



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

## ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας  
Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

### ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Σύγκριση καρδιο-πνευμονικών μεταβλητών μεταξύ υψίσυχνου αερισμού χαμηλών συχνοτήτων με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου και υψίσυχνου αερισμού υψηλών συχνοτήτων σε ασθενείς με βαρύ Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)»

υπό

**ΕΚΤΟΡΟΣ Φ. ANNINOY**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΥ**

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή**

**κ. Σ. Μεντζελόπουλος (επιβλέπων)**

**κ. Σ. Ζακυνθινός**

**κ. Ι. Καλομενίδης**

**ΑΘΗΝΑ 2021**

Άδεια Creative Commons: CC BY (Αναφορά Δημιουργού)

*Στα παιδιά μου, Δέσποινα και Φίλιππο*

## **Στοιχεία διατριβής**

**Αίτηση:**28-11-2014

**Ορισμός τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:** Γεν. συνέλευση της 29-4-2015, αρ. πρωτοκόλλου 7695/5-5-2015

**Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:**

1. κ. Σπυρίδων Μεντζελόπουλος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (επιβλέπων)
2. κ. Σπυρίδων Ζακυνθινός, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
3. κ. Ιωάννης Καλομενίδης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Ορισμός θέματος:** 27-07-2015

**Θέμα:** «Σύγκριση καρδιο-πνευμονικών μεταβλητών μεταξύ υψίσυχνου αερισμού χαμηλών συχνοτήτων με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου και υψίσυχνου αερισμού υψηλών συχνοτήτων σε ασθενείς με βαρύ Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)»

**Κατάθεση διατριβής και Πρόταση Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**26-10-2021

**Ορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:** Γεν. συνέλευση της 3-11-2021, αρ. πρωτοκόλλου 91916/4-11-2021

**Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή**

1. κ. Σπυρίδων Ζακυνθινός, καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. κ. Σπυρίδων Μεντζελόπουλος, καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. κ. Γεώργιος Δημόπουλος, καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
4. κ. Ιωάννης Καλομενίδης, καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
5. κ. Παρασκευή Κατσαούνου, αναπληρώτρια καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
6. κ. Ιωάννης Βασιλειάδης, αναπληρωτής καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
7. κ. Ελένη Μάγειρα, αναπληρώτρια καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

**Ημερομηνία υποστήριξης της διατριβής:** 26-11-2021

**Βαθμός:** Άριστα

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής:** Καθηγητής κ. Γεράσιμος Σιάσος

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

Περιεχόμενα	i
Όρκος του Ιπποκράτους	v
Όρκος του Ιπποκράτους (απόδοση στα Νέα Ελληνικά)	vi
Βιογραφικό σημείωμα	vii
Ευχαριστίες	xix
Περίληψη	1
Abstract	4

**Γενικό μέρος**

1. Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	7
1.1 Ορισμός του ARDS	7
1.1.1 Από την πρώτη κλινική περιγραφή στον πρώτο ομόφωνο ορισμό	7
1.1.2 Ο ορισμός του Βερολίνου	8
1.1.3 Ποιοι είναι οι περιορισμοί του τρέχοντος ορισμού;	9
1.2 Επίπτωση και έκβαση του ARDS	11
1.2.1 Έχει μειωθεί η θνητότητα τα τελευταία χρόνια;	12
1.2.2 Πώς εξηγείται η αδυναμία βελτίωσης της πρόγνωσης;	12
1.2.3 Αιτίες θανάτου και υποφαινότυποι στους ασθενείς με ARDS	13
1.2.4 Μακροχρόνια έκβαση	14
2. Παθοφυσιολογία του ARDS	15
2.1 Οι πρωταγωνιστές	15
2.1.1 Κυψελιδικά μακροφάγα	15
2.1.2 Ουδετερόφιλα	16
2.1.3 Κυψελιδικό επιθήλιο	17
2.1.4 Κυψελιδικό ενδοθήλιο	18
2.2 Πνευμονικό έναντι Εξωπνευμονικού ARDS	19
2.3 Φαινότυποι του ARDS	21
2.3.1 Φαινότυποι σήψης και νεοπλασματικοί φαινότυποι	21
2.3.2 Φαινότυποι ARDS προερχομένου από τραύμα και μεταγγίσεις	22
2.4 Μελλοντικές προοπτικές για την μετάβαση από τα πειραματικά μοντέλα στην θεραπευτική παρέμβαση	24

3. Πνευμονική βλάβη επαγόμενη από τον αναπνευστήρα	25
3.1 Η έννοια της επαγόμενης από τον αναπνευστήρα πνευμονικής βλάβης	25
3.2 Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη VILI	27
3.3 Παράγοντες VILI που σχετίζονται με τον πνεύμονα: Τάση, παραμόρφωση και συνθήκες αύξησης της τάσης	27
3.4 Παράγοντες εξαρτώμενοι από τον αναπνευστήρα	29
3.4.1 Βαρότραυμα και ογκότραυμα	29
3.4.2 Ατελέκτραυμα και η επίδραση της PEEP	31
3.4.3 Βιότραυμα	32
3.5 Μηχανική ισχύς	33
3.6 Εξω-παρεγχυματικοί παράγοντες	37
4. Στρατηγικές αερισμού: Αναπνεόμενος όγκος και PEEP	39
4.1 Δομικές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος μετά το ARDS	39
4.2 Αναπνεόμενος όγκος και PEEP κατά την υποστήριξη της αυτόματης αναπνοής στο ARDS	40
4.3 Επεμβατικός μηχανικός αερισμός στο ARDS: Ο ρόλος του αναπνεόμενου όγκου	40
4.4 Ο περιορισμός του αναπνεόμενου όγκου στους σύγχρονους αναπνευστήρες	43
4.5 Η σχέση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου και οδηγού πίεσης	43
4.6 Επεμβατικός μηχανικός αερισμός στο ARDS: ο ρόλος της PEEP	44
4.7 Αλληλεπίδραση μεταξύ χαμηλού αναπνεόμενου όγκου και υψηλής PEEP κατά τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό στο ARDS	45
5. Στρατηγικές αερισμού: Αερισμός με υψίσυχνο ταλαντωτή	46
5.1 Εισαγωγή	46
5.2 Μηχανισμοί μεταφοράς και ανταλλαγής των αερίων	48
5.2.1 Συναγωγή (Bulk Convection)	48
5.2.2 Μοριακή διάχυση (Molecular Diffusion)	48
5.2.3 Ασύμμετρα Πρότυπα Ταχυτήτων	48
5.2.4 Διασπορά Taylor	49
5.2.5 Φαινόμενα εκκρεμούς (Pendelluft Phenomena)	49
5.2.6 Καρδιογενής ανάμειξη	49
5.2.7 Παράπλευρος αερισμός	50

5.3 Αρχές του μη τραυματικού υψίσυχνου αερισμού	51
5.3.1 Προστασία του πνεύμονα	51
5.3.2 Προστασία της Δεξιάς Κοιλίας (ΔΚ)	56
5.4 Επιπλοκές του HFOV	59
5.5 Συμπληρωματικές μέθοδοι στον υψίσυχνο αερισμό	60
5.6 Κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του υψίσυχνου αερισμού	61
6. Αλληλεπιδράσεις Καρδιάς-Πνευμόνων	62
6.1 Η σημασία των χαρακτηριστικών του καρδιο-πνευμονικού συστήματος	63
6.2 Η αλληλεπίδραση στην αυτόματη αναπνοή	63
6.3 Η αλληλεπίδραση στον αερισμό με θετική πίεση	64
6.4 Η σημασία της υποκείμενης συνοσηρότητας	66
6.5 Κλινικές επιπτώσεις της καρδιοπνευμονικής αλληλεπίδρασης στο ARDS	67
7. Διοισοφάγειος υπερηχογραφική αξιολόγηση της δεξιάς κοιλίας	68
7.1 Ανατομικό-λειτουργικά δεδομένα	68
7.2 Αξιολόγηση της γεωμετρίας	69
7.3 Συνολική λειτουργική εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας	70
7.4 Τμηματική λειτουργική εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας	72

## **Ειδικό μέρος**

Υπόβαθρο	77
Παρακολούθηση του ασθενούς	78
Σκοπός της μελέτης	79
Υλικό και Μέθοδος	79
Μετρήσεις από τη διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη	82
Στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος και άλλες μεταβλητές	84
Εκτίμηση της παροχής διοξειδίου του άνθρακα (CO <sub>2</sub> ) προς τους πνεύμονες	85
Μετρήσεις καταληκτικών σημείων	85
Στατιστική ανάλυση	88
Αποτελέσματα	91
Ελλιπή δεδομένα	92
Κλινική πορεία κατά τη διάρκεια της μελέτης	93
Δεδομένα από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα	94

Ανταλλαγή αερίων και συνακόλουθες αυξημένες τιμές μέσης πίεσης των αεραγωγών (high mPaw) και μερικής πίεσης CO <sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα (PaCO <sub>2</sub> )	95
Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος	95
Αιμοδυναμικές παράμετροι	95
Μεταφορά και αποβολή CO <sub>2</sub>	96
Αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης	96
Συζήτηση	115
Περιορισμοί-Αδυναμίες	117
Κλινικές και ερευνητικές επιπτώσεις	119
Συμπεράσματα	119
Βιβλιογραφία	124

## Ὅρκος του Ιπποκράτους

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ζυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.



**Όρκος του Ιπποκράτους**  
**(απόδοση στα Νέα Ελληνικά)**

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

### ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

<b>ΟΝΟΜΑ</b> <b>Έκτωρ Άννινος</b> <b>Ημ. Γέννησης 15-6-76</b>	<b>ΘΕΣΗ: επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ΓΝΑ Αλεξάνδρα.</b>
---	---

### ΣΠΟΥΔΕΣ/ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ	ΠΤΥΧΙΟ	ΕΤΟΣ	ΓΝΩΣΤΙΚΟ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βαρβάκειος Πρότυπος Σχολή</li> </ul>	Απολυτήριο Λυκείου ( Άριστα 19 <sup>8</sup> / <sub>11</sub> )	1994	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πανεπιστήμιο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας».</li> </ul>	Πτυχίο Ιατρικής (λίαν καλώς-8,29 Αποφ.3 <sup>ος</sup> με διάκριση)	(1995-)2001	Ιατρική
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»            Α΄ καρδιολογική κλινική, Δ/της            καθηγητής κ. Αντ. Σ. Μανώλης</li> </ul>	Ειδικότητα Τίτλος ειδικότητας	2007-2011 1 <sup>ος</sup> /2012	Καρδιολογία
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»,            Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας            Δ/ντης καθηγητής κ. Σ.            Ζακυνθινός</li> </ul>	Εξειδίκευση Τίτλος εξειδίκευσης	2012-2015 07 <sup>ος</sup> /2015	Εντατικολογία
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»</li> </ul>	Διδακτορική διατριβή (υποψήφιος)		«Σύγκριση καρδιο- πνευμονικών μεταβλητών μεταξύ υψίσυχνου αερισμού χαμηλών συχνοτήτων με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου και υψίσυχνου αερισμού υψηλών συχνοτήτων σε ασθενείς με βαρύ

				Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)»
Ιατρική Μαθηματικών ΕΚΠΑ	Σχολή ΕΚΠΑ-Τμήμα	Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών	9 <sup>ος</sup> /2019-	Βιοστατιστική

#### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

**19-11-01 έως 21-2-03:** Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου. Αγροτικός ιατρός στο

Κ.Υ. Ιστιαίας

**29-12-04 έως 28-9-06:** Άσκηση στην ειδικότητα της Παθολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο

Πατησίων

**16-10-07 έως 15-10-11:** Άσκηση στην ειδικότητα της καρδιολογίας στο Γ.Ν.Α.

Ευαγγελισμός. Απόκτηση τίτλου ειδικότητας την περίοδο Δεκεμβρίου 2011.

**28-09-12 έως 27-3-15:** Εξειδίκευση στην Εντατική Θεραπεία στη Μονάδα Εντατικής  
θεραπείας της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου  
Αθηνών, νοσοκομείο Ευαγγελισμός (λήξη κανονικής διάρκειας εκπαίδευσης 27-09-14 λήξη  
παράτασης 27-3-15). Απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης την περίοδο Ιουνίου 2015.

**5-11-15 έως 4-4-16:** Επιστημονικός υπεύθυνος της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του  
Ιασίου Θεραπευτηρίου-Γενική Κλινική Καλλιθέας.

**19-11-15 έως 20-4-16:** Συνεργάτης της καρδιολογικής κλινικής του Ιατρικού Αθηνών-  
κλινική Ψυχικού (εφημερεύων καρδιολόγος).

**11-12-15 έως 31-3-16:** Συνεργάτης της καρδιολογικής κλινικής του Mediterraneo Hospital  
(εφημερεύων καρδιολόγος).

**21-04-16 έως 30-11-19:** Επικουρικός επιμελητής Β΄ στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της  
Θεραπευτικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (ΓΝΑ Αλεξάνδρα).

**27-02-20 έως 18-07-20:** επιμελητής Β΄ ΕΣΥ στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του ΓΝΑ  
Αλεξάνδρα.

**19-07-20 έως...:** επιμελητής Α΄ ΕΣΥ στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του ΓΝΑ  
Αλεξάνδρα.

#### Στρατιωτική θητεία

**06-11-06 έως 05-01-07:** εκπαίδευση στο Κέντρο Εκπαιδύσεως Υγειονομικού (ΚΕΥΓ),  
Άρτα. Ειδικότητα: Ιατρός

**08-01-07 έως 19-01-07:** εκπαίδευση στο 424 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

**22-1-07 έως 6-08-07:** υπηρεσία στο 618 Μηχανοκίνητο Τάγμα Πεζικού (618 Μ/Κ ΤΠ),  
Πλάτη Έβρου ως ιατρός μονάδος.

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ**

1. Educational courses on clinical trials, Good clinical practice and regulatory requirements for clinical trials. Σεμινάριο σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο του Cambridge και το NHS, Μάιος 2010-Ιανουάριος 2011.
2. Mechanical Ventilation: From basics to advanced treatment. Σεμινάριο στα πλαίσια του 26<sup>ου</sup> Ευρωπαϊκού Συνεδρίου Εντατικής Θεραπείας, Παρίσι 5-9/10 2014
3. Μηχανικός αερισμός. Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (ΕΕΕΘ) 22-24/11/2013.
4. Επείγουσα Προνοσοκομειακή και νοσοκομειακή Ιατρική. Επιδοτούμενο πρόγραμμα «Ενέργεια Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης», Α΄ΠεΣΥ ΚΕΚ ΠΓΝ Αθηνών Κοργιαλένιο-Μπενάκειο-ΕΕΣ 26/3-13/6 2003
5. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Οξεοβασική Ισορροπία της ΕΕΕΘ, 17-18/11/2012
6. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Ακτινολογία Θώρακα. Νος. Σωτηρία, 27/2-1/3 2015.
7. Κλινικό φροντιστήριο «Εκπαιδευτικός κύκλος μαθημάτων Βασικής και Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής», υπό την ΕΕΠΝΕ, ΓΝΑ Ευαγγελισμός,

**ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. Konstantinidou AE, Anninos H, Gyftodimou Y, Petersen MB, Karadimas C, Fotopoulos S, Paraskevakou H, Akman HO, Dimauro S, Patsouris E. Neonatal neuromuscular variant of glycogen storage disease type IV: histopathological findings leading to the diagnosis. *Histopathology*. 2006 Jun; 48(7):878-80. citations 9
2. Akman HO, Karadimas C, Gyftodimou Y, Grigoriadou M, Kokotas H, Konstantinidou A, Anninos H, Patsouris E, Thaker HM, Kaplan JB, Besharat I, Hatzikonstantinou K, Fotopoulos S, Dimauro S, Petersen MB. Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type IV. *Prenat Diagn*. 2006 Oct; 26(10):951-5. citations 32
3. Konstantinidou A, Anninos H, Spanakis N, Kotsiakis X, Syridou G, Tsakris A, Patsouris E. Transplacental infection of Coxsackievirus B3 pathological findings in the fetus. *J Med Virol*. 2007 Jun; 79(6):754-757. citations 53
4. Konstantinidou AE, Anninos H, Dertinger S, Nonni A, Petersen M, Karadimas C, Havaki S, Marinos E, Akman HO, Dimauro S, Patsouris E. Placental Involvement in Glycogen Storage Disease Type IV. *Placenta*. 2008 Apr; 29(4):378-81. citations 28

5. Nerantzis CE, Anninos H, Koutsaftis PN Variation in the blood supply of the sinus node. *Surg Radiol Anat.* 2010; 32(10):983-984. citations 11
6. Nerantzis CE, Anninos H, Couvaris CM. The most vulnerable large atrial arteries during surgery and radiofrequency ablation of the pulmonary veins. *Int J Cardiol.* 2012; 160(2):148-149. citations 1
7. Anninos H, Baikoussis NG1, Dedeilias P, Argiriou M, Politis P, Gounopoulos P, Koroneos A, Charitos C. Simultaneous "traumatic Gerbode" and aortic rupture due to blunt chest trauma. *Ann Card Anaesth.* 2016 ;19:182-187. citations 3
8. Mentzelopoulos SD, Anninos H, Malachias S, Zakyntinos SG. "Low-" versus "high"-frequency oscillation and right ventricular function in ARDS. A randomized crossover study. *J Intensive Care.* 2018 Sep 4;6:58 citations
9. Konstantinos Tampakis, Nikolaos Makris, Christos Kontogiannis, Michael Spartalis, Evangelos Repasos, Eleftherios Spartalis, Hector Anninos, Ioannis Paraskevaïdis. Late T-wave inversion following resolution of non-ischemic acute pulmonary edema. *Clin Case Rep.* 2018;00:1–3. citations
10. Kontogiannis C, Tampakis K, Georgiopoulos G, Bartoletti S, Papageorgiou C, Anninos H, Kapelouzou A, Spartalis M, Paraskevaïdis I, Chatzidou S. Electrical Storm: Current Evidence, Clinical Implications, and Future Perspectives. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Jul 27;21(9):96. citations 2
11. Nerantzis CE, Anninos H, Marianou SK, Pastromas S, Theocharis SE, et al. (2019) Postmortem Angiographic Findings in Four Cases with Absence of Left Circumflex Coronary Artery and Review of The Literature. *Case Rep Lit Rev* 3(2): 100026. citations
12. Christos Kontogiannis, Georgios Georgiopoulos, Christos Papageorgiou, Hector Anninos, Konstantinos Tampakis, Marinos Kosmopoulos, Panagiotis Vasileiou, Ioannis Kanakakis, Ioannis Paraskevaïdis, Sofia Chatzidou. A Recalcitrant Electrical Storm and Implantable Defibrillator Exhaustion *J Am Coll Cardiol Case Rep.* 2019 Dec, 1 (4) 602-606. citations
13. Papageorgiou C, Synetos A, Tampakis K, Anninos H, Kontogiannis C, Kapelouzou A, Kanakakis I, Tousoulis D, Paraskevaïdis I, Toutouzas K. Activated Clotting Time as a Marker

of Inflammation in Hospitalized Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620929090 citations

14. Nerantzis CE, Anninos H, Marianou SK, Pastromas S. The behavior of three types of large sinus node arteries with regard to the blood supply of the atrial myocardium. *Surg Radiol Anat*. 2020 Nov 22. doi: 10.1007/s00276-020-02621-5

15. Kastritis E, Tsitsimpis K, Anninos E, Stamatelopoulos K, Kanakakis I, Lampropoulos C, Chatzidou S, Michopoulos S, Papamichail C, Kostis E, Manios E, Kontogiannis S, Paraskevaidis I, Terpos E, Mitrakou A, Dimopoulos MA. Significant reduction in the visits to the emergency room department during the COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Greece: Indirect victims of the pandemic? *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 24;99(52):e23845.

#### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. Hector Anninos, Nikolaos Sakellaris, Antonis Manolis. Renal artery stenting indications. *HOSPITAL CHRONICLES 2008, SUPPLEMENT: 221–228*. .

2. George Andrikopoulos, Stylianos Tzeis, Ector Anninos, Antonis Manolis. Classical and non-classical indications for cardiac resynchronizaton therapy. *HOSPITAL CHRONICLES 2008, SUPPLEMENT: 185–188*

3. Anninos H, Andrikopoulos G, Pastromas S, Sakellariou D, Theodorakis G, Vardas P. Triflusal: an old drug in modern antiplatelet therapy. Review of its action, use, safety and effectiveness. *Hellenic J Cardiol*. 2009 May-Jun;50(3):199-207. Citations 26

4. Έκτωρ Άννινος, Σωκράτης Παστρομάς, Σπυρίδων Κουλούρης, Κώστας Κάππος. Ενδιαφέροντα περιστατικά. Ταχυκαρδία με ευρέα QRS/Ηλεκτρική θύελλα. *Rhythmos* 2009; 4 (4):44.

5. Έκτωρ Άννινος, Σπυρίδων Κουλούρης. Ηλεκτροκαρδιογραφικό Quiz. *Rhythmos* 2010; 5 (4):34.

6. Hector Anninos, Spyridon Koulouris and Antonis S. Manolis. Ticagrelor: a Novel P2Y12 Platelet Receptor Antagonist - A Review of its Properties, Pharmacology and Clinical Usefulness. *HOSPITAL CHRONICLES* 2010, 5(2): 70–75

7. Spyridon Koulouris, Panagiotis Marousis, Hector Anninos, Aggeliki Melpidou, John Lekakis, Christos Pistavos, Gerard Zoulien, Antonis S Manolis. Postprandial endothelial function: The effect of various types of fat and of red wine intake on flow-mediated dilation in healthy volunteers. *HOSPITAL CHRONICLES* 2010, 5(3): 146–153
8. Antonis S. Manolis, Xenia Stathopoulou, Hector Anninos, Spyridon Koulouris, Dimitris Stalikas. Inordinately Sluggish Coronary Artery Flow in an Angiographically Normal Coronary Artery *HOSPITAL CHRONICLES* 2010, 5(4): 202–203
9. Hector Anninos, Spyros Koulouris, Kostas Kappos. ECG Quiz. *Rhythmias* 2011; 6 (1):9-10.
10. Hector Anninos, Spyridon Koulouris. Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure: Patients with Narrow QRS. *Rhythmias* 2011; 6 (1): 3-4.
11. Hector Anninos, Spyridon Koulouris, Kostas Kappos. ECG Quiz: Wenckebach Requiring Permanent Pacing. *Rhythmias* 2011; 6 (2): 19.
12. John Kontonassakis, Hector Anninos, Spyridon Koulouris. Magnetic Resonance Imaging and Implantable Devices. *Rhythmias* 2011; 6 (2): 14-18.
13. Elektra Papadopoulou, Hector Anninos, Spyridon Koulouris, Antonis S Manolis. Non-Compaction Cardiomyopathy: Echo and Angiographic Imaging. *HOSPITAL CHRONICLES* 2011, 6(3): 140 –141.
14. Alexandros D. Tselepis, Grigoris Gerotziapas, George Andrikopoulos, Hector Anninos, Panagiotis Vardas. Mechanisms of Platelet Activation and Modification of Response to Antiplatelet Agents. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 128-140 citations 15
15. John Kapelakis, Hector Anninos, Spyridon Koulouris. The Electrocardiogram (ECG) in the Athlete. *Rhythmias* 2012; 7 (2): 11-13.
16. Hector Anninos, Antonis Manolis. Resurgence of Interest in the Role of HDL / Modulating CETP to Reduce Cardiovascular Risk / dal-VESSEL, dal-PLAQUE & DEFINE Trials *HOSPITAL CHRONICLES* 2012;7: SUPPLEMENT 1: 110-113

17. Hector Anninos. Arterial Stiffness. *Rhythmos* 2013; 8 (2): 25-29.
18. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Where Smoking was Banned in Public Places, Myocardial Infarctions were Markedly Decreased! *HOSPITAL CHRONICLES* 2014; 9: 1–4. (editorial)
19. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Electronic Cigarette: Bridge to Quitting & Not a Substitute! *HOSPITAL CHRONICLES* 2014; 9 (SUPPLEMENT) 1: 136–139
20. Andreas Asimakos, Hector Anninos, Vasileios Papastamopoulos, Spyros Mentzelopoulos, Spyros Zakyntinos. Pulmonary Hypertension Due to Chronic Thromboembolic Disease Complicated with Hemoptysis and Infection. *HOSPITAL CHRONICLES* 2015, 10(2): 107–111.
21. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Minimally Invasive Hemodynamic Monitoring in Intensive Care Unit. A Brief Review. *Rhythmos* 2015;10 (2):28-33.
22. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Hypertrophic Cardiomyopathy: Recent Evidence on Genotype-Phenotype Correlation. *Rhythmos* 2016;11 (1):8-11.
23. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Takotsubo Syndrome: A Brief Review in Light of New Evidence. *Rhythmos* 2016; 11(4):90-95.
24. Hector Anninos and Antonis S. Manolis. Restarting Antithrombotic Drugs After Gastrointestinal Bleeding: An Unresolved Issue of Everyday Clinical Practice. *Rhythmos* 2017;12 (3):45-49.
25. Antonis S. Manolis, Kali Polytarchou, Hector Anninos. “Warm-up” and “Cool-Down” Phenomenon. *Rhythmos* 2017; 12 (3):52.
26. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Aspirin Hypersensitivity and Coronary Artery Disease: A Difficult Clinical Issue. *Rhythmos* 2018; 13 (2):30-34.
27. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Management of Venous Thromboembolism and Atrial Fibrillation in Patients with Cancer. The Role of Direct Oral Anticoagulants. *Rhythmos* 2019;14(1):5-9.



28. Hector Anninos, Antonis S. Manolis. Ventricular Ectopy in the Normal Heart. An Elusive Menace or a Harmless Variant? *Rhythmos* 2020;15(3):47-51.

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ**

«Μηχανισμοί αρρυθμιών» για το βιβλίο πρακτικών του 16<sup>ου</sup> θεματικού συνεδρίου Εντατικής Θεραπείας και Επείγουσας Ιατρικής, με θέμα «Ειδικές θεραπείες» (29-30/11/2013).

«Καρδιο-ογκολογία» για το βιβλίο «Θεραπευτικές εξελίξεις 2018» που εκδίδει ετησίως η Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

«Καρδιο-ογκολογία» για το βιβλίο «Θεραπευτικές εξελίξεις 2019» που εκδίδει ετησίως η Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

«Ανεπάρκεια μιτροειδούς» για το βιβλίο «Θεραπευτικές εξελίξεις 2020» που εκδίδει ετησίως η Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

##### **Αναρτημένες ανακοινώσεις (posters)**

K. Triantafyllou, P. Symeonides, S. Pastromas, H. Anninos, S. Koulouris CAROTID PLAQUE THICKNESS IS SUPERIOR TO CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PREDICTING CORONARY ARTERY DISEASE SEVERITY IN A MIDDLE - AGED PATIENT POPULATION Poster presented in the 16<sup>th</sup> World Congress of Heart Disease held in Vancouver, BC, Canada, 23-26/07/2011 (Monday 25-07-11).

K. Triantafyllou, F. Symeonides, S. Pastromas, H. Anninos, A. Papapanagiotou, C. Nounopoulos, A. Kalofoutis, S. Koulouris (Athens, GR). Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and premature coronary artery disease extent in men. P4189 Poster presented in the ESC Congress 2011 held in Paris, 27-31/08/2011 (Tuesday 30-08-2011).

#### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**Αναρτημένες ανακοινώσεις (posters)**

Ο. Καραπάνου, Ε. Άννινος, Ε. Μελίδου, Π. Γκαρούτσου, Σ. Κουλούρης, Γ. Ιωαννίδης, Σ. Τσαγκαράκης. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ D3 ΣΤΗΝ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΣΕ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ. (Αναρτημένη ανακοίνωση την Πέμπτη 18-4-13 στα πλαίσια του 40ου Πανελληνίου Συνεδρίου Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Ξενοδοχείο Athenaeum Intercontinental, Αθήνα, 17-20 Απριλίου 2013).

Ε. Άννινος, Α. Μαρέτη, Κ. Ταμπάκης, Ι. Παρασκευαΐδης. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ ΜΕ ΤΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΣΘΙΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΩΣ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ.

(Αναρτημένη ανακοίνωση την Κυριακή 04-04-18 στα πλαίσια του 19ου Πανελληνίου Συνεδρίου Καρδιακής Ανεπάρκειας, ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, 2-4 Φεβρουαρίου 2018).

**Ελεύθερες ανακοινώσεις**

Θ. Σπυρόπουλος, Ξ. Αγγελίδης, Ε. Άννινος, Ε. Προκόβας, Γ. Μίχας, Ε. Σάρρα, Δ. Μίχας. Το νέο σύστημα εφημεριών και οι επιπτώσεις στην ποιότητα των υπηρεσιών υγείας. Εμπειρία ενός μικρού νοσοκομείου. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής 26-28 Ιανουαρίου 2006 (Ελεύθερη ανακοίνωση).

Θ. Σπυρόπουλος, Ε. Άννινος, Ξ. Αγγελίδης, Π. Τριανταφυλλοπούλου, Φ. Μίχας, Α. Ασλανίδου, Δ. Μίχας. Διαχρονική εκτίμηση του εμβολιασμού κατά των ιών της γρίπης στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό γενικού νοσοκομείου και παράγοντες που τον επηρεάζουν. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής 26-28 Ιανουαρίου 2006 (Ελεύθερη ανακοίνωση).

Θ. Σπυρόπουλος, Β. Παπά, Ε. Άννινος, Ι. Καραπάτη, Ξ. Αγγελίδης, Γ. Ρεκούμη, Φ. Μίχας, Ε. Σάρρα, Δ. Μίχας. Διαχρονική εκτίμηση του αντιγριπτικού εμβολιασμού σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού υψηλού κινδύνου και παράγοντες που τον επηρεάζουν.<sup>32</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο 9-13 Μαΐου 2006. (Ελεύθερη ανακοίνωση)

**ΔΙΑΔΕΞΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

“ATHENS CARDIOLOGY UPDATE 2012” Crowne Plaza Hotel, Athens, Greece, April 5-7, 2012 (National speaker). Subject: Resurgence of Interest in the Role of HDL / Modulating CETP to Reduce Cardiovascular Risk / dal-VESSEL, dal-PLAQUE & DEFINE Trials

"ATHENS CARDIOLOGY UPDATE 2014" Crowne Plaza Hotel, Athens, Greece, / April 10-12, 2014 (National speaker). Subject: Where smoking was banned in public places, MIs were markedly decreased! / e-cigarette: bridge to quitting & not a substitute!

2<sup>η</sup> Δημερίδα Καρδιο-Ογκολογίας / Καρδιακής Ανεπάρκειας, 12-13 ΜΑΪΟΥ 2017 ΑΘΗΝΑ, ΑΙΓΛΗ ΖΑΠΠΕΙΟΥ «Χημειοθεραπεία και καρδιοτοξικότητα: Διάγνωση - Πρόληψη – Θεραπεία»

3<sup>η</sup> Δημερίδα Καρδιο-Ογκολογίας / Καρδιακής Ανεπάρκειας, 11-12 Μαΐου 2018, Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα «Βασικές αρχές θεραπείας του Καρδιολογικού ασθενούς»

ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΣΥΛΛΟΓΟΥ ΛΕΥΚΩΣΙΑΣ – ΚΕΡΥΝΕΙΑΣ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ», Πολιτιστικό Κέντρο Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος, 1-2/02/2019 «Χημειοθεραπεία και Καρδιοτοξικότητα. Διάγνωση και αντιμετώπιση»

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ 2019, 15-16 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ Αίγλη Ζαππείου Αθήνα «Παρακολούθηση καρδιολογικών ασθενών με νεοπλασία»

4<sup>η</sup> Δημερίδα Καρδιο-Ογκολογίας / Καρδιακής Ανεπάρκειας, 10-11 Μαΐου 2019, Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα, «Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας. Έχει αλλάξει κάτι;»

Σύγχρονες προσεγγίσεις κλινικής καρδιολογίας, 14-16 Ιουνίου 2019, Ξενοδοχείο Spetses Hotel, Σπέτσες, «Ηχοκαρδιογράφημα στην μονάδα εντατικής θεραπείας»

7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης, 4-6 Οκτωβρίου 2019, Ξενοδοχείο Golden Age, Αθήνα, «Εκλεκτική αφαίρεση σε ειδικά μόρια»

5<sup>η</sup> Δημερίδα Καρδιο-Ογκολογίας / Καρδιακής Ανεπάρκειας, 04-05 Σεπτεμβρίου 2020, Αίγλη Ζαππείου, Αθήνα, «Το μικροβίωμα στην Καρδιακή Ανεπάρκεια»

42<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 21-23 Οκτωβρίου 2021, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, Αθήνα, «**Στεφανιαία νόσος και φλεγμονή: Οι κλασικές καρδιολογικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις ως απάντηση στη φλεγμονή**»

### **Γ) Ομιλίες στα πλαίσια εκπαιδευτικών προγραμμάτων**

Διαλέξεις με θέματα:

1. «Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου» και
2. «Καρδιακή ανεπάρκεια»  
στα πλαίσια του μαθήματος «Εντατική & Επείγουσα Θεραπεία ΙΙ», κατά την διάρκεια του Γ' Εξαμήνου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΜΕΘ & Επείγουσα Νοσηλευτική» κατά τα ακαδημαϊκά έτη 2012-13, 2013-14, 2014-15, 2015-16, 2016-17.
3. «Επείγουσες καταστάσεις υπέρτασης/οξεία αορτικά σύνδρομα»  
στο ίδιο μεταπτυχιακό πρόγραμμα κατά το ακαδημαϊκό έτος 2014-15, 2015-16
4. «Αρρυθμίες». Διάλεξη στις 26 Απριλίου 2015 στα πλαίσια του Α' κύκλου του Σχολείου Εντατικολογίας που διεξήχθη από 24-26 Απριλίου 2015 στο Αμφιθέατρο του ΓΝΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ», στις 17 Απριλίου 2016 στα πλαίσια του Σχολείου Εντατικολογίας που διεξήχθη από 15-17 Απριλίου 2016 στον ίδιο χώρο, στις 23 Απριλίου 2017 στα πλαίσια του Σχολείου Εντατικολογίας που διεξήχθη από 21-23 Απριλίου 2017 στο Αμφιθέατρο του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός», στις 25-03-18 στα πλαίσια του Σχολείου Εντατικολογίας που διεξήχθη από 23-25 Μαρτίου 2018 στο Αμφιθέατρο του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» και στις 07-04-19 στα πλαίσια του Σχολείου Εντατικολογίας που διεξήχθη από 05-07 Απριλίου 2019 στο Αμφιθέατρο του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»
5. «Χημειοθεραπεία και καρδιοτοξικότητα: Από τη διάγνωση στη θεραπεία» Διάλεξη στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της καρδιολογικής κλινικής του Θριάσιου Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας, 16-04-18
6. «Καρδιοτοξικότητα – Καρδιακή Ανεπάρκεια» Διάλεξη στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος *Preceptorship – Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Επαγγελματιών Υγείας με θέμα «Καρδιακή Ανεπάρκεια – Δυσλιπιδαιμία – Αρτηριακή Υπέρταση» Β' Καρδιολογικό Τμήμα, ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ Hospital Center 20 – 22 Ιουνίου 2018.*
7. «Μηχανικός αερισμός». Διάλεξη στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, Ιούνιος 2016, Ιούνιος 2019, Σεπτέμβριος 2021
8. «Καρδιογενής καταπληξία». Διάλεξη στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, Οκτώβριος 2017

9. «Οξεοβασική ισορροπία». Διάλεξη στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, Ιούνιος 2017, Ιούνιος 2018, Ιούνιος 2019
10. «Θωρακικό άλγος 1». Διάλεξη στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, Οκτώβριος 2018
11. «Θωρακικό άλγος 2». Διάλεξη στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Αλεξάνδρα, Φεβρουάριος 2019
12. Παρουσίαση στα μαθήματα της Ομάδας Εργασίας Ηχοκαρδιολογίας, 11-0-2021
13. Συμμετοχή ως εκπαιδευτής στα μαθήματα 5ετών και 6ετών φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ στα πλαίσια της κλινικής άσκησης στη Θεραπευτική

Ξένες γλώσσες: Αγγλικά (FCE grade A)

Ιταλικά (certificato intermedio)

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα διατριβή αισθάνομαι υποχρεωμένος να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη και τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου σε ορισμένους ανθρώπους που συνέβαλαν αποφασιστικά στην διεκπεραίωση της εν λόγω εργασίας. Την πρώτη θέση στη λίστα αυτή κατέχει δικαιωματικά ο επιβλέπων της διατριβής, καθηγητής κ. Σπύρος Μεντζελόπουλος, ο οποίος υπήρξε εξ αρχής η ψυχή της προσπάθειας αυτής. Σε συνέχεια του προηγούμενου σχετικού επιστημονικού έργου του, συνέλαβε την ιδέα της μελέτης προκειμένου να διασαφηνιστεί, να αιτιολογηθεί και ενδεχομένως να ανατραπεί η ανυποληψία στην οποία έχει περιέλθει τα τελευταία χρόνια η χρήση του υψίσυχνου αερισμού στους ενηλίκους. Η συνεισφορά του υπήρξε κεφαλαιώδης στο σχεδιασμό, την επεξεργασία των στοιχείων και την παρουσίασή τους.

