklet septisk sjokk. Antall pasienter i kategori 2 var 41. Antall pasienter i kategori 4 var 13.

Mengde endotoksin (LPS) var bestemt ved innleggelse med Limulus amøbocytt lysat metoden (LAL assay) og forelå for alle undersøkte pasienter (7-9).

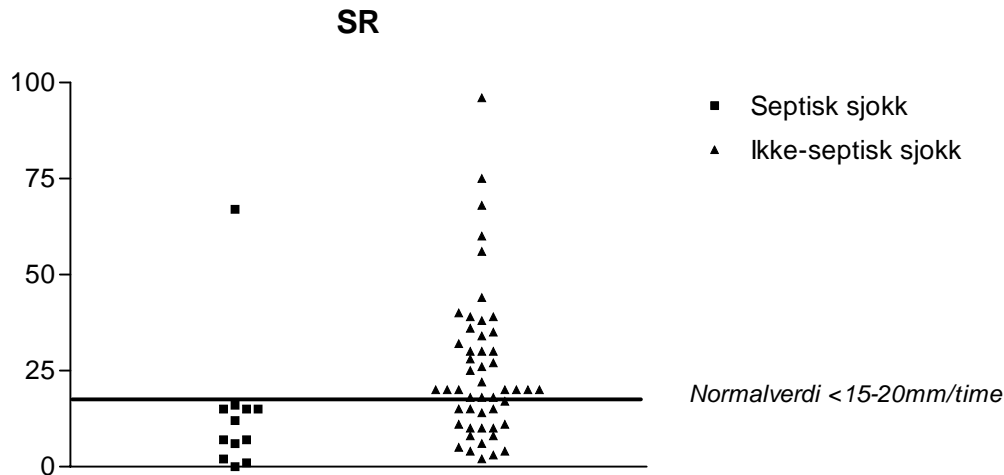
Analyse av data

Laboratoriesvarene er blitt plottet inn i et regneark for hver pasient. Svarene ble etterpå analysert ved hjelp av statistiske metoder i programmet GraphPad Software, San Diego, CA, USA.

Resultater

Mye av beskrivelsen og fortolkningen av resultatene er gjort under denne delen, for å prøve å bevare oversikten. Mer generelle fortolkninger er gjort i diskusjonsdelen. Se også vedlegg 1 for tallverdier.

Kommentar av de enkelte verdiene:



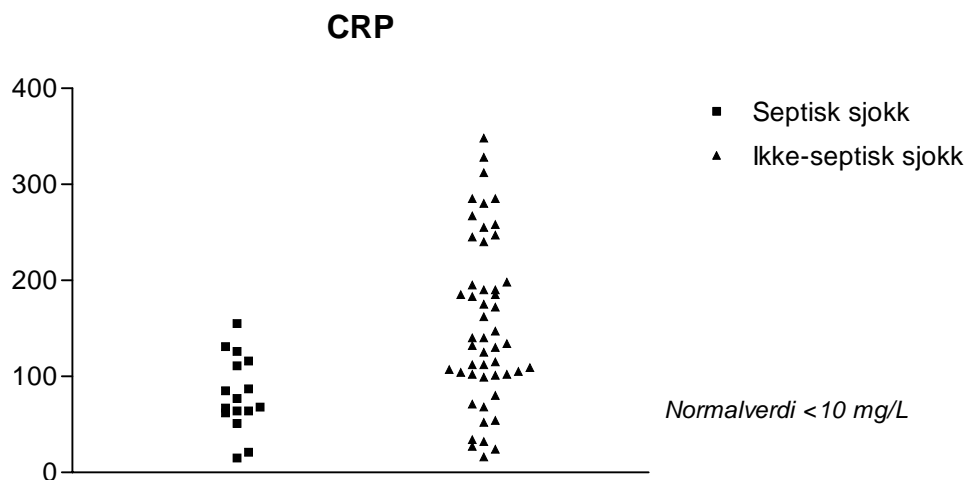
I gruppen septisk sjokk er 12 pasienter analysert, og median er 9,5 mm/time. I gruppen ikke-septisk sjokk er 50 pasienter analysert, median er 20 mm/time.

Senkningsreaksjonen (SR) er en verdi som tidligere ble mye brukt, men som man i den senere tid har gått litt bort ifra på grunn av sin kompleksitet - spesielt hos barn (10).

Erytrocyttenes sedimentasjonshastighet er avhengig av deres tendens til pengerulldannelse og av plasmaets viskositet. Dette påvirkes av særlig av fibrinogen og immunglobuliner, men også hyperlipidemi og erytrocyttenes antall og form spiller en rolle (10).

Forhøyet SR er en uspesifikk reaksjon som sees ved en rekke forskjellige tilstander som gir forhøyet fibrinogenkonsentrasjon, forhøyet immunoglobulinkonsentrasjon eller hyperlipidemi (10). Ukompliserte anemier gir vanligvis bare lett øket SR. Nedsatte verdier sees ved polycytemier, og albuminkonsentrasjonen er negativt korrelert med SR. En forhøyet SR er ofte tegn på en akutfasereaksjon i kroppen (10). Etter 2-3 døgn begynner fibrinogenkonsentrasjonen i plasma å stige, og parallelt med denne stigningen øker SR (10). Normal SR hos en pasient med alvorlige sykdomstegn kan skyldes forbruk av fibrinogen in vivo. SR opptil ca 30 mm/t har i alminnelighet liten klinisk betydning, men kan ikke utelukke alvorlig sykdom. Friske enkeltindivider har som regel en meget konstant SR, og en plutselig, uventet og moderat økning i SR verdi kan være et tegn på alvorlig sykdom og bør derfor ikke neglisjeres. SR i området ca 30-60 mm/t er patologisk men trenger ikke bety alvorlig sykdom. Derimot er en SR over 70 klart patologisk, og taler for alvorlig sykdom, spesielt hvis pasienten er afebril (malignitet /kollagenose etc.)(10).

Vi finner en statistisk signifikant forskjell ($p < 0,05$) mellom gruppene septisk sjokk og ikke-septisk sjokk. I gruppen med septisk sjokk får vi en median på 9,5 mm/time og kun én SR verdi over 20 mm/time. Dette skyldes nok den raske sykdomsutviklingen i tillegg til et mulig forbruk av fibrinogen in vivo på grunn av DIC – utvikling (2). SR har en median på 20 mm/time i gruppen ikke-septisk sjokk, og maks verdi på 96 mm/time, noe som nok gjenspeiler at pasienter i denne gruppen har en tregere sykdomsutvikling, som derfor tillater stigning av SR før pasienten legges inn på sykehus (2).



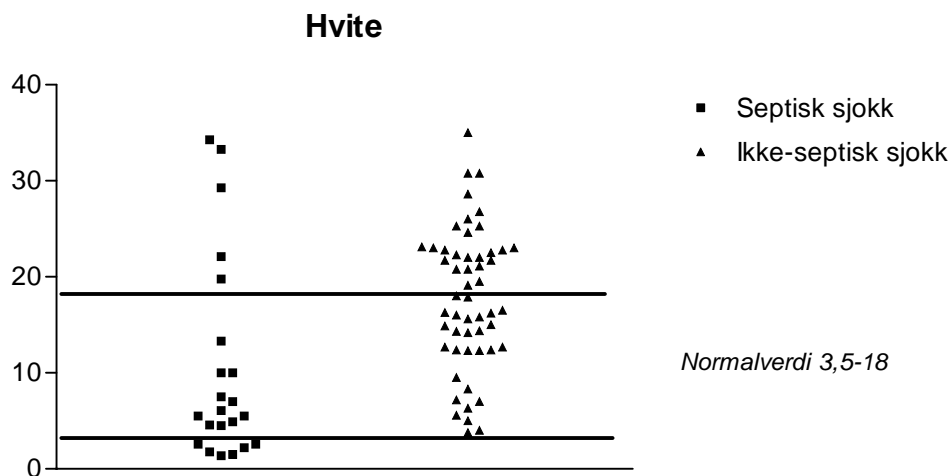
I gruppen septisk sjokk er verdiene fra 16 pasienter analysert, median er 72,5mg/L. I gruppen ikke-septisk sjokk er 50 pasienter analysert, median er 137mg/L.

C-reaktivt protein (CRP) er det akutfaseproteinet som stiger rasktest og kan øke til 300 – 600 mg/l (10). Allerede 6-12 timer etter starten på en inflammatorisk prosess kan det måles økte verdier i serum, og full stigning sees etter 3 døgn. Syntesen foregår i lever og induseres av cytokiner, først og fremst IL-6, som frigjøres fra makrofager og andre celler ved inflammatoriske prosesser. CRP er svært velegnet til å følge forløpet av inflammatoriske prosesser, inkludert infeksjoner (10). Ved vellykket behandling halveres vanligvis CRP i løpet av 1-1,5 døgn (10).

Forhøyede verdier sees som ledd i akutfasereaksjon ved infeksjon, brannskade, cellenekrose eller postoperativt (10). Økning sees også ved visse kroniske inflammasjoner og maligne lidelser.

CRP er verdifull i tidlig diagnostikk ved mistenkt infeksjon. Den har vesentlig bedre sensitivitet og spesifisitet enn leukocytantall og SR som endrer sin verdi langsomt. Ved infeksjoner har CRP en viss differensialdiagnostisk verdi, idet verdier >100 mg/L kan tyde på bakteriell infeksjon. Ved urinveisaffeksjon tyder høye verdier på nyreaffeksjon (10). Seriebestemmelse hos pasienter med særlig infeksjonsrisiko kan være av verdi da CRP kan øke opptil 24 timer før andre infeksjonstegn. Ved kroniske inflammatoriske tilstander er det god korrelasjon mellom sykdomsaktivitet og CRP (10).

Våre tall viser signifikant forskjell ($p < 0,05$) mellom de to gruppene, der gruppen ikke-septisk sjokk klart er høyere verdier enn i gruppen med septisk sjokk, med median på henholdsvis 137 og 72,5 mg/L. Verdier over 150 mg/l ved meningokokksykdom ved innkomst peker i retning av et mindre alvorlig forløp og en manglende utvikling av septisk sjokk. Det er verdt å merke seg at alle pasienter vi har sett på har en økning av CRP over normalverdi ved innkomst, uavhengig av hvilken kategori de ender opp i.

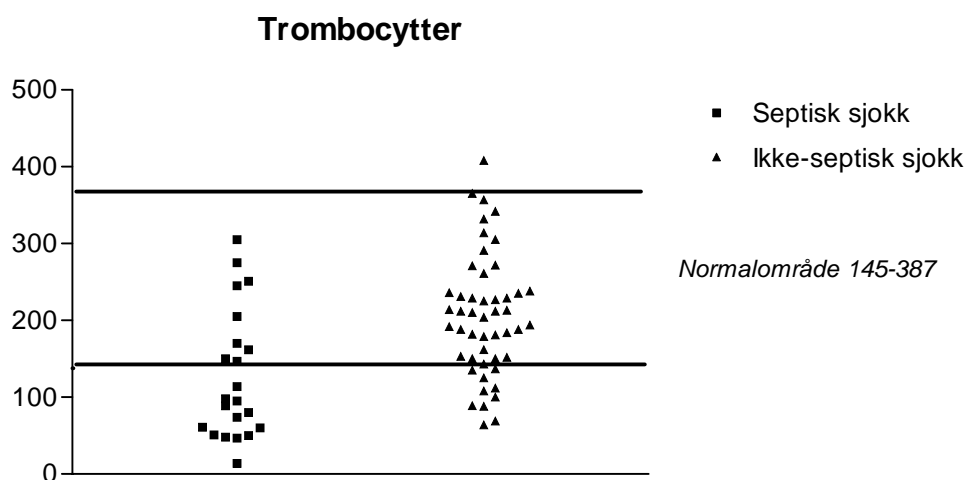


I gruppen septisk sjokk er 22 verdier analysert, median er $5,8 \times 10^9/l$. I gruppen ikke-septisk sjokk er 53 verdier analysert, median er $17,9 \times 10^9/l$.

Forhøyede verdier av hvite blodlegemer i perifert blod sees ved akutte bakterielle infeksjoner, virusinfeksjoner, aseptiske nekroser (for eksempel hjerteinfarkt), uremi og maligne lidelser⁴. Særlig høye verdier sees nesten bare ved leukemi. Nedsatte verdier sees ved maligne benmargsinfiltrasjoner, sepsis, immunologiske mekanismer, leukemier og medikamentindusert leukopeni ved behandling av kreft.