Στη συνέχεια επιθυμώ να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ. Σπύρο Ζακυνθινό και κ. Ιωάννη Καλομενίδη για την αμέριστη υποστήριξη τους και την μεγάλη βοήθεια που προσέφεραν κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής. Σημειωτέον, ο καθηγητής κ. Ζακυνθινός υπηρέτησε ως Διευθυντής της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας, στο νοσοκομείο Ευαγγελισμός, κατά το χρονικό διάστημα που έλαβε χώρα η μελέτη, η οποία διεξήχθη κάτω από την συνετή και επιστημονικά τεκμηριωμένη καθοδήγησή του. Παράλληλα, ευχαριστίες ανήκουν και στα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής, καθηγητή κ. Γεώργιο Δημόπουλο, και αναπληρωτές καθηγητές κ. Ιωάννη Βασιλειάδη, κ. Παρασκευή Κατσαούνου και κ. Ελένη Μάγειρα, για το χρόνο και τον κόπο που διέθεσαν για να αξιολογήσουν και να βελτιώσουν την εργασία μας.

Θα ήταν επίσης παράλειψη να μην επισημάνω τον σημαντικό ρόλο που διαδραμάτισαν στην πραγματοποίηση αυτού του εγχειρήματος όλοι οι ιατροί της ΜΕΘ του Ευαγγελισμού, οργανικό προσωπικό, εξειδικευόμενοι και ειδικευόμενοι, καθώς και το νοσηλευτικό προσωπικό του τμήματος, από το 2015 και εξής. Χάρη σε όλους αυτούς τους ανθρώπους, οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν την βέλτιστη περίθαλψη, ώστε τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων να μην αλλοιωθούν από εξωγενείς παράγοντες.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει στους Διευθυντές κ. Απόστολο Κορωναίο και κ. Παναγιώτη Πολίτη, καρδιολόγους-εντατικολόγους, για τις πολύτιμες συμβουλές τους στην καρδιολογική και υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών, και στην επαναξιολόγηση των υπερηχογραφικών δεδομένων.

Στο σημείο αυτό οφείλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου, τους γονείς μου, οι οποίοι μου καλλιέργησαν την αγάπη για τη γνώση και υπήρξαν οι σημαντικότεροι και διαρκέστεροι δάσκαλοί μου, και τη σύζυγο και τα παιδιά μου, που με στηρίζουν και με ενθαρρύνουν σε κάθε μου βήμα.

Τέλος, η τιμητική τελευταία θέση στον κατάλογο των ανθρώπων στους οποίους είμαι βαθιά υποχρεωμένος, ανήκει στον φίλο και συνάδελφο κ. Σωτήρη Μαλαχία,

αναισθησιολόγο-εντατικολόγο, επιμελητή Α΄ της ΜΕΘ του Ευαγγελισμού, που διέθεσε από το υστέρημα του χρόνου του για να συμμετάσχει, ως ειδικός στον υψίσυχο αερισμό, στην εφαρμογή του πρωτοκόλλου σε όλους τους ασθενείς που μελετήθηκαν, και είχε νευραλγικό ρόλο και στην συλλογή των δεδομένων. Χωρίς την πολύτιμη βοήθειά του, η μελέτη αυτή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

## Περίληψη

**Εισαγωγή.** Το Σύνδρομο της Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS) είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση του πνευμονικού παρεγχύματος που προκαλεί υποξαιμία, ατελεκτασία, πνευμονική συμφόρηση και ελάττωση της διατασιμότητας του πνεύμονα (Ranieri VM et al 1999). Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού είναι σωτήρια για τη ζωή αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει τραυματισμό του πνεύμονα (ογκότραυμα, ατελέκτραυμα, βαρότραυμα, βιότραυμα) (Slutsky AS 1999). Η χρήση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου (5-8 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους) και υψηλής τελο-εκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure -PEEP) συμβάλλει στην ελάττωση της πνευμονικής βλάβης (Amato MB et al 1998, Villar J et al 2006). Παρόλα αυτά, η θνητότητα του ARDS παραμένει υψηλή (Bellani G et al 2016).

Ο αερισμός με υψίσυχο ταλαντωτή ή υψίσυχνος αερισμός (High Frequency Oscillation-HFO) αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο αερισμού που χρησιμοποιεί αναπνεόμενο όγκου μικρότερο από 4 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους και αναπνευστική συχνότητα από 3 ως 15 Hz (Hager DN et al 2007). Παλαιότερες μελέτες έδειξαν βελτίωση στην οξυγόνωση (Fort P et al 1997, Mehta S et al 2001, Derdak S et al 2002, Bollen CW et al 2005, Ferguson ND et al 2005), ενώ πιο πρόσφατα, σε μια μελέτη από δύο κέντρα σε ασθενείς με βαρύ ARDS φάνηκε όφελος επιβίωσης με τη διαλείπουσα χρήση «χαμηλής συχνότητας» (δηλ. περί τα 4 Hz) υψίσυχνου αερισμού σε συνδυασμό με διαρροή στον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα και ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου (tracheal gas insufflations-TGI) (Mentzelopoulos SD et al 2012).

Δύο πρόσφατες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συνέκριναν τον υψίσυχο αερισμό «υψηλής συχνότητας» (5.5-7.8 Hz) χωρίς διαρροή στον αεροθάλαμο με τον συμβατικό αερισμό με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο και ενδιάμεση ή υψηλή PEEP, και διαπίστωσαν είτε ουδέτερη (Young D et al 2013) είτε ζημιογόνο επίδραση (Ferguson ND et al 2013) με τον υψίσυχο αερισμό στο πρώιμο ARDS. Στη βάση αυτή, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποστηρίζουν την κατά ρουτίνα χρήση του υψίσυχνου αερισμού στο ARDS (Fan E et al 2017). Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τεσσάρων πολυκεντρικών μελετών υποδεικνύει όφελος επιβίωσης με τον υψίσυχο αερισμό στο ARDS με σοβαρή υποξαιμία (Meade MO et al 2017).

Τα αρνητικά αποτελέσματα των μεγάλων αυτών μελετών σε σχέση με τη εφαρμογή του HFO μπορούν τουλάχιστον εν μέρει να αποδοθούν στην υπερφόρτιση, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια της Δεξιάς Κοιλίας (ΔΚ) που προκύπτει από το συνδυασμό της υψηλής ενδοθωρακικής πίεσης και της υπερκαπνίας (Ferguson ND et al 2013, Guervilly C et al 2012, Guervilly C, Roch A and Papazian L 2013, Vieillard-Baron A, Price LC and Matthay MA 2013). Στην παρούσα μελέτη φυσιολογικών παραμέτρων, προσπαθήσαμε να ελέγξουμε την



υπόθεση ότι η στρατηγική υψίσυχνου αερισμού «χαμηλής συχνότητας» με διαρροή του αεροθαλάμου (με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου  $O_2$ ) και υψηλή ροή φρέσκων αερίων θα οδηγούσε σε προστασία της λειτουργικότητας της ΔΚ σε σύγκριση με την εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού «υψηλής συχνότητας» χωρίς διαρροή του αεροθαλάμου ή ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου  $O_2$ .

**Σκοπός-Μέθοδος.** Στη μελέτη συγκρίθηκε το πρωτόκολλο της εφαρμογής HFO όπως εφαρμόστηκε στη μελέτη OSCILLATE, που κατέδειξε δυσμενή έκβαση και διεκόπη πρόωρα, με ένα «πρωτόκολλο προστατευτικό για τη δεξιά κοιλία», σε ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ARDS ( $PaO_2/FiO_2 < 150$ ). Το τελευταίο ενσωματώνει την μερική αποπλήρωση του αεροθαλάμου και την ενδοτραχειακή χορήγηση  $O_2$ , ως μέτρα που εξουδετερώνουν τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα του HFO στην φυσιολογία της δεξιάς κοιλίας και την αιμοδυναμική ισορροπία. Οι ασθενείς υπεβάλλοντο διαδοχικά σε ωριαία εφαρμογή HFO 4 Hz, HFO 4 Hz TGI, και τα δύο με διαρροή στον αεροθάλαμο, και HFO 7 Hz χωρίς διαρροή στον αεροθάλαμο, με τυχαία σειρά. Σε κάθε τύπο αερισμού υπολογιζόταν με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα οι τελοδιαστολικές επιφάνειες της αρ. και δεξιάς κοιλίας, RVEDA, LVEDA ώστε να υπολογιστεί το πηλίκο RVEDA/LVEDA, η τελοσυστολική επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας (RVESA) και η συστολική μετατόπιση του τριγλωχινικού δακτυλίου (Tricuspid annular plane systolic excursion-TAPSE). Η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (fractional area change –FAC) υπολογιζόταν στη συνέχεια μέσω του τύπου  $(RVEDA - RVESA) / RVEDA$ . Οι εικόνες από τη διαγαστρική λήψη χρησιμοποιούντο για τον προσδιορισμό του διαστολικού και συστολικού δείκτη εκκεντρικότητας (eccentricity index). Ο δείκτης αυτός προκύπτει ως το πηλίκο των διαμέτρων της αριστερής κοιλίας  $D2/D1$ . Η  $D1$  είναι η διάμετρος που τέμνει κάθετα το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το διχοτομεί, και η  $D2$  είναι η κάθετη στην  $D1$  διάμετρος. Ταυτόχρονα κατεγράφησαν δεδομένα σχετικά με τη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς. Τα καταληκτικά σημεία ήταν: *Πρωτογενή:* πηλίκο RVEDA/LVEDA [ $> 0.6$  ως  $0.9$  ενδεικτικό δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας,  $> 0.9$  ενδεικτική ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας]. *Δείκτης εκκεντρικότητας (Eccentricity index).* *Δευτερογενή:*  $PaO_2/FiO_2$ ,  $PaCO_2$ , μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακός δείκτης, στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος πριν και μετά την εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού.

**Αποτελέσματα.** Μελετήθηκαν συνολικά 17 μη διαδοχικοί ασθενείς. Το πηλίκο RVEDA/LVEDA ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο κατά τον αερισμό με 4-Hz HFO ( $0,56 \pm 0,14$ ) και HFO-TGI ( $0,52 \pm 0,1$ ) εν συγκρίσει με το 7-Hz HFO ( $0,64 \pm 0,15$ ). Οι δείκτες εκκεντρικότητας στην τελοδιαστολή και τελοσυστολή ήταν μικρότεροι κατά την εφαρμογή 4-Hz HFO ( $1,2 \pm 0,1$ ) και HFO-TGI ( $1,17 \pm 0,11$ ), καθώς και στο συμβατικό αερισμό μετά τη λήξη των συνεδριών υψίσυχνης ταλάντωσης ( $1,17 \pm 0,19$ ), σε σύγκριση με το HFO στα 7-Hz ( $1,33 \pm 0,19$ ).

Η οξυγόνωση και το κλάσμα διαφυγής (shunt fraction) έδειξαν σημαντική βελτίωση κατά την εφαρμογή του HFO εν συγκρίσει με τον συμβατικό αερισμό. Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{PaCO}_2$ ) ήταν μέγιστη και το αρτηριακό pH ελάχιστο κατά την εφαρμογή HFO 7-Hz.

Η στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος ( $12.0 \pm 4.0$  vs  $13.5 \pm 3.6$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ), η τελοεισπνευστική πίεση plateau ( $29.9 \pm 4.4$  vs  $27.9 \pm 4.4$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ) και η οδηγός πίεση ( $12.0 \pm 4.0$  vs  $13.5 \pm 3.6$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ) στον συμβατικό αερισμό μετά τη λήξη της χρήσης του υψίσυχνου ταλαντωτή, ήταν σημαντικά βελτιωμένες σε σύγκριση με το συμβατικό αερισμό προ HFO.

Η μέση αρτηριακή πίεση ήταν σημαντικά υψηλότερη κατά την εφαρμογή HFO 4-Hz και HFO-TGI σε σχέση με τον προηγούμενο συμβατικό αερισμό. Ο Καρδιακός Δείκτης (Cardiac index) παρέμεινε σχετικά σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, αν και ήταν υψηλότερος (κατά περίπου 10% κατά μέσο όρο) κατά το HFO-TGI στα 4-Hz εν συγκρίσει με το HFO 7-Hz.

Η  $\text{PaCO}_2$  και η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (RV fractional area change) προέβλεπαν με ανεξάρτητο τρόπο το πηλίκιο  $\text{RVEDA/LVEDA}$  ( $R^2 = 0.25$ ) και τον τελοσυστολικό δείκτη εκκεντρικότητας ( $R^2 = 0.38$ ). Η  $\text{PaCO}_2$  ήταν η μοναδική παράμετρος που προέβλεπε ανεξάρτητα τον τελοσυστολικό δείκτη εκκεντρικότητας ( $R^2 = 0.28$ ).

**Συμπέρασμα.** Στο μέτριο προς σοβαρό ARDS που παρουσιάζει ικανοποιητική απόκριση στον υψίσυχνο αερισμό ως προς την οξυγόνωση και με βελτιστοποίηση της μέσης πίεσης των αεραγωγών σύμφωνα με το προκαθορισμένο  $\text{SaO}_2$  και το κριτήριο  $\text{RVEDA/LVEDA}$  που προκύπτει από διοισοφάγειο υπερηχογραφική μελέτη, η βραχυπρόθεσμη χρήση 4-Hz HFO ή 4-Hz HFO-TGI με διαρροή στον αεροθάλαμο είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με την εφαρμογή 7-Hz HFO χωρίς διαρροή του αεροθαλάμου, και παρόμοια ή ελαφρώς βελτιωμένη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με τον προστατευτικό συμβατικό αερισμό. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν έστω εν μέρει να εξηγηθούν από τον πιο αποτελεσματικό έλεγχο του  $\text{PaCO}_2$  με τη χρήση 4-Hz HFO και 4-Hz HFO-TGI.

**Abstract**

**Introduction.** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is an acute inflammatory state of the pulmonary parenchyma that causes hypoxemia, atelectasis, pulmonary congestion, and reduction in pulmonary compliance (Ranieri VM et al 1999). Mechanical ventilation is life-saving, but may traumatize the lungs (eg volutrauma, barotrauma, atelectrauma, and biotrauma) (Slutsky AS 1999). The use of low (i.e. 5-8 mL/kg predicted body weight) tidal volumes, and high positive end-expiratory pressure (PEEP), aims at attenuating ventilator-associated lung injury (Amato MB et al 1998, Villar J et al 2006). However, ARDS mortality still remains high (Bellani G et al 2016).

High frequency oscillation (HFO) is an alternative ventilatory strategy that employs tidal volumes of less than 4 mL/kg predicted body weight administered at frequencies of 3 to 15 Hz (Hager DN et al 2007). Prior studies have reported improvements in oxygenation (Fort P et al 1997, Mehta S et al 2001, Derdak S et al 2002, Bollen CW et al 2005, Ferguson ND et al 2005), whereas more recent two-center data on severe ARDS suggested a survival benefit from the intermittent, combined use of "low"-frequency (i.e. approximately 4 Hz) HFO with a tracheal tube cuff leak, and tracheal gas insufflation (TGI) (Mentzelopoulos SD et al 2012).

Two recently published, multicenter, randomized clinical trials compared "high"-frequency (i.e. 5.5-7.8 Hz) HFO without a cuff leak with low-tidal volume and moderate-PEEP or high-PEEP conventional ventilation and reported either neutral results (Young D et al 2013) or an HFO-induced harm (Ferguson ND et al 2013) in early ARDS. Accordingly, current guidelines do not recommend the routine use of HFO in ARDS (Fan E et al 2017). However, a recently published, patient-level meta-analysis of 4 multicenter HFO trials suggested an HFO-related survival benefit in severely hypoxemic ARDS (Meade MO et al 2017).

Negative major trial results on HFO could be partly attributable to right ventricular (RV) overload, dysfunction, and failure caused by the combination of high intrathoracic pressures and hypercapnia (Ferguson ND et al 2013, Guervilly C et al 2012, Guervilly C, Roch A and Papazian L 2013, Vieillard-Baron A, Price LC and Matthay MA 2013).

In the present physiological study, we tested the hypothesis that a "low"-frequency HFO strategy using a cuff leak (with or without TGI) and high bias flow might result in improved RV function as compared with a "high"-frequency HFO strategy without cuff leak or TGI.

**Aim-Method.** In this study we compared the HFO protocol used in the OSCILLATE trial, which elicited harmful effects and was prematurely stopped, with a "protective for the right ventricle" HFO strategy, in patients with moderate-to-severe ARDS [ $\text{PaO}_2$ -to-inspiratory  $\text{O}_2$  fraction ratio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) < 150]. This strategy incorporates cuff leak and tracheal gas insufflations, in order to counteract the deleterious effects on right ventricle physiology and

haemodynamic status. Patients underwent hourly courses of HFO 4 Hz, HFO 4 Hz TGI, both with cuff leak, and HFO 7 Hz without cuff leak, in a randomized order. For every ventilation strategy, a transoesophageal cardiac ultrasound was performed to determine the left and right end-diastolic area (RVEDA, LVEDA) and calculate the RVEDA/LVEDA ratio, the right ventricle end-systolic area (RVESA) and the tricuspid annular plane systolic excursion-TAPSE. The RV fractional area change (FAC) was then calculated as  $(RVEDA - RVESA) / RVEDA$ . The transgastric imaging data were used to determine the end-diastolic eccentricity index and the end-systolic eccentricity index. Eccentricity indexes were calculated as the quotients of LV diameter D1 and LV diameter D2; D2 was defined as the LV diameter that was perpendicular and bisecting the interventricular septum, and D1 was defined as the diameter that was perpendicular to D2. At the same time, data regarding the respiratory system mechanics and haemodynamic status were recorded. End points included: *Primary*: RVEDA/LVEDA ratio [ $>0.6$  to  $0.9$  indicates RV dysfunction;  $>0.9$  indicates RV failure]; Eccentricity index. *Secondary*:  $PaO_2/FiO_2$ ,  $PaCO_2$ , mean intra-arterial pressure, cardiac index, and respiratory compliance before and after HFO.

**Results.** In total we studied 17 non-consecutive patients. RVEDA/LVEDA was significantly lower during 4-Hz HFO ( $0.56 \pm 0.14$ ) and 4-Hz HFO-TGI ( $0.52 \pm 0.1$ ) compared to 7-Hz HFO ( $0.64 \pm 0.15$ ). End-diastolic and end-systolic eccentricity indexes increased during 7-Hz HFO ( $1.33 \pm 0.19$ ) relative to 4-Hz HFO ( $1.2 \pm 0.1$ ), 4-Hz HFO-TGI ( $1.17 \pm 0.11$ ), and post-HFO CV ( $1.17 \pm 0.19$ ).

Oxygenation and shunt fraction were significantly improved during the HFO strategies compared to conventional ventilation.  $PaCO_2$  was highest and arterial pH lowest during 7-Hz HFO.

Quasistatic respiratory compliance ( $12.0 \pm 4.0$  vs  $13.5 \pm 3.6$  cmH<sub>2</sub>O), end-inspiratory plateau pressure ( $29.9 \pm 4.4$  vs  $27.9 \pm 4.4$  cmH<sub>2</sub>O) and driving pressure ( $12.0 \pm 4.0$  vs  $13.5 \pm 3.6$  cmH<sub>2</sub>O) of post-HFO conventional ventilation were significantly improved relative to pre-HFO conventional ventilation.

Mean arterial pressure was significantly higher during 4-Hz HFO and HFO-TGI compared to pre-HFO conventional ventilation. Cardiac index was relatively stable throughout the study period, but was higher (by approximately 10% on average) during 4-Hz HFO-TGI relative to 7-Hz HFO.

$PaCO_2$  and RV fractional area change were independent predictors of the RVEDA/LVEDA ratio ( $R^2 = 0.25$ ) and the end-systolic eccentricity index ( $R^2 = 0.38$ ).  $PaCO_2$  was the sole independent predictor of the end-diastolic eccentricity index ( $R^2 = 0.28$ ).

**Conclusion.** In moderate-to-severe ARDS exhibiting favorable oxygenation response to HFO with mPaw “optimized” according to pre-specified  $SpO_2$  and TEE-derived RVEDA/LVEDA criteria, short-term 4-Hz HFO or 4-Hz HFO-TGI with cuff leak resulted in

better RV function compared to 7-Hz HFO without cuff leak, and similar or even improved RV function relative to lung protective CV. These results could be partly explained by an effective PaCO<sub>2</sub> control during 4-Hz HFO and 4-Hz HFO-TGI.

## Γενικό μέρος

### 1. Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

#### 1.1 Ορισμός του ARDS

##### 1.1.1 Από την πρώτη κλινική περιγραφή στον πρώτο ομόφωνο ορισμό

Το 1967, οι Ashbaugh και συν. περιέγραψαν για πρώτη φορά τα κλινικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά 12 ασθενών με αιφνίδιας εγκατάστασης αναπνευστική ανεπάρκεια, και ονόμασαν την κατάσταση «σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας» (“acute respiratory distress syndrome”-ARDS) (Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL and Levine BE 1967). Κανείς από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό καρδιακής ή αναπνευστικής νόσου και όλοι ανέπτυξαν ταχέως υποξαιμία, ελαττωμένη διατασιμότητα του πνεύμονα και διάσπαρτα αμφοτερόπλευρα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος, λίγες ημέρες μετά από ένα πυροδοτικό γεγονός. Η έκβαση ήταν δραματική καθώς οι 7 από τους 12 (58%) πέθαναν. Στην νεκροτομή, οι έξι (86%) παρουσίαζαν ένα χαρακτηριστικό ιστολογικό πρότυπο διάχυτης κυψελιδικής βλάβης με αλλοιώσεις υαλίνης μεμβράνης, οίδημα, κυτταρική νέκρωση και ίνωση (Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL and Levine BE 1967). Στα 1971, οι Petty και Ashbaugh περιέγραψαν τις αρχές διαχείρισης του ARDS με βάση κυρίως το μηχανικό αερισμό με υψηλό μείγμα O<sub>2</sub> και θετική τελο-εκπνευστική πίεση (PEEP), χωρίς να ορίζουν ουδό για το επίπεδο του O<sub>2</sub> (Petty TL and Ashbaugh DG 1971). Πέντε χρόνια αργότερα, οι Bone και συν. πρότειναν ως ουδό υποξαιμίας τα 70 mmHg με χορήγηση FiO<sub>2</sub> τουλάχιστον 0.5 και εφαρμογή PEEP (Bone RC, Francis PB and Pierce AK, 1976). Το 1982, οι Pepe και συν. πρόσθεσαν στον ορισμό την εμφάνιση νέων αμφοτερόπλευρων διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος και την παρουσία πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών κάτω από 18 mmHg, για να αποκλείσουν το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (Pepe PE et al. 1982). Το 1988, οι Murray και συν. πρότειναν τη βαθμολογία πνευμονικής βλάβης (lung injury score-LIS) σαν μέσο εκτίμησης της βαρύτητας του ARDS, με κριτήρια το λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, το επίπεδο PEEP, τη διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος, και τον αριθμό των τεταρτημορίων με διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος (Murray JF, Matthay MA, Luce JM and Flick MR 1988). Από τις αρχικές αυτές περιγραφές, ο ορισμός του ARDS έχει εξελιχθεί σημαντικά, αλλά μόλις το 1994 μια Αμερικανο-Ευρωπαϊκή επιτροπή (American-European Consensus Conference-AECC) έθεσε τα θεμέλια του πρώτου κλινικού ορισμού, σε μια προσπάθεια να ομογενοποιηθεί η επικοινωνία μεταξύ ερευνητών, επιδημιολόγων και κλινικών ιατρών (Bernard GR et al. 1994). Το ARDS ορίστηκε με βάση τα ακόλουθα 4 κριτήρια: (1) οξεία εμφάνιση υποξαιμίας, (2) λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤200 mmHg

ανεξάρτητα από το επίπεδο της PEEP, (3) παρουσία αμφοτερόπλευρων διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος, και (4) πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών  $\leq 18$  mmHg ή απουσία κλινικών σημείων αυξημένων πιέσεων στον αριστερό κόλπο (Bernard GR et al. 1994). Οι ασθενείς που πληρούσαν όλα τα παραπάνω αλλά είχαν ηπιότερη υποξαιμία με λόγο  $PaO_2/FiO_2$  μεταξύ 201 και 300 mmHg θεωρείτο ότι έπασχαν από οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury-ALI). Ωστόσο, ο κλινικός αυτός ορισμός επικρίθηκε σε όλα τα σημεία του (Phua J, Stewart TE and Ferguson ND 2008) για οδηγηθούμε σε νέο ορισμό το 2012, τον ορισμό του Βερολίνου (Force ADT et al. 2012).

### 1.1.2 Ο ορισμός του Βερολίνου

Ο στόχος ήταν να αναπτυχθεί ένας καλύτερος κλινικός ορισμός και να ταξινομηθούν οι ασθενείς αναλόγως της βαρύτητας της κατάστασής τους, και η επιτροπή των ειδικών επέκτεινε τη δημοσίευση με την προσθήκη θεραπευτικών συστάσεων και οδηγιών για τη διαχείριση του μηχανικού αερισμού, με βάση την βαρύτητα της υποξαιμίας (Ferguson ND et al. 2012). Οι βασικές μεταβολές που προτάθηκαν σε σχέση με τον παλαιότερο ορισμό είναι οι εξής: Καταρχάς, καθορίστηκε η έννοια της «οξείας έναρξης» του ARDS, και τα συμπτώματα πρέπει να εμφανιστούν εντός 7 ημερών από το κλινικό συμβάν, ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση με άλλες καταστάσεις που μιμούνται το ARDS αλλά αναπτύσσονται σε βάθος εβδομάδων, όπως η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα η κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία, η κοκκιωματώδης πολυαγγειίτιδα και οι πνευμονικές νόσοι που οφείλονται σε φάρμακα (Guerin C, Thompson T and Brower R 2015).

Δεύτερον, οι ασθενείς διαστρωματώνονται με κριτήριο την υποξαιμία και ταξινομούνται ως πάσχοντες από ήπιο, μέσης βαρύτητας και βαρύ ARDS όταν ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$  ήταν μεταξύ 201 και 300, μεταξύ 101 και 200, και μικρότερος ή ίσος με 100 mmHg, αντίστοιχα (Force ADT et al. 2012). Ενσωματώνοντας τους ασθενείς με λόγο  $PaO_2/FiO_2$  μέχρι 300 mmHg, ο ορισμός του Βερολίνου χαρακτηρίζει ως ήπιο ARDS την παλαιότερα ονομαζόμενη οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury). Το κριτήριο της οξυγόνωσης συσχετίζεται ικανοποιητικά με τη βαρύτητα, με τη θνητότητα να φτάνει το 27, 32, και 45% στο ήπιο μέτριο και βαρύ ARDS, αντίστοιχα. Επίσης, καθώς μια μείζονα αδυναμία του αρχικού ορισμού ήταν η αξιολόγηση του λόγου  $PaO_2/FiO_2$  ανεξάρτητα από την PEEP, ο ορισμός του Βερολίνου δηλώνει ότι ο παραπάνω λόγος πρέπει να μετράται σε επίπεδο PEEP τουλάχιστον 5 cmH<sub>2</sub>O (Force ADT et al. 2012).

Τρίτον, ο παλαιότερος ορισμός θεωρούσε ότι η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών δεν θα έπρεπε να ξεπερνά τα 18 mmHg (Bernard GR et al. 1994). Ωστόσο, τέτοιες τιμές παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ARDS (Wheeler AP et al. 2006, Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC and Stewart TE 2002), και ο κατά ρουτίνα καθετηριασμός της

πνευμονικής αρτηρίας δεν προσφέρει στη αιμοδυναμική διαχείριση (Richard C et al. 2003). Κατά συνέπεια, αφαιρέθηκε η συνθήκη σχετικά με τη πίεση ενσφήνωσης, και δηλώθηκε ότι η αναπνευστική ανεπάρκεια δεν θα πρέπει να εξηγείται πλήρως από την καρδιακή ανεπάρκεια ή την υπερφόρτιση με υγρά, με βάση την κρίση του κλινικού ή, αν χρειάζεται, και με υπερηχοκαρδιογράφημα, για τον αποκλεισμό του καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος (Force ADT et al. 2012).

Τέταρτον, ο νέος ορισμός αξιολόγησε ως συμβατά ακτινολογικά ευρήματα τα αμφοτερόπλευρα διηθήματα τόσο στην ακτινογραφία θώρακος όσο και στην αξονική τομογραφία, εφόσον δεν εξηγούνται πλήρως από την παρουσία συλλογών, ατελεκτασιών λοβού ή ολόκληρου πνεύμονα ή όζων (Force ADT et al. 2012).

Για την αναγνώριση του βαρέως ARDS αξιολογήθηκαν τέσσερις ακόμα μεταβλητές, και συγκεκριμένα η μεγάλη έκταση των σκιάσεων στην ακτινογραφία (τουλάχιστον σε τρία τεταρτημόρια), η ανάγκη υψηλής PEEP ( $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O), η χαμηλή διατασμοτητα του αναπνευστικού συστήματος ( $\leq 40$  ml/cm H<sub>2</sub>O), και ο διορθωμένος εκπνεόμενος όγκος ( $\geq 10$  L/min). Παρόλα αυτά, τα παραπάνω κριτήρια δεν συμπεριελήφθησαν στον ορισμό διότι τελικά δεν συνεισέφεραν στην διάκριση των ασθενών με βαρύ ARDS (Force ADT et al. 2012).

### **1.1.3 Ποιοι είναι οι περιορισμοί του τρέχοντος ορισμού;**

Η κύρια αδυναμία είναι ότι η διάγνωση και η βαρύτητα του ARDS αξιολογούνται από μια μέτρηση αερίων αίματος χωρίς να υπολογίζεται κάποια προτυποποίηση των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα, παρόλο που η PEEP μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην οξυγόνωση, και σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν δύο επίπεδα PEEP, η οξυγόνωση ήταν σταθερά καλύτερη στην ομάδα της αυξημένης PEEP (Meade MO et al. 2008, Mercat A et al. 2008, Brower RG et al. 2004). Σε μια μετα-ανάλυση που τις συμπεριέλαβε, η επιβίωση ήταν υψηλότερη στην ίδια ομάδα στους ασθενείς με λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 200$  mmHg (Briel M et al. 2010), και έτσι, οι ειδικοί συστήνουν την εφαρμογή υψηλής PEEP στους πάσχοντες από μέτριας βαρύτητας και βαρύ ARDS (Ferguson ND et al. 2012). Μετά την βελτιστοποίηση των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα και την αύξηση της PEEP, πολλές μελέτες έδειξαν ότι σημαντικό ποσοστό ασθενών βελτιώνουν τη βαρύτητα του συνδρόμου, όπως αυτή καθορίζεται από το λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Ferguson ND et al. 2004, Villar J et al. 2007, Villar J et al. 2013). Επίσης οι διακυμάνσεις του FiO<sub>2</sub> σχετίζονται με μεταβολές του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Ferguson ND et al. 2004, Aboab J, Louis B, Jonson B and Brochard L 2006), και έχει φανεί ότι για τον ίδιο λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, οι ασθενείς που ελάμβαναν υψηλό μείγμα O<sub>2</sub> είχαν υψηλότερη θνητότητα (Britos M et al. 2011). Προκειμένου να ομογενοποιηθεί η βαρύτητα της νόσου, ο μηχανικός αερισμός πρέπει να βελτιστοποιείται με



τη χρήση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου (περί τα 6 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους) και υψηλής PEEP. Αντίστοιχα, το χρονικό διάστημα μεταξύ της μεταβολής των ρυθμίσεων και της μέτρησης του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> είναι κρίσιμης σημασίας. Οι Villar και συν. διαπίστωσαν ότι η θνητότητα προβλέπεται με μεγαλύτερη ακρίβεια στις τρεις κατηγορίες βαρύτητας (ήπιο, μέτριο, βαρύ ARDS) όταν ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> προσδιορίζεται σε PEEP ≥ 10 cmH<sub>2</sub>O και FiO<sub>2</sub> ≥ 0.5 (Villar J et al. 2007, Villar J et al. 2013), ενώ η ταξινόμηση της βαρύτητας με βάση τον λόγο αυτό είναι πιο αξιόπιστη όταν η μέτρηση γίνεται 24 ώρες μετά τη εμφάνιση του ARDS παρά άμεσα μετά την ρύθμιση του FiO<sub>2</sub> και της PEEP (Villar J et al. 2007, Villar J et al. 2013). Τα ευρήματα αυτά αποτυπώνονται στα κριτήρια εισαγωγής της μελέτης PROSEVA, η οποία βρήκε σημαντική ελάττωση της θνητότητας με την εφαρμογή της πρηγούς θέσης στους ασθενείς με λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mmHg, οι οποίοι εισήγοντο εφόσον η υποξαιμία αυτού του επιπέδου επέμενε για τουλάχιστον 12 ώρες μετά την βελτιστοποίηση του μηχανικού αερισμού (Guerin C et al. 2013). Με άλλα λόγια, η εφαρμογή τυποποιημένων ρυθμίσεων με PEEP τουλάχιστον 10 cmH<sub>2</sub>O και η επιμονή της υποξαιμίας βοηθούν στη σωστή κατηγοριοποίηση της βαρύτητας του ARDS.

Μια άλλη ουσιώδης αδυναμία είναι η δυσκολία της ποσοτικοποίησης των μορφολογικών αλλοιώσεων της πνευμονικής βλάβης. Από πολύ νωρίς, το ορόσημο της πνευμονικής βλάβης στο ARDS μορφολογικά, ήταν η διάχυτη κυψελιδική βλάβη (diffuse alveolar damage-DAD) (Katzenstein AL, Bloor CM and Leibow AA 1976, Tomashefski JF Jr 2000). Ωστόσο, η επίπτωση της DAD στο ARDS ποικίλλει σημαντικά από μελέτη σε μελέτη και κατά κύριο λόγο εξαρτάται από το επιπτικό μέσο που χρησιμοποιούμε (νεκροψία, ανοικτή βιοψία πνεύμονα) (Suchyta MR et al. 1991, Warner DO, Warner MA and Divertie MB 1988, Papazian L et al. 1998, Patel SR et al. 2004, Esteban A et al. 2004, Cho MH et al. 2006, Kao KC et al. 2006, Lim SY et al. 2007, Arabi Y et al. 2007, Papazian L et al. 2007, Lin CY et al. 2009, de Hemptinne Q et al. 2009, Charbonney E et al. 2009, Melo N et al. 2009, Sarmiento X et al. 2011, Thille AW et al. 2013, Guerin C et al. 2015, Kao KC et al. 2015). Από στοιχεία μεγάλης βάσης δεδομένων από νεκροτομές, σε 356 περιπτώσεις με ARDS, η επίπτωση της DAD ήταν μόλις 45% (Thille AW et al. 2013). Πάντως, η επίπτωση της DAD εξαρτάται από τη βαρύτητα του ARDS και το χρονικό διάστημα από την έναρξη του συνδρόμου μέχρι την παθολογοανατομική εξέταση. Οι αλλοιώσεις υαλίνης μεμβράνης μπορεί να χρειαστεί 2-3 ημέρες για να αναπτυχθούν (Katzenstein AL, Bloor CM and Leibow AA 1976) και έτσι εξηγείται η σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση DAD (56%) στους ασθενείς όπου το ARDS είχε διαρκέσει περισσότερες από 72 ώρες. Η αναλογία των ασθενών με DAD αυξανόταν επίσης με τη βαρύτητα του συνδρόμου (12, 40, και 58% σε ήπιο, μέτριο και βαρύ ARDS, αντίστοιχα). Στους ασθενείς με βαρεία νόσο διάρκειας άνω των 72 ωρών η επίπτωση της DAD έφθανε το 69% (Thille AW et al. 2013). Στη μελέτη αυτή, αν και σχεδόν όλοι οι ασθενείς με DAD στη νεκροτομή πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια του ορισμού του

Βερολίνου (υψηλή ευαισθησία), λιγότεροι από τους μισούς με ARDS είχαν DAD (χαμηλή ειδικότητα). Ενδεχομένως η χαμηλή ειδικότητα του ορισμού του Βερολίνου για την ανίχνευση της DAD οφείλεται στην παρουσία άλλων παθολογικών διεργασιών με παρόμοια κλινική εικόνα. Πολλές παθήσεις μιμούνται το ARDS, όπως η κυψελιδική αιμορραγία λόγω αγγειίτιδας, η επαγόμενη από φάρμακα τοξική πνευμονία με λεμφοκυτταρική διήθηση ή η οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία, η οργανούμενη πνευμονία ή η διάχυτη διάμεση πνευμονία, η καρκινωματώδης διήθηση και ενίοτε η ιδιοπαθής λεμφαγγειίτιδα (Guerin C, Thompson T and Brower R 2015, Pelosi P et al. 2003). Οι περιπτώσεις αυτές, όπου η εικόνα του ARDS αναπτύσσεται χωρίς την ύπαρξη των συνήθων παραγόντων κινδύνου, αντιπροσωπεύουν περίπου το 7–8% των ασθενών με ARDS που χρειάζονται μηχανικό αερισμό και πολλές φορές έχουν υψηλότερη θνητότητα (Pelosi P et al. 2003). Στις άτυπες αυτές μορφές ARDS, απαιτείται πλήρης διαγνωστικός έλεγχος, που περιλαμβάνει κυτταρολογική εξέταση βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και αξονική τομογραφία θώρακος, για να αναγνωριστούν εκείνοι που ενδεχομένως θα ωφεληθούν από ειδική θεραπεία, όπως τα κορτικοειδή. Πρόσφατη μελέτη υποδεικνύει ότι η παρουσία DAD σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα (Cardinal-Fernandez P et al. 2016)· δυστυχώς όμως δεν υπάρχουν βιοδείκτες που να βοηθούν στη διάγνωση της κυψελιδικής βλάβης.