Moderat leukocytose er et meget uspesifikt funn som sees ved en lang rekke forskjellige lidelser (10). Kraftig leukocytose er vanlig ved alvorlige infeksjoner, spesielt hos barn. G-CSF er den viktigste enkeltfaktoren for stimulering av leukocytproduksjon. G-CSF er 1000-1 000 000 ganger forhøyet hos pasienter med meningokokksepsis (Brandtzæg, upubliserte data). Normale og nedsatte verdier av hvite blodlegemer kan sees ved alvorlige infeksjoner (7). Dette skyldes en oppregulering av adhesjonsmolekyler på blodårenes endotel overflate spesielt i lungene, noe som gjør at leukocytene trekkes ut av sirkulasjonen (7). En synkende verdi er et prognostisk ugunstig tegn (7).

Vi fant at pasienter med sjokk hadde en signifikant lavere verdi ($p < 0,05$) enn pasienter uten sjokk, med median på henholdsvis $5,8 \times 10^9/l$ og $17,9 \times 10^9/l$. Lavere verdier ved septisk sjokk kan tyde på at hvite ikke har hatt lang nok tid på seg til å stige før innleggelse, men medianverdien i denne gruppen er også lavere fordi det har utviklet seg en leukopeni hos 6 av 22 pasienter i denne gruppen. Verdier $< 3,5 \times 10^9/l$ ble bare funnet hos pasienter med septisk sjokk.



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 22 pasienter analysert, median er $96,5 \times 10^9/l$. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 49 pasienter analysert, median er $204 \times 10^9/l$.

Trombocyttenes hovedfunksjon er knyttet til deres evne til å adherere til kollagen og basalmembran, som blottlegges ved skader av kar veggens endotel (10). Etter adhesjon utskilles granulas innhold, som stimulerer trombocytene til aggregasjon og dannelse av en plateplugg. Trombocyttenes inntar en nøkkelstilling i hemostase mekanismene. Blødningstendens kan sees både ved forskjellige kvalitative blodplatedefekter,

trombocytopenier av forskjellige årsaker og også ved trombocytoser selv om økt trombocytall som hovedregel gir økt trombose risiko. Alvorlig blødning inntreffer som oftest ved svært lave trombocytall ($<10 \times 10^9/L$).

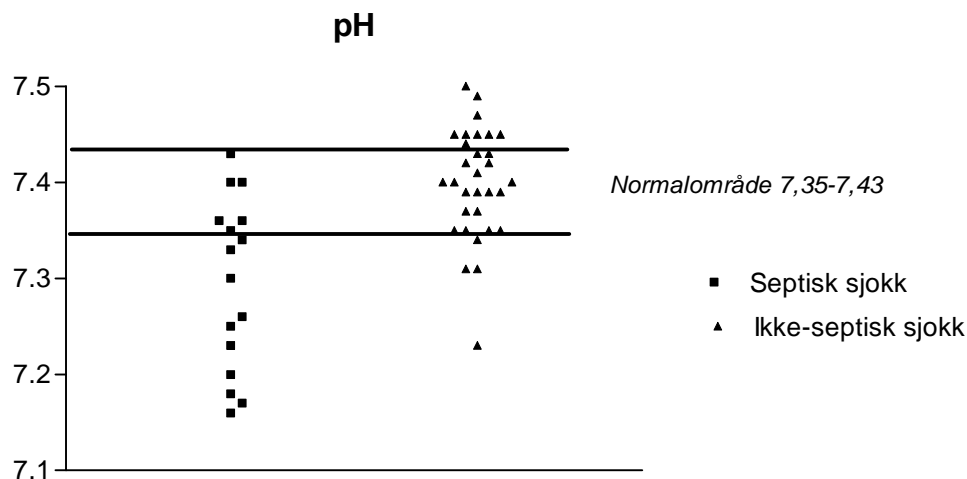
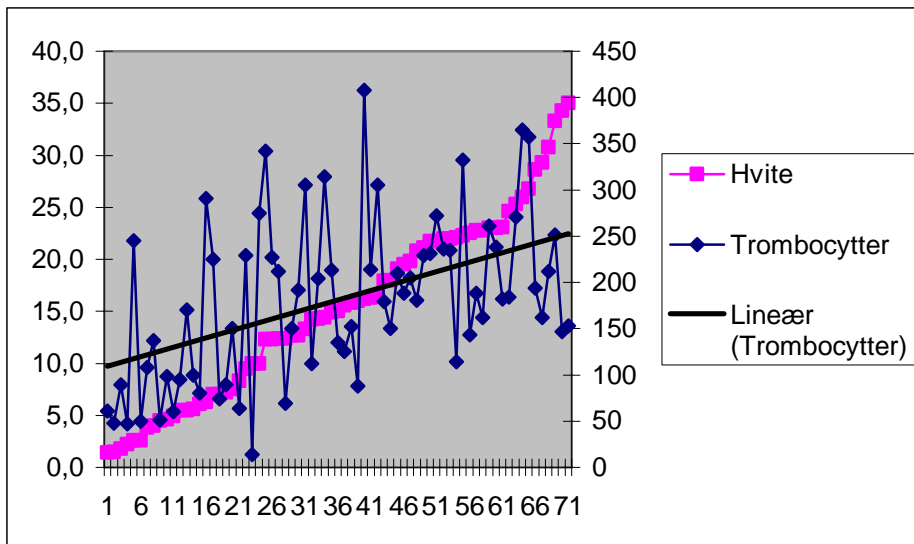
Medianverdi for gruppen septisk sjokk ($96,5 \times 10^9/l$) ligger klart under nedre referanseverdi ($150 \times 10^9/l$), noe som underbygger at trombocytter er redusert i denne gruppen allerede ved innkomst. Den lave verdien bidrar til utvikling av DIC, og forklares på følgende måte:

Aktivering -> økt adhesjon til kar vegg -> redusert antall i sirkulasjonen

Trombocytene faller i konsentrasjon ca 12-24 timer etter sykdomsdebut. Verdier som er normale ved innkomst, vil sannsynligvis falle om man måler dem litt senere i forløpet. Spesielt kan en tenke seg at dette gjelder gruppen septisk sjokk, som blir lagt inn på sykehus med en median på 12 timer etter sykdomsdebut.

I gruppen ikke-septisk sjokk, ligger de fleste pasientene i normalområdet, dvs. at denne verdien oftest ikke er patologisk ved innkomst av pasienter som senere ender opp i denne gruppen. Vi fant at pasienter med sjokk hadde en signifikant lavere verdi ($p < 0,05$) enn pasienter uten sjokk.

Om vi plotter hvite og trombocytter mot hverandre i en graf, ser vi at de to verdiene følger hverandre med en korrelasjonskoeffisient på 0,49. Denne korrelasjonen er signifikant ($p < 0,05$). I dette tilfellet betyr ikke dette at den ene verdien er avhengig av den andre for å stige, men at de to verdiene har en felles kilde til redusert nivå nemlig forbruk pga. adhesjon til karveggen.



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 16 pasienter analysert, median er 7,32. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 31 pasienter analysert, median er 7,4.

pH angir surhetsgraden i det ekstracellulære væskerom (10). I blod og ekstracellulær væske holdes pH normalt innen snevre grenser, med et referanseområde mellom 7,35 og 7,45 (11,12). Yttergrensene for det som er forenlig med liv, oppgis vanligvis til 6,8 og 7,8 (10). Når det har skjedd en forskyvning av blodets pH, vil forskjellige kompensasjonsmekanismer tre i kraft å forsøke å bringe pH tilbake i retning av det normale. Vi har tre buffersystemer i kroppen; den som virker raskest er det systemet en finner i blodet, med bikarbonat, fosfat og proteiner i plasma og hemoglobin og bikarbonat i erytrocyttene. Den neste mekanismen som trer i kraft er respirasjonen, med utlufting av CO_2 . I de påfølgende dager kommer også nyrenes mekanismer merkbart i gang, først ved økt protonering av fosfat og andre polyvalente

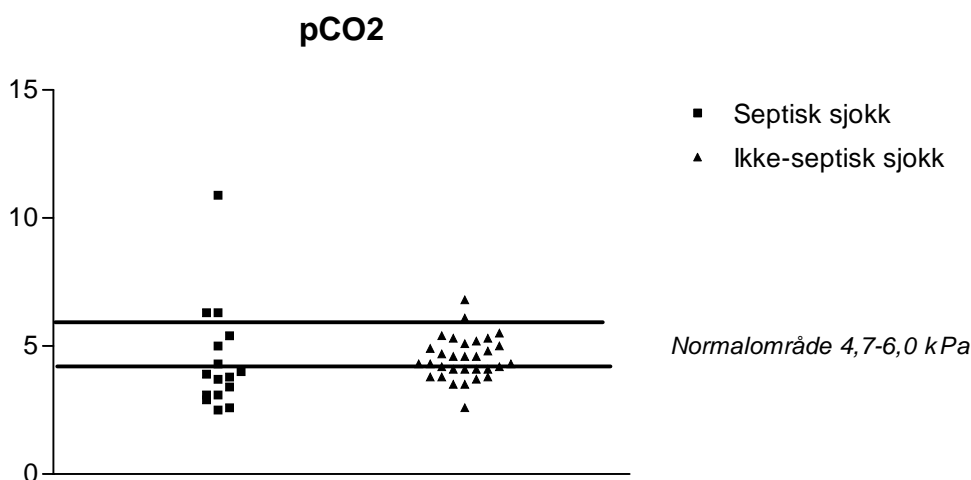
anioner, deretter ved økt ammoniakkproduksjon, og protonering av ammoniakk til ammonium – ioner (13).

Ved septisk sjokk ser en ofte en metabolsk acidose som skyldes produksjonen av laktat - ioner i perifer sirkulasjon på grunn av kar konstriksjon og anaerob metabolisme. Ved meningitt vil en forvente en hyperventilering med utlufting av CO₂ og en påfølgende kompensatorisk respiratorisk alkalose.

Ved analysering av våre verdier finner vi en signifikant forskjell mellom gruppene ($p < 0,05$), med en normal pH på 7,4 for gruppen ikke-septisk sjokk. Bare 1 av 31 pasienter som ikke utviklet septisk sjokk, hadde pH $< 7,30$. pH i gruppen septisk sjokk er lav med en median på 7,315. En kan undre seg noe over at pH ikke var enda lavere hos sistnevnte gruppe. Kun 10 av 16 målte verdier var lavere enn normalområde, men dette skyldes kanskje at disse parameterne er målt ved innkomst. Om man måler pH noen timer senere kan verdien være betydelig lavere, men det er ikke sett på ved denne undersøkelsen.

pH har en korrelasjon med pCO₂ på -0,14. Denne verdien er ikke signifikant.

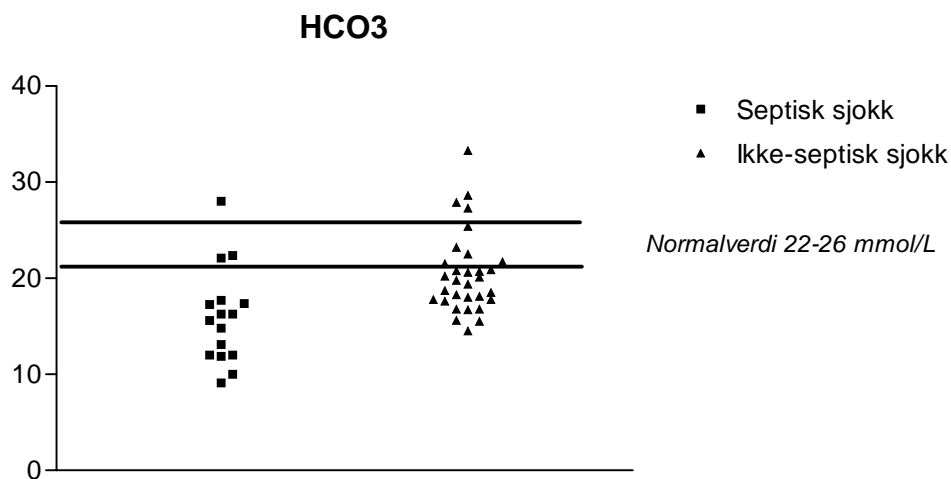
Når det gjelder behandling av den lave pH, mener man i dag at tilførsel av bikarbonat ikke bedrer overlevelsen og i verste fall kun forskyver acidosen intracellulært.



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 16 pasienter analysert, median er 3,85 kPa. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 31 pasienter analysert, median er 4,3 kPa. Den høye enkeltverdien av pCO₂ i gruppen septisk sjokk (10,9 kPa), skyldes utvikling av sjokklunge.

pCO₂ representerer den respiratoriske del av syre -base status, og angir om pasienten hypo - eller hyperventilerer (10,13). I gruppen med septisk sjokk forventer man på forhånd en redusert pCO₂ grunnet kussmaulsk respirasjon med forsøk på en respiratorisk kompensasjon av metabolsk acidose etter hypoperfusjon av perifert vev, og på grunn av organsvikt og ARDS med påfølgende hypoksi, tachypnoea. I den andre gruppen, der vi har samlet alle pasienter uten septisk sjokk forventes en reduksjon i pCO₂ på grunn av smertestimulert hyperventilering ved meningitt.

I vårt tallmateriale er ikke pCO₂ nivåene i de to gruppene statistisk signifikant forskjellige (p=0,15), og medianverdi for begge gruppene ligger under referanseområdet nedre grense (4,7 kPa). Medianverdi for pCO₂ ved septisk sjokk er en god del lavere(3,85 kPa), enn i gruppen ikke septisk sjokk(4,3 kPa). Dette skyldes nok at kussmaulsk respirasjon ved metabolsk acidose gir en klart kraftigere stimulus for respirasjonen enn hyperventilering ved meningitt. Det er likevel litt overraskende at det ikke er større forskjell mellom de to gruppene.



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 16 pasienter analysert, median er 15,95 mmol/l. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 31 pasienter analysert, median er 19,8 mmol/l.

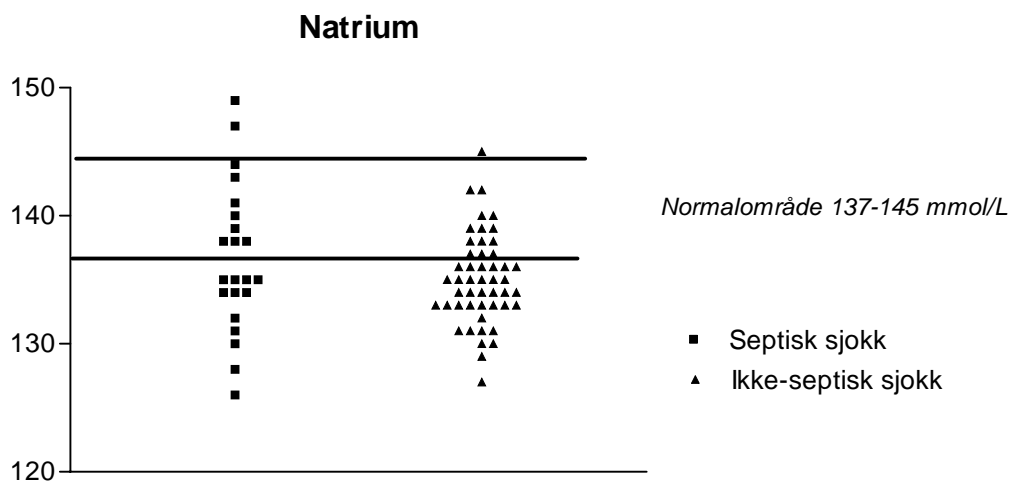
Bikarbonat er en viktig buffer i alle de tre kompensasjonssystemene som motvirker acidose, både i det interstitielle buffersystem og i blodbuffersystemet, i mindre grad også i det intracellulære buffersystem. Andre buffere er proteiner, fosfat og røde blodlegemer, men i

praksis er det gjerne HCO_3 buffersystemet i plasma vi analyserer. Dette gjøres av måletekniske grunner, og fordi det er en viktig blodbuffer.

Ved persisterende septisk sjokk vil vi få en lactacidose pga redusert gjennomblødning av perifere vev. Laktat er en syre, som vil bufres av blant annet bikarbonat for å forsøke å opprettholde organismens pH. Bikarbonat reduseres også ved hyperventilering, der CO_2 luftes ut via lungene, og fører til en forskyvning av likningen mot venstre:



Vi fant at pasienter med sjokk hadde en signifikant lavere verdi ($p < 0,05$) av bikarbonat enn pasienter uten sjokk, med median på henholdsvis 15,95 og 19,8 mmol/L. Begge medianverdiene ligger under nedre referanseverdi på 22 mmol/L. De lave verdiene skyldes sannsynligvis smertestimulert hyperventilering i gruppen ikke-septisk sjokk, og lactacidose i gruppen septisk sjokk.

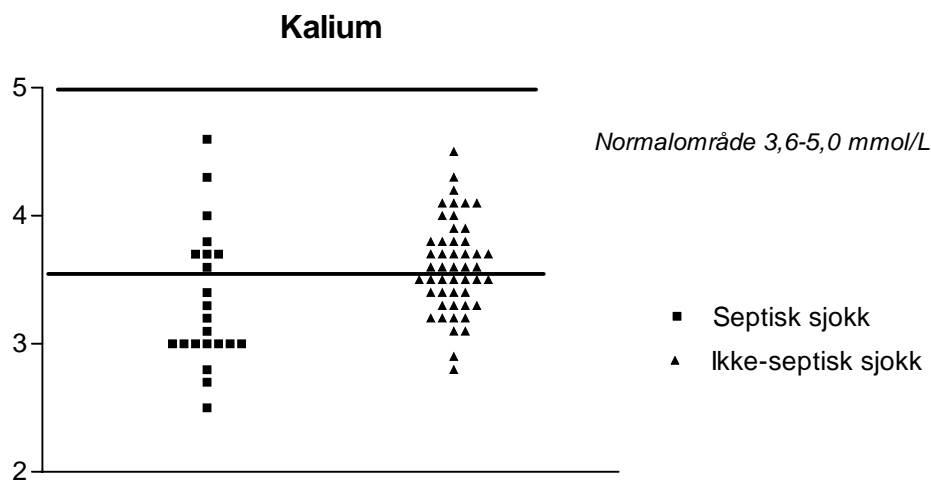


I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 22 pasienter analysert, median er 135mmol/L. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 49 pasienter analysert, median er 135mmol/L.

Natrium er det dominerende kation i ekstracellulærvæsken, og viktigste faktor i reguleringen av det osmotiske trykk i det ekstracellulære væskerom. Natriummangel gir ekstracellulær volumdeficit og natriumoverskudd gir volumøkning (10). Natriumkonsentrasjonen i kroppen reguleres i nyrene, og er her underlagt hormonell kontroll via renin-angiotensin-aldosteron

aksen. Aldosteron regulerer reabsorpsjon av natrium via aktiv transport i distale tubuli og i samlerør.

Median verdi for begge gruppene ligger på 135 mmol/L, noe som er under nedre referanseverdi på 137 mmol/L. Det faktum at serum natrium ikke er signifikant endret ($p=0,27$) i gruppen med septisk sjokk, underbygger antagelsen om at natrium er en elektrolytt som er svært godt regulert i kroppen, selv ved alvorlige sirkulatoriske forstyrrelser. Det er likevel viktig å huske at disse verdiene ble målt ved innkomst, og mange av pasientene hadde enda ikke utviklet et persisterende septisk sjokk. Verdiene ville kanskje ha sett annerledes ut om de ble målt på et senere tidspunkt.



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 22 pasienter analysert, median er 3,15 mmol/l. I gruppen ikke septisk sjokk ble verdier fra 49 pasienter analysert, median er 3,6 mmol/l.

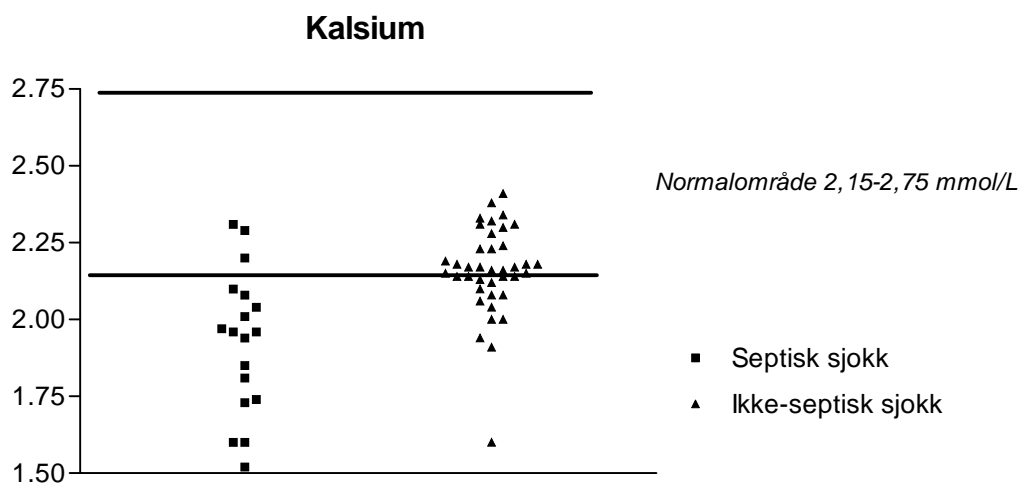
Kalium er det dominerende intracellulære kation, med en konsentrasjon som ligger 25-30 ganger høyere enn i plasma (10). Kalium utvekslingen mellom cellene og ekstracellulærvæsken påvirkes av hydreringstilstanden, syre-basetilstanden, insulin, aldosteron, kortisol og en rekke medikamenter og om pasienten er i en anabol eller en katabol tilstand. Kalium utskilles i hovedsak gjennom nyrene.

Forhøyede verdier sees ved acidose, akutt og kronisk nyresvikt, overdreven kaliumtilførsel, hemolytiske tilstander, vevsnekrose og binyrebarksvikt (10). Nedsatte verdier sees ved gastroenteralt tap, renalt tap, abnormt tap uten tilstrekkelig erstatning, alkaloser og insulinbehandling av diabetisk koma.

gastrointestinaltraktus (spesielt brekninger), økt renalt tap, hypoosmolære tilstander og for stor tilførsel.

Kloridkonsentrasjonen i serum følger som oftest natrium (elektronøytralitet). Unntak sees etter brekninger (tap av HCl og metabolsk alkalose), hvor klorid blir relativt lavere enn natrium. Kloridkonsentrasjonen reguleres inverst med bikarbonat, og bør også vurderes i relasjon til dette ion.

Klorid er signifikant forskjellig mellom de to gruppene ($p < 0,05$), med medianverdi på 103,5 mmol/L i gruppen septisk sjokk, og 99 mmol/L i gruppen ikke-septisk sjokk - begge innenfor normalområde. Klorid holder seg dermed relativt stabil i tidlig fase sammen med natrium. Det at medianverdien er lavere i gruppen ikke-septisk sjokk, kan skyldes brekninger og oppkast ved meningitt (se også under kalium).



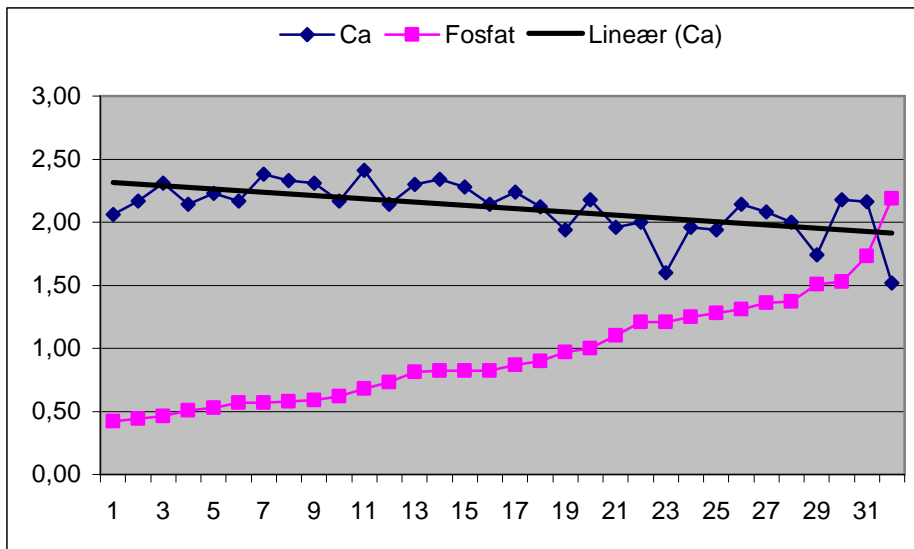
I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 18 pasienter analysert, median er 1,96 mmol/l. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 39 pasienter analysert, median er 2,1 mmol/l.

Kalsiumabsorpsjonen i tarmen, nyreutskillelsen og utvekslingen av kalsiumioner mellom bensubstans og ekstracellulær væske inngår i et komplisert reguleringsystem hvor de viktigste faktorer er paratyreoidea hormon (PTH), kalsitonin og 1,25-dihydroksykolekalsiferol, et derivat av vitamin D₃, som først omdannes delvis i leveren og deretter til det aktive hormon i nyrene (10). Ionisert kalsium er den fysiologisk aktive del. Endringer korreleres noe bedre til patologiske prosesser, men er mer komplisert og krever spesielt apparatur. I praksis anses bestemmelse av totalkalsium for tilfredsstillende.