## 1.2 Επίπτωση και έκβαση του ARDS

Η επίπτωση του ARDS προφανώς εξαρτάται από τον εκάστοτε χρησιμοποιούμενο ορισμό και, όπως αναμένεται, θα είναι υψηλότερη με βάση τον ορισμό του Βερολίνου ο οποίος περιλαμβάνει ασθενείς με πηλίκο  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  μέχρι 300 mmHg. Στις αρχές της δεκαετίας του 2000, τρεις μελέτες αξιολόγησαν την επίπτωση και την έκβαση του συνδρόμου χρησιμοποιώντας τον παλαιότερο ορισμό της AECC (Bersten AD et al. 2002, Brun-Buisson C et al. 2004, Rubenfeld GD et al. 2005). Σε αυτές, περίπου το 7–8% των ασθενών που εισήγοντο στη ΜΕΘ πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια του ARDS, και η θνητότητα κυμαινόταν από 35 ως 50% σε εκείνους με λόγο  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  μικρότερο ή ίσο των 200 mmHg.

Μια μεγάλη διεθνής καταγραφή του 2014 σε 459 ΜΕΘ από 50 χώρες αξιολόγησε όλους τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια του ορισμού του Βερολίνου σε διάστημα 4 εβδομάδων (Bellani G et al. 2016). Οι πάσχοντες από ARDS αντιστοιχούσαν στο 10,4% των εισαγωγών στη ΜΕΘ, ποσοστό λίγο υψηλότερο από εκείνο που ανέφεραν οι προηγούμενες μελέτες που στηρίχθηκαν στον ορισμό της AECC (Bersten AD et al. 2002, Brun-Buisson C et al. 2004, Rubenfeld GD et al. 2005). Αυτός ο αριθμός μεταφράζεται σε τουλάχιστον 5 ασθενείς ανά κλίνη και ανά έτος ή τουλάχιστον 100 ασθενείς ανά έτος σε μια ΜΕΘ δυναμικότητας 20 κλινών. Μεταξύ των διασωληνωμένων, το 23% πληρούσε κριτήρια ARDS κάποια στιγμή κατά τη νοσηλεία του. Από αυτούς, το 30% είχε ήπιο, το 47% είχε μέσης

βαρύτητας και το 23% σοβαρό ARDS. Οι πυροδοτικοί παράγοντες ήταν πνευμονία στο 59% των περιπτώσεων, εισρόφηση στο 14%, εξωπνευμονική σήψη στο 16%, και μη καρδιογενής καταπληξία στο 7.5%. Αν και ορισμένοι ασθενείς μπορεί να είχαν ταυτόχρονα περισσότερους του ενός παράγοντες κινδύνου, στο 8% δεν αναγνωρίστηκε κανείς (μιμητές ARDS). Η εν λόγω μελέτη ανέδειξε επίσης το γεγονός ότι σε πολλούς ασθενείς με ARDS η διάγνωση διέλαθε. Στα περιστατικά με ήπια νόσο, αυτό το ποσοστό πλησίαζε το 50%. Το βαρύ ARDS γινόταν καλύτερα αντιληπτό κλινικά αλλά και πάλι υποδιαγιγνώσκετο στο 21%. Επιπρόσθετα, η κλινική αναγνώρισή του τη χρονική στιγμή που πληρούντο τα κριτήρια ήταν μόλις 34%, κάτι που υποδεικνύει ότι η διάγνωση συχνά καθυστερεί. Η ολική θνητότητα ήταν 34% στη ΜΕΘ και 40% στο νοσοκομείο εν γένει (Bellani G et al. 2016). Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν 35% στο ήπιο, 40% στο μέτριο και 46% στο βαρύ ARDS.

### **1.2.1 Έχει μειωθεί η θνητότητα τα τελευταία χρόνια;**

Σε μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 89 μελέτες δημοσιευμένες μεταξύ 1984 και 2006, η θνητότητα φαινόταν να μειώνεται από το 1984 ως το 1993 αλλά όχι στη συνέχεια (Phua J et al. 2009). Η χρήση προστατευτικού αερισμού με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο, υψηλή PEEP και στενή παρακολούθηση της πίεσης plateau ώστε να μην υπερβαίνει τα 30 cmH<sub>2</sub>O αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο των σύγχρονων συστάσεων (Ferguson ND et al. 2012). Μετά τη δεκαετία του 2000, αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της στρατηγικής αυτής στην επιβίωση (Briel M et al. 2010, Amato MB et al. 1998, The Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000), και η αντίστοιχη μεταβολή της κλινικής πρακτικής λογικά θα επέδρασε στην συνολική θνητότητα. Μετά το 2010, διάφορες μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξαν ελάττωση της θνητότητας, ιδίως σε ασθενείς με ARDS και λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> κάτω από 150 mmHg, με τη χρήση νευρομυϊκού αποκλεισμού (Parazian L et al. 2010) ή πρηνούς θέσης (Guerin C et al. 2013). Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη ανασκόπηση εστιασμένη στην τελευταία βιβλιογραφία, υποστήριξε ότι η ολική θνητότητα δεν έχει μεταβληθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία, αφού στις μελέτες παρατήρησης βρίσκεται σε επίπεδο άνω του 40% μεταξύ των ασθενών με μέτριο και βαρύ ARDS (Villar J, Blanco J and Kacmarek RM 2016), εύρημα συμβατό με τα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης LUNG SAFE (Bellani G et al. 2016).

### **1.2.2 Πώς εξηγείται η αδυναμία βελτίωσης της πρόγνωσης;**

Τα θετικά αποτελέσματα που ανακοινώνονται από τις τυχαίοποιημένες μελέτες μπορεί να μην είναι πλήρως γενικεύσιμα σε μη επιλεγμένο πληθυσμό με ARDS που νοσηλεύεται σε ΜΕΘ. Η θνητότητα του ARDS στις τυχαίοποιημένες μελέτες έχει φανεί ότι

είναι μικρότερη εκείνης που αναφέρεται σε έρευνες παρατήρησης, οι οποίες πιθανώς προσεγγίζουν καλύτερα τις πραγματικές συνθήκες (Phua J et al. 2009). Πράγματι, οι ασθενείς που συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές είναι αυστηρά επιλεγμένοι, και όσοι παρουσιάζουν σημαντική συνοσηρότητα, όπως αιματολογικές κακοήθειες, κίρρωση, χρόνια καρδιακή ή αναπνευστική νόσο, συνήθως αποκλείονται. Από τις τρεις μελέτες που συνέκριναν δύο διαφορετικά επίπεδα PEEP, μόνο η μία δημοσίευσε το διάγραμμα ροής. Από αυτό προκύπτει ότι εκ των ασθενών που αξιολογήθηκαν μόνο το 22% κρίθηκε κατάλληλο και τυχαιοποιήθηκε στη μελέτη (768 από 3429 patients) (Mercat A et al. 2008).

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή, μετά τον αποκλεισμό των ασθενών με βάση τα ανάλογα κριτήρια, ένα ικανό ποσοστό των δυνητικά κατάλληλων ασθενών δεν συμπεριλαμβάνεται. Η έκβαση των ασθενών με ARDS που εντάχθηκαν σε μια πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκε με εκείνη των ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής αλλά τελικά απερίφθησαν για διάφορους λόγους, όπως η άρνηση συγκατάθεσης, η απόρριψη από τον θεράποντα ιατρό (24%), η απώλεια του παραθύρου τυχαιοποίησης κλπ. (Arabi YM et al. 2015). Οι συμμετέχοντες είχαν μικρότερη θνητότητα από τους απορριφθέντες, κάτι που υποδεικνύει ότι η συμπερίληψη σε κλινική μελέτη μπορεί να σχετίζεται με καλύτερη έκβαση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην βελτιστοποιημένη αντιμετώπιση που λαμβάνουν οι ασθενείς των μεγάλων μελετών, η οποία περιλαμβάνει την εφαρμογή προστατευτικού αερισμού και άλλων αποτελεσματικών θεραπειών. Είναι χαρακτηριστικό, ότι σε πραγματικές συνθήκες, όπως αναφέρει και η πρόσφατη μελέτη LUNG SAFE, το 35% των ασθενών με ARDS ελάμβαναν μηχανικό αερισμό με αναπνεόμενο όγκο μεγαλύτερο από 8 mL/kg προβλεπόμενου βάρους, ενώ το μέσο επίπεδο PEEP ήταν μόλις  $8 \pm 3$  cmH<sub>2</sub>O στο μέσης βαρύτητας και  $10 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O στο βαρύ ARDS. Πρηνής θέση χρησιμοποιήθηκε μόνο στο 16% των βαρέως πασχόντων. Επομένως, το 2014, οι ασθενείς με ARDS ελάμβαναν υπερβολικά υψηλό όγκο και υπερβολικά χαμηλή PEEP στα πλαίσια της καθημερινής πρακτικής, ενώ η πίεση plateau παρακολουθείτο μόνο στο 40% αυτών.

### 1.2.3 Αιτίες θανάτου και υποφαινότυποι στους ασθενείς με ARDS

Η κύρια αιτία θανάτου στο ARDS είναι η σήψη που επιπλέκεται με πολυοργανική ανεπάρκεια (Thille et al. 2013, Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ and Hudson LD 1985, Stapleton RD et al. 2005). Σε μια μεγάλη βάση δεδομένων ασθενών που κατέληξαν από ARDS και υπεβλήθησαν σε νεκροτομή, εντός της εικοσαετίας 1990-2010, το πρότυπο θανάτου ήταν η μη ανατάξιμη καταπληξία σε περισσότερους από τους μισούς από τους 365 που μελετήθηκαν, ενώ η ανθεκτική υποξαιμία δεν ξεπέρασε το 20% των περιπτώσεων (Thille et al. 2013). Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με την προηγούμενη βιβλιογραφία που αναφέρει ποσοστό θανάτου από ανθεκτική υποξαιμία γύρω στο 20%

(Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ and Hudson LD 1985, Stapleton RD et al. 2005). Προφανώς, ο θάνατος λόγω απόσυρσης της υποστήριξης έχει αυξηθεί με το πέρασμα του χρόνου (Stapleton RD et al. 2005), και σε πιο πρόσφατες μελέτες η συντριπτική πλειοψηφία των θανάτων μεταξύ των ασθενών με ARDS ακολουθεί την οδηγία «αποφυγής της ανάνηψης» (Mehter HM, Wiener RS and Walkey AJ 2014). Οι ασθενείς με ARDS συνεπεία τραυματισμού έχουν καλύτερη επιβίωση (Eisner MD et al. 2001), αν και η θνητότητα του ARDS πνευμονολογικής αιτιολογίας δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνη του ARDS εξωπνευμονικής προελεύσεως (Eisner MD et al. 2001). Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Calfee και συν. αναγνώρισαν δύο υποφαινοτύπους του συνδρόμου που σχετίζονται με διαφορετική έκβαση (Calfee CS et al. 2014). Ο υπερφλεγμονώδης υπότυπος χαρακτηρίζεται από πιο σοβαρή φλεγμονή, υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών στο πλάσμα και υψηλότερο επιπολασμό σήψης. Οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν καταπληξία και μεταβολική οξέωση, και έχουν υψηλότερη θνητότητα. Η χρήση υψηλής PEEP στην κατηγορία αυτή δεν έδειξε ιδιαίτερο όφελος, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους ασθενείς.

#### 1.2.4 Μακροχρόνια έκβαση

Το ARDS χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες μορφολογικές αλλαγές στον πνεύμονα με μια αρχική εξιδρωματική και ακολούθως μια υπερπλαστική φάση. Η πρώτη, που φτάνει το μέγιστο της έντασής της την πρώτη εβδομάδα μετά τη έναρξη του συνδρόμου, χαρακτηρίζεται από τριχοειδική συμφόρηση και ενδοκυψελιδικό οίδημα, ακολουθούμενο από νέκρωση των κυψελιδικών κυττάρων τύπου I. Στην όψιμη φάση αποκατάστασης κυριαρχεί ο έντονος πολλαπλασιασμός των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II και των διάμεσων ινοβλαστών (Katzenstein AL, Bloor CM and Leibow AA 1976, Tomashefski JF Jr 2000). Η φάση αυτή μπορεί να οδηγήσει είτε σε αποκατάσταση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του πνεύμονα ή να προχωρήσει σε ίνωση, σε περίπτωση εμμένουσας πνευμονικής βλάβης. Η ίνωση είναι σπάνια κατά την πρώτη εβδομάδα της εξέλιξης του ARDS. Ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και τη δεύτερη εβδομάδα, και ο επιπολασμός της αυξάνεται σημαντικά μετά την τρίτη εβδομάδα, ιδίως σε ARDS πνευμονικής αιτιολογίας (Thille AW et al 2013).

Οι ασθενείς με ίνωση έχουν περισσότερο επηρεασμένη διατασιμότητα του πνεύμονα και συχνότερα αναπτύσσουν διάμεσες σκιάσεις στην ακτινογραφία θώρακος (Matamis D et al 1984). Μετά την ανάρρωσή τους είναι πιο πιθανό να παραμείνει μακροχρόνια πνευμονική δυσλειτουργία σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (Burnham EL et al 2014). Οι ασθενείς με δικτυωτό πρότυπο στη αξονική θώρακος 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, είχαν παθολογική ολική πνευμονική χωρητικότητα, βίαιη ζωτική χωρητικότητα και διάχυση μονοξειδίου του άνθρακα (Burnham EL et al 2013). Οι επιβιώσαντες από ARDS που είχαν

εμφανίσει ίνωση είχαν επίσης πιο σοβαρή προσβολή και μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η περιοριστική αναπνευστική φυσιολογία μπορεί να αποδίδεται όχι μόνο στην πνευμονική βλάβη αλλά και σε εξωπνευμονικές επιπλοκές, όπως η νευρομυϊκή αδυναμία. Οι Herridge και συν. παρακολούθησαν επιβιώσαντες από ARDS για 5 έτη (Herridge MS et al 2003, Herridge MS et al 2011) και διαπίστωσαν ότι το 89% ήταν ζωντανοί στον πρώτο χρόνο και το 68% στα πέντε χρόνια. Οι πνευμονικοί όγκοι και η σπιρομέτρηση ήταν φυσιολογικά στους 6 μήνες, αλλά η διάχυση του CO παρέμεινε χαμηλή, και η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών ήταν παθολογική για τουλάχιστον 12 μήνες (Herridge MS et al 2003). Στα 5 χρόνια η σπιρομέτρηση ήταν φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική, αλλά οι ασθενείς δεν επέστρεψαν στα φυσιολογικά προβλεπόμενα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, καθώς είχαν επίμονη δυσανεξία στην κόπωση και επηρεασμένη ποιότητα ζωής (Herridge MS et al 2011). Η διάμεση απόσταση στα 6 λεπτά ήταν 281 m στους 3 μήνες, 422 m στο 1 έτος, και 436 m στα 5 έτη (76% της προβλεπόμενης), και παρόλο που οι νεότεροι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο ποσοστό ανάκαμψης, ούτε αυτοί ούτε οι μεγαλύτεροι αποκατέστησαν το προβλεπόμενο επίπεδο άσκησης στα 5 χρόνια. Η ποιότητα ζωής τους επηρεάστηκε κατά κύριο λόγο εξαιτίας εξωπνευμονικών επιπλοκών, και ο λειτουργικός περιορισμός αποδόθηκε ως επί το πλείστον στην μυϊκή αδυναμία και το αίσθημα κόπωσης (Herridge MS et al. 2003, Herridge MS et al. 2011, Fan E et al. 2014). Επιπρόσθετα, 1-2 χρόνια μετά, η πλειοψηφία των επιβιωσάντων παρουσίαζε κλινικά σημαντική αγχώδη διαταραχή, κατάθλιψη, συμπτώματα μετατραυματικού συνδρόμου (Bienvenu OJ et al. 2015) ενίοτε δε και ψυχιατρικά συμπτώματα (Huang M et al. 2016).

## **2. Παθοφυσιολογία του ARDS**

### **2.1 Οι πρωταγωνιστές**

Η απάντηση της φυσικής ανοσίας παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ARDS, και η πρόκληση της ιστικής βλάβης διαμεσολαβείται από πολλαπλές ανοσολογικές διεργασίες που εμπλέκουν τα μακροφάγα, ουδετερόφιλα, επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα.

#### **2.1.1 Κυψελιδικά μακροφάγα**

Τα κυψελιδικά μακροφάγα αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των αερομεταφερόμενων σωματιδίων και μικροοργανισμών και χρησιμοποιούν μια ποικιλία μηχανισμών αναγνώρισης των αντιγόνων και υποδοχέων ώστε να εντοπίζουν και να φαγοκυτταρώνουν τα παθογόνα (Aggarwal NR, King LS and D'Alessio FR 2014). Επί φλεγμονής του πνεύμονα, παρατηρούνται δύο κύρια επίπεδα διαφοροποίησης, που χαρακτηρίζονται από τα κλασικά ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα. Τα πρώτα εκφράζουν τον φαινότυπο M1 και παράγουν υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-1β, TNF-α, IL-12, και επαγόμενη συνθάση του NO (iNOS), ως απάντηση σε παρακρινή σήματα από την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) των βοηθητικών T1 λεμφοκυττάρων (Th1), και σε αυτοκρινή σήματα από την IFN-β (Lawrence T and Natoli G 2011, Toshchakov V et al. 2002). Τα δεύτερα εκφράζουν τον φαινότυπο M2 και παράγουν τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-10 και IL-1Ra ως απάντηση σε στις IL-4 και IL-13 των βοηθητικών T2 λεμφοκυττάρων (Th2). Οι περισσότερες μελέτες που ασχολήθηκαν με τον χαρακτηρισμό του φαινοτύπου των μακροφάγων ήταν πειραματικές και, αν και λίγες εκπονήθηκαν σε ανθρώπους, είναι αξιοσημείωτες. Σε μια συγκριτική μελέτη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος από ασθενείς με ARDS και καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, υπό μηχανικό αερισμό, και από υγιείς εθελοντές, οι Rosseau και συν. έδειξαν ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα από τους ασθενείς με ARDS έτειναν προς το φαινότυπο των κλασικά ενεργοποιημένων, δηλ. προς τον M1 φαινότυπο και η εμμονή αυτού σχετίζεται με χειρότερη έκβαση (Rosseau S et al. 2000). Μετά τη έκθεση υγιών ατόμων σε ενδοτραχειακή χορήγηση λιποπολυσακχαρίτη (LPS), παρατηρείται αύξηση στον αριθμό των κυψελιδικών μακροφάγων, κυρίως του τύπου των πνευμονικών μονοκυττάρων, τα οποία συγκεντρώνονται στους κυψελιδικούς χώρους και είναι CD16<sup>-</sup>, σε αντίθεση με τα CD16<sup>+</sup> μονοκύτταρα που δεν απαντούν στις ίδιες περιοχές (Ziegler-Heitbrock L et al. 2010).

### **2.1.2 Ουδετερόφιλα**

Τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα λευκοκύτταρα που επιστρατεύονται στις περιοχές φλεγμονής ελκυσόμενα από χημειοτακτικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα πνευμονικά επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα (Wilhelmsen K et al. 2012). Η συγκέντρωση των ουδετεροφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ARDS συσχετίζεται με τη αυξημένη βαρύτητα της νόσου και χειρότερη έκβαση (Matthay MA, Eschenbacher WL and Goetzl EJ 1984), ενώ αναφέρεται ότι τα ουδετερόφιλα συμβάλλουν στη διαρραγή του φραγμού ενδοθηλίου-επιθηλίου (Fox ED, Heffernan DS, Cioffi WG and Reichner JS 2013). Από την άλλη μεριά, οι ουδετεροπενικοί ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν ARDS ακόμα και εν απουσία ουδετεροφιλικής διήθησης (Ognibene FP et al. 1986), κάτι που αναδεικνύει την ετερογένεια του συνδρόμου, στο οποίο

φαίνεται ότι συμμετέχουν διαδικασίες εξαρτώμενες από τα ουδετερόφιλα αλλά και ανεξάρτητες από αυτά. Κεντρικής σημασίας μόριο στην προσέλκυση και συσσώρευση των ουδετεροφίλων στον πνεύμονα κατά την εξέλιξη του ARDS θεωρείται η χυμοκίνη IL-8 (Williams AE and Chambers RC 2014).

Σε δείγματα εκκρίσεων και βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ασθενών με ARDS έχουν παρατηρηθεί σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της αυξημένης συγκέντρωσης IL-8, της βαρύτητας του συνδρόμου (Miller EJ, Cohen AB and Matthay MA 1996) και της μετανάστευσης των ουδετεροφίλων στους αεραγωγούς (Miller EJ et al. 1992). Η IL-8 θεωρείται το ισχυρότερο χημειοτακτικό μόριο για τα ουδετερόφιλα και αποτελεί την βασικότερη κυτταροκίνη που απελευθερώνεται από τα κυψελιδικά μακροφάγα μετά την ενεργοποίησή τους από λιποπολυσακχαρίτη (LPS) (Kurdowska A et al. 2002). Τα ανοσοσυμπλέγματα της IL-8, από πρόσδεσή της στις ενδογενείς ανοσοσφαιρίνες IgG (κυρίως IgG3 και IgG4) έχουν επίσης συσχετιστεί με πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με ARDS ή με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ARDS (Kurdowska AK et al. 2002). Πιθανολογείται ότι αυτό οφείλεται σε αναστολή της απόπτωσης των ουδετεροφίλων λόγω αύξησης της έκφρασης του Bcl-xL και ελάττωσης των Bak και Bax (Fudala R et al. 2007), καθώς έχει τεκμηριωθεί καθυστέρηση της απόπτωσης των ουδετεροφίλων στο ARDS (Lee A, Whyte MK and Haslett C 1993). Με τον τρόπο αυτό επιτείνεται η ιστική βλάβη από τα παράγωγα των φλεγμονωδών κυττάρων όπως η πρωτεΐνωση-3, η καθεψίνη-G, και οι διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες. Εναλλακτικός μηχανισμός αφορά την παραγωγή εξωκυτταρικών παγίδων των ουδετεροφίλων (neutrophil extracellular traps-NETs), σε μια διαδικασία κυτταρικού θανάτου γνωστή ως NETosis (Brinkmann V et al. 2010). Ο σχηματισμός αυτών των παγίδων περιλαμβάνει την διάσπαση της πυρηνικής μεμβράνης, τη συμπίκνωση της χρωματίνης και την απελευθέρωση του DNA και κοκκιωδών πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο χώρο (Brinkmann V et al. 2004). Αν και διαθέτουν αντιμικροβιακό δυναμικό, οι παγίδες περιέχουν ιστόνες, ένζυμα και πεπτιδία τοξικά για τα κύτταρα του ξενιστή. Η παρουσία τους έχει διαπιστωθεί σε στείρα οξεία πνευμονική βλάβη λόγω μεταγγίσεων (Thomas GM et al. 2012), και η αναστολή των εξωκυτταρικών ιστονών είχε προστατευτική επίδραση (Caudrillier A et al. 2012), γεγονός που δημιουργεί σκέψεις για ανάλογη θεραπευτική χρήση.

### **2.1.3 Κυψελιδικό επιθήλιο**

Μετά από μια άμεση προσβολή, η κύρια δομή που πλήττεται είναι το επιθήλιο του πνεύμονα. Η επιθηλιακή βλάβη οδηγεί σε διαρροή υγρού εντός των κυψελίδων (Wiener-Kronish JP, Albertine KH and Matthay MA 1991), ελάττωση της απομάκρυνσης αυτού (Modelska K et al. 1999), μειωμένη παραγωγή και ανακύκλωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Greene KE et al. 1999), και ίνωση (Bitterman PB 1992). Μια πρόσφατη μελέτη



με δύο ομάδες ασθενών (Calfee CS et al. 2015) διαπίστωσε ότι το ARDS πνευμονικής αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από πιο σοβαρό τραυματισμό του πνευμονικού επιθηλίου σε σχέση με το έμμεσο ARDS, στο οποίο υπερτερεί η ενδοθηλιακή βλάβη και φλεγμονή. Μεταξύ των πολλών βιοδεικτών που μελετήθηκαν στο πλάσμα (πρωτεΐνη επιφανειοδραστικού παράγοντα-D [SP-D], IL-6, IL-8, αγγειοποιητίνη-2, υποδοχείς των προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και παράγοντας von Willebrand [vWF]), η SP-D ήταν ο πιο αξιόπιστος μοριακός δείκτης του φαινοτύπου της άμεσης πνευμονικής βλάβης. Η πρωτεΐνη αυτή που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II και τα εξωκρινή κύτταρα των βρογχιολίων (club cells- πρώην κύτταρα του Clara), είναι ένα μεγάλο υδρόφιλο μόριο που αλληλεπιδρά με λιπίδια και μόρια συνδεδεμένα με σάκχαρα μέσω μιας περιοχής αναγνώρισης υδατανθράκων στην επιφάνεια των μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων (Hartshorn KL et al. 1998). Η σύνδεση αυτή προκαλεί προσκόλληση των βακτηρίων δυσχεραίνοντας την είσοδό τους στα κύτταρα του ξενιστή και τη διασπορά τους, ενώ μπορεί να οδηγήσει και σε θάνατο αυτών αυξάνοντας τη διαπερατότητα του βακτηριακού τοιχώματος, επάγοντας την αναπνευστική έκρηξη των μακροφάγων και των ουδετεροφίλων και ενισχύοντας την οψωνινοποίηση και τη φαγοκυττάρωση (Kishore U et al. 2006).

#### 2.1.4 Κυψελιδικό ενδοθήλιο

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ο πρώτος φραγμός που συναντούν το υγρό και τα φλεγμονώδη κύτταρα που κινούνται από τον αυλό των αγγείων προς τις κυψελίδες. Η λειτουργία αυτή είναι κομβικής σημασίας και ρυθμίζεται πολύ στενά ώστε να εξασφαλίζεται η διαμερισματοποίηση του αγγειακού και του διάμεσου χώρου ενώ παράλληλα επιτρέπεται η μεταφορά μικρών μορίων μέσω διάχυσης και η ελεγχόμενη μετακίνηση μακρομορίων και ανοσολογικών κυττάρων (Mehta D, Ravindran K and Kuebler WM 2014). Η διάσπαση της ακεραιότητας του φραγμού αυτού οδηγεί σε δυσανάλογα μεγάλη διαρροή υγρού και πρωτεϊνών από το αγγειακό διαμέρισμα στις κυψελίδες. Αυτό μπορεί να αποδίδεται στη δράση των ουδετεροφίλων, τα οποία συσσωρεύονται στην πνευμονική μικροκυκλοφορία, ενεργοποιούνται και ακολούθως αποκοκκιώνονται απελευθερώνοντας διάφορους τοξικούς διαμεσολαβητές, όπως ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, πρωτεάσες, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και προπηκτικά μόρια. Η προκαλούμενη βλάβη αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα τροποποιώντας τα τοπικές προσκολλητικά μόρια, τις διαμεμβρανικές ιντεγκρίνες και τον κυτταροσκελετό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Κι άλλοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές, εκτός των ουδετεροφίλων, μπορούν να δράσουν απευθείας στα τριχοειδή, προκαλώντας αυξημένη έκφραση χυμοκινών και μορίων επιφανείας σημαντικών για την προσκόλληση των λευκοκυττάρων (Matthay MA and Zimmerman GA 2005, Rittirsch D,

Flierl MA and Ward PA 2008). Επιπρόσθετα, η διαταραχή του ενδοθηλιακού φραγμού μπορεί να επιτείνεται από βακτηριακά ή ιικά προϊόντα, ανεξάρτητα από την επίδραση των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων. Για παράδειγμα, τοξίνες που παράγονται από την *Pseudomonas aeruginosa* και τον *Staphylococcus aureus* διασπούν τον ενδοθηλιακό αλλά και τον επιθηλιακό φραγμό (Diep BA et al. 2010, Wiener-Kronish JP and Pittet JF 2011). Στην παθοφυσιολογία του ARDS εμπλέκεται επίσης όχι μόνο οι φλεγμονώδεις ουσίες του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ) αλλά και ειδικές διαμεμβρανικές κινάσες τυροσίνης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι προσδέτες τους Angpt-1 και Angpt-2, με συγγένεια επιπέδου pmol, εκδηλώνουν αντίθετες δράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Το Angpt-1 κατά κύριο λόγο συντίθεται και εκκρίνεται από τα περιενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια, ενώ το Angpt-2 συντίθεται στο ενδοθήλιο, όπου και αποθηκεύεται σε μορφή κοκκίων (σωμάτια Weibel-Palade) για να εκκριθεί ταχέως όταν χρειαστεί (Fiedler U et al. 2004). Η N-τελική περιοχή του Angpt-1 μπορεί επίσης να προάγει την προσκόλληση στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (Thurston G et al. 2000), με αποτέλεσμα υψηλές συγκεντρώσεις στον ιστό παρά τα χαμηλά επίπεδα στην κυκλοφορία. Στη σήψη, το ARDS, και άλλες σχετικές καταστάσεις, το κυκλοφορούν Angpt-1 εμφανίζεται κατεσταλμένο (Ricciuto DR et al. 2011) σε επίπεδο υποδιπλασιασμού ή υποτριπλασιασμού, σε αντίθεση με το Angpt-2 που τα επίπεδά του στο αίμα αυξάνονται κατά 5 ως 20 φορές. Το 2006, οι Parikh και συν. ανέφεραν 10- ως 20-πλάσια αύξηση του κυκλοφορούντος Angpt-2 σε ασθενείς με σοβαρή σήψη κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ σε σύγκριση με ασθενείς με ανεπίπλεκτη σήψη ή υγιείς νοσηλευόμενους. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι τα άτομα με σοβαρή σήψη ανέπτυξαν υψηλότερη μέγιστη τιμή Angpt-2 από τους υπόλοιπους, όπως και εκείνα με επηρεασμένη ανταλλαγή αερίων σε σχέση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (Zhang J et al. 2011). Σε μονοκεντρικές και πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες ομάδων, το Angpt-2 ήταν ισχυρός δείκτης εξωπνευμονικού ARDS (Calfee CS et al. 2015) και η επαγωγή του προηγείται της δυσμενούς έκβασης, όπως αναδεικνύεται από μια μελέτη σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με 270 ασθενείς με πιθανολογούμενη λοίμωξη στους οποίους μετρήθηκε το Angpt-2 στην κυκλοφορία εντός της πρώτης ώρας από την εισαγωγή και προέβλεψε την ενδονοσοκομειακή θνητότητα με επιφάνεια κάτω από τη καμπύλη ROC στο 0,91 (David S et al. 2012). Συγκρινόμενο με άλλους βιοδείκτες, το Angpt-2 ήταν το μοναδικό ικανό να προβλέψει τη βαρύτητα, να συμβάλλει στη παρακολούθηση της πορείας και να δώσει προγνωστικές πληροφορίες για τη έκβαση του όψιμου ARDS σε εμπύρετους βαρέως πάσχοντες, ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους υποκείμενους παράγοντες κινδύνου (Hoeboer SH, Groeneveld AB, van der Heijden M and Oudemans-van Straaten HM 2015).

## 2.2 Πνευμονικό έναντι Εξωπνευμονικού ARDS

Παραδοσιακά το ARDS θεωρείτο σαν ομοιόμορφη έκφραση μιας διάχυτης, καταστροφικής φλεγμονώδους αντίδρασης του πνευμονικού παρεγχύματος σε μια ποικιλία σοβαρών υποκειμένων καταστάσεων. Οι κυριότερες αιτίες περιλαμβάνουν τη σήψη, τη βαρεία πνευμονία, την περιτονίτιδα, και τους μαζικούς τραυματισμούς. Από το 1999, οι Gattinoni και συν. τόνισαν τη ύπαρξη διαφορετικών χαρακτηριστικών στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος στο ARDS πνευμονικής προελεύσεως έναντι εκείνου εξωπνευμονικής αρχής (Gattinoni L et al. 1998). Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τις διαφορετικές υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν στην ενεργοποίηση δύο διακριτών παθογενετικών μηχανισμών: μιας «άμεσης» βλάβης στο πνευμονικό παρέγχυμα στο πνευμονικής αιτιολογίας ARDS, όπως στην διάχυτη πνευμονία, σε αντιδιαστολή με την «έμμεση» πνευμονική βλάβη στο ARDS άλλης αιτιολογίας, όπως στην κοιλιακή σήψη ή την παγκρεατίτιδα (Pelosi P et al. 2003). Μια εξήγηση για τις διαφορές που παρατηρήθηκαν σε αυτή την μελέτη ορόσημο είναι ότι στην πρώτη περίπτωση αναμένεται η παρουσία πυκνώσεων, ενώ στη δεύτερη επικρατεί το διάμεσο οίδημα και η σύμπτωση των κυψελίδων (Menezes SL et al. 2005, Rocco PR and Pelosi P 2008, Santos FB et al. 2006). Δεκαέξι χρόνια μετά, οι Calfee και συν. έδειξαν ότι το πνευμονικής αιτιολογίας ARDS χαρακτηρίζεται από πιο σοβαρή βλάβη του πνευμονικού επιθηλίου σε σχέση με το εξωπνευμονικό, ενώ στο τελευταίο κυριαρχεί ο ενδοθηλιακός τραυματισμός και φλεγμονή (Calfee CS et al. 2015).

Με λίγες εξαιρέσεις, τα ευρήματα αυτά παρέμεναν σταθερά μετά τη στάθμιση για τις διαφορές στη βαρύτητα της νόσου και της πνευμονικής βλάβης. Οι διακριτοί αυτοί μοριακοί φαινότυποι των δύο μορφών πνευμονικής βλάβης παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για το ότι η ετερογένεια στην παθογένεση του ARDS στα πειραματικά μοντέλα (Menezes SL et al. 2005) ανταποκρίνεται και στην ανθρώπινη μορφή του συνδρόμου, γεγονός σημαντικό για τις κλινικές δοκιμές των νέων θεραπευτικών μεθόδων. Όπως και τα μοριακά χαρακτηριστικά, η διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών επίσης δείχνει διαφορετική μεταξύ του πνευμονικού και εξωπνευμονικού ARDS. Σε αναλύσεις με διαπνευμονική θερμοαραίωση, οι ασθενείς με πνευμονικό ARDS επέδειξαν υψηλότερο δείκτη αγγειακής διαπερατότητας του πνευμονικού δικτύου (pulmonary vascular permeability index) σε σχέση με όσους έπασχαν από εξωπνευμονικής προέλευσης ARDS, τις πρώτες τρεις διαδοχικές ημέρες της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ (Morisawa K et al. 2014). Από τη άλλη πλευρά, ο δείκτης εξωαγγειακού ύδατος του πνεύμονα (extravascular lung water index) διέφερε μόνο την τρίτη ημέρα (εξωπνευμονικό ARDS,  $14.9 \pm 6.0$ · πνευμονικό ARDS,  $17.6 \pm 7.8$ ,  $p = 0.02$ ). Αν και η συγκεκριμένη μελέτη είχε μικρό αριθμό ασθενών, ανισόρροπη κατανομή ασθενών στις ομάδες και αρχικές μόνο μετρήσεις του δείκτη SOFA, η μέθοδος της διαπνευμονικής θερμοαραίωσης μπορούσε να διακρίνει την αιτιολογία του ARDS μέσω εκτίμησης της διαπερατότητας των πνευμονικών αγγείων. Εν ολίγοις, το πνευμονικό και το εξωπνευμονικό

ARDS στον άνθρωπο διαφέρουν στη παθοφυσιολογία, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, τη μηχανική του αναπνευστικού και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους.