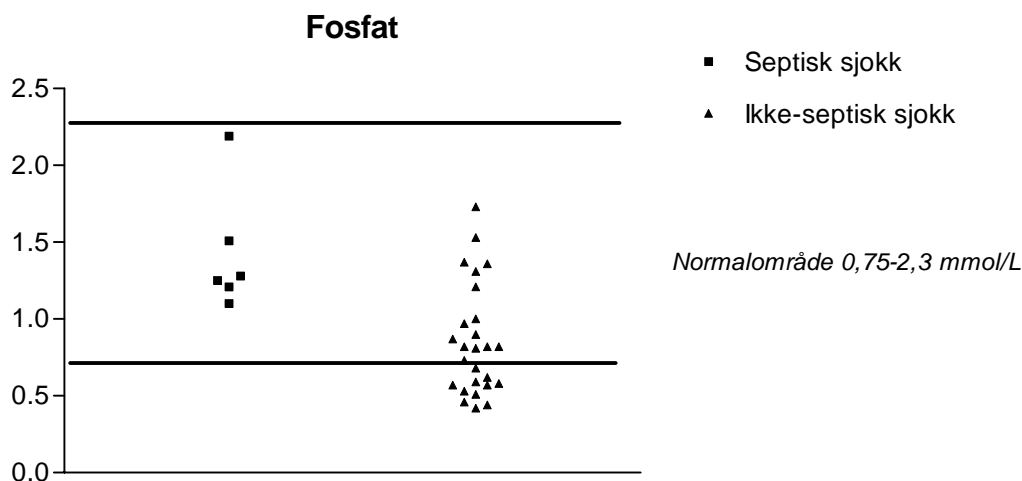
Forhøyede verdier sees ved cancer med skjelettmetastaser, hyperparathyreoidisme, myelomatose, sarkoidose, Pagets sykdom, thyreotoksikose, enkelte andre endokrine lidelser og overdreven bruk av D-vitamin (10). Nedsatte verdier sees ved hypoproteinemier av forskjellige årsaker, kronisk nyresvikt, malabsorpsjonstilstander, hypoparathyreoidisme og akutt pankreatitt. I tillegg gir betennelsesreaksjoner generelt en reduksjon i kalsium verdi (10). En lav kalsiumverdi vil innvirke på hjertets funksjon, og bidra til den cardiodepressive effekten en ser ved septisk sjokk. Totalkalsium i serum synker med synkende albuminkonsentrasjon, og grovt kan man regne med at et fall i albuminkonsentrasjonen på 10 g/l svarer til et fall i kalsiumkonsentrasjonen på 0,2 mmol/l (10).

Kalsium er signifikant forskjellig mellom de to gruppene ($p < 0,05$), og verdien er klart redusert ved septisk sjokk, med medianverdi på 1,96 mmol/l. For å prøve å forklare dette fallet har vi sett hvordan kalsium korrelerer med noen få utvalgte verdier:

- Kalsium og albumin: Korrelasjonskoeffisient, $\rho = 0,48$, og er signifikant med $p < 0,05$. Antall par er 52. Dette er nok den dominerende årsak til at kalsium er redusert ved septisk sjokk.
- Kalsium og magnesium: Korrelasjonskoeffisient, $\rho = 0,19$, og er ikke signifikant ($p = 0,33$). Antall par er 26. Manglende signifikans kan ha noe å gjøre med det lave antallet par vi har for disse to verdiene. Likevel er begge disse verdiene kationer, og synker i verdi ved alvorlige infeksjoner på samme måte som kalium (se forklaring under denne).
- Kalsium og kalium: Korrelasjonskoeffisient, $\rho = 0,38$, og er signifikant ($p < 0,05$). Antall par er 57.
- Kalsium og fosfat: Korrelasjonskoeffisient, $\rho = -0,56$, og er signifikant ($p < 0,05$). Antall par er 32. Ser vi på grafen for disse verdiene, kan vi se en klar tendens til at kalsium synker når fosfat stiger. Årsaken til dette er sannsynligvis en endring i ionekanaler i kroppen ved alvorlig infeksjonssykdom.



I gruppen ikke-septisk sjokk er medianverdi på 2,16 mmol/L, og så vidt innenfor normalområdet (2,15-2,55 mmol/L).

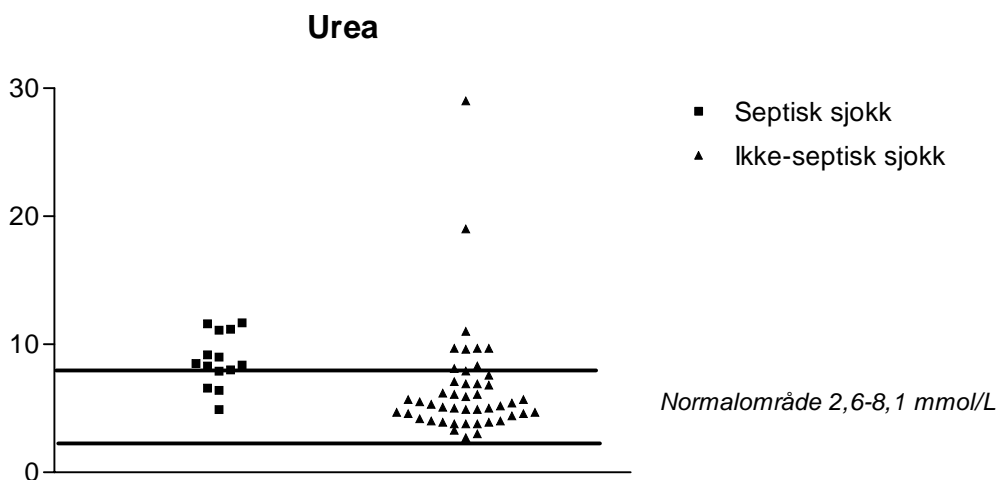


I gruppen septisk sjokk er verdier fra 18 pasienter analysert, median er 1,96 mmol/l. I gruppen ikke-septisk sjokk er verdier fra 39 pasienter analysert, median er 2,16 mmol/l.

Fosfatmengden i plasma reguleres hovedsakelig av den renale tubulære reabsorpsjonsmekanisme (10). Dessuten er fosfatnivået i serum avhengig av måltider og kaloriinntak. Ved glukoseopptak i cellene og ved alkalose vil fosfat vandre inn i cellene og ved glykolyse og acidose vandrer fosfat ut i ekstracellulærvæske. På grunn av store intra- og interindividuelle variasjoner har måling av fosfatkonsentrasjonen i serum begrenset klinisk verdi. En kan se forhøyede verdier ved nyresvikt, acidose, langvarig immobilisering og hypoparathyroidisme, og nedsatte verdier ved hyperparathyroidisme, diabetisk ketoacidose

under insulinbehandling, hos alkoholikere etter større alkoholkonsum, primære tubulære defekter og ved alvorlig anoreksi/bulimi.

Tallene våre viser at gruppene er signifikant forskjellig fra hverandre ($p < 0,05$). Det er en tendens til at gruppen ikke-septisk sjokk er patologisk lav, mens septisk-sjokk gruppen har verdier innenfor normalområdet. Dette kan skyldes at fosfat er en elektrolytt som trenger litt tid på seg til å endre seg i patologisk retning. Om en i tillegg ser på fosfat i forhold til kalsium ovenfor, ser en at det er en klar tendens til at fosfat stiger når kalsium synker, og det kan være at disse to verdiene følger hverandre på en måte som ikke er helt klarlagt enda. En kan heller ikke utelukke at fosfat er innenfor normalområde og eventuelt også stigende ved målinger lenger ut i forløpet på grunn av den reduserte nyrefunksjonen som sees ved septisk sjokk. Hvorfor fosfat er lav i gruppen ikke-septisk sjokk vet man ikke per i dag, og i denne studien er det for få verdier til at man kan trekke en konklusjon.

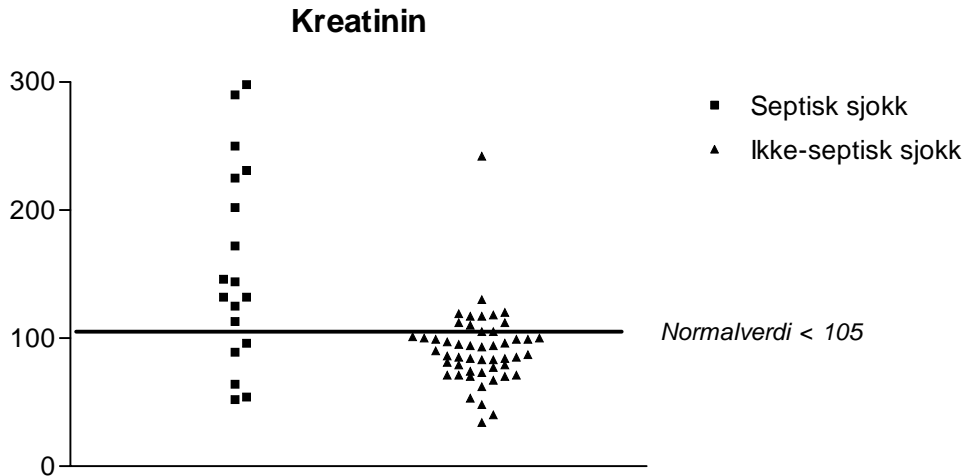


I gruppen septisk sjokk er verdier fra 14 pasienter analysert, median er 8,45 mmol/L. I gruppen ikke-septisk sjokk er verdier fra 46 pasienter analysert, median er 5,35mmol/L.

Urea er det dominerende ende produkt i nedbrytningen av nitrogenholdige stoffer, i første rekke proteinenes aminosyrer (10). Dannes utelukkende i lever og skilles ut i nyrene. Forhøyede verdier sees ved nyresvikt, dehydrering, store indre blødninger (i resorpsjonsfasen), katabolske tilstander med muskelnedbrytning og ved stort proteininntak. Ureakonsentrasjonen i serum avhenger av en rekke faktorer, hvorav proteininntak, proteinnedbrytning, lever- og nyrefunksjon er de viktigste. Av disse grunner kan ureakonsentrasjon svinge betraktelig, og urea er derfor en dårligere indikasjon på nyrenes

funksjonelle tilstand enn kreatinin. Ved dehydrering øker karbamidkonsentrasjonen i serum raskere enn kreatinin konsentrasjonen.

I gruppen septisk sjokk ligger medianverdi for urea (8,45 mmol/l) over øvre referanseverdi (8,0 mmol/l). Det er også en signifikant forskjell mellom de to gruppene septisk sjokk og ikke-septisk sjokk ($p < 0,05$). Den høye verdien av urea skyldes en kombinert effekt av nyresvikt og muskelnedbrytning grunnet mikrotrombosering og perifer kar konstriksjon.



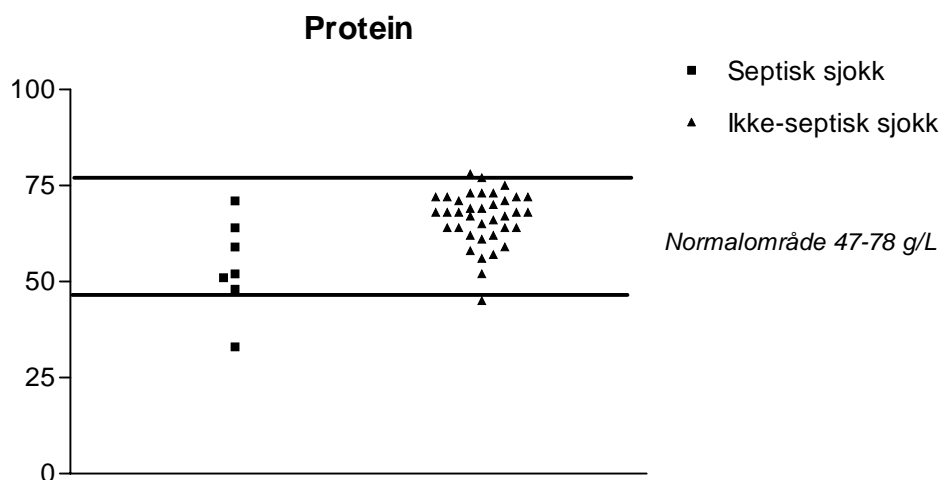
I gruppen septisk sjokk er verdier fra 18 pasienter analysert, median er 138 $\mu\text{mol/l}$. I gruppen ikke-septisk sjokk er verdier fra 50 pasienter analysert, median er 88,5 $\mu\text{mol/l}$.