### 2.3 Φαινότυποι του ARDS

Η θέσπιση σαφών ορισμών του ARDS έχει επιτρέψει σημαντικές προόδους στη προτυποποίηση των πληθυσμών στις μελέτες. Παρόλα αυτά, ορισμένες μελέτες δείχνουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των ατόμων που πληρούν τα συμφωνηθέντα κριτήρια του ARDS (Estenssoro E et al. 2002, Ware LB and Matthay MA 2000), και η οποία αφορά τον προδιαθεσικό παράγοντα, όπως σήψη, καρκίνο, μετάγγιση, τραύμα, ή τον μηχανισμό της βλάβης, όπως η άμεση ή έμμεση πνευμονική προσβολή (Calfée CS et al. 2007). Ένα πρόσφατο παράδειγμα που ενισχύει τη διάκριση μεταξύ των φαινοτύπων του ARDS σχετίζεται με την παρουσία ή απουσία της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (diffuse alveolar damage-DAD) στην ανάλυση νεκροτομικού υλικού. Οι Lorente και συν. (Lorente JA et al. 2015) έδειξαν ότι οι θανόντες από ARDS έχουν διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά ανάλογα με την υποκείμενη ιστολογική εικόνα, δηλαδή οι ασθενείς με ARDS και DAD στη νεκροτομή είχαν διαφορετική κλινική εικόνα από εκείνους με ARDS και άλλα ιστολογικά ευρήματα, χωρίς DAD. Οι παρατηρήσεις αυτές υποστηρίζουν την ιδέα ότι η παρουσία DAD ορίζει έναν ειδικό υποφαινότυπο μεταξύ των ασθενών με κλινική διάγνωση ARDS, αλλά ο τρόπος ανίχνευσης αυτού ή άλλου φαινοτύπου παρακλινίως παραμένει ασαφής.

#### 2.3.1 Φαινότυποι σήψης και νεοπλασματικοί φαινότυποι

Μελέτες που μέτρησαν κυκλοφορούντες βιοδείκτες σε ασθενείς με ARDS έδειξαν ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης C ήταν χαμηλότερα σε εκείνους με ARDS από σήψη παρά στους υπόλοιπους, ενώ η προκαλσιτονίνη, η νεοπερίνη, το αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand, το διαλυτό μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης 1 (soluble intercellular adhesion molecule 1), και η διαλυτή σελεκτίνη E ήταν υψηλότερα (Matthay MA and Ware LB 2004). Μεταξύ των βιοδεικτών αυτών, οι τιμές της IL-6, IL-8, και IL-10 είναι μεγαλύτερες στο ARDS από σήψη, κάτι που υποδηλώνει υψηλότερο βαθμό οξείας φλεγμονής, ενεργότητας των κυττάρων του ενδοθηλίου και επαγωγής της πήξης. Οι Sheu και συν. (Sheu CC et al. 2010) βρήκαν ότι το σχετιζόμενο με σήψη ARDS συνδυάζεται με μεγαλύτερη συνολικά βαρύτητα του συνδρόμου, πλημμελέστερη αποκατάσταση της πνευμονικής βλάβης, χαμηλότερη πιθανότητα επιτυχούς αποσωλήνωσης και μεγαλύτερη θνητότητα σε σύγκριση με το ARDS άλλης αιτιολογίας. Η υποδεέστερη έκβαση του ARDS από σήψη πιθανότατα αποδίδεται στη σοβαρότητα της νόσου και την συνοσηρότητα, με την κίρρωση του ήπατος να σχετίζεται ιδιαίτερα ισχυρά με το θάνατο. Σε μοντέλο πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης

κατά Cox, φάνηκε ότι ο μεταστατικός καρκίνος είναι ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας για τη θνητότητα από το ARDS. Οι ασθενείς με υποκείμενο νεόπλασμα που ανέπτυξαν ARDS είχαν σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα στις 28 ημέρες σε σχέση με τους μη καρκινοπαθείς, κυρίως εξαιτίας της βαρύτητας της νόσου κατά την αρχική παρουσίαση και τη πιο προχωρημένη ηλικία (Soubani AO, Shehada E, Chen W, and Smith D 2014). Πιθανές εξηγήσεις αποτελούν οι διάφορες λοιμώδεις επιπλοκές, όπως οι ανθεκτικές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις, η χρήση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, και η καθυστέρηση στη διάγνωση του ARDS. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το χρονικό διάστημα μεταξύ της εμφάνισης των αναπνευστικών συμπτωμάτων και της εισαγωγής στη ΜΕΘ υπερέβαινε τις 2 ημέρες, και αυτό συνεισέφερε με ανεξάρτητο τρόπο στην υψηλότερη θνητότητα στις 28 ημέρες (Mokart D et al. 2013).

### **2.3.2 Φαινότυποι ARDS προερχόμενου από τραύμα και μεταγγίσεις**

Έχει δειχθεί ότι οι ασθενείς με ARDS σχετιζόμενο με τραύμα έχουν σημαντικά διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά από εκείνους με άλλης αιτιολογίας ARDS (Calfée CS et al. 2007). Οι διαφορές αυτές αφορούν τα χαμηλότερα επίπεδα ορισμένων βιοδεικτών στο πλάσμα που φαίνεται από τη βιβλιογραφία να συνδέονται με πτωχή πρόγνωση, όπως οι ICAM-1, SP-D, sTNF $\alpha$ -1, and vWF. Αν και μόνο μια προηγούμενη μελέτη (Belenkiy SM et al. 2014) εστίασε αποκλειστικά στον επιπολασμό του ARDS, με βάση τον ορισμό του Βερολίνου, μεταξύ εγκαυματιών από πεδία μαχών, οι πληροφορίες που παρέχει σχετικά με τον συγκεκριμένο φαινότυπο του ARDS είναι σημαντικές. Ανεξάρτητα από τον τύπο του τραυματισμού, οι ασθενείς χωρίστηκαν με κριτήριο τη βαρύτητα του ARDS (ήπιο, μέτριο βαρύ), με θνητότητα αντίστοιχα 11,1%, 36,1%, και 43,8%. Οι ακόλουθες μεταβλητές σχετίζονταν ανεξάρτητα με το μέτριο ή βαρύ ARDS: εισπνευστικό έγκαιμα, βαθμολογία βαρύτητας του τραυματισμού (injury severity score), πνευμονία, και χρήση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (fresh frozen plasma-FFP). Στην πραγματικότητα, προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει επίσης ισχυρή σχέση μεταξύ της χορήγησης FFP και της ανάπτυξης ARDS σε ασθενείς με σοβαρούς τραυματισμούς (Khan H et al. 2007, Watson GA et al. 2009), όπου πιθανότατα ενέχεται η πνευμονική βλάβη από μετάγγιση (Transfusion-related acute lung injury-TRALI). Κλασικά η TRALI διαμεσολαβείται τόσο από ανοσολογικούς όσο και από μη ανοσολογικούς μηχανισμούς. Οι πρώτοι (ανοσολογικοί μηχανισμοί) σχετίζονται με αντισώματα έναντι των λευκοκυτταρικών αντιγόνων (human leukocyte antigen-HLA) τάξης I και II και/ή σπανιότερα έναντι άλλων αντιγόνων των κοκκιοκυττάρων, όπως το ανθρώπινων αντιγόνων των ουδετεροφίλων (human neutrophil antigen-HNA). Τα αντισώματα αυτά είναι παρόντα στον ορό του δέκτη ή του δότη και αντιδρούν με τα λευκοκύτταρα του δότη ή του δέκτη αντίστοιχα (Muller MC and Juffermans NP 2012). Οι

δεύτεροι (μη ανοσολογικοί μηχανισμοί) αφορούν την μετάγγιση βιολογικά δραστικών μορίων που συσσωρεύονται στα αποθηκευμένα παράγωγα του αίματος, όπως βιοενεργά λιπίδια, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ή μικροσωματίδια αιμοπεταλίων με υψηλή προπηκτική δράση (Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J and Raife TJ2006). Ένας επιπρόσθετος μηχανισμός μπορεί να είναι η απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων προερχόμενα από κατεστραμμένα μιτοχόνδρια, όπως θραύσματα μιτοχονδριακού DNA και σχετιζόμενων με αυτό πρωτεϊνών (Lee YL et al 2014). Κλινικά, η αιμοδυναμική καταγραφή και παρακολούθηση βοηθά στη διάκριση του TRALI από το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, αφού τα χαρακτηριστικά ευρήματα του πρώτου είναι η φυσιολογική ή χαμηλή κεντρική φλεβική πίεση και πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (Silliman CC and McLaughlin NJ 2006). Η αιμοδυναμική παρακολούθηση χρειάζεται για τον αποκλεισμό άλλων αιτίων πνευμονικής βλάβης, δεδομένου ότι τα συμπτώματα είναι κοινά, όπως οι αφυλακτικές αντιδράσεις, το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, το ARDS, και οι βακτηριακές λοιμώξεις. Περιστασιακά, απαντούν λευκοπενία, ουδετεροπενία, υπαλβουμιναιμία και ελάττωση των συστατικών του συμπληρώματος, αλλά το συχνότερο εύρημα είναι η παροδική λευκοπενία, στο 5–35% των ασθενών (Fadeyi EA et al. 2007).

Οι πνεύμονες τείνουν να προσβάλλονται συχνότερα από τα άλλα όργανα στους ασθενείς που καταλήγουν από καταπληξία ή τραυματισμό, κάτι που αποδίδεται σε ουδετεροφιλική διήθηση, πνευμονικό οίδημα, αιμορραγία, και μικροαγγειακές θρομβώσεις (Martin AM Jr, Soloway HB and Simmons RL 1968). Στο τραύμα, οι βασικοί παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Μελέτες έχουν δείξει αύξηση πυρηνικών πρωτεϊνών, όπως η ομάδα υψηλής κινητικότητας-1 (high mobility group box-1-HMGB-1) (Peltz ED et al 2009), και οι ιστόνες (Abrams ST et al 2013) στις περιπτώσεις σχετιζόμενου με τραύμα ARDS. Ιδίως οι ιστόνες έχουν την ικανότητα να διαμεσολαβούν την βλάβη σε απομακρυσμένα όργανα, κατά κύριο λόγο στον πνεύμονα, και να συμβάλουν στην ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας. Ενδεχομένω οι εξωκυτταρικές ιστόνες να προσδένουν φωσφολιπίδια με αποτέλεσμα διαταραχή της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και εισροή ασβεστίου στο κύτταρο, που προκαλεί καταστροφή αυτού. Επίσης, η αύξηση των ιστονών μπορεί να σχετίζεται με το σχηματισμό εξωκυτταρικών παγίδων των ουδετεροφίλων (NET) και ίσως αποτελέσει νέο δείκτη της ενεργότητας της νόσου. Η κύρια πηγή ιστονών μπορεί πράγματι να είναι τα ουδετερόφιλα που ενεργοποιούνται από το C5a προς παραγωγή NET, οι οποίες συντηρούν τη φλεγμονή (Grailer JJ and Ward PA 2014). Οι εξωκυτταρικές ιστόνες είναι ισχυρά προφλεγμονώδη μόρια και έχει δειχθεί ότι προκαλούν σημαντική διαταραχή στην αναπνευστική λειτουργία. Η ενδοτραχειακή ενστάλλαξη ιστονών οδήγησε σε παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών, βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων, διαταραχή στην ανταλλαγή αερίων, πυκνωτικές αλλοιώσεις και ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης (Grailer JJ and Ward PA 2014). Η στόχευση των ιστονών με εξουδετερωτικά

αντισώματα ή ηπαρίνη έχει δείξει ισχυρή προστατευτική επίδραση, κάτι που αφήνει ελπίδες για θεραπευτική χρήση (Zhang Y et al 2015).

Μεταξύ των ασθενών με σοβαρό τραυματισμό, έχουν περιγραφεί διάφορα πρότυπα έναρξης του ARDS με διακριτούς παράγοντες κινδύνου, των οποίων μπορεί να υπόκεινται διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί (Dicker RA et al. 2004). Με τη χρήση ανάλυσης λανθάνουσών επιδράσεων (latent class analysis-LCA), μιας στατιστικής μεθόδου που αναδεικνύει αποκεκρυμμένα (λανθάνοντα) πρότυπα κάτω από την παρατηρούμενη ετερογένεια, έχουν αναγνωριστεί τρεις υποομάδες ARDS με βάση τη χρονική στιγμή έναρξης και τη βεβαιότητα της διάγνωσης σε βαρέως πάσχοντες πολυτραυματίες (Reilly JP et al 2014). Το μοντέλο εντόπισε ένα οριακό χρονικό σημείο περί τις 48 ώρες μετά την προσέλευση του ασθενούς για το διαχωρισμό των υποομάδων της πρώιμης από την όψιμη έναρξη του ARDS. Το ARDS πρώιμης έναρξης σχετιζόταν με αυξημένης βαρύτητας τραυματισμό του θώρακα και μεγαλύτερη ανάγκη μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την ανάνηψη. Επιπρόσθετα, οι βιοδείκτες sRAGE και Angpt-2 ήταν σημαντικά αυξημένοι στον ορό των ασθενών αυτών, ενώ όλοι οι υπόλοιποι βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένων των δεικτών συστηματικής φλεγμονής δεν διέφεραν ουσιαστικά μεταξύ των δύο ομάδων ARDS, γεγονός που συνηγορεί υπέρ διαφορών στα μοριακά χαρακτηριστικά στην πρώιμη μετατραυματική περίοδο.

#### **2.4 Μελλοντικές προοπτικές για την μετάβαση από τα πειραματικά μοντέλα στην θεραπευτική παρέμβαση**

Ορισμένες φαρμακευτικές στρατηγικές επιδιώκουν την προστασία των ενδοθηλιακών κυττάρων, με σκοπό να εμποδίσουν την εξαγγείωση υγρού στις κυψελίδες (Matthay MA and Zimmerman GA 2005). Οι έρευνες προς τη κατεύθυνση αυτή έχουν παθοφυσιολογική βάση αλλά δεν έχουν προς το παρόν βρει κλινική εφαρμογή (Rubenfeld GD 2015). Σχετικά πρόσφατα (Gong H et al 2015, Silva PL, Rocco PR and Pelosi P 2015) αξιολογήθηκε ένα νέο μόριο, το FG-4497, ένας αναστολέας της περιοχής 2 της προπυλ-υδροξυλάσης (prolyl hydroxylase domain 2 [PHD2] inhibitor), που φάνηκε να ενεργοποιεί την μεταγραφή με τη βοήθεια του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα 2α (hypoxia-inducible factor-2<sup>α</sup> [HIF-2<sup>α</sup>]) κατά τρόπο ανεξάρτητο από τη υποξία, σε ένα μοντέλο ARDS επαγόμενου από ενδοτοξίνη. Αφού ενεργοποιηθεί, ο HIF-2α αυξάνει τη έκφραση της φωσφατάσης τυροσίνης της αγγειακής ενδοθηλιακής πρωτεΐνης (Vascular Endothelial Protein Tyrosine Phosphatase-VE-PTP), η οποία με τη σειρά της ελαττώνει τη φωσφορυλίωση της αγγειακής ενδοθηλιακής καντχερίνης (VE-cadherin), ενισχύοντας την ακεραιότητα των διακυτταρικών συνδέσεων και του ενδοθηλιακού φραγμού. Σε μια άλλη δημοσίευση (Rizzo A et al. 2015) ο αναστολέας τυροσινικής κίνησης imatinib άμβλυσε τη φλεγμονή και την αγγειακή διαρροή που

προκαλείται από το συνδυασμό λιποπολυσακχαρίτη και πνευμονικής βλάβης εκ του μηχανικού αερισμού (ventilator-induced lung injury-VILI) και το προστατευτικό αυτό αποτέλεσμα υπερτερούσε των επιβλαβών επιδράσεων που είχαν αναφερθεί από τη χρήση του αναστολέα αυτού σε μεμονωμένη πνευμονική βλάβη από τον αναπνευστήρα. Εκτός από την ελάττωση της φλεγμονής, το imatinib πιθανώς είναι δραστικό σε διάφορα μοντέλα αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας, δεδομένου ότι αναστέλλει το c-Abl, ένα μέλος της οικογένειας των κινασών που αποτελούν τους κρίσιμους ρυθμιστές της αγγειακής λειτουργίας.

### **3. Πνευμονική βλάβη επαγόμενη από τον αναπνευστήρα**

#### **3.1 Η έννοια της επαγόμενης από τον αναπνευστήρα πνευμονικής βλάβης**

Η πνευμονική βλάβη προκύπτει από την επαναλαμβανόμενη εφαρμογή υψηλών μηχανικών δυνάμεων που είτε τραυματίζουν άμεσα έναν ευπαθή ιστό ή πυροδοτούν μια διαδικασία που τελικά οδηγεί σε προφλεγμονώδη κατάσταση (Dreyfuss D, Soler P, Basset G and Saumon G 1988), με δεδομένες τις αλλοιώσεις του πνεύμονα από τη νόσο και τη παρουσία εξωπνευμονικών παραγόντων που μπορούν δυνητικά να επιτείνουν τη βλάβη. Σύντομα μετά την εποχή της εφαρμογής του μηχανικού αερισμού, δηλ. την επιδημία της πολιομυελίτιδας στη Δανία, επισημάνθηκε η ενδεχόμενη βλάβη από αυτόν και εμφανίστηκε ο όρος «σύνδρομο του αναπνευστήρα» (Nash G, Blennerhassett JB, and Pontoppidan H 1967). Ακολούθως ανακαλύφθηκε πώς ο ίδιος ο μηχανικός αερισμός προκαλεί δομική βλάβη στον πνεύμονα, που χαρακτηρίζεται από διάχυτα κυψελιδικά διηθήματα και αλλοιώσεις υαλίνης μεμβράνης, όπως γρήγορα έδειξαν νεκροτομικές μελέτες (Avignon PD, Lindahl J and Werneman H 1956), αν και ο κύριος επιβαρυντικός παράγοντας θεωρείτο η υψηλή συγκέντρωση οξυγόνου που χορηγείτο σε πολλούς ασθενείς.

Οι Webb και Tierney (Webb HH and Tierney DF 1974) εκτόνησαν μια από τις πρώτες καλά σχεδιασμένες μελέτες σε υγιή ζώα, παρουσίασαν αναμφισβήτητα δεδομένα για το ότι ο μηχανικός αερισμός μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα. Στο έρευνά τους, εφάρμοσαν σε ποντίκια μηχανικό αερισμό με πολύ υψηλές πιέσεις αεραγωγών (και επομένως υπερδιάταση) και μηδενική PEEP. Τα πειραματόζωα ανέπτυξαν υποξαιμία και η νεκροτομική εξέταση ανέδειξε περιαγγειακό και κυψελιδικό οίδημα, όχι όμως εκείνα στα οποία εφαρμόστηκε PEEP στα 10 cm H<sub>2</sub>O, κάτι που υποδηλώνει την αλληλεπίδραση μεταξύ της υπερδιάτασης και του χαμηλού τελο-εκπνευστικού όγκου του πνεύμονα σε σχέση με τη πνευμονική βλάβη.



Αν και συνήθως χρησιμοποιείται ο όρος πνευμονική βλάβη επαγόμενη από τον αναπνευστήρα (ventilator-induced lung injury-VILI), οι μηχανισμοί σχετίζονται με παράγοντες που απαντούν και σε συνθήκες αυτόματης αναπνοής. Οι Mascheroni και συν. (Mascheroni D et al 1988) χορήγησαν με ένεση σαλικυλικό νάτριο στη μεγάλη δεξαμενή υγιών προβάτων με αυτόματη αναπνοή, προκαλώντας εκσεσημασμένη αύξηση του κατά λεπτό αερισμού και υπερδιάταση του πνεύμονα σε κάθε αναπνοή. Όλα τα πειραματόζωα ανέπτυξαν υποξαιμία, αυξημένη ελαστικότητα του αναπνευστικού και σοβαρές μορφολογικές νεκροτομικές αλλοιώσεις, ανάλογες με εκείνες της βλάβης που παρατηρείται στον μηχανικό αερισμό. Αντίθετα, τα πειραματόζωα που έλαβαν σαλικυλικό νάτριο αλλά υπόκειντο σε ελεγχόμενο αερισμό που προφύλασσε από την υπερδιάταση, δεν παρουσίασαν αντίστοιχες βλάβες. Τελικά ο όρος VILI είναι σωστότερο να μεταφράζεται ως πνευμονική βλάβη επαγόμενη από τον αερισμό (ventilation-induced lung injury). Τα πειραματικά δεδομένα και οι κλινικές μελέτες δίνουν εργαστηριακά στοιχεία για τους παράγοντες που μεμονωμένα ή σε συνδυασμό οδηγούν σε VILI. Τα παθολογικά πρότυπα αναπνοής προκαλούν τραυματισμό τόσο των αεραγωγών όσο και των κυψελίδων, κυρίως στις ανατομικά εξαρτώμενες ζώνες. Η κατάσταση αυτή προσομοιάζει το ARDS, και συχνά στον άνθρωπο, είναι δύσκολη η διαφοροδιάγνωση, καθώς η εικόνα είναι παρόμοια με εκείνη της υποκείμενης νόσου που κατέστησε αναγκαίο τον μηχανικό αερισμό (Fan E, Villar J and Slutsky AS 2013).

Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με την πνευμονική βλάβη έχει μεγάλη σημασία γιατί βελτιώνει την παρεχόμενη φροντίδα, όπως φαίνεται από το γεγονός ότι τις τελευταίες δεκαετίες η επίπτωση και η θνητότητα του ARDS μειώνονται σταθερά. Μια σημαντική μελέτη από τους Uhlig και συν. (Uhlig U and Uhlig S 2011) βρήκε ότι η ελάττωση της επίπτωσης οφειλόταν στην μείωση του ενδονοσοκομειακού ARDS, ενώ και η θνητότητα έχει βελτιωθεί πολύ αφού όπως αναδεικνύει η πρώτη μελέτη με εφαρμογή εξωσωματικής οξυγόνωσης, στα τέλη της δεκαετίας του 1970 η θνητότητα πλησίαζε το 90% (Zapol WM et al 1979). Στις επακόλουθες μελέτες σε ασθενείς με ARDS, η θνητότητα ελαττωνόταν από 48-59% μεταξύ 1983 και 1991 στο 25-26% από το 2000 (Bernard GR 2005), ενώ τα στοιχεία δείχνουν επιπλέον μείωση έκτοτε (Erickson SE et al 2009). Είναι ελκυστική η σκέψη ότι μεταξύ των διαφόρων μεθόδων αντιμετώπισης και εντατικής παρακολούθησης και θεραπείας που σημείωσαν πρόοδο, η γενίκευση της χρήσης του προστατευτικού αερισμού και η πρόληψη του VILI έχουν συμβάλει σημαντικά στην ευνοϊκή αυτή εικόνα. Αυτή η θέση υποστηρίζεται από το γεγονός ότι αν και δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος ο μηχανισμός δράσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών, ο προστατευτικός αερισμός οδηγεί σε μείωση των κυτταροκινών (Tremblay L et al 1997), της πολυοργανικής βλάβης (Ranieri VM et al 1999) και της θνητότητας (The acute respiratory distress syndrome network 2000).

### 3.2 Παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη VILI

Για να προκύψει τραυματισμός του πνευμονικού παρεγχύματος από το μηχανικό αερισμό, χρειάζεται αλληλεπίδραση μεταξύ των συνδυασμένων δράσεων των μηχανικών δυνάμεων, της παθολογικής ανατομίας του πνεύμονα και διαφόρων χαρακτηριστικών ανεξάρτητων από τον αναπνευστήρα, δηλαδή μεταξύ του τί χορηγεί ο αναπνευστήρας και του πώς αντιδρά το παρέγχυμα (Marini JJ and Jaber S 2016). Ειδικότερα, υπάρχουν παράγοντες σχετιζόμενοι με τη συσκευή (π.χ. ο τρόπος χορήγησης της πίεσης και του όγκου), και παράγοντες σχετιζόμενοι με τον πνεύμονα (όπως οι μειωμένες διαστάσεις του, η ανομοιογένεια του παρεγχύματος, η παρουσία συνθηκών που αυξάνουν την τοιχωματική τάση, και η περιοδική έκπτωση και σύμπτωση των κυψελίδων). Τα δυναμικά χαρακτηριστικά, όπως η αναπνευστική συχνότητα, η ροή και ο ρυθμός παραμόρφωσης του πνεύμονα, έχουν αναδειχθεί επίσης σε σημαντικούς ρυθμιστές του κατά πόσον οι «στατικές» μεταβλητές μπορούν ή όχι να προκαλέσουν βλάβη (Protti A et al 2016, Cressoni M et 2016). Επιπρόσθετα της άμεσης δομικής βλάβης, η μηχανική διάταση πυροδοτεί ένα περίπλοκο σύστημα φλεγμονωδών μεσολαβητών που συμμετέχει στην ενεργοποίηση της ανοσοαπόκρισης, επιδεινώνοντας την τοπική καταστροφή και προκαλώντας βλάβες και σε απομακρυσμένα όργανα, με συνέπεια πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως «βιότραυμα» (Tremblay LN and Slutsky AS 2006). Εξωπνευμονικές συνθήκες όπως η αιμάτωση, η οξεοβασική κατάσταση, οι μερικές πιέσεις των αερίων του αίματος και η θερμοκρασία ενδέχεται επίσης να συμμετέχουν στην πολύπλοκη αυτή παθοφυσιολογική διεργασία.

### 3.3 Παράγοντες VILI που σχετίζονται με τον πνεύμονα: Τάση, παραμόρφωση και συνθήκες αύξησης της τάσης

Η λογική αλληλουχία γεγονότων στην εξέλιξη της VILI που προκαλείται από ακατάλληλη εφαρμογή μηχανικού αερισμού είναι: η μηχανική βλάβη στον ιστό λόγω υπερβολικών παραμορφώσεων εξαιτίας αυξημένων τάσεων ακολουθείται από βιότραυμα (Chiumello D et al 2008, Tremblay LN and Slutsky AS 2005). Η ομάδα του Gattinoni εφάρμοσε μεθοδολογία δανεισμένη από τη μηχανική για να αναλύσει το παθολογανατομικό αποτέλεσμα του μηχανικού αερισμού στον φυσιολογικό πνεύμονα και να καθορίσει ποιες παρεμβάσεις στις συνθήκες αερισμού μπορούν να έχουν προστατευτικό αποτέλεσμα (Protti A et al 2011, Protti A et al 2013). Σε ένα ζωικό πειραματικό μοντέλο χοίρων, στόχευσαν στην αναγνώριση ενός ογκομετρικού ορίου για τη εμφάνιση VILI και στον έλεγχο κατά πόσον η PEEP ήταν με άμεσο ή έμμεσο τρόπο προστατευτική (Protti A et al 2015). Σε αντίθεση με τα συνήθη πειράματα όπου ο ρόλος του αναπνεόμενου όγκου (Vt), της πίεσης plateau και της

PEEP συσχετίζονταν με την VILI, εδώ οι συγγραφείς ανέλυσαν το μηχανισμό της πνευμονικής βλάβης σε δύο μεγάλες κατηγορίες με δύο υποκατηγορίες η καθεμία: (1) συνολική παραμόρφωση (global strain) δυναμική και στατική και (2) ενεργειακό φορτίο (δυναμικό και στατικό) με δεδομένους τους ογκομετρικούς περιορισμούς του πνεύμονα, δηλαδή την εισπνευστική χωρητικότητα.

Η παραμόρφωση (strain) είναι το αποτέλεσμα της εφαρμοζόμενης τάσης (stress), τα οποία στην προκειμένη περίπτωση εκπροσωπούνται από τον  $V_t$  και την PEEP. Έτσι η συνολική παραμόρφωση είναι το αποτέλεσμα του  $V_t$  + τον όγκο που αντιστοιχεί στην PEEP. Η δυναμική παραμόρφωση είναι το ποσό της μεταβολής του όγκου που οφείλεται στον  $V_t$ , προς την λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC), και η στατική παραμόρφωση είναι το ποσό της μεταβολής του όγκου που οφείλεται στην PEEP, προς την FRC. Το συνολικό ενεργειακό φορτίο είναι μια συνισταμένη της στατικής συνιστώσας λόγω της PEEP (αντίστοιχο δυναμικής ενέργειας) και της δυναμικής κυκλικής (περιοδικής) συνιστώσας λόγω της οδηγού πίεσης, που ορίζεται ως ο  $V_t$  πάνω από την PEEP (αντίστοιχο κινητικής ενέργειας).

Η τάση (stress) και η παραμόρφωση (strain). είναι συχνά χρησιμοποιούμενοι όροι στην περιγραφή του αποτελέσματος της εφαρμογής εξωτερικών δυνάμεων σε ένα αντικείμενο. Η τάση ορίζεται ως η εσωτερική κατανομή των δυνάμεων ανά μονάδα επιφανείας. Η επακόλουθη μεταβολή στο σχήμα του υλικού ονομάζεται παραμόρφωση. Η τάση στον πνεύμονα αφορά την κατανομή των δυνάμεων εξαιτίας της PEEP και του  $V_t$ , ενώ η παραμόρφωση περιγράφει την προκαλούμενη μεταβολή του όγκου του πνεύμονα. Ο υπολογισμός της απαιτεί τη μέτρηση της FRC, που παραδοσιακά χρειαζόταν τη χρήση αερίων όπως το ήλιο, και περίπλοκο ακριβό εξοπλισμό (Hewlett AM, Hulands GH, Nunn JF and Minty KB 1974), ενώ οι σύγχρονες συσκευές χρησιμοποιούν την τεχνική έκπλυσης του αζώτου σε πολλαπλές αναπνοές (Olegard C et al 2005). Για τον υπολογισμό, πρέπει να είναι γνωστή η ειδική ελαστικότητα, ή αλλιώς χρειάζονται μετρήσεις της διαπνευμονικής πίεσης.

Τελικά, το μηχανικό ερέθισμα οδηγεί σε απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών που επιτείνουν την αρχική μηχανική βλάβη μέσω δευτερογενούς βιοτραύματος (Tremblay LN and Slutsky AS 1998). Οι σχετικές μελέτες υποστηρίζονται από δεδομένα φυσιολογίας που δείχνουν ότι η υψηλή στατική παραμόρφωση, που θα ήταν ικανή να προκαλέσει υπερδιάταση με ιστική βλάβη συμπεριφέρεται καλοήθως εκτός αν ο ιστός υποβάλλεται σε δυναμική παραμόρφωση (Nieman GF et al 2016). Ωστόσο, αν ελαττωθεί η PEEP, προκαλώντας υπέρμετρη δυναμική παραμόρφωση, επισυμβαίνει σημαντική πνευμονική βλάβη για την ίδια μέγιστη στατική παραμόρφωση. Έτσι, φαίνεται ότι η δυναμική παραμόρφωση (ή ατελέκτραυμα), είναι ο πρωταρχικός μηχανικός λόγος τραυματισμού του πνεύμονα. Το ογκότραυμα είναι κι αυτό σημαντικό διότι μπορεί να προκαλέσει υπέρβαση της

ανοχής στην τάση των μικρών αεραγωγών με αποτέλεσμα πνευμοθώρακα, αλλά δεν οδηγεί σε πνευμονικό οίδημα ή ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο παρέγχυμα.

Πιο πρόσφατα περιγράφηκε ακόμα ένας μηχανισμός μηχανικής βλάβης στη VILI. Τα δεδομένα έδειξαν ότι η βλάβη στο παρέγχυμα μπορεί να οφείλεται στην ετερογένεια του αερισμού, η οποία είναι εντονότερη στη μεθοριακή ζώνη μεταξύ των ανοικτών κυψελίδων και εκείνων με οίδημα ή σύμπτωση (Cressoni M et al 2014). Η κατάσταση αυτή προκαλεί συσσώρευση τάσης που μπορεί να πολλαπλασιάσει την παραμόρφωση των κυψελίδων και κυψελιδικών πόρων (Cressoni M et al 2013). Η κύρια αιτία της ανομοιογένειας του αερισμού και της αλλοιωμένης μηχανικής των μικρών αεραγωγών είναι η πλήρωση των αεραγωγών με υγρό και η τροποποίηση της δράσης του επιφανειοδραστικού παράγοντα, η οποία ενίοτε αποδίδεται στην λειτουργία του αναπνευστήρα και μπορεί να επιτείνει τη συσσώρευση του οιδήματος (Bilek AM, Dee KC and Gaver DP 1985). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αστάθεια των κυψελίδων και η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, η οποία σε ένα φάυλο κύκλο επηρεάζει έτι περαιτέρω τον επιφανειοδραστικό παράγοντα και επιδεινώνει το οίδημα (Lachmann B 1992). Ωστόσο, η χορήγηση «προληπτικά» μιας αναπνοής με στόχο τη διατήρηση της ομοιογένειας του αερισμού (εξάλειψη των πολλαπλασιαστών τάσης) και την πρόληψη της διαδοχικής σύμπτωσης και επανέκπτυξης των κυψελίδων (εξάλειψη δυναμικής παραμόρφωσης), θα οδηγούσε θεωρητικά σε πρόληψη του ARDS παρεμβαίνοντας σε όλα τα μηχανικά στάδια της παθοφυσιολογικής ακολουθίας.

### **3.4 Παράγοντες εξαρτώμενοι από τον αναπνευστήρα**

Είναι πλέον γνωστό ότι σε γενική θεώρηση, οι μηχανισμοί της VILI είναι η κυψελιδική υπερδιάταση (ογκότραυμα), η αστάθεια των κυψελίδων που οδηγεί σε διαδοχική σύμπτωση και επανέκπτυξη αυτών σε κάθε αναπνοή (ατελέκτραυμα), και η επακόλουθη δευτερογενής φλεγμονή (βιότραυμα) (Uhlig U and Uhlig S 2011), τα οποία θα αναλυθούν περισσότερο στη συνέχεια. Από μακρού χρόνου ο Lachmann (Lachmann B 1992) πρότεινε ότι η βέλτιστη στρατηγική προστασίας του παρεγχύματος συνοψίζεται στη ρήση «ανοίξτε τον πνεύμονα και διατηρήστε τον ανοικτό». Του αφορισμού αυτού υπόκειται η υπόθεση ότι ο ετερογενής αερισμός, που αποτελεί ορόσημο του ARDS, παίζει μεγάλο ρόλο στο μηχανικής αιτιολογίας οξύ τραύμα του πνεύμονα. Η διατήρηση του παρεγχύματος σε έκπτυξη θα εξασφάλιζε την ομοιογένεια του αερισμού, ελαχιστοποιώντας τη βλάβη και ελαττώνοντας τη θνητότητα στο ARDS. Αν αυτό ισχύει, ο προστατευτικός αερισμός θα πρέπει να εφαρμόζεται όσο το δυνατόν νωρίτερα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ARDS, ώστε ο πνεύμονας να μην συμπέσει ποτέ (Nieman GF and Gatto LA 1985).

#### **3.4.1 Βαρότραυμα και ογκότραυμα**

Το βαρότραυμα ήταν ο πρώτος μηχανισμός πρόκλησης ρήξης από τάση και οδηγεί σε πνευμοθώρακα, πνευμοπεριτόναιο, πνευμομεσοθωράκιο και υποδόριο εμφύσημα (Kumar A et al 1973). Αν και συχνότερα απαντά σε ασθενείς με ARDS, μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε περίπτωση μηχανικού αερισμού (Ranieri VM 1999), καθώς και σε ασθενείς με διάφορες υποκείμενες παθήσεις όπως άσθμα, ΧΑΠ, διάμεση νόσο του πνεύμονα, πνευμονία από πνευμονοκύστη.

Η κλινική εικόνα ποικίλλει, από την πλήρη απουσία συμπτωμάτων με αβληχρά ακτινολογικά ευρήματα περιαγγειακού διάμεσου εμφυσήματος μέχρι βαρεία αναπνευστική δυσχέρεια και ανακοπή σε περίπτωση πνευμοθώρακα υπό τάση (Ioannidis G et al 2015). Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν το υποδόριο εμφύσημα, το πνευμοπνευμικό κάρδιο, πνευμομεσοθωράκιο ή και πνευμοπεριτόναιο, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Το βαρότραυμα παλαιότερα αποτελούσε τη συχνότερη και πιο εύκολα αναγνωρίσιμη επιπλοκή του μηχανικού αερισμού, αλλά πλέον είναι κατανοητό ότι αντιπροσωπεύει μόνο έναν από τους πιθανούς μηχανισμούς πρόκλησης πνευμονικής βλάβης. Όπως υποδηλώνει και το όνομά του, η βλάβη σχετίζεται με την αύξηση της κυψελιδικής πίεσης.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η παθολογικές αλλοιώσεις του πνεύμονα στο ARDS κατανέμονται ανομοιογενώς και επομένως κάποια τμήματα είναι περισσότερο επιβαρυνμένα από άλλα. Έτσι, προκύπτει ανισοκατανομή του αναπνεόμενου όγκου και ορισμένες κυψελίδες υφίστανται υπερδιάταση. Οι πιέσεις μεταξύ γειτονικών κυψελίδων μπορεί αρχικά να εξισορροπούνται, αλλά τελικά αυξάνονται, δημιουργώντας μια κλίση πίεσης μεταξύ των κυψελίδων και του γειτονικού διάμεσου ιστού, που μπορεί να προκαλέσει ρήξη συχνότερα στην περιοχή των περιαγγειακών ελύτρων (διάμεσο εμφύσημα) (Tagliabue M et al 1994). Ακολούθως ο συμπιεσμένος αέρας διαχωρίζει τους ιστούς ακολουθώντας τις γραμμές ελάχιστης αντίστασης, δηλαδή το υποδόριο (υποδόριο εμφύσημα), ή τις διεπιφάνειες μεταξύ διαφορετικών ιστών (πνευμοπνευμικό κάρδιο, πνευμοπεριτόναιο). Η επέκταση στο μεσοθωράκιο προκαλεί πνευμομεσοθωράκιο και πνευμοθώρακα, αν ραγεί ο υπεζωκότας. Αυτή είναι και η πιο επίφοβη επιπλοκή διότι η συνεχιζόμενη συσσώρευση αέρα οδηγεί σε πνευμοθώρακα υπό τάση, ενίοτε με καταστροφικές συνέπειες (Marini JJ and Culver BH 1989). Έτσι, παρόλο που ο όρος «βαρότραυμα» υπονοεί την ύπαρξη αυξημένων πιέσεων σαν παθοφυσιολογικό έναυσμα, ρόλο κλειδί διαδραματίζει η υπερδιάταση.