Kreatinin er et nedbrytningsprodukt av musklenes energirike forbindelse kreatinfosfat (10). Det skilles ut i nyrene og kreatinin konsentrasjon i serum avhenger av den samlede muskelmasse og nyrefunksjonen. Samlet muskelmasse varierer sterkt med alder, noe som gjør at det er stor usikkerhet i vurdering og tolkning av denne verdien når alder ikke tas med i betraktning. Forhøyede verdier sees ved nyresvikt og svære muskellidelser med henfall. Kreatinin er en bedre indikator på nyrefunksjon enn urea, spesielt når man skal følge forløpet av en nyrelidelse, fordi kreatinin konsentrasjonen i serum er uavhengig av proteintilførsel, protein nedbrytning og leverfunksjon. Man må imidlertid være oppmerksom på at kreatinin konsentrasjonen i serum er en relativt lite sensitiv indikator på tidlig nyreskade. Kreatinin stiger først et lite stykke ut i forløpet.

Kreatininverdiene er signifikant forskjellig mellom de to gruppene ($p < 0,05$). Verdien er økt i gruppen septisk sjokk med median på 138 $\mu\text{mol/l}$, som er over øvre referanseverdi (100 $\mu\text{mol/l}$) også om man tar hensyn til aldersvariasjoner av normalverdier. Både økt

muskelhenfall grunnet trombose, iskemi og nekrose, og nyresvikt grunnet rhabdomyolyse, redusert renal blodstrøm og i tillegg post mortem observasjon av trombose i glomeruli og tubulinekrose tenkes å bidra til denne økningen, som sees i gruppen med septisk sjokk allerede ved innkomst. Nyresvikt har fra andre studier også vist nær assosiasjon med høy LPS, DIC og septisk sjokk (8).

Kreatinin verdien er vanskeligere å vurdere for gruppen ikke-septisk sjokk. Ser man bare på barn under 15 år er den klart økt også her, mens for pasienter over 15 år, ligger den innenfor referanseverdi.



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 7 pasienter analysert, median er 52 g/l. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 37 pasienter analysert, median er 68 g/l.

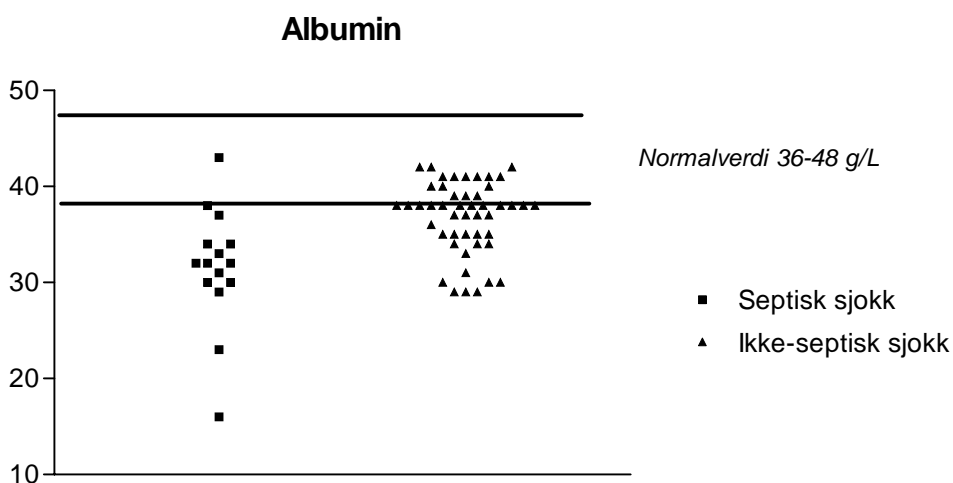
I tilslutning til en rekke forskjellige typer vevsskader med vevsnekrose, inflammatoriske forandringer og vevsproliferasjon, vil det i løpet av et par dager opptre karakteristiske forandringer i plasmaproteinene – såkalt akutt fase reaksjon (13). Denne reaksjonen ses ved kirurgiske inngrep og andre mekaniske traumer, samt ved en rekke betennelsesprosesser av forskjellig genese. Følgende proteiner øker regelmessig i denne reaksjonen: CRP, fibrinogen, alfa1-antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin, komplement C3 og ferritin. Andre proteiner faller regelmessig: albumin, prealbumin, alfa-lipoprotein, beta-lipoprotein og transferrin (10). Totalprotein bestemmes for det meste av albumin (10).

CRP stiger under en akuttfasereaksjon inntil det 20-100 dobbelte, og stigningen kan registreres allerede etter 8 timer (13). De øvrige akuttfaseproteinene stiger ofte med en faktor på 2-3. Bakterielle infeksjoner medfører ofte større forandringer av akuttfaseproteinene enn

virusinfeksjoner. Det er trolig at høy makrofagaktivitet er fellesnevner for tilstander som gir akutfasereaksjon. Økt makrofagaktivitet øker produksjonene av en rekke cytokiner, som føres med blodet til leveren og der regulerer transkripsjonen av de gener som koder for syntesen av de enkelte plasmaproteiner.

Våre tall gir en median verdi på 52 g/l ved septisk sjokk, og 68 g/l ved ikke-septisk sjokk. Begge gruppene har medianverdi innenfor normalområdet, men de er likevel signifikant forskjellig fra hverandre ($p < 0,05$). Vi har kun 7 verdier i gruppen septisk sjokk, noe som er for lite til å si sikkert om det er noen reell forskjell mellom gruppene (protein ble målt hos <40 % av pasientene i denne gruppen). Korrelasjonen mellom protein og albumin er signifikant med en korrelasjonskoeffisient (ρ) = 0,51 ($p < 0,05$).

Ved en akutt bakteriell infeksjon som meningokokksykdom, vil det som beskrevet være proteiner som både øker og minker i konsentrasjon. I gruppen septisk sjokk, vil pasienten komme inn på sykehus etter median 12 timer, og mange av proteinene som øker har ikke rukket å bli syntetisert i leveren enda. Den systemiske inflammasjonsprosessen med kardilatasjon og økt karpermeabilitet, vil etter hvert føre til et tap av albumin ekstravaskulært, som vil dra væske med seg. Ser vi på verdien for albumin (under) er denne redusert i gruppen septisk sjokk. Da albumin utgjør hovedkomponenten av totalprotein, må andre proteiner være økt allerede ved innkomst, siden kun en av verdiene for protein ligger under normalområdet. Når det gjelder fibrinogen, er denne kraftig økt hos de som ikke utvikler sjokk/DIC. Hos de som utvikler septisk sjokk, vil en kombinasjon av kraftig forbruk og manglende syntese gi en lav verdi.

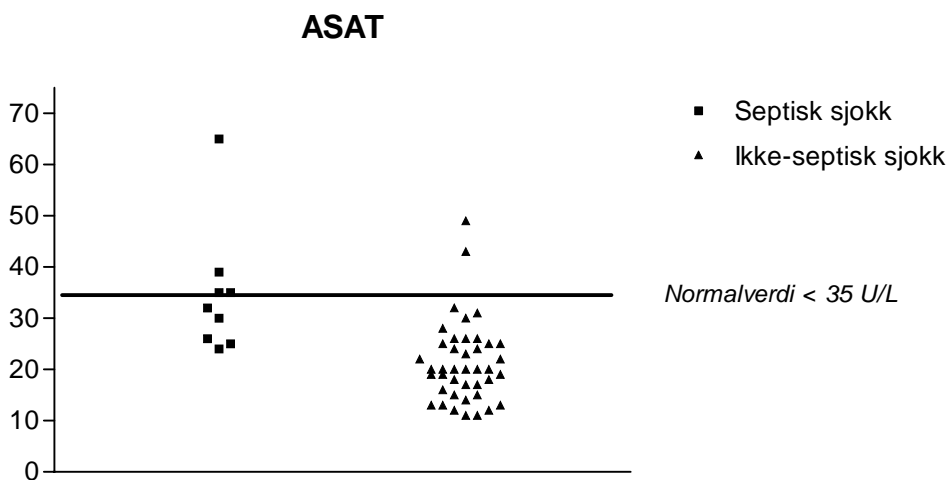


I gruppen septisk sjokk er verdier fra 15 pasienter analysert, median er 32 g/l. I gruppen ikke-septisk sjokk er verdier fra 48 pasienter analysert, median er 3,8 g/l.

Albumin har to hovedfunksjoner (10): 1) Det svarer for 80 % av plasmas kolloidosmotiske trykk, og 2) det tjener som transportprotein for en rekke stoffer med liten vannoppløselighet (frie fettsyrer, bilirubin, kalsium, en rekke medikamenter). Forhøyede verdier ses ved dehydrering, nedsatte verdier ved betennelsestilstander, alvorlige infeksjoner, leverlidelser, utbredte maligne tumores, malabsorpsjon, underernæring, nefrotisk syndrom, enteralt tap, brannskader og overhydrering. Moderat hypoalbuminemi er et meget allminnelig og uspesifikt funn ved en lang rekke lidelser, men ødem oppstår sjelden før verdien er under 20 g/l.

Vi finner en signifikant forskjell mellom gruppene septisk sjokk og ikke-septisk sjokk ($p < 0,05$). Kun en verdi ligger innenfor referanseområdet for albumin ved septisk sjokk, og medianverdi i denne gruppen er 32 g/L. Dette tyder på en tendens til hypoalbuminemi ved septisk sjokk forårsaket av meningokokksykdom. Den mest sannsynlige årsaken er økt karpermeabilitet og lekkasje av albumin ut i vev med sekundært ødem. Senere i forløpet vil intens væskebehandling spille en rolle, men ikke ved innkomst før behandling er startet.

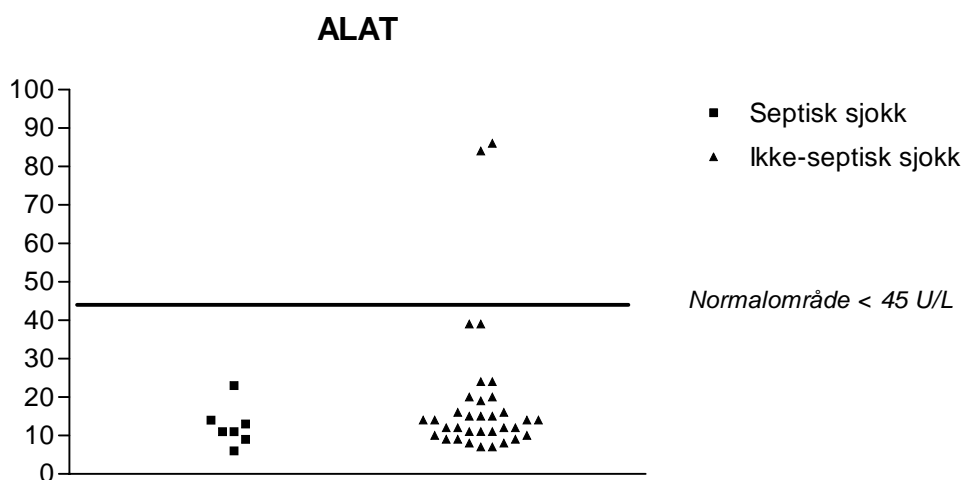
I gruppen ikke-septisk sjokk er median 38 g/L, og ligger innenfor referanseområdet. Det er likevel en del verdier som ligger under nedre grense på 36 g/L. Dette kan skyldes moderat lekkasje og/eller negativ akutt fase reaksjon.



I gruppen septisk sjokk er verdier fra 9 pasienter analysert, median er 32 U/L. I gruppen ikke-septisk sjokk er verdier fra 41 pasienter analysert, median er 20 U/L.

ASAT er signifikant forskjellig mellom de to gruppene ($p < 0,05$), men medianverdiene ligger innenfor normalområdet (< 35 U/l), med en verdi på 32 U/l i gruppen septisk sjokk, og 20 U/l i gruppen ikke-septisk sjokk. Det er likevel en tendens til økning av ASAT ved septisk sjokk, der 4 av 9 verdier ligger over normalområdet. Dette gjelder ikke for gruppen ikke-septisk sjokk, der kun 2 av 41 verdier ligger over normalområdet.

ASAT finnes i hjerte, lever og skjelettmuskulatur. Under ser vi at ALAT var godt innenfor normalverdi, og en kan derfor anta at stigningen i ASAT skyldes affeksjon av skjelettmuskulatur. Dette underbygges av vurderingen som gjøres av CK. (se under)

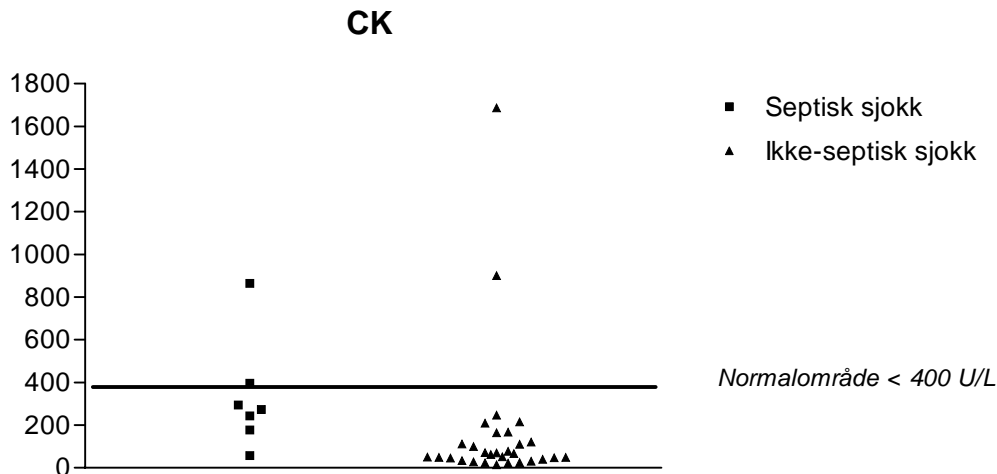


I gruppen septisk sjokk er verdier fra 7 pasienter analysert, median er 11 U/L. I gruppen ikke-septisk sjokk er verdier fra 34 pasienter analysert, median er 14 U/L.

ALAT finnes i praktisk talt alle vev, men er særlig rikelig i lever, hvor enzymet er lokalisert til cellenes cytoplasma. Forhøyede verdier ses i praksis nesten bare ved leverlidelser⁴.

På samme måte som natrium og $p\text{CO}_2$, viser heller ikke ALAT signifikant forskjell mellom de to gruppene ($p=0,3$). Antall pasienter der ALAT verdiene er målt er bare 7 i gruppen med septisk sjokk, for få til å trekke noen endelig konklusjon på at det faktisk er tilfelle (ALAT ble målt hos $< 40\%$ av pasientene i denne gruppen). Likevel ser vi at kun 2 pasienter har verdier over normalområdet (< 46 U/L) i gruppen ikke-septisk sjokk, og at alle verdiene i gruppen septisk sjokk ligger innenfor normalområdet. En kan derfor anta at dette er et enzym som ikke endres mye i tidlig fase av meningokokksykdom, og at leveren derfor får nok blod selv under

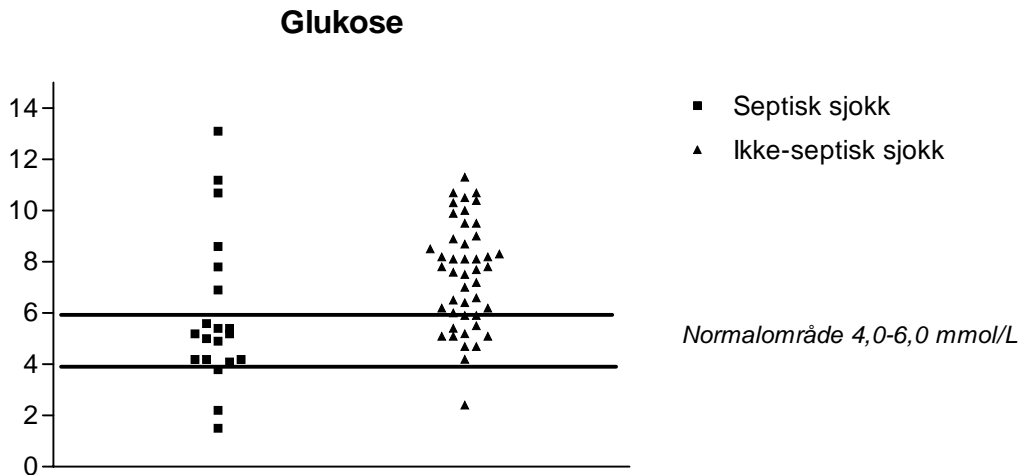
en septisk tilstand til å unngå nekrose og at det heller ikke dannes tromboser her - noe som kanskje kan forklares av at epitelcellene i leversinusoidene er annerledes enn resten av kroppen. Dette er gunstig med tanke på at leveren er et sentralt metabolsk organ, og en av hovedoppgavene til leveren er å fjerne døde celler fra sirkulasjonen, i tillegg til at leverens Kupffer celler fjerner mesteparten av sirkulerende endotoksin og bakterier/bakterierester.



I gruppen septisk sjokk er verdier fra 7 pasienter analysert, median er 274 U/L. I gruppen ikke-septisk sjokk er verdier fra 30 pasienter analysert, median er 64,5 U/L.

CK finnes særlig i skjelettmuskulatur, hjerne og hjerte og en del også i uterinmuskulatur og i glatt muskulatur i årevegger (10). En økning i CK -aktivitet i plasma har særlig betydning ved muskulære lidelser og hjerteinfarkt. Ved meningokokksykdom antar man at økt CK -verdi skyldes muskelnekrose grunnet mikrotrombosering som følge av DIC. Stigning grunnet hjerteaffeksjon kan også bidra; hjertesvikt ved septisk sjokk skyldes mest sannsynlig en dysfunksjon av myocytene induisert av en uidentifisert myokardial hemmende faktor, trolig $\text{TNF-}\alpha$, NO eller LPS (7), i tillegg til lave kalsiumverdier hos de som utvikler septisk sjokk.

CK er signifikant forskjellig mellom septisk sjokk og ikke-septisk sjokk ($p < 0,05$), med median på henholdsvis 274 og 64,5 U/L. Det er kun 7 målte verdier i gruppen septisk sjokk, noe som er for få til å konkludere med noe (CK ble målt hos <math>< 40\%</math> av pasientene i denne gruppen). Likevel er medianverdien ved septisk sjokk såpass mye høyere enn i gruppen ikke-septisk sjokk, at vi må ta med oss tendensen til økt CK verdi ved septisk sjokk. I andre studier har CK (2,7) vist kraftig økning litt lenger ut i forløpet.



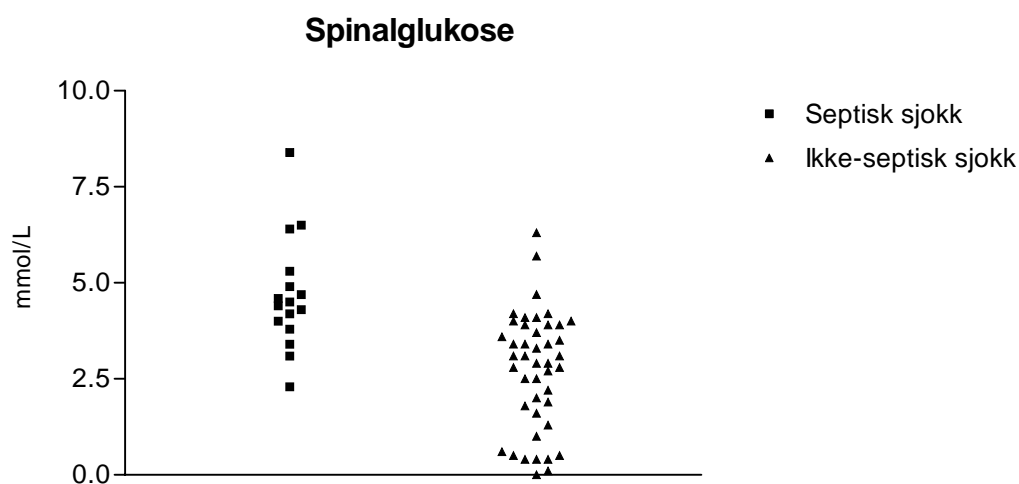
I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 20 pasienter analysert, median er 5,2 mmol/l. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 45 pasienter analysert, median er 7,7 mmol/l.

Glukosenivået i plasma bestemmes av balansen mellom tilførsel gjennom kosten og opptak i og frigjøringen fra lever og annet vev (10). Blodkonsentrasjonen holdes normalt innen snevre grenser, kontrollert av et samspill mellom hormonene insulin- som generelt senker glukosekonsentrasjonen – og glukagon, veksthormon, adrenalin og kortisol – som alle generelt virker insulinantagonistisk.

Forhøyede verdier ser vi ved diabetes mellitus og ved overskudd av diabetogent virkende hormoner (10). Kan også sees i forbindelse med akutt alvorlig sykdom. Nedsatte verdier sees ved overdosering med insulin og perorale antidiabetika, insulinom, alkoholintoksikasjon og binyrebarksvikt.

De to gruppene er signifikant forskjellige fra hverandre ($p < 0,05$). I gruppen ikke-septisk sjokk finner vi en tendens til økt glukoseverdi med median på 7,7 mmol/l, som ligger over øvre referanseverdi (6,00 mmol/l). Dette skyldes virkningen av akutt alvorlig sykdom på kroppen, og frigjøring av stresshormoner som virker insulinantagonistisk. I gruppen septisk sjokk finner vi en medianverdi på 5,2 mmol/l. Det er likevel 6 verdier som ligger over øvre referanseverdi. I tillegg finner vi tre verdier under nedre referanseområde (4,00 mmol/l). I førstnevnte gruppe er kun en av pasientene hypoglykemisk, til tross for mer enn dobbelt så mange målte verdier.

Blodglukose er en verdi som raskt svinger opp og ned, og som styres av et meget komplekst samspill mellom en rekke hormoner. Om en ser litt nærmere på noen av hormonene (7), viser det seg at veksthormon er 20 ganger høyere hos de med septisk sjokk som ikke overlever sammenliknet med de som overlever (7). IGF-1 er redusert med 2-4 ganger hos de som ikke overlever, og TSH er økt hos de aller sykeste (7). Binyrene spiller også en rolle, med et mye lavere kortisol nivå hos de sykeste (7). Hos pasienter med meningitt er kortisol nivået høyere, noe som igjen gir høyere glukoseverdier. ACTH -verdier hos de sykeste med septisk sjokk sammenliknet med ikke-septisk sjokk gruppe er mye høyere, og gjenspeiler at kroppen presser på binyrene for å øke stresshormonet kortisol, som nevnt tidligere uten effekt, og derav en manglende negativ feedback med enda høyere ACTH nivå osv.



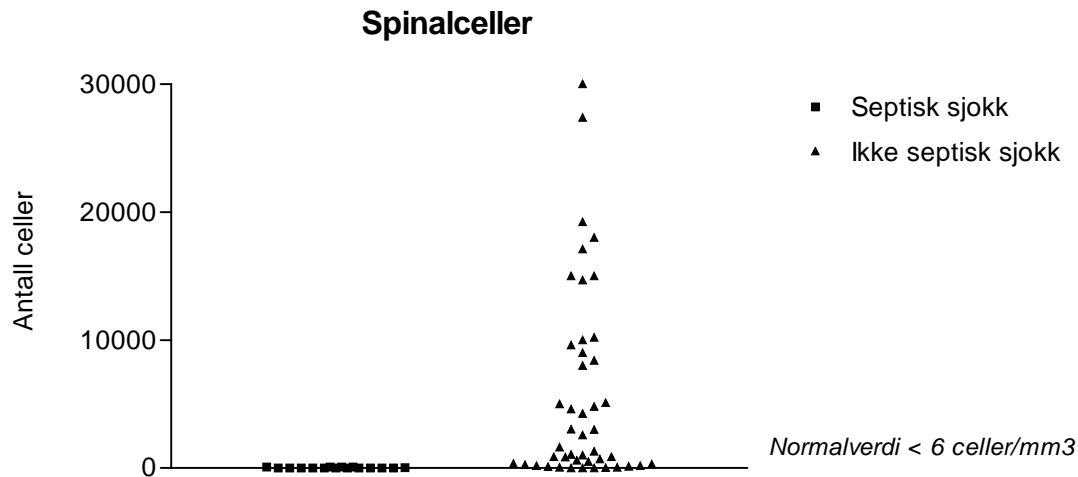
I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 16 pasienter analysert, median er 4,45 mmol/L. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 44 pasienter analysert, median er 3,0 mmol/L.

Spinalglukose skal normalt være >60-70 % av samtidig målt blodglukose (10). Glukose forbrukes i den metabolske prosessen som skjer ved bakteriell meningitt, og gir en lavere verdi, vanligvis under halvparten av samtidig målt glukose.