Κατά συνέπεια, η VILI που παρατηρείται σε αερισμό με υψηλό αναπνεόμενο όγκο ονομάζεται σωστότερα «ογκότραυμα» (Dreyfuss D, Soler P, Basset G and Saumon G 1988), και αποτελεί τη βάση πολλών σύγχρονων μελετών που εγκαθίδρυσαν τις στρατηγικές αερισμού με χαμηλό όγκο. Από την άλλη πλευρά, η διακυψελιδική πίεση, ένα μέτρο της υπερδιάτασης, παρέχει ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο βαροτραύματος. Ενωσιολογικά δεν υπάρχει διαφορά, καθώς η υπερδιάταση των κυψελίδων οδηγεί σε διάσπαση του επιθηλίου

και αποσυμπίεση με τον τρόπο που προαναφέρθηκε. Τελικά, παρά τη διχογνωμία για την πρωτογενή αιτία της βλάβης, ο όγκος και η πίεση είναι οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος-της διαπνευμονικής πίεσης (διαφορά πίεσης αεραγωγών ( $P_{aw}$ ) – πίεσης υπεζωκότα ( $P_{pl}$ )) (Dos Santos CC and Slutsky AS 2000). Η πίεση των αεραγωγών είναι η πίεση που απαιτείται για τη διάταση όχι μόνο του πνεύμονα αλλά και του θωρακικού τοιχώματος. Όταν το τοίχωμα διατείνεται ελεύθερα, η πλευριτική πίεση είναι χαμηλή και οι υψηλές πιέσεις των αεραγωγών οδηγούν σε υψηλές διαπνευμονικές πιέσεις και πιθανή παρεγχυματική βλάβη. Δηλαδή για δεδομένη πίεση των αεραγωγών, η VILI εξαρτάται από τη διαπνευμονική πίεση και η διάκριση μεταξύ ογκοτραύματος και βαροτραύματος εξαφανίζεται στο κυτταρικό επίπεδο όταν η διάταση οδηγεί σε ρήξη των μεμβρανών των κυψελιδικών κυττάρων (Vlahakis NE and Hubmayr RD 2005), και ο συνακόλουθος κυτταρικός θάνατος πυροδοτεί φλεγμονώδη αντίδραση. Ηπιότερη βλάβη στον κυτταροσκελετό ή την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία επίσης κινητοποιεί τη φλεγμονή μέσω ενδοκυτταρίων σημάτων (Ridge KM et al 2005).

### 3.4.2 Ατελέκτραυμα και η επίδραση της PEEP

Ο δεύτερος μηχανισμός βλάβης, οι επαναλαμβανόμενες εναλλαγές αεριζόμενου-μη αεριζόμενου πνεύμονα, έγινε κατανοητός μετά την παρατήρηση της πνευμονικής βλάβης σε περιπτώσεις χαμηλού τελο-εκπνευστικού όγκου ή εν απουσία PEEP. Στο κυτταρικό επίπεδο, η διαδικασία είναι ασαφής. Οι φυσαλίδες αέρα που διέρχονται μέσω ενός συμπεπτωκότος ή πλήρους υγρού αεραγωγού ενδέχεται να βλάπτουν το επιθήλιο με συνέπεια την κινητοποίηση μιας βιολογικής απάντησης και την εφαρμογή μη φυσιολογικών μηχανικών δυνάμεων στο παρέγχυμα (Muscedere JG et al 1994).

Ο χαμηλός τελο-εκπνευστικός όγκος μπορεί να προκαλέσει ετερογένεια στη δομή του πνεύμονα κατά τρόπο ώστε οι να ενισχύονται οι δυνάμεις που ασκούνται στα τοιχώματα των κυψελίδων ή τα διαφράγματα μεταξύ των περιοχών που αερίζονται και εκείνων που δεν αερίζονται, με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη (Mead J, Takishima T and Leith D 1970). Η εφαρμογή PEEP σχετίζεται σχεδόν πάντα με ελάττωση της VILI σε διαφορετικά πειραματικά μοντέλα, όπως σε αερισμό με υψηλό αναπνεόμενο όγκο ή σε εξάλειψη του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Valenza F et al 2003, Steinberg JM et al 2004).

Η PEEP τείνει να ελαττώνει τον αριθμό των αναπνευστικών μονάδων που βρίσκονται σε κίνδυνο λόγω της κρίσιμης θέσης τους στη μεθοριακή ζώνη μεταξύ αεριζόμενων και μη αεριζόμενων τμημάτων. Για τον ίδιο αναπνεόμενο όγκο, η PEEP επίσης αυξάνει τη μέση πίεση των αεραγωγών και μαζί της τη μέση τάση στον ιστό. Εν απουσία αντιρροπιστικής επιστράτευσης ή ελάττωσης του αναπνεόμενου όγκου, επομένως, η PEEP αυξάνει το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας. Χωρίς ταυτόχρονη ελάττωση της οδηγού πίεσης, η αυξημένη PEEP θέτει τον πνεύμονα σε κίνδυνο βλάβης από διάταση. Ο αναπνεόμενος όγκος από μόνος

του μπορεί να μην προκαλέσει τραυματισμό, αλλά η επιβαρυντική παράμετρος είναι μάλλον ο λόγος του αναπνεόμενου όγκου προς τη διατασιμότητα (Chiumello D, Carlesso E, Brioni M and Cressoni M 2016). Η διακυψελιδική πίεση και οι διακυμάνσεις της (διακυψελιδική οδηγός πίεση) καθορίζουν την επίδραση των βλαπτικών δυνάμεων στον ευαίσθητο ιστό (Chiumello D et al 2016).

Πειραματικά μοντέλα που συνδυάζουν υψηλή PEEP με χαμηλό Vt καθιστούν αδύνατη τη διευκρίνιση της συνεισφοράς κάθε παραμέτρου στην έκβαση. Σε άθικτο πνεύμονα η PEEP ελαττώνει τη VILI. Μια μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη PEEP σε υγιή ποντίκια που υποβάλλονταν σε αερισμό με πολύ υψηλό Vt ελάττωσε τη βλάβη (Valenza F et al 2003), και μια τυχαίοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς χωρίς πνευμονική βλάβη έδειξε ότι ο αερισμός με PEEP δεν έβλαψε, αλλά βελτίωσε την οξυγόνωση και ελάττωσε τον κίνδυνο πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (Manzano F et al 2008). Η επίδραση του Vt στον υγιή πνεύμονα είναι αμφισβητούμενη. Το κλασικό πείραμα των Mascheroni και συν. (Mascheroni D et al 1988) υπέδειξε ότι ακόμα και σε πειραματόζωα σε αυτόματη αναπνοή, ο χημικά προκαλούμενος υπεραερισμός πυροδοτούσε την πνευμονική βλάβη. Αυτό αναδεικνύει τη σημασία της παραμόρφωσης του ιστού, που αντιπροσωπεύεται από τις αυξημένες διαπνευμονικές πιέσεις, ακόμα και σε έδαφος αερισμού με αρνητική πίεση (απουσία υψηλής κυψελιδικής πίεσης, πιο ομοιογενής κατανομή του αέρα).

Ο χαμηλός τελο-εκπνευστικός όγκος έχει αποδειχθεί ασφαλής, μια προσέγγιση που ενίοτε ονομάζεται επιτρεπτή ατελεκτασία. Σε μια μελέτη σε απομονωμένο μοντέλο πνεύμονα, οι Fanelli και συν. (Fanelli V et al 2009) κατέδειξαν ότι η επιτρεπτή ατελεκτασία προκάλεσε τον ίδιο βαθμό τραύματος με την στρατηγική του ανοικτού πνεύμονα με ήπιες μόνο διαφορές στην απόπτωση και τις μεταβολές της υποδομής του ιστού, προς όφελος της δεύτερης προσέγγισης. Υπό κλινικές συνθήκες, η θνητότητα στις μελέτες παρατήρησης, των ασθενών που αντιμετωπίζονται με στρατηγική χαμηλών πιέσεων, είναι παρόμοια με εκείνων των κλινικών μελετών (Page B et al 2003). Όλα αυτά τα στοιχεία σε συνδυασμό αντικρούουν το πρότυπο ογκοτραύματος/ατελεκτραύματος, υποδηλώνοντας ότι πρέπει να υπάρχουν κι άλλοι μηχανισμοί υπεύθυνοι για τη VILI.

### 3.4.3 Βιότραυμα

Οι σχετιζόμενες με τη VILI έννοιες που ήδη συζητήθηκαν στηρίζονται στο βιοφυσικό τραυματισμό που προκαλείται όταν οι εφαρμοζόμενες δυνάμεις επάγουν μηχανική καταστροφή της ανατομικής δομής του πνεύμονα. Η υπερδιάταση των κυψελίδων, η παραμόρφωση του πνεύμονα (strain), η ατελεκτασία είναι βασικά χαρακτηριστικά της VILI. Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει και λανθάνουσα βλάβη, με την απελευθέρωση διαμεσολαβητών στον πνεύμονα, προσέλκυση λευκοκυττάρων και τοπική

φλεγμονή. Αυτή η βιολογική απάντηση στο μηχανικό τραυματισμό ονομάζεται «βιότραυμα» (Tremblay LN and Slutsky AS 2006, Tremblay LN and Slutsky AS 1998). Η σχετική υπόθεση θεωρεί ότι οι μεσολαβητές προκαλούν τοπική βλάβη στον πνεύμονα, και αν συμβεί αλλόθεση προς την συστηματική κυκλοφορία μπορούν να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία απομακρυσμένων οργάνων και θάνατο (Slutsky AS and Tremblay LN 1998). Ένα από τα πρωτοπόρα άρθρα που διερεύνησε τις επιδράσεις του μηχανικού αερισμού σε ζωικό μοντέλο (Tremblay L et al 1997) ανέφερε ότι στα παρασκευάσματα πνευμόνων ποντικών που αερίζοντο για 2 ώρες με μεγάλο αναπνεόμενο όγκο χωρίς PEEP μετρήθηκαν υψηλά επίπεδα TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, και φλεγμονώδους πεπτιδίου των μακροφάγων-2 (macrophage inflammatory peptide 2) στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL). Η πιθανότητα ανάπτυξης φλεγμονής επαγόμενης από τον αερισμό στον άνθρωπο, μελετήθηκε σε ασθενείς με ARDS οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε παραδοσιακό ή προστατευτικό αερισμό (Ranieri VM et al 1999). Οι συγκεντρώσεις πολλών προφλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων δεικτών φλεγμονής στο BAL και το πλάσμα ήταν χαμηλότερες στην ομάδα παρέμβασης.

Η κύρια ιδέα πίσω από τις παρατηρήσεις αυτές είναι ότι ο υγιής πνεύμονας είναι ένα ομοιογενώς αεριζόμενο όργανο δομικά ανθεκτικό στη μηχανική βλάβη κατά τη διάρκεια του αερισμού. Τα κοινά τοιχώματα των κυψελίδων με την υποστηρικτική δομή δύο «δοκών» (ενός αξονικού συστήματος που προσδένεται στην πύλη και εκτείνεται στους κυψελιδικούς πόρους, και μιας περιφερικής στηρικτικής δομής που αγκυρώνεται στον σπλαχνικό υπεζωκότα και φτάνει μέχρι τις κεντρικές περιοχές του πνεύμονα) είναι δομικά πολύ σταθερά και ανθεκτικά τόσο στη διάταση όσο και στην σύμπτωση. Η ιδέα αυτής της αμοιβαίας αλληλεπίδρασης των κυψελίδων πρωτοεισήχθη από τον Mead (Mead J, Takishima T and Leith D 1970) και περιγράφει τους δομικούς μηχανισμούς με τους οποίους οι κυψελίδες ανθίστανται στην υπερπλήρωση αλλά και στην ατελεκτασία. Επίσης δείχνει πώς η τμηματική σύμπτωση του πνεύμονα προκαλεί συσσώρευση τάσης στις μεθοριακές περιοχές μεταξύ των ανοικτών και κλειστών κυψελίδων, η οποία ενισχύει τη μηχανική βλάβη του ιστού στις θέσεις αυτές (Bilek AM, Dee KC and Gaver DP 1985).

### 3.5 Μηχανική ισχύς

Πρόσφατα, έχει προταθεί μια νέα θεώρηση της παθοφυσιολογίας της VILI, η υπόθεση της μηχανικής ισχύος (Cressoni M et al 2016). Σύμφωνα με τη προσέγγιση αυτή, κάθε παράμετρος του αναπνευστήρα που έχει βρεθεί να σχετίζεται με τη VILI (αναπνεόμενος όγκος, οδηγός πίεση, αναπνευστική συχνότητα, λόγος εισπνευστικού-εκπνευστικού χρόνου, εισπνευστική ροή), καθώς και η PEEP, συνεισφέρουν, η καθεμία εν μέρει, στο συνολικό ποσό ενέργειας που αποδίδεται στο αναπνευστικό σύστημα (και κατά συνέπεια και στον πνεύμονα). Η έννοια της μηχανικής ισχύος δεν εισάγει νέες συνιστώσες στην αιτιολογία της



πνευμονικής βλάβης, αλλά προτείνει και αξιολογεί μια μαθηματική περιγραφή της ισχύος της συσκευής σε σχέση με τις επιδράσεις των ρυθμιζόμενων παραμέτρων. Με αφετηρία την κλασική εξίσωση κίνησης, αναπτύχθηκε μια νέα εξίσωση που επιτρέπει τον υπολογισμό της μηχανικής ισχύος από ορισμένες εύκολα μετρούμενες μεταβλητές του αναπνευστήρα (Tonetti T et al 2017). Στην πραγματικότητα, ο αρχικός πυροδότης της τάσης και της παραμόρφωσης είναι το γινόμενο της εφαρμοζόμενης δύναμης στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του πνεύμονα επί την μετατόπιση αυτής, που ισούται με το γινόμενο της πίεσης επί τη μεταβολή του όγκου. Τα περιοδικά ενεργειακά φορτία που εφαρμόζονται με συγκεκριμένη συχνότητα (ισχύς) πυροδοτούν την ανάπτυξη VILI, η οποία μπορεί να θεωρηθεί στο πλαίσιο αυτό σαν «κόπωση» της εξωκυττάριας ουσίας (Prutti A et al 2015). Αν ο πνεύμονας υποβληθεί σε χορήγηση «υπερβολικής» ενέργειας, μπορεί να προκληθεί θραύση των μοριακών δεσμών των πολυμερών της θεμέλιας ουσίας (Parker JC, Breen EC and West JB 1985, Pelosi P and Rocco PR 2008), αποκόλληση των ενδοθηλιακών (Marini JJ, Hotchkiss JR and Broccard AF 2003) και επιθηλιακών κυττάρων (Budinger GR and Sznajder JI 2006) από τη βασική μεμβράνη, και ρήξη των τοιχωμάτων των τριχοειδών (West JB 2013). Οι μεταβολές της εξωκυττάριας ουσίας σε συνδυασμό με τη μικροβλάβη των τριχοειδών μπορούν να ενεργοποιήσουν φλεγμονώδη αντίδραση (O'Neill LA 2005) και μικροαιμορραγίες, με τελική συνέπεια το τυπικό εξωκυττάριο οίδημα της VILI.

Πράγματι, η μεταβολή του όγκου του πνεύμονα κατά την αναπνοή σχετίζεται με ένα περιοδικά εφαρμοζόμενο ενεργειακό φορτίο από τον αναπνευστήρα προς το αναπνευστικό σύστημα. Το ενεργειακό αυτό φορτίο αποτελείται από ένα στατικό συστατικό, λόγω της PEEP και της μεταβολής του όγκου που αυτή προκαλεί (αντίστοιχο δυναμικής ενέργειας), ένα δυναμικό συστατικό περιοδικής εφαρμογής, λόγω της οδηγού πίεσης και του αναπνεόμενου όγκου υπέρθεν της PEEP (αντίστοιχο κινητικής ενέργειας), και ένα επιπρόσθετο στοιχείο, λόγω των αντιστάσεων και της αδράνειας, το οποίο οφείλεται στην πίεση που προκαλεί τη κίνηση του αέρα, τις δυνάμεις επιφανειακής τάσης και τις αντιστάσεις των ιστών στην μετατόπιση. Η ενέργεια είναι ίση με το γινόμενο της εφαρμοζόμενης πίεσης επί τη μεταβολή του όγκου, αθροιζόμενο στο σύνολο της καμπύλης όγκου-πίεσης. Αν εφαρμοστεί μόνο PEEP, δεν επιβάλλεται περιοδικό φορτίο ενέργειας στο σύστημα, αφού ο όγκος παραμένει σταθερός. Στην πραγματικότητα, η PEEP παίζει έναν πολύπλοκο ρόλο στο ζήτημα της ενέργειας που παρέχει ο αναπνευστήρας, καθώς επιβάλλει μια συνεχή τάση στην εξωκυττάρια ουσία, η οποία συσσωρεύεται σαν δυναμική ενέργεια. Περαιτέρω ενέργεια χορηγείται όταν επιπροστίθεται ο επαναλαμβανόμενος περιοδικός αερισμός της κάθε αναπνοής με στόχο τη εξασφάλιση συγκεκριμένου τελο-εισπνευστικού όγκου. Έτσι, για τον ίδιο τελο-εισπνευστικό όγκο, η παρεχόμενη ενέργεια είναι μικρότερη παρουσία PEEP, παρά χωρίς αυτή. Με βάση τη συλλογιστική αυτή εξηγούνται τα διαφορετικά φαινόμενα που σχετίζονται με τη VILI.

Οι Gattinoni και συν. (Gattinoni L et al 2016) έδειξαν πώς η «εξίσωση της ισχύος» που προκύπτει από την κλασική εξίσωση κίνησης με τη προσθήκη της PEEP (οι δυνάμεις αδρανείας θεωρούνται αμελητέες), φάνηκε να αποδίδει παρόμοιες τιμές μηχανικής ισχύος με τις πειραματικές μετρήσεις με βάση την ανάλυση της καμπύλης πίεσης όγκου. Το πλεονέκτημα της μαθηματικής αυτής περιγραφής έγκειται στο ότι διευκολύνει τη ποσοτικοποίηση της σχετικής συνεισφοράς των διαφόρων παραγόντων, επιτρέποντας τη πρόβλεψη της επίδρασης τυχόν τροποποιήσεων.

Εφόσον χορηγείται μηχανικός αερισμός με PEEP, η στατική ενέργεια για την επίτευξη του όγκου που οφείλεται στην PEEP αντιστοιχεί στο τρίγωνο με εμβαδό  $1/2 \times \text{PEEP} \times \text{όγκο PEEP}$ . Η ενέργεια αυτή βέβαια παρέχεται άπαξ (εφόσον η PEEP παραμένει σταθερή), αφού κατά τον αερισμό κάθε αναπνοής ο όγκος της PEEP είναι ίσος με το μηδέν. Παρόλα αυτά, επί παρουσίας PEEP, χρειάζεται περισσότερη ενέργεια για την πλήρωση του πνεύμονα. Η ενέργεια που απαιτείται ώστε να χορηγηθεί ο αναπνεόμενος που προκαλεί την ανάπτυξη συγκεκριμένης πίεσης plateau ( $P_{\text{plat}}$ ) αντιστοιχεί στο τραπέζιο με εμβαδό ( $\text{peak pressure} - \text{PEEP}) \times \text{VT}/2 + (\text{PEEP} \times \text{VT})$ . Από τη κλασική εξίσωση κίνησης στην οποία επίσης συνυπολογίζεται η PEEP (Marini JJ and Crooke PS 3rd 1993), σε κάθε χρονική στιγμή, η πίεση ( $P$ ) στο αναπνευστικό σύστημα εν συνόλω ισούται με  $P = \text{VT} \times E_{rs} + R_{aw} \times V + i \text{ PEEP}$  όπου  $E_{rs}$  η ελαστικότητα του συστήματος,  $R_{aw}$  οι συνολική αντίσταση και  $V_i$  η εισπνευστική ροή.

Η ενέργεια που παρέχεται από τον αναπνευστήρα σε κάθε αναπνοή μπορεί να υπολογιστεί πολλαπλασιάζοντας κάθε πίεση στην εξίσωση κίνησης με τη μεταβολή του όγκου (TV). Αντικαθιστώντας το  $V_i$  με  $\text{VT}/T_{\text{insp}}$  (εισπνευστικό χρόνο), εκφράζοντας τον  $T_{\text{insp}}$  σαν συνάρτηση της αναπνευστικής συχνότητας (RR) και του λόγου εισπνοής:εκπνοή (I:E) και μετατρέποντας τις μονάδες σε J/min, λαμβάνουμε την ακόλουθη εξίσωση:

$$\text{POWER} = 0.098 \cdot \text{RR} \cdot \text{TV}^2 \cdot \left( E_{rs} \cdot \frac{1}{2} + \text{RR} \cdot \frac{(1+I:E)}{60 \cdot I:E} \cdot R_{aw} \right) + \text{TV} \cdot \text{PEEP}$$

Έχει δειχθεί (Gattinoni L et al 2016), ότι τόσο στους ασθενείς με υγιείς πνεύμονες όσο και σε εκείνους με ARDS, η μηχανική ισχύς όπως μετράται άμεσα μέσω της καμπύλης πίεσης-όγκου, συσχετίζεται στενά με την τιμή που προκύπτει από την εξίσωση της ισχύος.

Σε μια δευτερογενή ανάλυση ασθενών που συμπεριελήφθησαν σε δύο προηγούμενες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Papazian L et al 2010), οι Guerin και συν. (Guerin C et al 2016) περιέγραψαν γιατί η μηχανική ισχύς (υπολογιζόμενη ως  $\text{DP} \times \text{VT} \times \text{RR}$ , όπου DP η οδηγός πίεση των αεραγωγών) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που κατέληξαν από ARDS σε σχέση με τους επιβιώσαντες. Διαπιστώθηκε επίσης φαινόμενο δόσης-ανταπόκρισης, με υψηλότερες τιμές ισχύος να σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, ενώ προσδιορίστηκε ο

ουδός των 12 J/min, που συνοδεύονταν από σημαντική μεταβολή στην πιθανότητα επιβίωσης. Παρά το ότι η προτεινόμενη από τους συγγραφείς εξίσωση είναι πιο απλή από εκείνη που προκύπτει από την εξίσωση κίνησης, αντιπροσωπεύει μόνο το γινόμενο της αναπνευστικής συχνότητας επί το διπλάσιο της δυναμικής ενέργειας που οφείλεται στον αναπνεόμενο όγκο, αγνοεί το ρόλο της PEEP και των αντιστάσεων.

Δεδομένου ότι η VILI προκαλείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ της μηχανικής ισχύος που μεταδίδεται στο αεριζόμενο πνευμονικό παρέγχυμα και των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών του τελευταίου, ενδέχεται διαφορετικοί συνδυασμοί των συνιστωσών της μηχανικής ισχύος, που να οδηγούν σε τελική τιμή υψηλότερη από τον ουδό που προαναφέρθηκε, να προκαλούν παραπλήσιο επίπεδο βλάβης. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε πειράματα σε ζώα, όπου χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί συνδυασμοί αναπνεόμενου όγκου και συχνότητας για να εντοπιστούν οι κρίσιμες τιμές που οδηγούν σε VILI (Cressoni M et al 2016). Μέχρι μηχανική ισχύ 12 J/min, η αξονική τομογραφία έδειχνε κυρίως μεμονωμένα διηθήματα, ενώ πάνω από τη τιμή αυτή, όλα τα πειραματόζωα ανέπτυξαν καθολικό οίδημα στους πνεύμονες.

Καθώς η πίεση των αεραγωγών αντιπροσωπεύει την πίεση που εφαρμόζεται στο αναπνευστικό σύστημα συνολικά, η ερμηνεία της επηρεάζεται από τις μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος (Chiumello D et al 2008, Cortes GA and Marini JJ 2013). Περισσότερες πληροφορίες θα έδινε ο υπολογισμός της μηχανικής ισχύος που αφορά εκλεκτικά τον πνεύμονα, είτε μέσω της καμπύλης διαπνευμονικής πίεσης-όγκου ή με τροποποίηση της εξίσωσης κίνησης. Η μηχανική ισχύς που «μεταφέρεται» στον πνεύμονα ( $POWER_1$ ) υπονοεί τη χρήση της διαπνευμονικής πίεσης ( $P_1$ ) αντί της πίεσης των αεραγωγών στον καθορισμό των  $P_{plat}$  και της PEEP. Η σχέση μεταξύ  $P_1$  και  $P_{aw}$  (είτε  $P_{plat}$  είτε PEEP) εκφράζεται με τη σχέση  $P_1 = P_{aw} \times (E_1/E_{rs})$ , όπου  $E_1$  η ελαστικότητα του πνεύμονα (Chiumello D et al 2014).

Έτσι, αντικαθιστώντας:

$$POWER_1 = 0.098 \cdot RR \cdot \left\{ TV^2 \left( \frac{1}{2} \cdot E_1 \cdot + RR \cdot \frac{(1+I:E)}{60 \cdot I:E} \cdot R_{aw} \right) + TV \cdot PEEP \cdot \frac{E_1}{E_{rs}} \right\}$$

Τελικά, πρέπει να τονιστεί ότι η μηχανική ισχύς είναι ένα μόνο μέρος του προβλήματος, ενώ το άλλο αφορά τις συνθήκες που επικρατούν στον ιστό. Η ίδια μηχανική ισχύς θα έχει άλλο αποτέλεσμα ανάλογα με τις διαστάσεις του πνεύμονα, την ανομοιογένεια, την παρουσία πολλαπλασιαστών τάσης, την κατάσταση πλήρωσης των αγγείων, και γενικά τους παράγοντες που προκαλούν ανισοκατανομή της ενέργειας. Γι' αυτό, προκειμένου να έχει κλινική ερμηνεία, η μηχανική ισχύς πρέπει να προτυποποιείται, τουλάχιστον ως προς τον όγκο του πνεύμονα (Gattinoni L and Pesenti A 2005).

### 3.6 Εξω-παρεγχυματικοί παράγοντες

Οι μη μηχανικοί υποκείμενοι παράγοντες έχουν κατ' επανάληψη αποδειχθεί σημαντικοί στην ανάπτυξη της VILI, και για δεδομένες συνθήκες αερισμού δυνητικά βλαπτικές, καθορίζουν αν τελικά θα προκύψει ή όχι πνευμονική βλάβη (Marini JJ 2015). Οι παράγοντες αυτοί που μπορεί να δρουν συνεργικά, περιλαμβάνουν την προ-βλαπτική και φλεγμονώδη κατάσταση, τη θερμοκρασία στην οποία λαμβάνει χώρα ο αερισμός (Suzuki S et al 2004, Akinçi OI et al 2005), το ύψος της πίεσης και τη ροή στα αγγεία (Marini JJ, Hotchkiss JR and Broccard AF 2003, Hotchkiss JR Jr et al 2001), το λόγο PaCO<sub>2</sub>/pH (Curley G, Kavanagh BP and Laffey JG 2010, Peltekova V et al 2010), και το FiO<sub>2</sub> (Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G and Chi EY 2004, Li LF et al 2007).

Σε μια πειραματική μελέτη που διερεύνησε κατά πόσον η θερμική βλάβη μπορούσε να τροποποιήσει την ανάπτυξη VILI, οι Suzuki και συν. (Suzuki S et al 2004) τυχαιοποίησαν τρεις ομάδες αναισθητοποιημένων κουνελιών σε μη τραυματικό ή δυνητικά τραυματικό αερισμό για 2 ώρες σε κεντρική θερμοκρασία 33, 37, ή 41°. Η ομάδα της υπερθερμίας σε σύγκριση με εκείνη της υποθερμίας ανέπτυξε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό υποξίας και πνευμονικού οιδήματος, ενώ είχε και επηρεασμένη σχέση πίεσης όγκου. Για διόρθωση για τις πιθανές μεταβολές της καρδιακής παροχής ή της λειτουργίας των άλλων εξωπνευμονικών οργάνων, χρησιμοποιήθηκε ένα απομονωμένο πνευμονικό μοντέλο σε μια μελέτη επιβεβαίωσης, που έδωσε παρόμοια αποτελέσματα. Σε μια παρόμοιου σχεδιασμού μελέτη σε ποντίκια, οι Akinçi και συν. (Akinçi OI et al 2005) βρήκαν ότι η συνοδός υπερθερμία ενίσχυε τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, όπως αυτή αξιολογείτο από τα αυξημένα επίπεδα χυμοκινών και κυτταροκινών του ορού και την επιδείνωση των ιστολογικών ευρημάτων, κατά τον αερισμό υψηλών πιέσεων με δυνητικά τραυματικές ρυθμίσεις.

Παρά τη μεγάλη πλειοψηφία των μελετών της VILI που διερεύνησαν ειδικά τη μηχανική των αεραγωγών, δηλ. παράγοντες όπως ο αναπνεόμενος όγκος, η πίεση plateau και η PEEP, πρέπει να παραδεχτούμε ότι η κυψελίδα είναι μια διεπιφάνεια μεταξύ αερίου και αίματος. Έτσι, η πίεση στον αυλό του αεραγωγού που εφαρμόζεται στο επιθήλιο, αντανακλά και στο αγγειακό ενδοθήλιο, και επομένως οι πιέσεις και η ροή εντός των αγγείων μπορεί να συμμετέχουν στην εξέλιξη της πνευμονικής βλάβης. Η αγγειακή υποδομή της πνευμονικής κυκλοφορίας αποτελείται από ενδοκυψελιδικά και εξωκυψελιδικά αγγεία, των οποίων η συμπεριφορά κατά τη έκπτυξη του πνεύμονα είναι θεμελιωδώς διαφορετική. Ειδικότερα, η εισπνοή συμπιέζει τα ενσωματωμένα στα τοιχώματα αγγεία αλλά διαστέλλει τα εξωκυψελιδικά μικροσκοπικά αγγεία. Υπό συνθήκες αυξημένης διαπερατότητας, όπως στο ARDS, ακόμα και μικρές αυξήσεις στη πίεση εντός της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας οδηγεί σε οίδημα. Επίσης, αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στον υγιή ιστό όπου ο φραγμός αίματος-αέρα είναι άθικτος, στο ARDS δεν υπάρχει ξεκάθαρος ουδός πίεσης που οδηγεί σε

εξοίδηση υγρού (Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH and Staub NC 1974). Οι μηχανικές δυνάμεις που παραβιάζουν την ευαίσθητη κυψελιδο-τριχοειδική μεμβράνη δρουν και στις δύο πλευρές της διεπιφάνειας, δεδομένου ότι η εφαρμογή τραυματικού αερισμού προκαλεί όχι μόνο συσσώρευση εξιδρωματικού πρωτεϊνούχου υγρού στις κυψελίδες αλλά και συσσώρευση ουδετεροφίλων και αιμορραγία (Dreyfuss D and Saumon G 1998). Η αγγειακή συνεισφορά στη VILI, μελετήθηκε σε μια σειρά εργασιών από την ομάδα του Marini σε απομονωμένα αεριζόμενα και αιματούμενα παρασκευάσματα πνευμόνων κουνελιών. Όταν η άρδευση ήταν μεγαλύτερη ή μικρότερη της φυσιολογικής άρδευσης ηρεμίας *in vivo*, και ο αερισμός γινόταν με τραυματικές συνθήκες, φάνηκε ότι το μέγεθος της αιμάτωσης συνέβαλε στην μείωση της διατασιμότητας την αύξηση του οιδήματος και της αιμορραγίας (Broccard AF et al 1998. Σε επόμενο πείραμα (Broccard AF et al 1999), αναδείχθηκε σημαντική συσχέτιση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και της χρονικής διάρκειας διατήρησής της σε υψηλό επίπεδο, με την έκταση της VILI. Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι οι πνεύμονες που εκτίθενται σε περιοδικές αυξήσεις της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης χωρίς αερισμό, εμφανίζουν μικρότερο οίδημα και περιαγγειακή και κυψελιδική αιμορραγία από τους αεριζόμενους πνεύμονες με την ίδια μέγιστη και μέση πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία και ίδια μέση πίεση αεραγωγών (Hotchkiss JR Jr et al 2001). Συνολικά, φαίνεται ότι όταν η μηχανική τάση στον αναπνευστικό κύκλο είναι μεγάλη, η αύξηση στην προτριχοειδική ή η μείωση στη μετατριχοειδική πίεση μπορούν να επηρεάσουν τη βαρύτητα της VILI που προκύπτει από ένα σταθερό μοντέλο αερισμού (Marini JJ, Hotchkiss JR and Broccard AF 2003). Με άλλα λόγια η κλίση της διακυψελιδικής αγγειακής πίεσης είναι βασικός παράγοντας βλάβης όταν η τάση στους αεραγωγούς είναι υψηλή.

Προκειμένου να ελαττωθεί η μηχανική τάση εφαρμόζεται όπως προαναφέρθηκε στρατηγική ελαττωμένου κατά λεπτό αερισμού, που οδηγεί σε κατακράτηση CO<sub>2</sub> και αναπνευστική οξέωση, η οποία πιθανότατα έχει προστατευτική επίδραση έναντι της βαρύτητας της VILI (Sinclair SE et 2002, Broccard AF et al 2001, Peltekova V et al 2010). Η επίδραση αυτή διαμεσολαβείται από την μείωση της επιστράτευσης ουδετεροφίλων στον πνεύμονα, της συγκέντρωσης κυτταροκινών και εικοσανοειδών, της απόπτωσης και της βλάβης από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου (Curley G, Kavanagh BP and Laffey JG 2010).

Η δηλητηριώδης δράση της υπεροξυγόνωσης γίνεται ολοένα και πιο φανερή (Asfar P, Singer M and Radermacher P 2015), σε σημείο που συζητείται μια πιο συντηρητική στρατηγική στη χορήγηση οξυγόνου, μέχρι και πλήρης διακοπή αυτού σε ορισμένες περιπτώσεις όπως στη ανάνηψη των νεογνών με ασφυξία, στο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό και την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (Sjoberg F and Singer M 2013). Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μια συντηρητική προσέγγιση στη χορήγηση οξυγόνου είχε μικρότερη θνητότητα σε ετερογενή πληθυσμό βαρέως πασχόντων υπό

μηχανικό αερισμό (Girardis M et al 2016). Τα πειραματικά δεδομένα επίσης υποδεικνύουν τον καταστροφικό ρόλο της υπεροξίας στη εξέλιξη της VILI. Σε εργαστηριακό πείραμα σχετικά με τη δυνατότητα της υπεροξίας να επιδεινώσει την πνευμονική βλάβη του τραυματικού αερισμού, οι Sinclair και συν. (Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G and Chi EY 2004) βρήκαν ότι τα υπεροξικά πειραματόζωα είχαν σημαντικά μειωμένη οξυγόνωση και αυξημένη πνευμονική βλάβη. Η υπεροξία αυξάνει την διαπερατότητα των κυψελιδικών τριχοειδών, τη συγκέντρωση πολυμορφοκυττάρων και φλεγμονωδών μεσολαβητών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, καθώς και τον αποπτωτικό θάνατο μέσω ενεργοποίησης των μονοπατιών του JNK και ERK1/2 (Li LF et al 2007).

## **4. Στρατηγικές αερισμού: Αναπνεόμενος όγκος και PEEP**

### **4.1 Δομικές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος μετά το ARDS**

Μετά την αρχική προσβολή του πνεύμονα, που προκύπτει από την έκθεση ενός γενετικά προδιατεθειμένου ασθενούς σε κάποιο παράγοντα κινδύνου (λοιμωξη αναπνευστικού, εισρόφηση, κλπ.) ο επιθηλιακός και ενδοθηλιακός φραγμός του πνεύμονα διαταράσσονται, απελευθερώνοντας υποδοχείς των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και της αγγειοποιητίνης-2 αντίστοιχα. Η εξαγγείωση πλάσματος εντός των κυψελίδων οδηγεί στην πλήρωση του πνεύμονα με υψηλής ωσμωτικότητας υγρό. Το προκύπτον μεγαλύτερο βάρος, υπό τη επίδραση της βαρύτητας, προδιαθέτει τις εξαρτώμενες περιοχές του παρεγχύματος σε σύμπτωση οδηγώντας σε ενδοπνευμονική κυκλοφορική φλεβική παράκαμψη (intrapulmonary shunt), ανθεκτική υποξαιμία και ελάττωση της διατασιμότητας. Οι λειτουργικές μεταβολές στο αναπνευστικό σύστημα εκφράζονται με την μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (functional residual capacity-FRC) και την μετακίνηση της καμπύλης πίεσης-όγκου του αναπνευστικού συστήματος προς τα δεξιά και κάτω. Κλινικά προκαλείται δύσπνοια, υποξαιμία και αυξημένο έργο αναπνοής που χρειάζεται εφαρμογή συστήματος υψηλής ρινικής παροχής οξυγόνου, μη επεμβατικό ή επεμβατικό μηχανικό αερισμό για την αποκατάσταση της ανταλλαγής αερίων και την υποστήριξη της μηχανικής του πνεύμονα παράλληλα με την κλινική θεραπεία και την άρση του αιτιολογικού παράγοντα (Barbas CS et al. 2012, Barbas CS, Isola AM and Caser EB 2014).