Om det skal bli helt korrekt bør hver pasient regnes ut hver for seg, men om vi kun regner ut fra median verdi for spinal - og blodglukose i gruppene septisk-sjokk og ikke septisk sjokk, får vi følgende resultat:

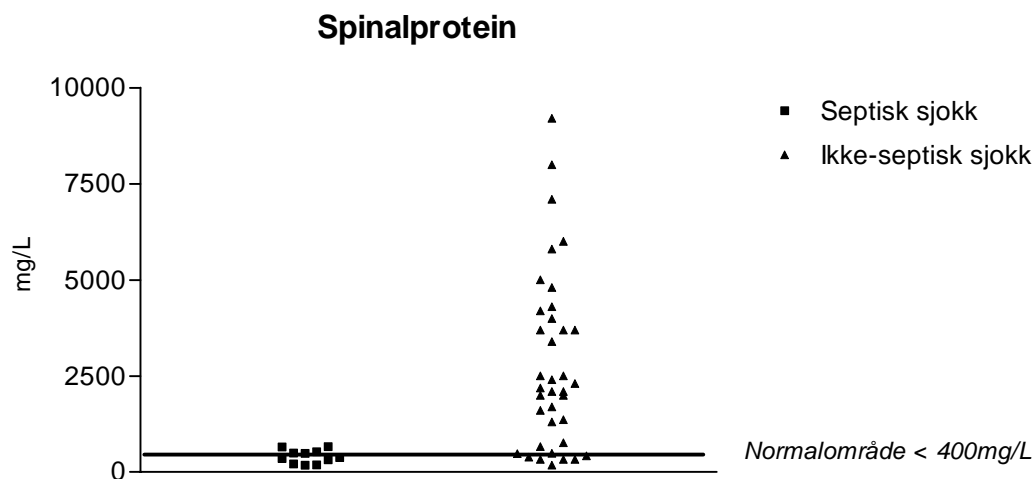
- I gruppen septisk sjokk er spinalglukose 85,5 % av samtidig målt blodglukose. I denne gruppen har ikke pasienten meningitt etter definisjonen gitt ovenfor. Det er derfor en mindre intens inflammasjonsprosess i CNS i denne gruppen.

- I gruppen ikke-septisk sjokk, der mange av pasientene har meningitt, er spinalglukose 39 % av samtidig målt blodglukose. Dette stemmer meget godt med kjent kunnskap om at spinalglukose synker til under 50 % av samtidig målt blodglukose ved bakteriell meningitt (7).



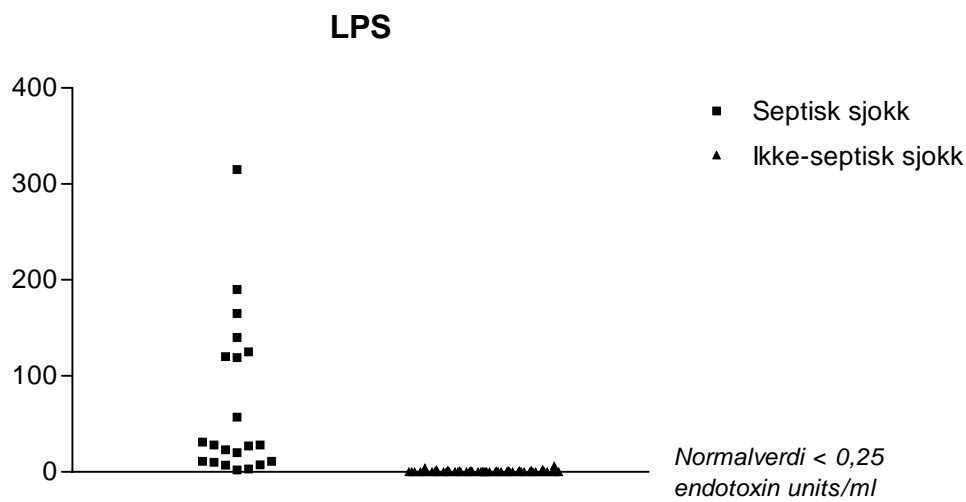
I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 16 pasienter analysert, median er 8,5celler/mm³. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 45 pasienter analysert, median er 1646 celler/mm³.

Ved bakteriell meningitt består spinalceller av polymorfnukleære celler, vanligvis mellom 1000 og 5000 celler/med mer (1). I gruppen septisk sjokk er den høyeste verdien 90 celler/mm, og median er 8,5 celler/mm. I gruppen ikke septisk sjokk er den høyeste verdien 30000 celler/mm³ celler, median er 1646 celler/mm. De to gruppene er signifikant forskjellige ($p < 0,05$).



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 11 pasienter analysert, median er 380 mg/l. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 37 pasienter analysert, median er 2190 mg/l.

Ved bakteriell meningitt vil spinalprotein øke over normalverdien på 400 mg/l. I våre tall er konsentrasjonen av protein klart økt i gruppen ikke-septisk sjokk, med median på 2190 mg/l, mens konsentrasjonen i gruppen septisk sjokk er innenfor normalområde med median på 380 mg/l. Dette gir en signifikant forskjell mellom gruppene ($p < 0,05$).



I gruppen septisk sjokk ble verdier fra 22 pasienter analysert, median er 28 endotoxin units/ml. I gruppen ikke-septisk sjokk ble verdier fra 54 pasienter analysert, median <math>< 0,25</math> endotoxin units/ml. En pasient hadde en LPS verdi på 1700 endotoxin units/ml. Denne er ikke tatt med i grafen av hensyn til fremstillingen.

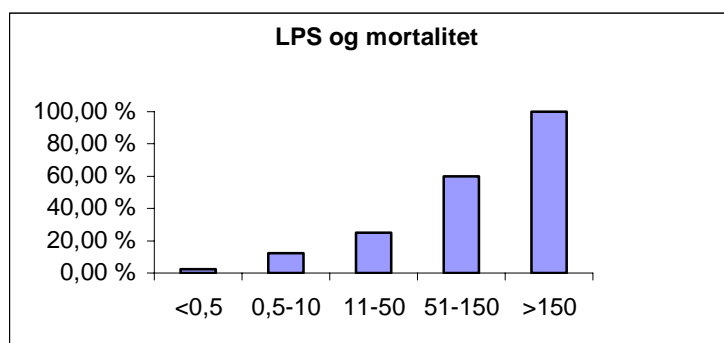
Lipopolysakkarid (LPS), endotoksin er et glykolipid produsert av *N. meningitidis*. Molekylet består av en kjerneregion som kalles lipid A, og en terminal polysakkaridkjede av variabel lengde (7). Det er et amfipatisk molekyl som tenderer til å danne store aggregater i vandige løsninger. LPS fører til en intravaskulær inflammasjonsrespons, med en dose avhengig aktivering av koagulasjon, fibrinolyse, komplement og kallikrein -kinin systemet, i tillegg til produksjon av forskjellige cytokiner (7).

Antall bakterier per ml blod er korrelert med sykdomsalvorlighet hos barn, og direkte visualisering av meningokokker i perifert blod reflekterer et mye større antall bakterier enn en vanligvis ser i en bakteriemi, og vil vanligvis være assosiert med et fulminant forløp og død (4,7). Det er også vist at økende nivåer med sirkulerende LPS er assosiert med økende mortalitet (se under). Når det gjelder behandling av sykdommen med antibiotika, overgår kapasiteten til å eliminere LPS i kroppen klart tendensen til antibiotika mediert frigjøring av

LPS, i tillegg til at mange LPS aktiverte mediator systemer som bidrar til multiorgansvikt nedreguleres kort tid etter antibiotika infusjon (4,7,8). Det er viktig å være klar over at eliminasjon av LPS skjer kontinuerlig til tross for klinisk forverring!

Vi finner en signifikant forskjell ($p < 0,05$) mellom gruppene septisk sjokk og ikke-septisk sjokk, med en medianverdi på henholdsvis 28 og $< 0,25$ endotoxin units/ml. I gruppen ikke-septisk sjokk, er høyeste verdi 6 endotoxin units/ml, mens laveste verdi i gruppen septisk sjokk er på 2,1 endotoxin units/ml.

I tidligere studier (7,8) ble det påvist en klar sammenheng mellom LPS nivå og mortalitet. Dette ser vi også i våre tall:



LPS nivå er et mål på bakterieaktivitet, og jo høyere LPS nivå, jo mer intens er betennelsen, og flere utvikler septisk sjokk, som har en mortalitet på 50 %. Blant pasientene inkludert i vår studie, var det en mortalitet på 45 % i gruppen som utviklet septisk sjokk. Den høyeste LPS verdien var på 1700 endotoxin units/ml, og tilhørte en gutt på 20 år, som døde kort tid etter innkomst. Laveste verdi i denne gruppen var 2,10 endotoxin units/ml, og pasienten overlevde. I gruppen ikke-septisk sjokk, var det en mortalitet på 4 %, som sannsynligvis skyldtes hjerneødem på grunn av meningitt. Den høyeste LPS verdien i denne gruppen var 4,3 endotoxin units/ml, og denne pasienten overlevde.

Om vi sammenholder positive LPS nivåer ($> 0,25$ EU/ml) med blodkulturresultat, ser vi at det er 94 % sannsynlighet for å få positiv blodkultur ved positiv LPS. Det er likevel viktig å være klar over at det også var to negative blodkulturer blant pasientene med LPS over 0,25, noe som indikerer at en bør utvise forsiktighet med tolkning av positive og negative blodkulturer.

I tabellen under ser vi at 66,6 % av de med septisk sjokk har positiv spinalvæske, men de har hatt for liten tid på seg til å danne en inflammasjonsrespons tilstrekkelig til å havne i

kategori 4 = meningitt. Vi ser også at 18,4 % i gruppen ikke-septisk sjokk har negativ spinalkultur, og 9,1 % av de med septisk sjokk har negativ blodkultur. Bakterien har nok likevel vært levende inne i pasienten, men har ikke overlevd i blodkulturflaskene på vei til eller i laboratoriet. Dette har vist seg ved hjelp av revers transcriptase PCR-teknikk og prober for genet *ctrA* hos *N. meningitidis* som bare er til stede med en kopi i meningokokkgenomet (9). Dette *ctrA* genet koder for et intracellulært transportprotein som bakterien må ha for å danne polysakkaridkapsel rundt yttermembranen. Uten kapselpolysakkaridet klarer ikke meningokokker å overleve i menneskets blod. Tidligere kvantitativ dyrkning av meningokokker har underestimert antall bakterier med en faktor 1000 – 10 000 (9).

	Septisk sjokk	Ikke-septisk sjokk
Positiv spinalkultur	66,60 %	81,60 %
Negativ spinalkultur	33,30 %	18,40 %
Positiv blodkultur	90,90 %	59,30 %
Negativ blodkultur	9,10 %	40,70 %

I tabellen under ser vi hvordan LPS korrelerer med de andre verdiene vi har analysert:

	Korrelasjon med LPS	Signifinant (p<0,05)
SR	-0,53	ja
CRP	-0,57	ja
hvite	-0,47	ja
Trombocytter	-0,47	ja
pH	0,14	nei
PCO2	0,16	nei
HCO3	-0,45	ja
Na	0,19	nei
K	-0,38	ja
Cl	0,27	nei
Ca	-0,47	ja
Fosfat	0,43	ja
Urea	0,4	ja
Kreatinin	0,44	ja
Protein	-0,36	ja
Albumin	-0,41	ja
ASAT	0,48	ja
ALAT	-0,09	nei
CK	0,57	ja
Glukose	-0,38	ja
Spinal glukose	0,52	ja
Spinal protein	-0,51	ja
Spinal celler	-0,66	ja

LPS korrelerer signifikant med alle verdiene unntatt pH, pCO₂, natrium, klorid og ALAT.

Når det gjelder LPS og CRP, kan en teoretisk tenke seg følgende sammenheng: LPS gir en produksjon av IL-6, som igjen fører til produksjon av CRP i leveren. Men syntesen trenger litt tid på seg. Ved høye LPS nivåer får man en intens betennelsesreaksjon i løpet av kort tid, og CRP rekker ikke å stige så mye før pasienten legges inn på sykehus. Ved lave LPS verdier får vi motsatt forhold; CRP rekker å stige betraktelig mer før pasienten legges inn, pga en mindre intens betennelsesprosess. En kan likevel se en tendens til at økende CRP er assosiert med lav LPS og motsatt. Hadde man målt LPS og CRP noen dager etter innleggelse, ville sannsynligvis høyt LPS nivå vært assosiert med høy CRP.

Diskusjon

Hovedkonklusjoner:

1. For 20 av 23 vurderte verdier var det en signifikant forskjell mellom pasienter med sjokk og pasienter uten sjokk.
2. For 15 av 20 verdier målt i blodet var det en signifikant korrelasjon mellom LPS og den målte parameteren
3. For alle 3 parametere målt i spinalvæsken var det en signifikant korrelasjon med LPS i spinalvæsken.
4. For mange av de målte parametrene lå verdiene innenfor normalområdet og kunne derfor ikke brukes som et godt diagnostisk eller prognostisk parameter for den enkelte pasient.
5. Ved gjennomgang av de 20 parameterne i serum, vil følgende ved innkomst predikere utvikling av et vedvarende septisk sjokk: SR <20 mm/t, hvite <3.5x10⁹/l, pH <7.30, CRP og kreatinin >125 µmol/l.