## 4.2 Αναπνεόμενος όγκος και PEEP κατά την υποστήριξη της αυτόματης αναπνοής στο ARDS

Πρόσφατα, οι Frat και συν. (Frat JP et al. 2015) έδειξαν ότι η υψηλή ροή οξυγόνου μέσω ειδικής ρινικής παροχής (high flow nasal cannula-HFNC) (ροή=48 ± 11 L/min) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια (λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> μικρότερος 300, 79% των ασθενών είχαν αμφοτερόπλευρα διηθήματα) με αποτέλεσμα συχνότητα διασωλήνωσης 38% έναντι 47% στην ομάδα της συμβατικής χορήγησης οξυγόνου και 50% στην ομάδα του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MEMA) ( $p = 0.18$ ). Οι ημέρες χωρίς ανάγκη αναπνευστήρα την 28 ημέρα ήταν σημαντικά λιγότερες στην ομάδα της υψηλής παροχής ρινικού οξυγόνου όπως ήταν και η αδρή θνητότητα εντός της MEΘ και στις 90 ημέρες. Μια από τις υποθέσεις που προέκυψαν από τη μελέτη αυτή ήταν ότι ο υψηλός αναπνεόμενος όγκος των 9 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε με τον MEMA μπορεί να ευθύνεται για τη δυσμενή έκβαση. Στην 1 ώρα μετά την εισαγωγή στη μελέτη, ο βαθμός της αναπνευστικής δυσφορίας είχε μειωθεί, και η βαθμολογία της δύσπνοιας είχε βελτιωθεί με τη χρήση του ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής, σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Πιθανολογείται ότι η μέθοδος αυτή ελάττωσε την εισπνευστική προσπάθεια και την διαπνευμονική πίεση, ενώ ταυτόχρονα άμβλυσε την επαγόμενη πνευμονική βλάβη. Οι Messica και συν. (Messica J et al. 2015) παρακολούθησαν σε μια μελέτη παρατήρησης διάρκειας ενός έτους 87 ασθενείς με ARDS που έλαβαν HFNC τουλάχιστον μία φορά κατά την νοσηλεία τους στη MEΘ. Οι 45 από αυτούς έλαβαν HFNC σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, και διασωλήνωση χρειάστηκε το 40%. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η βαθμολογία SAPS II σχετιζόταν σημαντικά με τη ανάγκη διασωλήνωσης. Ο ρόλος της ενδογενούς εισπνευστικής προσπάθειας, η ισχύς της δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών, και το μέγεθος του αναπνεόμενου όγκου κατά την λειτουργία υποστήριξης της αυτόματης αναπνοής (απλή χορήγηση οξυγόνου, MEMA, HFNC) και η σχέση τους με την έκβαση του ARDS πρέπει να μελετηθούν πιο διεξοδικά. Οι περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με ARDS που χρειάστηκαν MEMA χρησιμοποίησαν χαμηλή EPAP/PEEP (0 ως 10 cmH<sub>2</sub>O) και ο ρόλος της υψηλής PEEP ή της προοδευτικής τιτλοποίησής της δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος.

## 4.3 Επεμβατικός μηχανικός αερισμός στο ARDS: Ο ρόλος του αναπνεόμενου όγκου

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι χαμηλοί αναπνεόμενοι όγκοι (6 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους) σε σχέση με τους υψηλούς (12 mL/kg) σε συνδυασμό με τιτλοποίηση της PEEP με βάση ένα πίνακα PEEP/FiO<sub>2</sub> οδήγησαν σε μείωση της θνητότητας σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που ανέλυσε 861 ασθενείς με ARDS (μελέτη ARMA)

(The Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000). Στην ίδια μελέτη, οι χαμηλότεροι αναπνεόμενοι όγκοι συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα IL-6, IL-8, και TNFR1 στο πλάσμα τις επόμενες 1-3 ημέρες (Parsons PE et al 2005). Έτσι, ο αερισμός με χαμηλό όγκο πρέπει να εγκαθίσταται το συντομότερο μετά τη διασωλήνωση του ασθενούς με ARDS. Το προβλεπόμενο σωματικό βάρος predicted body weight-PBW) υπολογίζεται ως εξής για τις γυναίκες είναι,  $PBW = 45.5 + 0.91 (\text{ύψος σε cm} - 152.4)$  και για τους άνδρες,  $PBW = 50.0 + 0.91 (\text{ύψος σε cm} - 152.4)$ . Η προσαρμογή του αναπνεόμενου όγκου στο μέγεθος του πνεύμονα που εξαρτάται από το ύψος και το φύλο είναι σημαντική, αλλά ακόμα πιο σημαντική είναι η προσαρμογή του στο λειτουργικό μέγεθος του πνεύμονα, το οποίο εξαρτάται από τη βαρύτητα του ARDS (διατασιμότητα του πνεύμονα), το φύλο, το ύψος και τη διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος. Επίσης εξαρτάται από το σημείο στην καμπύλη πίεσης όγκου του αναπνευστικού συστήματος στο οποίο λαμβάνει χώρα ο αερισμός με τον συγκεκριμένο αναπνεόμενο όγκο και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της FRC (functional residual capacity) και του αναπνεόμενου όγκου εντός του θωρακικού κλωβού κατά τον ελεγχόμενο αερισμό. Στον υποβοηθούμενο αερισμό δύο ακόμα παράγοντες πρέπει να συμπεριληφθούν στην εξίσωση: η εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς (αρνητική πίεση) και οι πιέσεις που αναπτύσσονται από τον ασυγχρονισμό μεταξύ του ασθενούς και του αναπνευστήρα. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι στο βαρύ ARDS, η ενδογενής αναπνευστική προσπάθεια κατά τον υποβοηθούμενο αερισμό μπορεί να επιδεινώσει την επαγόμενη από τον αναπνευστήρα πνευμονική βλάβη (Yoshida T et al 2013). Αυτά τα δεδομένα μπορούν να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματα μιας τυχαίοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης φάσης IV σε μέτριο/βαρύ ARDS ( $PaO_2/FiO_2 < 150$ ) που συνέκρινε το μυοχαλαρωτικό cisatracurium με placebo για 48 ώρες και έδειξε βελτιωμένη επιβίωση και μεγαλύτερο χρόνο εκτός αναπνευστήρα στις 90 ημέρες στη ομάδα παρέμβασης, χωρίς αύξηση στην επίπτωση της μυϊκής αδυναμίας. Ο βραχυχρόνιος νευρομυϊκός αποκλεισμός μπορεί να διευκολύνει το συγχρονισμό ασθενούς-αναπνευστήρα στην εφαρμογή του προστατευτικού αερισμού, εξαλείφοντας την πυροδότηση από την ενδογενή προσπάθεια και τον ανταγωνισμό από τους εκπνευστικούς μύες. Έτσι περιορίζεται η τοπική υπερδιάταση και η σύμπτωση των κυψελίδων, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνεται ο μεταβολισμός και οι συνολικές απαιτήσεις σε αερισμό (Parazian L et al 2010).

Ταυτόχρονα με τη ρύθμιση του χαμηλού αναπνεόμενου όγκου, πρέπει να επιλεγεί μια επαρκής αναπνευστική συχνότητα ώστε να εξασφαλίζεται κατά λεπτό αερισμός γύρω στα 7–8 L/min,  $PaCO_2 = 40–60$  mmHg και  $pH > 7.2$ . Στους ασθενείς με πιο σοβαρό ARDS (ιδίως εκείνους με σηπτική καταπληξία και μεταβολική οξέωση), ενίοτε η  $PaCO_2$  παραμένει άνω των 80 mmHg και το pH κάτω από 7.2 παρά την ρύθμιση του κατά λεπτό αερισμού στα 8 L/min με αναπνεόμενο όγκο μικρότερο των 6 mL/kg προβλεπομένου βάρους. Σε τέτοια περίπτωση, πρέπει να εκτιμηθεί η παραγωγή  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) και να διατηρείται όσο το δυνατόν



χαμηλότερη (έλεγχος του πυρετού, χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων και θερμίδων γενικότερα), ενώ μπορεί να χρειαστεί και αιμοδιάλυση (ιδιαίτερα αν συνυπάρχει οξεία νεφρική ανεπάρκεια) προκειμένου να αντιμετωπιστεί η μεταβολική οξέωση. Γενικά γίνεται προσπάθεια να ελαττωθεί ο νεκρός χώρος με χειρισμούς επιστράτευσης και τιτλοποίηση της PEEP, τροποποίηση του αναπνεόμενου όγκου και της αναπνευστικής συχνότητας ή την εφαρμογή πρηγούς θέσης. Στα δυσκολότερα περιστατικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου, εξωσωματική απομάκρυνση CO<sub>2</sub> ή εξωσωματική οξυγόνωση με στόχο να διατηρηθούν οι ρυθμίσεις του προστατευτικού αερισμού (Barbas CS, Matos GF, Amato MB and Carvalho CR 2012).

Οι δυνητικά επιβλαβείς επιπτώσεις της επιτρεπτής υπερκαπνίας περιλαμβάνουν την πνευμονική αγγειοσύσπαση και πνευμονική υπέρταση, την προαρρυθμία λόγω της αυξημένης έκκρισης κατεχολαμινών, και την αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων με κίνδυνο ενδοκράνιας υπέρτασης. Ειδική μέριμνα πρέπει να αποδίδεται στους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας δευτεροπαθώς λόγω του ARDS, οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν την αυξημένη PaCO<sub>2</sub> και το χαμηλό pH (Barbas CS, Matos GF, Amato MB and Carvalho CR 2012). Σε κάθε περίπτωση, η επιτρεπτή υπερκαπνία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καρδιοπαθείς και έχει σχετική αντένδειξη στην αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Σε πνευμονική υπέρταση με δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας προτιμάται η πρηγής θέση (Barbas CS, Matos GF, Amato MB and Carvalho CR 2012). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι παρατεταμένος αερισμός σε πρηγή θέση (16 ώρες) πρέπει να εφαρμόζεται στη πρώιμη φάση του ARDS με λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 και PEEP τουλάχιστον 5 cmH<sub>2</sub>O για να μειωθεί η θνητότητα στις 90 ημέρες σε σύγκριση με τον αερισμό σε ύπτια θέση (Guirin C et al 2013). Πρόσφατη μετα-ανάλυση επίσης έδειξε ότι η πρηγής θέση βελτιώνει την επιβίωση στο μέτριο/βαρύ ARDS που απαιτεί μηχανικό αερισμό, όταν χρησιμοποιείται χαμηλός αναπνεόμενος όγκος (Beitler JR et al 2014). Το αν η τιτλοποίηση της PEEP κατά τη διάρκεια του αερισμού σε πρηγή θέση επιδρά στην επιβίωση παραμένει αδιευκρίνιστο (Beitler JR et al 2015).

Το γεγονός ότι ακόμα και ο αναπνεόμενος όγκος των 6 mL/kg προβλεπόμενου βάρους μπορεί να προκαλέσει υπερδιάταση των μη εξαρτώμενων περιοχών του πνεύμονα με ανάπτυξη πίεσης plateau μεγαλύτερης των 28 cmH<sub>2</sub>O και αύξηση των δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα, αποτελεί επιχείρημα για τη χρήση των συσκευών εξωσωματικής αφαίρεσης του CO<sub>2</sub> (ECMO-R), οι οποίες επιτρέπουν την περαιτέρω ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου και της πίεσης plateau σε επίπεδο κάτω των 25 cmH<sub>2</sub>O. Αν και αυτό συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα των παραγομένων από τον πνεύμονα φλεγμονωδών κυτταροκινών και μικρότερο ακτινολογικό δείκτη πνευμονικής βλάβης (Ranieri VM et al 2009), η προγνωστική σημασία του ECMO-R στη κλινική πράξη βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση (Costa EL and Amato MB 2013).

Η μέθοδος της επεμβατικής υποβοήθησης του πνεύμονα χωρίς αντλία (Pumpless interventional lung assist-iLA) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με εξαιρετικά βαρύ ARDS που δεν ανταποκρίνεται σε άλλες παρεμβάσεις και στοχεύει στην εξωσωματική ανταλλαγή αερίων μέσω μεμβράνης με παθητική ροή του αίματος μεταξύ της μηριαίας αρτηρίας και φλέβας (χάρη στη φυσιολογική κλίση πίεσης και χωρίς εξωτερική αντλία). Οι Zimmermann και συν. το εφάρμοσαν σε 51 ασθενείς με βαρύ ARDS και διαπίστωσαν ελάττωση της  $PaCO_2$  που επέτρεψε τη μείωση του αναπνεόμενου όγκου και της πίεσης plateau (υπερπροστατευτικός αερισμός) και πέτυχε ενδονοσοκομειακή θνητότητα 49% (Zimmermann M et al 2009). Πρόσφατα, οι Fanelli και συν. ανέφεραν για την ευκολία στη χρήση και την ασφάλεια του υπερπροστατευτικού αερισμού με αναπνεόμενο όγκο 4 mL/kg προβλεπόμενου βάρους σε συνδυασμό με εξωσωματική απομάκρυνση  $CO_2$  με σύστημα χαμηλής ροής σε 15 ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ARDS (Fanelli V et al 2016).

#### 4.4 Ο περιορισμός του αναπνεόμενου όγκου στους σύγχρονους αναπνευστήρες

Πρόσφατα, οι Wing και συν. (Wing TJ, Haan L, Ashworth LJ and Anderson J 2015) έδειξαν ότι οι σύγχρονοι αναπνευστήρες διαθέτουν ποικιλία προαιρετικών επιλογών για την τροποποίηση του αναπνεόμενου όγκου ( $V_T$ ), που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση αυτού και να διαταράξουν τη στρατηγική του μειωμένου όγκου. Έτσι, χρειάζεται ακριβής γνώση του πώς λειτουργούν οι ρυθμίσεις κάθε μοντέλου αναπνοής στον συγκεκριμένο αναπνευστήρα. Για παράδειγμα ο AVEA έχει δύο επιλογές στον υποβοηθούμενο αερισμό ελεγχόμενου όγκου: τις απαιτούμενες αναπνοές και την επιλογή V-sync. Όταν ενεργοποιηθούν, αυτές επιτρέπουν την υπέρβαση του προκαθορισμένου αναπνεόμενου όγκου. Στον Evita XL, όταν είναι ενεργή η επιλογή Auto-Flow ο αναπνεόμενος όγκος μπορεί να ποικίλλει. Στον SERVO-i<sup>2</sup>, η εισπνευστική βαλβίδα επιτρέπει μεγαλύτερη παροχή αν η εισπνευστική ροή του ασθενούς ξεπερνά την προκαθορισμένη, με αποτέλεσμα τη αύξηση του αναπνεόμενου όγκου· η επιλογή όμως μπορεί να απενεργοποιηθεί. Κατά συνέπεια, στο ARDS χρειάζεται συνεχής παρακολούθηση του αναπνεόμενου όγκου για να εξασφαλίζεται ότι εφαρμόζεται πραγματικά προστατευτικός αερισμός.

#### 4.5 Η σχέση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου και οδηγού πίεσης

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, οι Amato και συν. (Amato MB et al 2015) υπέθεσαν ότι η οδηγός πίεση ( $\Delta P = V_T/C_{RS}$ ), όταν ο  $V_T$  προτυποποιείται στο λειτουργικό μέγεθος του πνεύμονα (και όχι στο προβλεπόμενο για τον υγιή), θα αποτελεί πιο ισχυρά σχετιζόμενο με την επιβίωση δείκτη από τον συμβατικό  $V_T$  ή την PEEP στους ασθενείς χωρίς ενεργητική εισπνοή. Αναλύοντας δεδομένα από 3562 ασθενείς με ARDS που είχαν ενταχθεί σε εννέα

τυχαιοποιημένες μελέτες, εξέτασαν την Δρ σαν ανεξάρτητη μεταβλητή που σχετίζεται με την επιβίωση και εκτίμησαν τη μεμονωμένη επίδραση των μεταβολών της Δρ που προέκυπτε από τις τυχαιοποιημένες ρυθμίσεις των αναπνευστήρων ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη συγχυτική επίδραση της βαρύτητας της πνευμονικής νόσου. Το συμπέρασμα ήταν ότι μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων του αερισμού, η Δρ ήταν η ισχυρότερα σχετιζόμενη με την επιβίωση. Η αύξηση της Δρ κατά μία τυπική απόκλιση (κατά μέσο όρο 7 cm H<sub>2</sub>O) οδηγούσε σε αύξηση της θνητότητας κατά 41% (σχετικός κίνδυνος=1.41, 95% διαστ. εμπιστ.=1.31–1.51;  $p < 0.001$ ), ακόμα και σε ασθενείς υπό «προστατευτικές» πιέσεις plateau και αναπνεόμενους όγκους (σχετικός κίνδυνος=1.36, 95% διαστ. εμπιστ.=1.17–1.58;  $p < 0.001$ ). Οι μεμονωμένες μεταβολές στον V<sub>T</sub> ή την PEEP μετά την τυχαιοποίηση δεν σχετιζόνταν ανεξάρτητα με τη επιβίωση, παρά μόνο αν οδηγούσαν σε ελάττωση της Δρ. Φαίνεται επομένως ότι η Δρ ήταν η μεταβλητή που επιτύγγανε τη καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου, και η μείωσή της με ρύθμιση των παραμέτρων του αναπνευστήρα σχετιζόταν ισχυρά με αύξηση της επιβίωσης.

#### 4.6 Επεμβατικός μηχανικός αερισμός στο ARDS: ο ρόλος της PEEP

Τρεις μεγάλες κλινικές μελέτες (Brower RG et al 2004, Mercat A et al 2008, Meade MO et al 2008), που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ARDS που ελάμβαναν αερισμό με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο, συνέκριναν διαφορετικές στρατηγικές εφαρμογής PEEP (υψηλή έναντι χαμηλής), χωρίς όμως καμμία να δείξει σημαντική διαφορά στη θνητότητα. Μετα-ανάλυση που τις χρησιμοποίησε (Briel M et al 2010), ανέδειξε κάποιο όφελος με την χρήση υψηλών επιπέδων PEEP, αλλά και πάλι το όφελος στην επιβίωση ήταν μικρό και περιοριζόταν στους ασθενείς με λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200. Στην πραγματικότητα, καμμία από τις στρατηγικές παροχής υψηλής PEEP δεν είχε σχεδιαστεί με βάση την «υπόθεση του ανοικτού πνεύμονα» που εισήχθη από τον Lachmann (Bohm SH et al 1998, Lachmann B 1992, Barbas CS et al 2005, Papadakos PJ and Lachmann B 2007), δηλαδή την υπόθεση ότι το μεγαλύτερο μέρος του συμπεπτοκότος πνευμονικού παρεγχύματος που παρατηρείται στα πρώιμα στάδια του μπορεί να εκπτυχθεί χωρίς μεγάλο κλινικό κόστος, οδηγώντας σε πιο αποτελεσματική προστασία του πνεύμονα. Σύμφωνα με μια μελέτη των Borges και συν. (Borges JB et al 2006), μια άμεση δοκιμασία της υπόθεσης του ανοικτού πνεύμονα θα απαιτούσε πιο επιθετικούς χειρισμούς επιστράτευσης σε συνδυασμό με εξατομικευμένη, προοδευτικά μειούμενη τιτλοποίηση της PEEP. Επομένως θα μπορούσαν τα σχετικά ουδέτερα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν να αποδοθούν σε υποβέλτιστη στρατηγική αερισμού. Οι de Matos και συν. (de Matos GF et al 2012) δημοσίευσαν την εμπειρία τους με τη στρατηγική μέγιστης επιστράτευσης σε 51 ασθενείς με ARDS, η οποία συνίστατο σε 2-λεπτα βήματα αερισμού ελεγχόμενης πίεσης με οδηγό πίεση 15 cmH<sub>2</sub>O, αναπνευστική συχνότητα 10/λεπτό,

λόγο εισπνοής/εκπνοή 1:1, και κλιμακωτή αύξηση της PEEP από 10 σε 45 cmH<sub>2</sub>O (φάση επιστράτευσης). Ακολούθως, η PEEP ελαττωνόταν μέχρι τα 25 cmH<sub>2</sub>O και στη συνέχεια από τα 25 στα 10 cmH<sub>2</sub>O (φάση τιτλοποίησης της PEEP) σε βήματα των 5 cmH<sub>2</sub>O, το καθένα διάρκειας 4 λεπτών. Σε κάθε βήμα, λαμβάνονταν τομές αξονικής τομογραφίας από τη τρόπιδα μέχρι το διάφραγμα, κατά τη διάρκεια εκπνευστικής παύσης 6–10 δευτερολέπτων. Η σύμπτωση του παρεγχύματος αξιολογείτο άμεσα οπτικά, προκειμένου να ληφθούν ταχείες κλινικές αποφάσεις, και αργότερα με ποσοτικοποιημένες μεθόδους. Η εφαρμογή του πρωτοκόλλου συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική ελάττωση των μη αεριζόμενων περιοχών του πνεύμονα και σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης. Η πίεση plateau που πετύχαινε την έκπτυξη κατά τη φάση της επιστράτευσης ήταν 59.6 ( $\pm$ 5.9 cmH<sub>2</sub>O), και η μέση τιτλοποιημένη PEEP μετά την επιστράτευση ήταν 24.6 ( $\pm$ 2.9 cmH<sub>2</sub>O). Το μέσο πηλίκιο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> αυξήθηκε από 125 ( $\pm$ 43) σε 300 ( $\pm$ 103;  $p < 0.0001$ ) και διατηρήθηκε άνω του 300 για 7 ημέρες. Το μη αεριζόμενο παρέγχυμα μειώθηκε σημαντικά, από 53.6% (ενδοτεταρτημοριακή απόκλιση (IQR): 42.5–62.4) σε 12.7% (IQR: 4.9–24.2) ( $p < 0.0001$ ). Το δυνητικά επιστρατεύσιμο τμήμα του πνεύμονα υπολογίστηκε στο 45% (IQR: 25–53). Η λεπτομερής ανάλυση των τομογραφιών σε 12 από τους ασθενείς κατά την επιστράτευση και τη φάση τιτλοποίησης της PEEP έδειξε σημαντική αύξηση του φυσιολογικά αεριζόμενου τμήματος του πνεύμονα και στις δύο φάσεις, κάτι που υπογραμμίζει την σημασία της διατήρησης επαρκούς PEEP μετά τη λήξη του χειρισμού επιστράτευσης. Η θνητότητα στη MEΘ ήταν 28% και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα 32%. Η προχωρημένη ηλικία και η υψηλή οδηγός πίεση ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη θνητότητα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές κλινικές επιπλοκές ή βαρότραυμα. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζει και μετα-ανάλυση (Meade MO et al 2008) που δείχνει ευνοϊκή επίδραση στη θνητότητα με τη χρήση υψηλότερης PEEP σε σχέση με τη χαμηλότερη σε ασθενείς με ARDS.

#### **4.7 Αλληλεπίδραση μεταξύ χαμηλού αναπνεόμενου όγκου και υψηλής PEEP κατά τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό στο ARDS**

Οι Amato και συν. (Amato MB et al 1998) διαπίστωσαν ελάττωση στην θνητότητα στις 28 ημέρες σε 53 ασθενείς με ARDS που υπεβλήθησαν σε χειρισμούς επιστράτευσης (CPAP 40 cmH<sub>2</sub>O), τιτλοποίηση της PEEP με βάση την καμπύλη στατικής πίεσης- όγκου ( $P$  X  $V$ ) και χορήγηση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου (VT = 6 mL/kg), σε σύγκριση με όσους έλαβαν υψηλούς όγκους (12 mL/kg) και χαμηλή PEEP. Οι Villar και συν. (Villar J et al 2006) επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα αυτά σε 103 ασθενείς με ARDS. Οι δύο αυτές προοπτικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έδειξαν σημαντικά αποτελέσματα στην βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ARDS με μικρό αριθμό ασθενών να υποδηλώνουν την ανάγκη

αλληλεπίδρασης μεταξύ υψηλής PEEP και χαμηλού όγκου, ενώ η καμπύλη πίεσης-όγκου του αναπνευστικού συστήματος φαντάζει ως το καλύτερο κριτήριο για τη επιλογή των συνθηκών αερισμού.

Τελικά, είναι μάλλον σημαντική η βελτιστοποίηση της PEEP σε κάθε ασθενή χωριστά, με βάση τα χαρακτηριστικά του αναπνευστικού του συστήματος. Στο ARDS, έχουμε να κάνουμε με την διαπνευμονική πίεση (πίεση αεραγωγών –υπεζωκοτική πίεση) τόσο στην τελο-εισπνοή όσο και στην τελο-εκπνοή. Στην πρώτη, λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας της σχετικής ελαστικότητας του θωρακικού τοιχώματος ως προς εκείνη του πνεύμονα στους διάφορους ασθενείς, η εφαρμογή παρόμοιας πίεσης στην είσοδο του αεραγωγού οδηγεί σε άλλοτε άλλη μεταβολή της διαπνευμονικής πίεσης. Έτσι, η εφαρμογή παρόμοιου αναπνεόμενου όγκου και PEEP μπορεί να έχει επιβλαβή ή ωφέλιμη επίδραση στην τάση και παραμόρφωση του πνευμονικού παρεγχύματος, ανάλογα με τα μηχανικά χαρακτηριστικά του συστήματος σε κάθε ασθενή. Αντίστοιχα, για τον ίδιο αναπνεόμενο όγκο, τα διαφορετικά επίπεδα PEEP μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα διάφορο βαθμό πνευμονικής βλάβης σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (Chiumello D and Guirin C 2015). Οι Talmor και συν. (Talmor D et al 2008), σε μια μικρή μονοκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, εξετασάν την PEEP με σκοπό να επιτύχουν εκπνευστική διαπνευμονική πίεση 0-10 cmH<sub>2</sub>O για 3 ημέρες σε ασθενείς με ARDS και βρήκαν υψηλότερη PEEP, καλύτερη οξυγόνωση και μεγαλύτερη διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος στην ομάδα που κατευθυνόταν από μετρήσεις διοισοφάγειας πίεσης, σε σχέση με τη ομάδα ελέγχου (ρύθμιση της PEEP με βάση την ανταλλαγή αερίων). Η τελοεκπνευστική διαπνευμονική πίεση και η θνητότητα στις 28 ημέρες δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

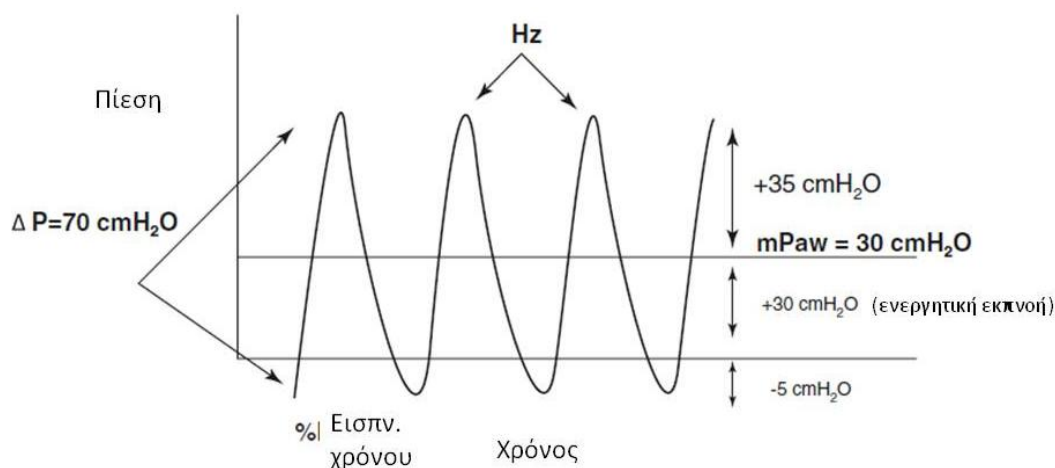
## **5. Στρατηγικές αερισμού: Αερισμός με υψίσυχο ταλαντωτή**

### **5.1 Εισαγωγή**

Ο υψίσυχος αερισμός (high-frequency oscillatory ventilation-HFOV) είναι ένας εναλλακτικός τρόπος αερισμού στον οποίο χορηγείται μικρός αναπνεόμενος όγκος (π.χ.  $\leq 3.5$  mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους) με πολύ υψηλή συχνότητα (3–15 Hz) με τη βοήθεια ενός ταλαντωτή-αντλίας (Slutsky AS and Drazen JM 2002). Η τεχνική περιλαμβάνει την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης και τον καθορισμό της μέσης πίεσης των αεραγωγών (mPaw) με τη ρύθμιση της ροής φρέσκων αερίων (bias flow), μιας συνεχούς ροής αερίου στο κύκλωμα του αναπνευστήρα, και τη χρήση μιας βαλβίδας αντίστασης στο εκπνευστικό σκέλος (Goffi A and Ferguson ND 2014). Οι ταλαντώσεις παράγονται είτε από μια αντλία με

έμβολο είτε από μια μεμβράνη που τροφοδοτείται με ηλεκτρομαγνητικό μηχανισμό και η επίδρασή τους επιπροστίθεται στην mPaw (Goffi A and Ferguson ND 2014). Η συχνότητα ταλάντωσης και το ύψος της πίεσης ταλάντωσης ( $\Delta P$ , δηλ. μεταβολή της διαμεμβρανικής πίεσης) τροποποιούνται προκειμένου να επιτευχθεί ο επιθυμητός αναπνεόμενος όγκος ( $V_t$ ). Η διακύμανση της πίεσης στο αναπνευστικό κύκλωμα αμβλύνεται σημαντικά λόγω της εμπέδησης του τραχειοσωλήνα και στο επίπεδο της τραχείας φθάνει μόλις το 5–16% της αρχικής. Για δεδομένο  $V_t$ , η άμβλυνση αυτή είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη διάμετρο του τραχειοσωλήνα και αυξάνεται με την αύξηση της συχνότητας ταλάντωσης (Goffi A and Ferguson ND 2014, Pillow JJ 2005).

Παλαιότερα θεωρείτο ότι ο αερισμός με όγκο μικρότερο του ανατομικού νεκρού χώρου θα ήταν αναποτελεσματικός αφού ο αέρας δεν θα έφθανε στις κυψελίδες. Ωστόσο το 1980 μια μελέτη φυσιολογικών παραμέτρων κατέρριψε αυτή την πεποίθηση (Bohn DJ et al 1980). Η υψίσυχνος αερισμός συνδυάζει ταλάντωση χαμηλών πιέσεων για να ελαχιστοποιήσει τη υπερδιάταση, με υψηλή mPaw για να αποφύγει το ατελέκτραυμα (Εικ.1). Η οξυγόνωση επιτυγχάνεται κυρίως αυξάνοντας την mPaw (Brazelton TV et al 2001). Η έρευνα στο HFOV υπήρξε ενεργής και η τεχνολογική εξέλιξη επέτρεψε τη εφαρμογή του σε ενήλικους με ARDS που δεν ανταποκρίνονται στο συμβατικό αερισμό. Σήμερα κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται σαν μέθοδος διάσωσης (Mehta S et al 2004, Malhotra A and Drazen JM 2013).



**Εικόνα 1.** Κυματομορφή πίεσης στο εγγύς κύκλωμα του υψίσυχνου ταλαντωτή (από Derdak S 2003). Σημειώνεται ότι τόσο η εισπνοή όσο και η εκπνοή είναι ενεργητικές διαδικασίες. Η πίεση στο εγγύς τμήμα του κυκλώματος μπορεί να πέσει κάτω από την πίεση του περιβάλλοντος, αν το ύψος της μεταβολής της πίεσης του ταλαντωτή ( $\Delta P$ ) ξεπερνά το διπλάσιο της καθορισμένης μέσης πίεσης των αεραγωγών (mPaw). (Τροποποιημένο από Derdak S (2003) High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients. Crit Care Med 31(Suppl):S317–S323).

## 5.2 Μηχανισμοί μεταφοράς και ανταλλαγής των αερίων

Στο συμβατικό μηχανικό αερισμό οι κύριοι μηχανισμοί είναι η διάχυση (diffusion) και η συναγωγή (bulk convection). Στον HFOV, υπάρχουν 5 επιπρόσθετοι μηχανισμοί, ήτοι τα ασύμμετρα πρότυπα ταχυτήτων (asymmetric velocity profiles), η διασπορά και τυρβώδης ροή Taylor (Taylor dispersion and turbulence), η καρδιογενής ανάμειξη (cardiogenic mixing), το φαινόμενο ροής του εκκρεμούς (pendelluft effect), και ο παράπλευρος αερισμός (collateral ventilation) (Pillow JJ 2005 ) (Εικ.2). Με την εξαίρεση της διάχυσης, όλοι οι άλλοι μηχανισμοί εξαρτώνται από την συντονισμένη κίνηση των μορίων του ρευστού.

### 5.2.1 Συναγωγή (Bulk Convection)

Πρόκειται για την συντονισμένη, συλλογική κίνηση ομάδων μορίων εντός του ρευστού. Στη μεταφορά των αερίων κατά τον HFOV παίζει μικρό ρόλο, πιθανότατα κυρίως στις κεντρικές αναπνευστικές μονάδες (Pillow JJ 2005 ). Μελέτη σε ζωικό μοντέλο έδειξε ότι όταν ο αναπνεόμενος όγκος γίνει μικρότερος από τον όγκο επανεισπνοής του κυκλώματος (όγκος τραχειοσωλήνα και του συνδετικού τριών θυρών-three port connector) προκαλείται αιφνίδια αύξηση του PaCO<sub>2</sub>. Έτσι, η αποβολή CO<sub>2</sub> εξαρτάται από τον όγκο της ταλάντωσης και η συναγωγή έχει σημαντική συμβολή σε αυτή τη διαδικασία (Spahn DR, Leuthold R, Schmid ER and Niederer PF 1991).

### 5.2.2 Μοριακή διάχυση (Molecular Diffusion)

Αποτελεί τον κύριο τρόπο μετακίνησης των αερίων στη ζώνη των κυψελίδων. Εκεί, η ταχύτητα ροής είναι σχεδόν μηδενική, λόγω της πολύ μεγάλης συνολικής επιφάνειας διατομής, και η μετακίνηση εκφράζεται από το νόμο του Fick. Η τυρβώδης κίνηση των μορίων του αερίου κατά τον HFOV ενισχύει την αυτόματη ανάμειξη που οφείλεται στις τυχαίες κινήσεις Brown (Fredberg JJ 1980).

### 5.2.3 Ασύμμετρα Πρότυπα Ταχυτήτων

Το πρότυπο των ταχυτήτων των αερίων στους μεγάλους και μετρίου μεγέθους αεραγωγούς είναι παραβολικό. Τα σωματίδια που βρίσκονται πιο κοντά στο κέντρο του αεραγωγού κινούνται ταχύτερα κατά μήκος του αεραγωγού, ενώ εκείνα που βρίσκονται πιο κοντά στα τοιχώματα διαχέονται ακτινικά, ενισχύοντας την ανταλλαγή με τον εκπνεόμενο αέρα, φαινόμενο ιδιαίτερα εμφανές στους διχασμούς των αεραγωγών. Έτσι, ο αέρας από τον αναπνευστήρα κατευθύνεται προς τη περιφέρεια κινούμενος στο μέσον του αεραγωγού, ενώ

ο εκπνεόμενος αέρας αποβάλλεται κατά μήκος του τοιχώματος των αεραγωγών (Haselton FR and Scherer PW 1980).

#### **5.2.4 Διασπορά Taylor**

Η διασπορά Taylor είναι ένα φαινόμενο στη μηχανική των ρευστών στο οποίο η διατμητική ροή μπορεί να αυξήσει τη διαχυτική ικανότητα του ρευστού. Κατά το φαινόμενο αυτό, τα διάφορα στρώματα του ρευστού κινούνται παράλληλα μεταξύ τους, με διαφορετικές ταχύτητες, και έτσι διατηρείται μια κλίση συγκέντρωσης που ενισχύει τη διάχυση. Θεωρείται ότι ο συνδυασμός της διασποράς Taylor και της μοριακής διάχυσης ευθύνεται για το σύνολο σχεδόν της ανταλλαγής αερίων στον HFOV (Fredberg JJ 1980).