Problemer knyttet til vurdering av resultatene:

- Forskjellig størrelse av gruppene sjokk – ikke sjokk
- Forskjell i alder i de to gruppene
- Forskjell i varighet av sykdom for sykehusinnleggelse
- Relativt flere i gruppen sjokk hadde vært innlagt på et annet sykehus før innleggelse enn i ikke sjokk gruppen.

Selv om de 4 kategoriene forårsakes av én bakterie, kan en si at den forårsaker 4 klinisk forskjellige sykdommer. I kategori 1 utvikler pasientene et septisk sjokk så fort at

meningittsymptomer ofte ikke har rukket å manifestere seg, i motsetning til de andre kategoriene der meningittsymptomer er mer fremtredende. Litteraturen angir at persisterende septisk sjokk etter norske klassifikasjoner, gir en lavere mortalitet om det opptrer sammen med meningitt (kategori 3) enn det vi ser hos pasienter uten meningittsymptomer (kategori 1)(2,6,7). Den kliniske utviklingen tror vi i dag avgjøres av immunmekanismer som bestemmer intensiteten og kompartmentaliseringen av inflammasjonen (7). Hva som avgjør om en pasient får meningitt (lavgradig bakterievekst i blodet) eller septisk sjokk (høygradig bakterievekst i blodet) er i dag ukjent. Om vi sammenholder resultatene fra LPS, spinalkultur og blodkultur, ser vi at mengden av bakterier og endotoksin er mer bestemmende for klinikk enn om kulturen viser vekst eller ikke slik klinikerne i dag får resultatet fra mikrobiologisk avdeling. Hos pasienter der immunmekanismer ikke klarer å begrense infeksjonen tilstrekkelig, øker antall bakteriene og intensiteten i inflammasjonsprosessen fort. Sirkulasjonen endres raskt uten at bakteriene har rukket å trenge inn i spinalvæsken og begynt å formere seg der i større omfang. Dette kan objektivt ses bl.a. i tiden det tar fra symptomdebut til sykehusinnleggelse og i laboratorieverdiene vi har sett på i denne studien.

Ved å sammenlikne pasienter som utvikler septisk sjokk med de pasientene som ikke gjør det, fant vi en signifikant forskjell ($p < 0,05$) mellom gruppene for nesten alle parametere. Det er kun 3 av 23 verdier som ikke viser signifikant forskjell (Na, ALAT og PCO_2). Om vi i sammenlikner verdiene med normale referanseområder under forutsetningene nevnt lenger ned i teksten, ser vi at noen av verdiene klart avviker fra referanseområdene. Men det varierer om dette gjelder gruppen septisk sjokk der sykdomsutviklingen er meget rask og alvorlig, eller gruppen ikke-septisk sjokk der sykdomsforløpet er mildere, men utvikles over en lengre periode.

	Septisk sjokk	Ikke-septisk sjokk
Median innenfor normalområde	SR, Cl, Fosfat Protein, ASAT ALAT, CK, glukose Hvite, albumin	Trombocytter, pH, K, Cl, Ca, Fosfat, Urea, Kreatinin, Protein, ASAT, ALAT, CK, LPS, Hvite, albumin
Median utenfor normalområde	CRP, trombocytter pH, pCO_2 , Na, K, Ca, Urea, Kreatinin LPS	SR, CRP, pCO_2 Na, glukose,

Verdier som allerede ved innkomst kanskje kan bidra til å angi hvilken kategori pasienten vil havne i, og dermed også til klinisk bilde og prognose, er trombocytter, kalium, urea, SR,

glukose, CRP, LPS, pH, kalsium og kreatinin. Erfaringsmessig har man til nå tatt hensyn til hvite, kalsium, kalium, trombocytter og kreatinin ved den første kliniske bedømmelsen i sykehus. Alle parametere har likevel enkeltverdier innenfor normalområdet for både septisk sjokk- og ikke-septisk sjokk gruppen, noe som gjør at dette er til begrenset hjelp i akutfasen for enkeltpasienter.

20 av verdiene vi har analysert, viser en signifikant forskjell mellom gruppene. Dette indikerer at forskjell i grad av betennelse spiller en rolle for hvordan kroppen er i stand til å opprettholde homeostase:

- I gruppen septisk sjokk, er det høye nivåer av bakterier og endotoksin i sirkulasjonen. Dette fører blant annet til en massiv systemisk produksjon av inflammasjonsmediatorer, oppregulering og nysyntetisering av proteiner, endret konsentrasjon av en rekke hormoner, aktivering av koagulasjonssystemet og aktivering av ionekanaler og intracellulær transport. Mikrotrombosering og redusert gjennomblødning av perifere vev vil gi en opphopning av forskjellige avfallsstoffer. Summen av dette gjenspeiler seg i laboratorieverdiene, der blant annet parametere som trenger tid til å syntetiseres, ikke er spesielt patologiske til tross for den intense inflammasjonsprosessen. Parametere som er målt i CSF er i tillegg tilnærmet normale.
- I gruppen ikke-septisk sjokk er det et vesentlig lavere nivå av bakterier og endotoksin i sirkulasjonen, og tid fra symptomdebut til sykehusinnleggelse er noe lengre. Det har ofte gått tilstrekkelig tid slik at translokasjon av bakterier til subaraknoidalrommet har funnet sted, og meningittsymptomer er mer fremtredende. Dette gjenspeiles i parametere målt i CSF, som er klart patologiske og forenlige med en bakteriell meningitt. Den systemiske inflammasjonsprosessen er ikke så kraftig, og resultatene viser økt konsentrasjon av parametere som trenger nysyntetisering, sammenliknet med de som utvikler persisterende septisk sjokk. Resultatene gjenspeiler også de kliniske manifestasjonene av meningitt, som smertestimulert hyperventilering og oppkast.

Vi finner et inverst forhold mellom tid og syntesehastighet, der de dårligste pasientene har lavest nivå av nysyntetiserte proteiner. En kan likevel ikke si at det er en generell depresjon av proteinsyntese, da det finnes 1000-1 000 000 ganger økt konsentrasjon av proteiner som enkelte cytokiner (G-CSF, IL-6) hos pasienter med septisk sjokk (2,6,7). Disse er imidlertid syntetiseres av makrofager og ikke i leverceller.

Mengden LPS (endotoksin) har en signifikant negativ- eller positiv korrelasjon med 15 av 20 systemiske parametere, og med alle de tre parameterne målt i CSF. LPS er et mål på intensiteten av inflammasjonen, og vi kan derfor konkludere med at en intens inflammasjonsreaksjon og utvikling av septisk sjokk i stor grad forstyrrer homeostasen sammenliknet med en lavgradig inflammasjonsreaksjon i gruppen ikke-septisk sjokk.

Det er flere problemer og potensielle feilkilder vi må være klar over når det gjelder tolkning av tallene:

- Det er langt flere pasienter i gruppen ikke-septisk sjokk enn i gruppen septisk sjokk, noe som kan innvirke på resultatene. Noen av parameterne har blitt målt hos få pasienter. For at vi skal kunne stole på tallene våre, har vi satt at >40 % av pasientene i en gruppe må ha fått målt den aktuelle verdi for at vi skal analysere den. Kun 2 pasienter fikk målt ALP og GT ved innkomst i gruppen septisk sjokk, og kun 4 fikk målt magnesium i samme gruppe. Dette er for få verdier til at vi har tatt dem med i analysen. Kun 7 pasienter fikk målt protein, ALAT og CK, noe som også er <40 %, men vi har likevel valgt å kommentere dem under det forbehold at verdiene sannsynligvis ikke er representative for disse parameterne.
- Pasientalder varierer fra 2 måneder til 70 år, og det er en statistisk signifikant forskjell i alder mellom gruppene septisk sjokk og ikke-septisk sjokk. Det er flere små barn med persisterende septisk sjokk (gjennomsnittsalder 9,6 år) enn meningitt + mild meningokokksykdom (gjennomsnittsalder 19,7 år). Dette kan slå ganske mye ut på enkelte av verdiene, eksempelvis kreatinin.
- Referanseverdiene varierer med alder og kjønn. Dette gjør at noen av verdiene er vanskelig å vurdere i forhold til normalverdier, og pasientgrunlaget er for lite til at vi kan lage undergrupper m.t.p. dette. Dette gjelder spesielt hvite, kreatinin, protein, fosfat og kalsium. Hemoglobin ble målt hos alle pasienter ved innkomst, men denne verdien varierte såpass mye i forhold til alder og påvirkes i tillegg av mengde væskebehandling som er gitt på forhånd, at vi har valgt å ikke analysere den. Det samme gjelder hematokrit. Det er likevel gjort et forsøk på tolkning av alle verdiene samlet uten å ta hensyn til alder, ved å slå sammen referanseområdene for en parameter, der laveste verdi av alle referanseområdene ved aldersinndeling settes som nedre normalområde, og tilsvarende høyeste verdi som øvre normalområde. Dette vil gi en underestimert av avvik fra normalt i stedet for en overestimert.

- Noen av pasientene har sannsynligvis fått væske med elektrolytter i.v. før innkomst på UUS og prøvetaking. Dette gjelder nok først og fremst de 15 pasientene som ble overført fra andre sykehus, og vil kun ha en begrenset innvirkning på resultatene.
- Det vil også være feilkilder knyttet til selve prøvetakingen, der man trekker blodet ut fra katetere som holdes åpne med med heparin og NaCl 0,9%. Dette vil kunne gi kunstig lave verdier p.g.a tilblending, men bør slå likt ut for begge grupper.

Feil resultater ligger sannsynligvis derfor ikke i analysemetoder, men i analysematerialet. Hovedgrunnen til forskjellen mellom gruppene antas likevel å være at meningitt og septisk sjokk er to forskjellige sykdommer, og at meningitt forekommer langt hyppigere enn septisk sjokk.

Konklusjon

En del av tolkningen i denne oppgaven baserer seg på tendenser, fordi tallgrunnlaget ikke er stort nok til å kunne dra helt sikre konklusjoner. I tillegg er kanskje heller ikke pasientgrunnlaget uniformt nok, siden pasientalder varierer fra 2 måneder til 70 år. I tillegg er det en statistisk signifikant forskjell i alder mellom gruppene og referanseverdier varierer med alder og kjønn. Dette reiser spørsmålet om hvor sammenlignbare gruppene er.

Ut fra forutsetningene for studien mener vi likevel å kunne konkludere med at det foreligger en forskjell mellom pasienter som utvikler et vedvarende septisk sjokk sammenliknet med pasienter som ikke utvikler sjokk m.h.p. en rekke av de parametrene vi har undersøkt. Vi mener også at det sannsynligvis er en kvantitativ sammenheng mellom LPS i plasma / serum og mange av de enkelte parametrene vi har undersøkt.

Referanser

1. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th Edition, Elsevier Churchill Livingstone Publishers, 2005, Philadelphia, PA, vol. 2, pp. 2498-2513.
2. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW: Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 13:144-166, 2000
3. Gedde-Dahl TW, Høiby EA, Schillinger A, Lystad A, Bøvre K. An epidemiological, clinical and microbiological follow-up study of incident meningococcal disease cases in Norway, winter 1981-1982- Material and epidemiology in the MenOPP project. *NIPH Annal* 1983;6:155-68.
4. Brandtzaeg P. Pathogenesis of meningococcal infections. I: *Meningococcal Disease*, Cartwright K (red). Chichester, Wiley 1995; 71-114.
5. Brandtzaeg P. Meningococcal disease. I: Warrell DA, Cox TM, Firth JD (eds.) *Oxford Textbook of Medicine*, 4th edition, vol 1. Oxford, Oxford University Press 2003: 478-485.
6. Brandtzaeg P, van Deuren M. Meningococcal Infections at the Start of the 21st Century. *Advances in Pediatrics* 2005;52:129-162.
7. Brandtzaeg P. Pathogenesis and pathophysiology of invasive meningococcal disease. I: *Handbook of Meningococcal disease*, Frosch M, Maiden M (red). Weinheim, Wiley-VCH Verlag 2006: 427-480.
8. Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P et al: Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 159:195-204, 1989.

9. Ovstebo R, Brandtzaeg P, Brusletto B, et al: Use of robotized DNA isolation and real-time PCR to quantify and identify close correlation between levels of *N. meningitidis* DNA and lipopolysaccharides in plasma and cerebrospinal fluid from patients with systemic meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 42:2980-2987, 2004.
10. www.msa.ahus.no, for bakgrunnsinformasjon om de forskjellige verdiene.
11. Blåboka 2006. Laboratoriemedisinske undersøkelser ved Oslo-sykehusene I Helse Øst.
12. Blåboka med referanseverdier, Fürst 2006.
13. Stokke O. *Klinisk biokjemi og fysiologi*, (red).