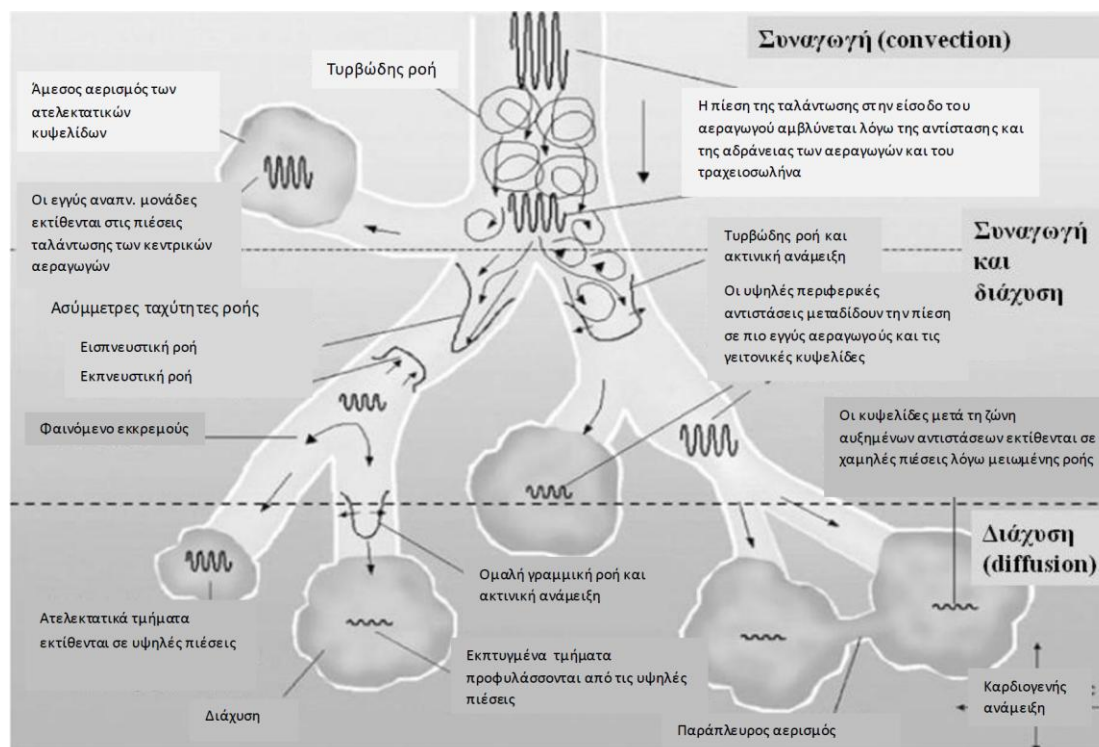
#### **5.2.5 Φαινόμενα εκκρεμούς (Pendelluft Phenomena)**

Ο όρος αυτός αφορά την ανάμειξη των αερίων μεταξύ γειτονικών κυμαλίδων με διαφορετικές σταθερές χρόνου. Η ανομοιογένεια αυτή δημιουργεί ρεύματα ανακυκλώμενου αέρα μεταξύ των αναπνευστικών μονάδων, τα οποία βελτιώνουν την ανταλλαγή αερίων κατά τον HFOV. Σημειώνεται ότι η ετερογένεια στη διατασιμότητα και την αδράνεια είναι πιο σημαντική από την ετερογένεια στην αντίσταση (Ultman JS, Shaw RG, Fabiano DC and Cooke KA 1988, Tanida Y 1990, High KC, Ultman JS and Karl SR 1991).

#### **5.2.6 Καρδιογενής ανάμειξη**

Η επίδραση της καρδιακής σύσπασης μπορεί να ευοδώσει περαιτέρω την ανάμειξη των αερίων μέσω της μετάδοσης της πίεσης των αγγείων στις γειτονικές περιοχές του πνεύμονα. Η συνεισφορά του μηχανισμού δεν έχει ποσοτικοποιηθεί στον HFOV, αλλά θεωρείται ότι ευθύνεται για το 50% της πρόσληψης οξυγόνου σε συνθήκες απνοϊκής αναπνοής (Slutsky AS 1981, Slutsky AS and Brown R 1982).





**Εικόνα 2.** Μηχανισμοί μεταφοράς των αερίων στον υψίσυχο αερισμό. (Τροποποιημένο από Pillow JJ (2005) High frequency oscillatory ventilation: Mechanisms of gas exchange and lung mechanics. Crit Care Med 33(suppl):S135–S141

### 5.2.7 Παράπλευρος αερισμός

Ένας ακόμη πιθανός μηχανισμός μεταφοράς των αερίων τόσο στο συμβατικό όσο και στον υψίσυχο αερισμό είναι ο παράπλευρος αερισμός που παρατηρείται μέσω συνδέσεων των γειτονικών κυψελίδων, και συγκεκριμένα μέσω των πόρων του Kohn (διακριτές οπές στα τοιχώματα των εφραπτόμενων κυψελίδων) και των διαύλων του Lambert (επικουρικές συνδέσεις μεταξύ βρογχιολίων και των γειτονικών σε αυτά κυψελίδων). Η σχετικά υψηλή αντίσταση των παράπλευρων οδών στη ροή του αέρα πιθανότατα περιορίζει την συνεισφορά του μηχανισμού κατά τον υψίσυχο αερισμό (Armengol J, Jones RL and King EG 1985).

Αν και η μεταφορά των αερίων αποτελεί κυρίως συµμεταφορική (convective) κίνηση του ρευστού, οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος είναι επίσης σημαντικές διότι επηρεάζουν αυτή ακριβώς την κίνηση. Έτσι, η συνολική εμπέδηση του αναπνευστήρα, του κυκλώματος, του τραχειοσωλήνα και του αναπνευστικού συστήματος συνιστούν καθοριστικούς παράγοντες της αποτελεσματικότητας του υψίσυχου αερισμού. Η εμπέδηση είναι ένας γενικός όρος που εµπεριέχει τις έννοιες της ελαστικότητας, της αντίστασης και της αδράνειας. Η τελευταία, αν και αµελητέα στη συμβατική αναπνευστική συχνότητα, αποκτά ουσιαστική επίδραση σε υψηλές συχνότητες όπως στον HFOV (Venegas JG and Fredberg JJ 1994).

Θεωρητικές και εφαρμοσμένες μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι ο  $V_T$  έχει μεγαλύτερη επίδραση στην ανταλλαγή των αερίων από την αναπνευστική συχνότητα κατά τη εφαρμογή του HFOV. Έτσι, η αποτελεσματικότητα του αερισμού ( $Q$ ) εκφράζεται ως:

$$Q = f^a \cdot V_T^b$$

με τα  $a$  και  $b$  να παίρνουν κατά προσέγγιση τις τιμές 1 και 2, αντίστοιχα (οι πραγματικές τιμές μπορεί να διαφέρουν σε συνάρτηση και με άλλους παράγοντες όπως το σχήμα της κυματομορφής της πίεσης (Rossing TH et al 1981, Jaeger MJ, Kurzweg UH and Banner MJ 1984).

### 5.3 Αρχές του μη τραυματικού υψίσυχνου αερισμού

#### 5.3.1 Προστασία του πνεύμονα

Οι κύριοι μηχανισμοί της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονικής βλάβης είναι η τάση και η παραμόρφωση του παρεγχύματος (Gattinoni L et al 2003). Στον συμβατικό αερισμό, η τάση αντανακλάται από την μέγιστη και πλατώ διαπνευμονική πίεση (Gattinoni L et al 2003, Slutsky AS 1999) ενώ η παραμόρφωση αντιστοιχεί στο πηλίκο  $V_T$ /τελοεκπνευστικό όγκο (Gattinoni L et al 2003). Στο μέτριο προς βαρύ ARDS (Ranieri VM 2012), ο προστατευτικός αερισμός με επαρκή PEEP και περιορισμό της τάσης και της παραμόρφωσης (Amato MB et al 1998, The Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000, Briel M et al 2010) στοχεύει στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου βαροτραύματος, ογκοτραύματος, ατελεκτραύματος και βιοτραύματος (Slutsky AS 1999, Macklin CC 1939, Dreyfuss D, Soler P, Basset G and Saumon G 1988, Yalcin HC, Perry SF and Ghadiali SN 2007, Ranieri VM et al 1999, Imai Y et al, Plotz FB et al 2004).

Ο χαμηλότερος αναπνεόμενος όγκος και η πίεση πλατώ καθώς και η υψηλότερη PEEP σχετίζονται με καλύτερη επιβίωση (Amato MB et al 1998, The Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000, Briel M et al 2010, Hager DN et al 2005), αν και μια πρόσφατη ανάλυση υπέδειξε ότι ο ισχυρότερος προβλεπτής της επιβίωσης ήταν η οδηγός πίεση, που ορίζεται ως το πηλίκο  $V_T/C_{TS}$ , (όπου  $C_{TS}$  η διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος) και η οποία ισούται με τη διαφορά μεταξύ της πίεσης πλατώ και της PEEP (Amato MB 2015). Θεωρητικά ο HFOV αποτελεί ιδανική μέθοδο προστασίας του πνεύμονα διότι μπορεί να εξασφαλίσει τον αερισμό στην «ασφαλή» περιοχή της μέγιστης διατασιμότητας της καμπύλης πίεσης-όγκου, αποφεύγοντας τόσο την υπερδιάταση όσο και την σύμπτωση/ατελεκτασία (Froese AB 1997). Απαραίτητη βέβαια προϋπόθεση αποτελεί η ρύθμιση της σωστής μέσης πίεσης των αεραγωγών και η παροχή χαμηλού αναπνεόμενου όγκου (Goffi A, Ferguson ND 2014).

Από την τρέχουσα βιβλιογραφία απουσιάζουν οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να τεκμηριώνουν την ανωτερότητα συγκεκριμένου συνδυασμού παραμέτρων του υψίσυχνου αερισμού. Σε θεωρητικό επίπεδο, ο κίνδυνος της σχετιζόμενης με τον HFOV πνευμονικής βλάβης θα έπρεπε να αυξάνεται με τον αναπνεόμενο όγκο, την διαφορά πίεσης που παράγει ο ταλαντωτής ( $\Delta P$ ) και την μέση πίεση των αεραγωγών και την μειούμενη συχνότητα (Derdak S 2003, Fessler HE et al 2007). Ο αναπνεόμενος όγκος στον HFOV (εύρος χρησιμοποιούμενο στην κλινική πράξη 44–210 mL) αυξάνει κυρίως με τη μείωση της συχνότητας και τη αύξηση της  $\Delta P$ , της ροής φρέσκων αερίων (από 20 ως 30 L/min), και τη διάμετρο του τραχειοσωλήνα (Hager DN 2007). Η μετάδοση των μεταβολών της πίεσης που παράγει ο ταλαντωτής ( $\Delta P$ ) στις κυψελίδες αυξάνει με την αύξηση της διαμέτρου του τραχειοσωλήνα και του λόγου εισπνευστικού:εκπνευστικό χρόνο, ενώ μειώνεται με την αύξηση της συχνότητας του HFOV, της αντίστασης των αεραγωγών και της διατασιμότητας του πνεύμονα (Derdak S 2003, Pillow JJ 2005, Pillow JJ, Sly PD, Hantos Z and Bates JH 2002). Στον οιδηματώδη πνεύμονα του ARDS, ελάχιστη άμβλυνση της  $\Delta P$  επιτυγχάνεται με την αύξηση της συχνότητας πάνω από τη γωνιακή συχνότητα του πνεύμονα (lung corner frequency) (Pillow JJ 2005), η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$\text{Γωνιακή συχνότητα} = \frac{\pi}{2} \times R_L \times C_L$$

όπου  $R_L$  = ολική πνευμονική αντίσταση (Mentzelopoulos SD et al 2012) και  $C_L$  = πνευμονική διατασιμότητα. Στο ARDS η γωνιακή συχνότητα υπολογίζεται στα 3.2 Hz (Pillow JJ 2005).

Η εφαρμογή διαρροής στον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα ενισχύει την αποβολή του CO<sub>2</sub> και ενδεχομένως διευκολύνει την χορήγηση του αναπνεόμενου όγκου, επιτρέποντας την χρήση περισσότερο προστατευτικών ρυθμίσεων όπως υψηλότερη συχνότητα και μικρότερη διαφορά πίεσης  $\Delta P$  (Derdak S 2003). Παρουσία διαρροής αεροθαλάμου της τάξης των 3–5 cmH<sub>2</sub>O, η μέση  $P_{aw}$  ελαττώνεται κατά μέσο όρο 6 cmH<sub>2</sub>O, όπως έχει παρατηρηθεί σε τραχειοσωλήνες διαμετρήματος 8.0–8.5 mm (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010).

Οι παλαιότερες τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τον HFOV με το συμβατικό ελεγχόμενο αερισμό χρησιμοποίησαν αρχική μέση  $P_{aw}$  υψηλότερη κατά 5 cmH<sub>2</sub>O (Derdak S et al 2002, Bollen CW et al 2005, Young D et al 2013), ή 8–9 cmH<sub>2</sub>O από εκείνη του συμβατικού μηχανικού αερισμού (Mentzelopoulos SD et al 2012), ή 30 cmH<sub>2</sub>O, ανεξάρτητα από την μέση  $P_{aw}$  του συμβατικού αερισμού (Ferguson ND et al 2013). Οι επακόλουθες, καθορισμένες από τα επιμέρους πρωτόκολλα ρυθμίσεις της  $mP_{aw}$  αφορούσαν κυρίως βαθμιαίες αυξήσεις ή μειώσεις κατά 2–3 cmH<sub>2</sub>O με στόχο την επίτευξη του προκαθορισμένου επιπέδου οξυγόνωσης. Η συχνότητα του HFOV, η  $\Delta P$ , η χρήση διαρροής του αεροθαλάμου και η ροή φρέσκων αερίων ρυθμιζόνταν με γνώμονα τη διατήρηση του αρτηριακού pH >7.15 (Derdak S et al 2002, ≥7.20 (Mentzelopoulos SD et al 2012, Bollen

CW et al 2005), ή  $\geq 7.25$  (Young D et al 2013, Ferguson ND et al 2013). Μία μελέτη χρησιμοποίησε επιπρόσθετη εμφύσηση οξυγόνου στην τραχεία (tracheal gas insufflations-TGI) με ροή ίση προς το 50% του κατά λεπτού αερισμού του συμβατικού αερισμού (Mentzelopoulos SD et al 2012) με σκοπό να βελτιώσει την επιστράτευση του πνεύμονα και την ανταλλαγή των αερίων (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007, Mentzelopoulos SD et al 2011, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014). Στη μελέτη αυτή η εμφύσηση αερίου χρησιμοποιήθηκε διαλειπόντως σαν μέσο παρατεινόμενων (διάρκειας  $\geq 6$  h) και επαναλαμβανόμενων χειρισμών επιστράτευσης, με στόχο την μακροχρόνια βελτίωση της οξυγόνωσης και την πτώση των πιέσεων του συμβατικού μηχανικού αερισμού μετά τη λήξη του HFOV σε μη τραυματικά επίπεδα (Hager DN et al 2005). Όσον αφορά την ενδονοσοκομειακή θνητότητα και τη θνητότητα στις 30 ημέρες, τρεις μελέτες έδειξαν ουδέτερα αποτελέσματα (Derdak S et al 2002, Bollen CW et al 2005, Young D et al 2013), μία έδειξε αύξηση της θνητότητας με τη χρήση HFOV (Ferguson ND et al 2013), και εκείνη με την διαλείπουσα εφαρμογή εμφύσησης αερίου έδειξε όφελος στην ομάδα των παρεμβάσεων (Mentzelopoulos SD et al 2012). Σημειώνεται ότι οι στρατηγικές του συμβατικού αερισμού διέφεραν στις πέντε αυτές μελέτες, κυρίως σε σχέση με τον αναπνεόμενο όγκο και την PEEP.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη στο μέτριο προς βαρύ ARDS πνευμονικής κυρίως αιτιολογίας (31/39 patients, 79.5%), οι Parazian και συν. συνέκριναν τα αποτελέσματα της ύπτιας και πρηνούς θέσης υψίσυχνου αερισμού με τον συμβατικό αερισμό στην πρηνή θέση, στην ανταλλαγή αερίων και την τοπική και συστηματική φλεγμονώδη απάντηση (Parazian L et al 2005). Μετά από χειρισμό επιστράτευσης, εφαρμοζόταν HFOV με μέση Paw 5 cmH<sub>2</sub>O υψηλότερη από την αρχική στον συμβατικό αερισμό σε ύπτια θέση, και με συχνότητα 5 Hz. Για τον έλεγχο της PaCO<sub>2</sub>, η ΔP μπορούσε να αυξηθεί μέχρι 110 cmH<sub>2</sub>O, ακολουθούμενη από ελάττωση της συχνότητας στα 4 Hz και εφαρμογή διαρροής στον αεροθάλαμο. Στην πρηνή θέση, ο HFOV και ο συμβατικός αερισμός οδήγησαν σε παρόμοια βελτίωση της οξυγόνωσης σε σχέση με τον βασικό (ύπτια θέση) συμβατικό αερισμό. Παρόλα αυτά, ο HFOV στην πρηνή θέση αύξησε την ιντερλευκίνη (IL)-8 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα σε σύγκριση με τον μηχανικό αερισμό στην ύπτια και πρηνή θέση. Ο HFOV σε ύπτια θέση δεν επηρέασε την οξυγόνωση σε σχέση με το βασικό συμβατικό αερισμό αλλά αύξησε την IL-8 και τα ουδετερόφιλα σε σχέση με το συμβατικό αερισμό. Οι συγγραφείς απέδωσαν την αποτυχία του HFOV στην αδυναμία έκπτυξης του πυκνωτικού πνευμονικού ιστού, σε συνδυασμό με την υψηλότερη τάση στο παρέγχυμα, η οποία πιθανώς να ενισχύεται στη μεθοριακή ζώνη μεταξύ των ατελεκτατικών και του εξεπτυγμένων αναπνευστικών μονάδων (Mead J, Takishima T and Leith D 1970). Από την άλλη, σε μια μελέτη παρατήρησης με υψίσυχνο αερισμό σε ύπτια θέση και παρόμοιες με την προηγούμενη μελέτη ρυθμίσεις

(αρχικός βραδύς χειρισμός επιστράτευσης,  $mPaw +5 \text{ cmH}_2\text{O}$  και συχνότητα 5 Hz), οι Camporota και συν. Ανέφεραν ότι η πρώιμη βελτίωση της οξυγόνωσης ήταν ο ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας για την επιβίωση στις 30 ημέρες (Camporota L et al 2013). Το αποτέλεσμα αποδόθηκε στην επιστράτευση του πνεύμονα και ορίστηκε ως αύξηση στο λόγο  $PaO_2/FiO_2 >38\%$  σε σχέση με τον προ του υψίσυχνου συμβατικού αερισμού εντός 72 ωρών. Η  $PaCO_2$  επίσης βελτιώθηκε στην ομάδα με τη μεγαλύτερη επιβίωση. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο HFOV μπορεί να είναι ωφέλιμος κυρίως στο μέτριο-σοβαρό ARDS που έχει σχετικά μεγάλο ποσοστό δυνητικά επιστρατεύσιμου παρεγχύματος (Gattinoni L et al 2006). Οι ασθενείς αυτοί επιδεικνύουν επίσης ευνοϊκή απόκριση στο συμβατικό αερισμό με υψηλή PEEP (Gattinoni L et al 2006). Μια μεθοδολογία πολύ υψηλής συχνότητας HFOV ( $>6 \text{ Hz}$  και ως  $12 \text{ Hz}$ ) με  $\Delta P \leq 90 \text{ cmH}_2\text{O}$  και/ή διαρροή  $5\text{-cmH}_2\text{O}$  στον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα για την βέλτιστη αποβολή του  $CO_2$  έχει ήδη δοκιμαστεί, και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα στους συμμετέχοντες με βαρύ ARDS ήταν, όπως και στο συμβατικό αερισμό μεγαλύτερη του (Fessler HE, Hager DN and Brower RG 2008).

Στην ανασκόπηση από τους Dreyfuss και συν. (Dreyfuss D, Ricard JD and Gaudry S 2015), συνοψίζονται οι επιφυλάξεις σχετικά με την επαγόμενη από τον υψίσυχνο αερισμό πνευμονική βλάβη στο ARDS των ενηλίκων.

1. Το ARDS στους ενηλίκους είναι περισσότερο ετερογενές και ο πνεύμονας λιγότερο επιστρατεύσιμος σε σύγκριση με τα ζωικά μοντέλα όπου η επιφανειοδραστικός παράγοντας καταστρέφεται με τη έγχυση φυσιολογικού ορού (Hamilton PP et al 1983, McCulloch PR, Forkert PG and Froese AB 1988, Meredith KS et al 1989, Matsuoka T, Kawano T and Miyasaka K 1994, Imai Y et al 1994, Takata M et al 1997, von der Hardt K et al 2004).
2. Η στατική υπερδιάταση που προκαλεί ο HFOV εξαιτίας της υψηλής μέσης  $Paw$  μπορεί να οδηγεί σε βλάβη, αυξάνοντας την μικροαγγειακή και επιθηλιακή διαπερατότητα στις κυψελίδες (de Prost N, Dreyfuss D and Saumon G 2007).
3. Η υψηλή αναπνευστική συχνότητα μπορεί δυνητικά να αυξήσει την τάση στα κύτταρα και το πνευμονικό παρέγχυμα σε επικίνδυνα επίπεδα (Fabry B et al 2001), ενώ και η δημιουργία και αποδόμηση του αφρού που προκαλεί η ταχεία ανάδευση ενδέχεται να δώσει γένεση σε μηχανικές δυνάμεις που να προκαλέσουν επιθηλιακή βλάβη (Huh D et al 2007).
4. Η μεταφορά της  $\Delta P$  υπό υψηλή συχνότητα στη περιφέρεια μπορεί να μεταδώσει τραυματικά φορτία ενέργειας στο παρέγχυμα.
5. Η απόδοση ενέργειας στο παρέγχυμα μπορεί να μεγιστοποιηθεί καθώς η αναπνευστική συχνότητα πλησιάζει την ιδιοσυχνότητα του πνεύμονα (κίνδυνος συντονισμού) (Brusasco V, Beck KC, Crawford M and Rehder K 1986).

Πολλοί ερευνητές συμφωνούν ότι καλό είναι να μην γίνεται υπέρβαση ενός ορίου στην πίεση έκπτυξης του πνεύμονα πάνω από το οποίο η κυτταρική βλάβη, η μικροαγγειακή

διαπερατότητα και η τοπική φλεγμονή παρουσιάζουν μη γραμμική αύξηση (Marini JJ 2015, Vlahakis NE and Hubmayr RD 2005, Protti A et al 2011). Ωστόσο, ακόμα και στις τυχαιοποιημένες μελέτες που εφάρμοσαν τη μέγιστη μέση Paw (Ferguson ND et al 2013), παραμένει άγνωστο αν η πίεση στους ιστούς, η διαπνευμονική πίεση και η ενέργεια που μεταφέρεται περιφερικά, καθώς και η αντίστοιχη ισχύς έφθασαν σε τραυματικά επίπεδα. Επίσης σημαντική επιφύλαξη παραμένει σχετικά με την επιβαρυντική επίδραση του συνδυασμού υψηλής μέσης πίεσης των αεραγωγών με υπερκαπνία στην λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας (Dreyfuss D, Ricard JD and Gaudry S 2015, Marini JJ 2015).

Σχετικά με το θέμα της στατικής υπερδιάτασης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή HFOV με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου (HFOV-TGI) και διαρροή του αεροθαλάμου, με μέση Paw 6–8 cmH<sub>2</sub>O υψηλότερη από εκείνη του συμβατικού προστατευτικού αερισμού, οδήγησε σε ελάττωση κατά 10% του δείκτη εξωαγγειακού υγρού του πνεύμονα σε σχέση με τον αρχικό συμβατικό αερισμό (Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014). Τα υπόλοιπα προαναφερθέντα σημεία προβληματισμού μπορούν να αντιμετωπιστούν ως εξής:

1. Περιορίζοντας τη χρήση του HFOV στους ασθενείς με ARDS και υψηλή δυνατότητα επιστράτευσης (Gattinoni L et al 2006), οι οποίοι έχουν χειρότερη οξυγόνωση και ενδονοσοκομειακή πρόγνωση σε σύγκριση με εκείνους με μικρότερα περιθώρια επιστράτευσης (Gattinoni L et al 2006).
2. Χρησιμοποιώντας χειρισμούς επιστράτευσης σαν μέρος του τυπικού πρωτοκόλλου εφαρμογής του HFOV για να επιτευχθεί έκπτυξη του πνεύμονα και να επιτραπεί η ταχεία ελάττωση της αρχικά υψηλής μέσης Paw (Mentzelopoulos SD et al 2012).
3. Εφαρμόζοντας διαρροή στον αεροθάλαμο για να περιοριστεί η περιφερική μετάδοση της ΔΡ (Derdak S 2003, Mentzelopoulos SD et al 2012).
4. Συνδυάζοντας διαρροή του αεροθαλάμου, υψηλή ροή φρέσκων αερίων (π.χ. 40–60 L/min), και σχετικά χαμηλή συχνότητα (π.χ. 3.5–5.0 Hz) με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου, για να ενισχυθεί η αποβολή του CO<sub>2</sub> (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007, Mentzelopoulos SD et al 2011, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014).
5. Αποφεύγοντας τις συχνότητες που πλησιάζουν τα 8.6 Hz, που θεωρείται η ιδιοσυχνότητα του πνεύμονα στο ARDS των ενηλίκων (Pillow JJ 2005). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι καθώς προσεγγίζεται αυτή, η μεταφορά των αερίων γίνεται όλο και περισσότερο εξαρτώμενη από την αντίσταση (Pillow JJ 2005, Simon BA, Weinmann GG and Mitzner W 1984), την αδράνεια (Pillow JJ 2005, Allen JL, Frantz ID 3<sup>rd</sup> and Fredberg JJ 1985), και τη γωνίωση των κλάδων των κεντρικών αεραγωγών (Pillow JJ 2005, Tsuda A, Kamm R and Fredberg JJ 1990, Tsuda A and Fredberg JJ 1990). Σύμφωνα δε με θεωρητικές έρευνες, οι

κυβελίδες με αυξημένη διατασιμότητα προστατεύονται από τις υψηλές πιέσεις ταλάντωσης και επιβαρύνονται οι λιγότερο διατάσιμες περιοχές (Pillow JJ 2005, Pillow JJ, Sly PD, Hantos Z and Bates JH 2002).

6. Εξετάζοντας το ενδεχόμενο διαλείπουσας εφαρμογής του HFOV ανάλογα με την παρατεταμένη ή μη αναστροφή των διαταραχών της οξυγόνωσης (Mentzelopoulos SD et al 2012).

### 5.3.2 Προστασία της Δεξιάς Κοιλίας (ΔΚ)

Το 1998, οι Monchi και συν. έδειξαν ότι η δυσλειτουργία της ΔΚ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας στο ARDS (Monchi M et al 1998. Η υψηλή PEEP που χρησιμοποιείται στον προστατευτικό αερισμό αυξάνει το μεταφορτίο της ΔΚ και μπορεί να προκαλέσει μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά και αναστροφή της τελοδοδιαστολικής κλίσης πίεσης μεταξύ της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) (Jardin F et al 1981, Bouferrache K and Vieillard-Baron A 2011). Ο συνδυασμός της υψηλής PEEP και της οξείας υπερκαπνίας μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία της ΔΚ και να οδηγήσει σε διάταση αυτής (Mekontso Dessap A et al 2009, Guirin C and Matthay MA 2016) (Εικ. 3). Η οξεία πνευμονική καρδιά (ΟΠΚ) (acute cor pulmonale-ACP) ορίζεται ως δυσκίνησία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με διάταση της ΔΚ (λόγος τελοδοδιαστολικής επιφάνειας ΔΚ-RVEDSA /τελοδιαστολική επιφάνεια ΑΚ-LVEDSA >0.6, ή >0.9–1.0 σε πιο σοβαρές περιπτώσεις) (Guervilly C et al 2012, Mekontso Dessap A et al 2016). Η κλινική σημασία αυτής της κατάστασης έχει τονιστεί σε πολλές ανασκοπήσεις την τελευταία δεκαετία (Bouferrache K and Vieillard-Baron A 2011, Vieillard-Baron A and Jardin F 2003, Jardin F and Vieillard-Baron A 2005, Woods J, Monteiro P and Rhodes A 2007, Jardin F and Vieillard-Baron A 2009) και η σχέση της με τη θνητότητα επιβεβαιώθηκε με μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης προστατευτικού αερισμού σε μέτριο προς βαρύ ARDS (Mekontso Dessap A et al 2016). Ο επιπολασμός της ΟΠΚ και της σοβαρής ΟΠΚ ήταν 22 και 7% αντίστοιχα. Ανεξάρτητοι παράγοντες για την εμφάνιση ΟΠΚ ήταν ο χαμηλός αναπνεόμενος όγκος  $V_t < 7$  mL/kg) και η χαμηλή διατασιμότητα (<30 mL/cmH<sub>2</sub>O), η υψηλή αναπνευστική συχνότητα ( $\geq 30$  αναπν./λεπτό), η αυξημένη πίεση πλατώ ( $\geq 27$  cmH<sub>2</sub>O) και οδηγός πίεση ( $\geq 18$  cmH<sub>2</sub>O), και η μέτρια προς σοβαρή διαταραχή της οξυγόνωσης (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mmHg) καθώς και η υπερκαπνία (PaCO<sub>2</sub>  $\geq 48$  mmHg) (Mekontso Dessap A et al 2016). Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει την δυσλειτουργία των πνευμονικών αγγείων (>12 mmHg διαφορά μεταξύ της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας από την πίεση ενσφήνωσης), η οποία συσχετίζεται και με πτωχή έκβαση και αυξημένη θνητότητα στο ARDS (Bull TM et al 2010).

Σε μια μελέτη με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο σε 16 ασθενείς με μέτριο προς βαρύ ARDS κυρίως αναπνευστικής αιτιολογίας (Guervilly C et al 2012), οι Guervilly και συν. εκτίμησαν την επίδραση στη ΔΚ του HFOV με μέση  $Paw$  +5, +10, and +15  $cmH_2O$  σε σχέση με τον συμβατικό προστατευτικό αερισμό. Η συχνότητα και η ΔΡ του HFOV ρυθμίστηκαν στα 4–5 Hz και  $\leq 110$   $cmH_2O$  με κριτήριο την διατήρηση της  $PaCO_2$  αμετάβλητης. Η ροή φρέσκων αερίων ετέθη στα 40 L/min ενώ δεν εφαρμόστηκε διαρροή του αεροθαλάμου. Στην αρχή της μελέτης, στον συμβατικό αερισμό, οι 9/16 ασθενείς είχαν δυσλειτουργία ΔΚ (λόγος επιφανειών  $>0.6$ ), και οι 4/16 είχαν βαρεία δυσλειτουργία/ανεπάρκεια (λόγος επιφανειών  $\geq 0.9$ ). Ο HFOV με μέση  $Paw$  +10 και +15  $cmH_2O$  αύξησε το λόγο RVEDSA/LVEDSA κατά 40%, τον τελοδιαστολικό δείκτη εκκεντρικότητας (eccentricity index-EI) κατά 30%, και μείωσε το χρόνο επιτάχυνσης της ροής στην πνευμονική κατά  $\approx 25\%$  (Granstam SO, Bjorklund E, Wikstrom G and Roos MW 2013). Συγκριτικά με τις βασικές συνθήκες του συμβατικού μηχανικού αερισμού, στον HFOV με  $Paws$  +10 και +15  $cmH_2O$ , παρατηρήθηκε δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια ΔΚ σε 3 και 6 ή 2 και 5 ασθενείς αντίστοιχα. Σε εκείνους με αύξηση του λόγου RVEDSA/LVEDSA  $>40\%$ , ο καρδιακός δείκτης μειώθηκε κατά  $\approx 21\%$  και ο δείκτης πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων αυξήθηκε κατά  $\approx 65\%$ . Η οξυγόνωση δεν επηρεάστηκε σημαντικά, αν και η τομογραφία ηλεκτρικής εμπέδησης έδειξε ότι στους συμμετέχοντες χωρίς αύξηση του λόγου RVEDSA/LVEDSA  $>40\%$ , ο HFOV συσχετίστηκε με ανακατανομή του αερισμού στα οπίσθια τμήματα του πνεύμονα παρά την αύξηση της μέσης  $Paw$ . Συνοπτικά, η λειτουργία της ΔΚ πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της εφαρμογής του HFOV και η υπερδιάταση που οφείλεται στην υψηλή μέση  $Paw$  μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία αυτής.

Σε μια μελέτη παρατήρησης με 24 ασθενείς με ανθεκτικό στην αγωγή ARDS (Ursulet L et al 2015), οι Ursulet και συν. χρησιμοποίησαν διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία και συνεχή παρακολούθηση της καρδιακής παροχής με το σύστημα PICCO για να αξιολογήσουν τη λειτουργία της ΔΚ και την αιμοδυναμική επίδραση της εφαρμογής HFOV για 3 ώρες. Οι αρχικές ρυθμίσεις ήταν  $FiO_2 = 1.0$ ,  $Paw = +10$   $cmH_2O$  σε σχέση με το συμβατικό αερισμό (μέγιστο όριο: 30  $cmH_2O$ ), συχνότητα 6 Hz, ροή φρέσκων αερίων 40 L/min, και ισχύς του ταλαντωτή στο 80%. Δεν χρησιμοποιήθηκε διαρροή στον αεροθάλαμο. Η συχνότητα και η ΔΡ τιτλοποιήθηκαν με στόχο τη διατήρηση του αρτηριακού  $pH > 7.25$  και της  $PaCO_2 < 55$  mmHg. Αιμοδυναμική επιβάρυνση ( $>30\%$  μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού δείκτη σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις στο συμβατικό αερισμό) παρατηρήθηκε σε 3/34 ασθενείς. Ο HFOV οδήγησε σε αύξηση 14% κατά μέσο όρο στο λόγο RVEDSA/LVEDSA και μείωση 11% στον καρδιακό δείκτη. Η δυσλειτουργία της ΔΚ πριν την έναρξη του HFOV (RVEDSA/LVEDSA  $>0.6$ ) προέβλεπε την μείωση της καρδιακής παροχής κατά  $>15\%$  με ευαισθησία 80% και ειδικότητα 79%. Εκ των

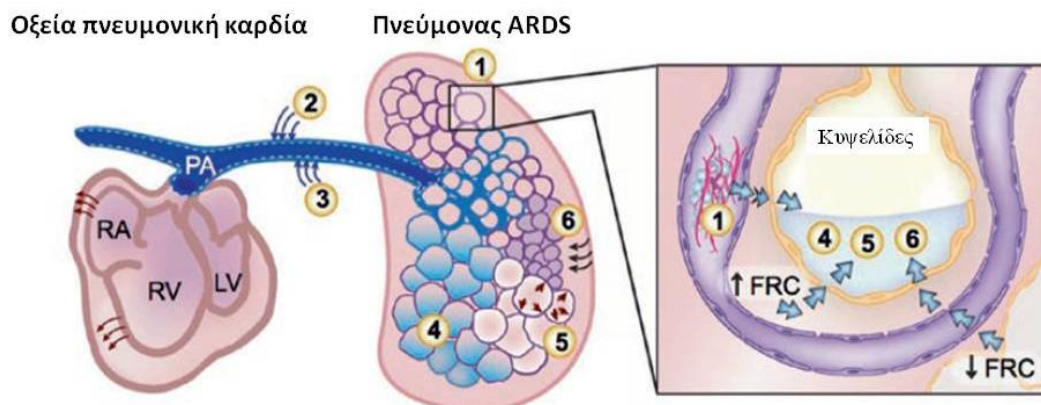


προτέρων δυσλειτουργία της ΔΚ είχαν οι 11/24 ασθενείς ενώ κατά τον HFOV σε αυτούς προστέθηκαν άλλοι 6. Η υψηλή μέση P<sub>aw</sub> δεν είχε επίδραση στον δείκτη εξωπνευμονικού υγρού ή στην διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών. Κατά τη συνεδρία, ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> βελτιώθηκε κατά >30% στους 18/24 συμμετέχοντες και κατά >100% σε 11/24. Γενικά φαίνεται ότι ο λόγος RVEDSA/LVEDSA κατά το συμβατικό αερισμό μπορεί να βοηθήσει στη πρόβλεψη της αιμοδυναμικής ανοχής του επακόλουθου HFOV.

Η ομάδα μας, με τα δεδομένα αυτά, εφάρμοσε τον HFOV με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου (TGI) και χειρισμούς επιστράτευσης (RM) σε 137 ασθενείς. Με τον τρόπο αυτό επιτεύχθηκε σημαντική βελτίωση στην ανταλλαγή των αερίων χωρίς ενδείξεις αιμοδυναμικής επιδείνωσης (ελάττωση καρδιακής παροχής ή αρτηριακής πίεσης) σε σύγκριση με τον προστατευτικό συμβατικό μηχανικό αερισμό. Στην τυχαίοποιημένη αυτή μελέτη (Mentzelopoulos SD et al 2012), το πρωτόκολλο HFOV-TGI/RM εφαρμόστηκε διαλειπόντως (μέση χρήση τις πρώτες 10 ημέρες: 11.2 ώρες) και στα ενδιάμεσα διαστήματα επανερχόταν ο προστατευτικός συμβατικός αερισμός. Ο στόχος ήταν η αναστροφή της σοβαρής διαταραχής της οξυγόνωσης (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> of <150 mmHg με PEEP ≥8 cmH<sub>2</sub>O) μέσω της επιστράτευσης του πνεύμονα και των χαμηλότερων, μη τραυματικών πιέσεων (Hager DN et al 2005) στον μετά τον HFOV συμβατικό αερισμό, σε σχέση με τις αρχικές συνθήκες (Mentzelopoulos SD et al 2012). Εφαρμόστηκε επίσης με επιτυχία υψίσυχνος αερισμός με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου και χειρισμούς επιστράτευσης σαν μέτρο διάσωσης σε ασθενείς με βαρύ ARDS και εγκεφαλικό τραύμα (Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013).

Οι πιθανοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την αιμοδυναμική σταθερότητα κατά τον υψίσυχνο αερισμό με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου περιλαμβάνουν (1) την επιστράτευση των εξαρτώμενων περιοχών του πνεύμονα χάρη στην προσθήκη της ενδοτραχειακής εμφύσησης (Mentzelopoulos SD et al 2011), η οποία μπορεί να ελαττώσει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και επομένως το μεταφορτίο της ΔΚ (Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014, Guervilly C et al 2012), και (2) την ενισχυμένη αποβολή του CO<sub>2</sub> και πάλι με τη βοήθεια της ενδοτραχειακής εμφύσησης, της διαρροής στον αεροθάλαμο και της ροής φρέσκων αερίων σε επίπεδο 30–60 L/min, τα οποία επίσης δρουν προστατευτικά για τη ΔΚ (Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014, Mekontso Dessap A et al 2009). Επιπρόσθετα, η διαλείπουσα εφαρμογή του υψίσυχνου αερισμού ενδεχομένως παρείχε προστασία απέναντι στις επιπλοκές της μακροχρόνιας χρήσης (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007). Σε καμμία από τις μελέτες της ομάδας μας δεν χρειάστηκε αύξηση των χορηγούμενων ενδοφλεβίων υγρών ή των αγγειοσυσπαστικών κατά τη διάρκεια εφαρμογής του HFOV-TGI. Ωστόσο, η υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση της ΔΚ κρίνεται επιβεβλημένη και η πίεση που ασκεί ο αναπνευστήρας καλό είναι να ρυθμίζεται με κριτήριο την πρόληψη ή

αναστροφή της δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας (Vieillard-Baron A, Price LC and Matthay MA 2013).



**Εικόνα 3.** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αύξησης των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων στο ARDS. 1: μικροθρόμβοι, 2: υποξαιμία, 3: υπερκαπνία, 4: οίδημα, 5: υπερδιάταση, 6: απώλεια λειτουργικού παρεγχύματος. (Τροποποιημένο από Guerin C, Matthay MA. Acute cor pulmonale and the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2016;42:934-936.).

#### 5.4 Επιπλοκές του HFOV

Οι δυνητικές επιπλοκές του HFOV περιλαμβάνουν το βαρότραυμα και την αιμοδυναμική επιβάρυνση (υπόταση, αυξημένη αντίσταση στην πνευμονική κυκλοφορία, μείωση της φλεβικής επιστροφής, ελάττωση της καρδιακής παροχής), την αφυδάτωση των εκκρίσεων με αποτέλεσμα δημιουργία βυσμάτων και απόφραξη του τραχειοσωλήνα, την ανάγκη βαθύτερης καταστολής και ενδεχομένως και μυοχάλασης που μπορεί να παρατείνουν την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού και να προδιαθέσουν δε νευροπάθεια/μυοπάθεια της κρίσιμης νόσου, καθώς και τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων λόγω εκπομπής σταγονιδίων, δεδομένου ότι δεν υπάρχει κατάλληλο φίλτρο εκπομπής για τους αναπνευστήρες υψίσυχνου αερισμού (Derdak S 2003, Mentzelopoulos SD et al 2012, Derdak S et al 2002, Bollen CW et al 2005, Young D et al 2013, Ferguson ND et al 2013, Guervilly C, et al 2012, Ursulet L et al 2015, Vieillard-Baron A, Price LC and Matthay MA 2013, Chan KPW, Stewart TE and Mehta S 2007, Latronico N, Peli E and Botteri M 2005, Sweeney AM, Lyle J and Ferguson ND 2005), David M et al 2004, Adhikari NK et al 2011).

Η συνολική επίπτωση σοβαρών επιπλοκών (βαρότραυμα, αιμοδυναμική επιβάρυνση) στις τυχαιοποιημένες μελέτες δεν διέφερε μεταξύ υψίσυχνου και συμβατικού αερισμού, ενώ και μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι το πηλίκο του κινδύνου μεταξύ HFOV και συμβατικού αερισμού ήταν 1.17-1.21, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.83–1.74. Όσον αφορά την υπόταση, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.16-1.33, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.27–6.48

(Maitra S et al 2015, Mentzelopoulos SD, Malachias S, Vrettou C and Zakynthinos SG 2016, Huang CT et al 2014, Gu XL et al 2014). Η διάγνωση του πνευμοθώρακα υπό τάση είναι δυσχερής κατά τη χρήση του HFOV καθώς η ακρόαση δεν βοηθά (Chan KPW, Stewart TE and Mehta S 2007). Η αρχική εκδήλωση μπορεί να αφορά υπόταση ή υποξαιμία, χωρίς να καταγράφεται μεταβολή στην μέση Paw και την ΔΡ, και χωρίς να ενεργοποιείται κάποιος συναγερμός (Derdak S 2003, Dreyfuss D, Ricard JD and Gaudry S 2015, Chan KPW, Stewart TE and Mehta S 2007). Αντίθετα η διαφυγή αέρα μπορεί να προκαλέσει ελάττωση στην μέση Paw, χωρίς ταυτόχρονη μεταβολή στην ΔΡ (Derdak S 2003). Τελικά, μπορεί να παρατηρηθεί ασυμμετρία στην έκπτυξη του θώρακα και αύξηση της ΔΡ (Chan KPW, Stewart TE and Mehta S 2007). Η απόφραξη του τραχειοσωλήνα από εκκρίσεις ή η μετακίνησή του στο δεξιό κύριο βρόγχο, καθώς και η αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών μπορεί να εκδηλωθεί με υποξαιμία και/ή υπερκαπνία, με συνοδό αύξηση της ΔΡ (Derdak S 2003, Chan KPW, Stewart TE and Mehta S 2007).

### **5.5 Συμπληρωματικές μέθοδοι στον υψίσυχο αερισμό**

Η προσθήκη συνεχούς ενδοτραχειακής εμφύσησης οξυγόνου (TGI) με ροή 6–7 L/min στον υψίσυχο αερισμό με σχετικά χαμηλή συχνότητα (3.5–5.5 Hz) σε συνδυασμό με διαρροή του αεροθαλάμου έχει συσχετιστεί με βελτίωση της ανταλλαγής αερίων σε σύγκριση με τον κλασικό υψίσυχο αερισμό και τον συμβατικό προστατευτικό αερισμό, χωρίς να παρατηρηθεί δυσμενής αιμοδυναμική επίδραση (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007, Mentzelopoulos SD et al 2011, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014). Η εμφύσηση οξυγόνου υποβοηθά την έκπλυση του αέρα από τον ανατομικό νεκρό χώρο, προκαλεί αντίσταση στη εκπνευστική ροή δημιουργώντας ένα φαινόμενο τύπου PEEP, συντελεί στην επιστράτευση των εξαρτώμενων περιοχών και ενισχύει την μοριακή διάχυση του οξυγόνου στις περιφερικές αναπνευστικές μονάδες (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007, Mentzelopoulos SD et al 2011, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014, Pelosi P and Sutherasan Y 2013). Οι περιορισμοί της αφορούν την έλλειψη ειδικού εμπορικού εξοπλισμού, την πιθανή βλάβη του βλεννογόνου της τραχείας, την αποξήρανση των εκκρίσεων, την αιμοδυναμική επιδείνωση, τον πνευμοθώρακα και τη εμβολή από αέρα (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007, Nahum A 1998). Η εφύγραση του χορηγούμενου οξυγόνου και η εφαρμογή διαρροής στον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα είναι επιβεβλημένα (Mentzelopoulos SD et al 2010).

Άλλες μέθοδοι που έχουν δοκιμασθεί είναι η πρηνής θέση και η χορήγηση εισπνεομένου μονοξειδίου του αζώτου. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε μέτριο-σοβαρό ARDS, ο υψίσυχνος αερισμός σε ύπτια θέση μετά από συμβατικό αερισμό σε πρηνή θέση οδήγησε σε παρατεταμένη διατήρηση των ευεργετικών αποτελεσμάτων της πρηνούς θέσης στο λόγο  $PaO_2/FiO_2$  και το κλάσμα φλεβικής ανάμειξης (shunt fraction), κάτι που δεν παρατηρήθηκε όταν την πρηνή θέση ακολουθούσε συμβατικός αερισμός σε ύπτια θέση (Demory D et al 2007). Δυστυχώς η πρόληψη των επιπλοκών της πρηνούς θέσης απαιτούν εξειδικευμένο προσωπικό και εκπαίδευση (Gattinoni L et al 2001, Guerin C et al 2013). Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε σοβαρό ARDS, η χορήγηση εισπνεομένου οξειδίου του αζώτου 5–20 μέρη στο εκατομμύριο κατά τη διάρκεια του HFOV είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του λόγου  $PaO_2/FiO_2$  κατά  $\geq 20\%$  (μέση αύξηση 38%) (Mehta S et al 2003). Οι περιορισμοί στη χρήση του μονοξειδίου του αζώτου σχετίζονται με το σχηματισμό ελευθέρων ενεργών ριζών αζώτου (Ricciardolo FL, Di Stefano A, Sabatini F and Folkerts G 2006).

### **5.6 Κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του υψίσυχνου αερισμού**

Μια μετα-ανάλυση οκτώ τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που συνέκριναν τον υψίσυχνο με τον συμβατικό αερισμό σε παιδιά (2) και ενήλικες (6) με οξεία πνευμονική βλάβη/ARDS έδειξαν ότι ο HFOV είναι απίθανο να προκαλέσει βλάβη ενώ ενδέχεται να βελτιώσει την επιβίωση (Sud S et al 2010). Σημειωτέον, στις 3 από τις μελέτες των ενηλίκων, η ομάδα ελέγχου δεν ελάμβανε προστατευτικό συμβατικό αερισμό με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο (Goffi A and Ferguson ND 2014, Ferguson ND et al 2013). Τα αποτελέσματα αυτά αμφισβητήθηκαν από δύο μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που έδειξαν ουδέτερη (Young D et al 2013) ή βλαπτική επίδραση του HFOV (Ferguson ND et al 2013). Πρέπει βέβαια να τονιστεί ότι η ομάδα ελέγχου της δεύτερης μελέτης αντιμετωπίστηκε με ένα πολύ αποτελεσματικό πρωτόκολλο συμβατικού αερισμού με υψηλή PEEP και χαμηλό αναπνεόμενο όγκο, βασισμένο στις μακρόχρονες έρευνες που έχουν οδηγήσει στη σύγχρονη αντιμετώπιση του. Αντίθετα, η μεθοδολογία HFOV που εφαρμόστηκε στη ομάδα παρέμβασης, η οποία ήταν προστατευτική για τον πνεύμονα αλλά δυνητικά επιβαρυντική για τη δεξιά κοιλία, (Dreyfuss D, Ricard JD and Gaudry S 2015, Marini JJ 2015, Guervilly C et al 2012, Ursulet L et al 2015) στηρίχθηκε κατ' εξοχήν σε ένα κείμενο ομοφωνίας ειδικών (Fessler HE et al 2007) βασισμένο κυρίως σε εργαστηριακά δεδομένα σχετικά με τον HFOV, μη ελεγχόμενες μελέτες και μόνο δύο (εκ των οποίων η μια διεκόπη πρόωρα) τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης του HFOV με τον συμβατικό αερισμό στο ARDS (Fessler HE et al 2007, Derdak S et al 2002, Bollen CW et al 2005, Chan KPW, Stewart TE and Mehta S 2007).

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα που έχει να επιδείξει η ομάδα μας με τη διαλείπουσα χρήση «χαμηλής» συχνότητας HFOV με τη χρήση ενδοτραχειακής εμφύσησης αερίου με διαρροή στον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα και χειρισμούς επιστράτευσης είναι ενθαρρυντικά (Mentzelopoulos SD et al 2012). Παρόλα αυτά, το δείγμα μας ήταν σχετικά μικρό (125 ασθενείς), η μελέτη ήταν ανοικτή, με συμμετοχή μόνο δύο κέντρων, η διεξαγωγή έγινε σε δύο ξεχωριστές περιόδους για λόγους πρακτικής διευκόλυνσης και η θνητότητα στην ομάδα του συμβατικού αερισμού ήταν ασυνήθιστα υψηλή (64.1%) (Mentzelopoulos SD et al 2012) αν και αυτή δικαιολογείτο με βάση τη βαρύτητα της νόσου, η οποία ήταν ίδια και στις δύο ομάδες, και ήταν συγκρίσιμη με την έκβαση του σοβαρού ARDS στη βιβλιογραφία της εποχής (Mentzelopoulos SD et al 2012, Taccone P et al 2009). Πρόσφατες μετα-αναλύσεις αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Adhikari NK et al 2011, Maitra S, Bhattacharjee S, Khanna P and Baidya DK 2015, Mentzelopoulos SD, Malachias S, Vrettou C and Zakynthinos SG 2016, Huang CT et al 2014, Gu XL et al 2014, Goligher EC et al 2017).

## 6. Αλληλεπιδράσεις Καρδιάς-Πνευμόνων

Η καρδιά και οι πνεύμονες μοιράζονται τον κοινό χώρο της θωρακικής κοιλότητας και η φυσιολογία τους υπόκειται και ρυθμίζεται εν πολλοίς από τη αλληλεπίδραση μεταξύ των διαφόρων πιέσεων που επικρατούν στα υποδιαμερίσματα του θώρακα (πίεση αεραγωγών, ενδοθωρακική πίεση, ενδοκαρδιακές πιέσεις κλπ.).

Οι αλληλεπιδράσεις καρδιάς-πνευμόνων ορίζεται ως το αποτέλεσμα της πίεσης και του όγκου των αεραγωγών στη φλεβική επιστροφή, την κοιλιακή λειτουργία και την αρτηριακή παροχή (Pinsky MR 2007) (Πίνακας 1). Οι αλληλεπιδράσεις αυτές διαφέρουν ανάμεσα στους υγιείς και στους πάσχοντες, και ανάμεσα στην αυτόματη αναπνοή και τον αερισμό με θετική πίεση.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες αυτόματης αναπνοής, η αλληλεπίδραση είναι ήπια. Αντίθετα επί καρδιακών ή αναπνευστικών παθήσεων ή όταν οι εφεδρείες του οργανισμού έχουν εξαντληθεί, όπως συμβαίνει στους βαρέως πάσχοντες, και υπό συνθήκες μηχανικού αερισμού με θετική πίεση (επεμβατικού ή μη), η αλληλεπίδραση αποκτά μεγαλύτερο αντίκτυπο και η καρδιαγγειακή λειτουργία επηρεάζεται σημαντικά από τις αναπνευστικές μεταβολές. Καθώς στο ARDS η παθοφυσιολογική διαδικασία εμπλέκει τόσο τις κυψελίδες όσο και τα πνευμονικά τριχοειδή (Zapol WM et al 1977), η κατάσταση αυτή αποτελεί πρότυπο πεδίο ανάπτυξης των εν λόγω αλληλεπιδράσεων.

Επίδραση της πίεσης των αεραγωγών και του όγκου στην καρδιακή λειτουργία	
Δεξιά Κοιλία	Αριστερή Κοιλία
Μείωση προφορτίου	Μείωση προφορτίου
Αύξηση μεταφορτίου	Μείωση διατασιμότητας
Μείωση συσπαστικότητας	Ποικίλη επίδραση στη συσπαστικότητα και τον αυτόνομο νευρολογικό έλεγχο αυτής
Συμπίεση της καρδιάς στη θωρακική κοιλότητα	Μείωση μεταφορτίου
	Συμπίεση της καρδιάς στη θωρακική κοιλότητα

**Πίνακας 1.** Επίδραση της πίεσης των αεραγωγών και του όγκου.

### 6.1 Η σημασία των χαρακτηριστικών του καρδιο-πνευμονικού συστήματος

Η καρδιά αποτελείται από δύο αντλίες (αριστερή και δεξιά κοιλία) τοποθετημένες λειτουργικά εν σειρά, όπου το αίμα που παρέχει η μία καταλήγει στην άλλη, και οι οποίες μοιράζονται ένα κοινό τοίχωμα, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και περιορίζονται σε κοινό συνολικό χώρο, το περικάρδιο, οπότε ανατομικά είναι παράλληλες. Το κύκλωμα που συνδέει τις δύο κοιλίες είναι η πνευμονική κυκλοφορία, και συνιστά το διαμεσολαβητή των καρδιο-πνευμονικών αλληλεπιδράσεων. Κάθε οξεία και ουσιώδης μεταβολή στην ανατομία ή τη λειτουργία της μιας αντλίας ή της πνευμονικής κυκλοφορίας προκαλεί σημαντική καρδιοπνευμονική αλληλεπίδραση. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως κοιλιακή αλληλεξάρτηση (ventricular interdependence). Στο ARDS, κύριο ρόλο παίζει η σχέση μεταξύ της δεξιάς κοιλίας (RV) και της πνευμονικής κυκλοφορίας, στο μέτρο που η διάδραση μεταξύ της αντλίας και της ελαστικότητας του αγγειακού δικτύου είναι καθοριστική για την κοιλιοαρτηριακή σύζευξη της δεξιάς κοιλίας. Η καρδιοπνευμονική αλληλεπίδραση είναι διαφορετική σε αυτόματη αναπνοή και σε μηχανικό αερισμό και είναι σκόπιμο να αναπτυχθούν ξεχωριστά.

### 6.2 Η αλληλεπίδραση στην αυτόματη αναπνοή

Η καρδιοπνευμονική αλληλεπίδραση είναι εμφανής σε κάθε αναπνευστικό κύκλο. Υπό κανονικές συνθήκες οι μεταβολές στην πίεση και τον όγκο του πνεύμονα δεν έχουν αξιοσημείωτο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα. Αν όμως συνυπάρχει αναπνευστική ή καρδιακή νόσος, οξεία ή χρόνια, αλλάζει η αναπνευστική φυσιολογία και μπορεί να υπάρχουν κυκλοφορικές επιπτώσεις. Σε οξείες καταστάσεις δύσπνοιας όπως σε κρίση άσθματος ή παρόξυνση χρόνια αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, η αυξημένη διακύμανση της

υπεζωκοτικής πίεσης οδηγεί σε ολοένα και μεγαλύτερη αρνητική ενδοθωρακική πίεση στην εισπνοή (Pinsky MR 2012), η οποία αυξάνει τη φλεβική επιστροφή. Έτσι αυξάνεται ο όγκος της δεξιάς κοιλίας και μετατοπίζει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς τα αριστερά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της διαστολικής διατασιμότητας της αριστερής κοιλίας και του τελοδιαστολικού όγκου κατά τη εισπνοή. Ο όγκος παλμού και η πίεση σφυγμού μειώνονται αντίστοιχα και μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος σφυγμός.

Η μεγάλη αρνητική ενδοθωρακική πίεση δεν ευθύνεται μόνο για τον παράδοξο σφυγμό αλλά προκαλεί οξείες μεταβολές στην καρδιακή διατοιχωματική πίεση, με αποτέλεσμα αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου, μείωση της καρδιακής παροχής και της άρδευσης των αναπνευστικών μυών. Αυτό οδηγεί σε αιμοδυναμική απορρύθμιση και περαιτέρω επιδείνωση της κατάστασης του αναπνευστικού. Η υποξαιμία εξαιτίας οποιασδήποτε αναπνευστικής αιτίας προκαλεί πνευμονική αγγειοσύσπαση και αυξημένο μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας, με συνέπεια διαταραχή της κοιλιοαρτηριακής σύζευξης της δεξιάς κοιλίας με τη πνευμονική κυκλοφορία. Αντίστοιχη διαταραχή προκαλείται από οξείες διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας, όπως η πνευμονική εμβολή ή το πνευμονικό οίδημα (Price LC et al 2010). Τελικά προκύπτει ελαττωμένη συστηματική παροχή, και, όπως και προηγουμένως, αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης του μυοκαρδίου λόγω της έντονης αρνητικοποίησης της υπεζωκοτικής πίεσης.

### **6.3 Η αλληλεπίδραση στον αερισμό με θετική πίεση**

Στον αερισμό με θετική πίεση, η αλληλεπίδραση καρδιάς-πνευμόνων γίνεται πιο εμφανής στο αιμοδυναμικό προφίλ του ασθενούς (Pinsky MR 2007, Repesse X, Charron C and Vieillard-Baron A 2015). Η επίδραση της πίεσης και του όγκου μελετώνται ξεχωριστά. Η θετική εισπνευστική πίεση μεταδίδεται στον δεξιό κόλπο, τις κοίλες φλέβες και το κοιλιακό διαμέρισμα κάτω από το διάφραγμα, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται άμεση συμπίεση των φλεβών και του τοιχώματος του δεξιού κόλπου από τον πνεύμονα. Αυτό προκαλεί ελάττωση της φλεβικής επιστροφής στη δεξιά καρδιά (Smeding L, Lust E, Plotz FB and ABJ G 2010) λόγω ελάττωσης της διαφοράς μεταξύ της κεντρικής φλεβικής πίεσης και της μέσης πίεσης πλήρωσης της φλεβικής κυκλοφορίας, που συνιστά την οδηγό πίεση της φλεβικής επιστροφής. Η μείωση του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας οδηγεί σε ελάττωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής.

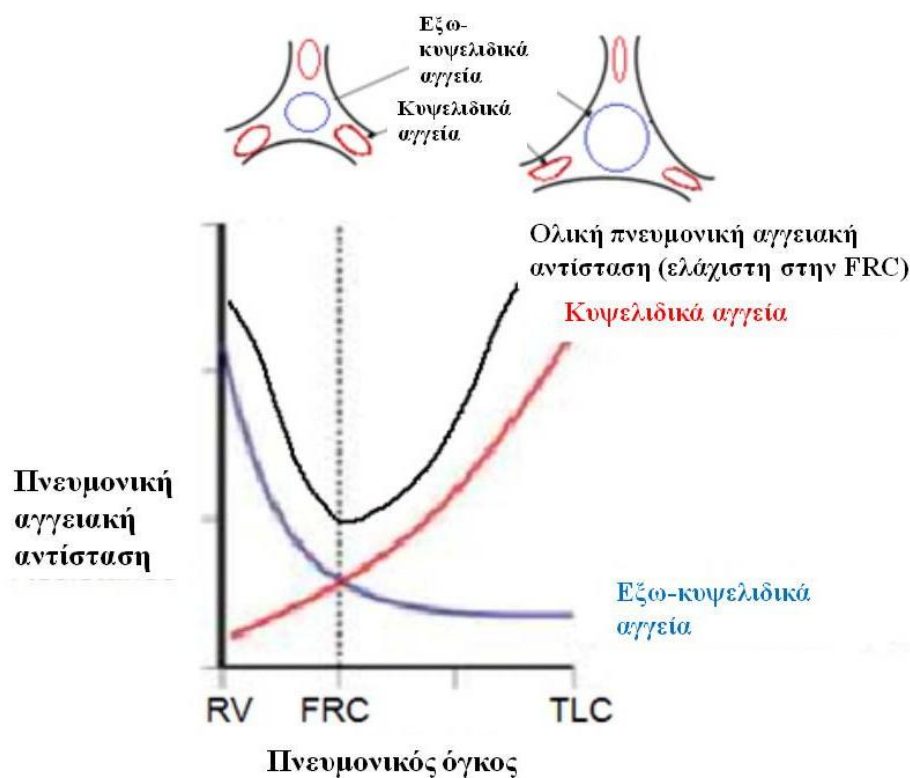
Ένα ιδιαίτερο ζήτημα που σχετίζεται με την επίδραση της ενδοθωρακικής πίεσης στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ARDS αφορά την ελαττωμένη διατασιμότητα του πνεύμονα (Romand JA, Shi W and Pinsky MR 1995, Scharf SM and Ingram RH Jr 1977). Η μείωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη μετάδοση της εισπνευστικής θετικής πίεσης, και κατ' επέκταση την άμβλυνση των αιμοδυναμικών επιδράσεων. Παρόλα αυτά, αν ο

ασθενής με ARDS παραμένει σε σταθερό αναπνεόμενο όγκο, η πίεση των αεραγωγών του θα είναι αυξημένη σε σχέση με τη βασική κατάσταση του υγιούς. Έτσι, τόσο η ενδοθωρακική όσο και η πίεση της δεξιάς κοιλίας θα αυξηθούν με συνέπεια τη μείωση της φλεβικής επιστροφής. Με άλλα λόγια, παρά την ελαττωμένη διατασιμότητα στον πνεύμονα με ARDS, οι αιμοδυναμικές επιπτώσεις της καρδιοπνευμονικής αλληλεπίδρασης δεν εξαλείφονται.

Ο εισπνεόμενος όγκος επί μηχανικού αερισμού επιδρά στα κυψελιδικά και εξωκυψελιδικά τριχοειδή. Τα πρώτα υφίστανται άμεση συμπίεση, που οδηγεί σε ελάττωση του λειτουργικού διαθέσιμου αγγειακού πνευμονικού δικτύου. Τα δεύτερα διατείνονται και η διατομή τους μειώνεται. Συνολικά, παρατηρείται αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας (Εικ. 4), που σε συνδυασμό με την επίδραση στο προφορτίο, επιδεινώνει έτι περαιτέρω τον όγκο παλμού.

Οι καρδιοπνευμονικές αλληλεπιδράσεις στον μηχανικό αερισμό προκαλούν διακυμάνσεις στην κυματομορφή της συστηματικής συστολικής πίεσης και του όγκου παλμού στις συσκευές παρακολούθησης και παρέχουν μια δυναμική παράμετρο για την αξιολόγηση της απαντητικότητας στα υγρά. Αν η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με τον όγκο υπερτερεί της μείωσης της φλεβικής επιστροφής, ο τελοδιαστολικός όγκος της δεξιάς κοιλίας μπορεί να αυξηθεί με τη αύξηση της πίεσης των αεραγωγών και να προκληθεί οξεία πνευμονική καρδιά (Repesse X, Charron C and Vieillard-Baron A 2015). Αυτό απαντά στο 25% των ασθενών με ARDS και μηχανικό αερισμό (Repesse X, Charron C and Vieillard-Baron A 2015). Στην περίπτωση αυτή, εκτός της διάτασης της δεξιάς κοιλίας και της μείωσης της καρδιακής παροχής, επισυμβαίνει ελάττωση της υπενδοκαρδιακής ροής, με συνέπεια ισχαιμία, περαιτέρω έκπτωση της συσταλτικότητας, υπόταση, χαμηλή παροχή και δυσχέρεια της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Το μεσοκοιλιακό διάφραγμα επιπεδώνεται ή μετατοπίζεται προς τα αριστερά (διάταση δεξιάς κοιλίας και υπερφόρτιση πίεσης) και η αριστερή κοιλία γίνεται οξέως «υποδιαστολική» (Forfia PR, Vaidya A and Wieggers SE 2013). Λόγω της αναδιαμόρφωσης της δεξιάς κοιλίας μπορεί να αναπτυχθεί ανεπάρκεια της τριγλώχινος που έχει προγνωστική σημασία αλλά και διαχειριστικές συνέπειες αφού, επί παραδείγματι, καθιστά αναξιόπιστη την αιμοδυναμική παρακολούθηση με τη χρήση καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας.





**Εικόνα 4.** Επίδραση του όγκου του πνεύμονα στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση. Σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους η επίδραση αφορά κυρίως τα μη κυψελιδικά τριχοειδή (διάταση), ενώ οι υψηλοί όγκοι συμπιέζουν τα κυψελιδικά τριχοειδή

#### 6.4 Η σημασία της υποκείμενης συνοσηρότητας

Η προϋπάρχουσα αναπνευστική νόσος πολλαπλασιάζει τις φυσιολογικές επιδράσεις της αναπνοής και η καρδιαγγειακή νόσος διαταράσσει την απάντηση στις επιδράσεις αυτές. Ο παράδοξος σφυγμός και το σημείο Kussmaul είναι συνήθη σημεία της μηχανικής επίδρασης της αναπνοής στο κυκλοφορικό (Vieillard-Baron A et al. 2002). Τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα συχνά επιπλέκονται με υπερδιάταση και/ή πνευμονική υπέρταση. Σε απόφραξη των αεραγωγών, η κυψελιδική πίεση αυξάνει και συμπιέζει τα κυψελιδικά αγγεία, αυξάνοντας τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, ιδιαίτερα σε ακραίες περιπτώσεις όπως στη οξεία κρίση άσθματος ή ΧΑΠ. Παράδοξος σφυγμός ανευρίσκεται ενίοτε σε ασθματικούς ασθενείς και αποτελεί τυπική εκδήλωση των καρδιοπνευμονικών αλληλεπιδράσεων υπό αυτόματη αναπνοή. Τις παροξύνσεις συνοδεύει ο υποξικός πνευμονικός αγγειόσπασμος: αν υπάρχει ήδη πνευμονική υπέρταση, μπορεί να προκύψει επικίνδυνη υπερφόρτιση της δεξιάς κοιλίας με δυσχέρεια εξώθησης του αίματος, ιδίως επί μηχανικού αερισμού. Γενικά οι χρόνιοι αναπνευστικοί ασθενείς υπόκεινται ευκολότερα σε οξεία πνευμονική καρδιά υπό μηχανικό αερισμό με θετική πίεση, ανεξάρτητα από τη αιτία απορρύθμισης.

Οι υποκείμενες καρδιοπάθειες, όπως η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) και οι μυοκαρδιοπάθειες, και η επάρκεια του κυκλοφορούντος όγκου επίσης επηρεάζουν τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις των καρδιοπνευμονικών αλληλεπιδράσεων στο μηχανικό αερισμό. Αν η ΣΝ αφορά τη δεξιά κοιλία, αυξάνεται ο κίνδυνος υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας σε περίπτωση οξείας πνευμονικής καρδιάς. Αν προϋπάρχει δυσλειτουργία της δεξιάς, οποιαδήποτε περαιτέρω αγγειακή φόρτιση λόγω της πίεσης των αεραγωγών ή της πνευμονικής αγγειοσύσπασης θα έχει μεγαλύτερο από το αναμενόμενο αιμοδυναμικό αποτέλεσμα.

Από τη άλλη πλευρά, οι ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας οφελούνται από τη μείωση της διατοιχωματικής πίεσης που προκύπτει με την εφαρμογή της PEEP, και το φαινόμενο αυτό μπορεί να υπερτερεί της ελάττωσης του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας (Pinsky MR 2007). Τέλος, χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η υποτασική δράση του αερισμού με θετική πίεση, π.χ. με τη αύξηση της PEEP, στους υπο-ογκαιμικούς ασθενείς.

### **6.5 Κλινικές επιπτώσεις της καρδιοπνευμονικής αλληλεπίδρασης στο ARDS**

Παρόλο που η εφαρμογή του προστατευτικού αερισμού στο ARDS καθιστά αναξιόπιστους τους δυναμικούς δείκτες της ανταποκρισιμότητας στα υγρά, οι οποίοι βασίζονται στις καρδιοπνευμονικές αλληλεπιδράσεις, η ίδια η παθοφυσιολογία αυτών των αλληλεπιδράσεων αποτελεί ισχυρό κίνητρο ώστε η διαχείριση του μηχανικού αερισμού και η αντιμετώπιση της αποτυχίας απογαλακτισμού να καθοδηγείται με κριτήριο τη φυσιολογία της δεξιάς κοιλίας. Επομένως, βασικός στόχος στο ARDS θα είναι η πρόληψη ή η αναστροφή της οξείας πνευμονικής καρδιάς, μέσω προσήλωσης στις αρχές του προστατευτικού αερισμού (Repesse X, Charron C and Vieillard-Baron A 2015, Pinsky MR, Desmet JM and Vincent JL 1992, Forfia PR, Vaidya A and Wieggers SE 2013, Jardin F and Vieillard-Baron A 2007, Jardin F 2005) και η αξιολόγηση της καρδιακής συνεισφοράς στην περίπτωση δυσκολίας στον απογαλακτισμό.

Η ρύθμιση των παραμέτρων του μηχανικού αερισμού προκειμένου να αποφευχθεί η επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας απαιτεί τη χρήση υπερηχοκαρδιογραφίας, που στις εν λόγω κλινικές συνθήκες θεωρείται η μέθοδος εκλογής (Repesse X, Charron C and Vieillard-Baron A 2015). Όλοι οι ασθενείς με ARDS που υποβάλλονται σε αερισμό με θετική πίεση πρέπει να αξιολογούνται υπερηχογραφικά καθημερινά, και σε κάθε περίπτωση αλλαγής της κλινικής/αιμοδυναμικής τους κατάστασης ή οποτεδήποτε υπάρχει η υπόνοια εμφάνισης δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Η μελέτη συνίσταται σε εκτίμηση της ανατομίας και λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, του λόγου RV/LV, και της ακεραιότητας της τριγλώχινος βαλβίδας, ώστε να δίνεται η δυνατότητα εξισορρόπησης μεταξύ επιστράτευσης και

υπερδιάτασης του πνεύμονα (Repesse X, Charron C and Vieillard-Baron A 2015). Ο μηχανικός αερισμός θετικών πιέσεων μπορεί με τη σωστή παραμετροποίηση να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στην αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών με ARDS. Για παράδειγμα, η χρήση PEEP για την αντιμετώπιση της υποξαιμίας μπορεί να ελαττώσει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις μέσω άρσης του υποξικού αγγειοσπασμού. Η εφαρμογή της ελάχιστης αναγκαίας PEEP που διατηρεί ικανοποιητικό λόγο  $PaO_2/FiO_2$  αναμένεται να έχει τη μικρότερη αιμοδυναμική επιβαρυντική επίδραση, οπότε είναι λογικό η PEEP να τιτλοποιείται υπό υπερηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση της απόκρισης της δεξιάς κοιλίας (Jardin F and Vieillard-Baron A 2007, Jardin F 2005).

## 7. Διοισοφάγιος υπερηχογραφική αξιολόγηση της δεξιάς κοιλίας

### 7.1 Ανατομικό-λειτουργικά δεδομένα

Συχνά η δεξιά κοιλία (ΔΚ) αντιμετωπίζεται σαν απλός παρατηρητής των καταστάσεων που επηρεάζουν την καρδιακή λειτουργία. Γίνεται όμως ολοένα και περισσότερο κατανοητό ότι η δεξιά κοιλία συμμετέχει ενεργά στη παθοφυσιολογία της καρδιακής δυσλειτουργίας, και οι μέθοδοι εκτίμησης αναβαθμίζονται, ώστε να αποτυπώνουν αξιόπιστα τις δυναμικές αλλαγές στην λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και να διακρίνουν μεταξύ των διαφόρων αιτίων δυσλειτουργίας, όπως την αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, την πνευμονική εμβολή, τις νόσους του περικαρδίου, τις μυοκαρδιοπάθειες κ.α. (Lahm T et al 2010).

Φυσιολογικά, η ΔΚ είναι μεγαλύτερη και έχει μικρότερο κλάσμα εξώθησης από την ΑΚ. Σε σειρά ελέγχων με μαγνητικό συντονισμό, ο μέσος τελοδιαστολικός όγκος της ΔΚ ήταν 138 mL, 17 mL μεγαλύτερος από εκείνον της ΑΚ. Το κλάσμα εξώθησης ήταν μικρότερο στη ΔΚ (61%) από την ΑΚ (67%), ώστε να ταυτίζονται οι όγκοι παλμού (Lorenz CH et al 1999). Η σημασία της αξιολόγησης της ανατομίας και λειτουργίας της ΔΚ αναδεικνύεται από το ότι το κλάσμα εξώθησης της ΔΚ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (de Groote P et al 1998), ενώ οι παρεμβάσεις που ελαττώνουν το μεταφορτίο, π.χ. στην πνευμονική υπέρταση, βελτιώνουν τη έκβαση των ασθενών.

Τα εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά της ΔΚ διαφέρουν σημαντικά από της ΑΚ, και είναι σχεδιασμένα να προσαρμόζονται σε μεταβολές του όγκου και να λειτουργούν υπό χαμηλές πιέσεις. Οι μυϊκές ίνες διατάσσονται κυρίως κατά τον επιμήκη άξονα, από τον

τριγωνικό δακτύλιο προς την κορυφή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες επομένως, η συστολή γίνεται κυρίως κατά τον επιμήκη άξονα και η κοιλία λειτουργεί σαν έμβολο κυλίνδρου. Η σύσπαση των κυκλοτερών ινών και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κάνει το ελεύθερο και το διαφραγματικό τοίχωμα να λειτουργούν σαν φυσικό. Με τη αύξηση του προφορτίου, η διάταξη των ινών υφίσταται μια πλαγίωση, ενισχύοντας το ακτινικό αποτέλεσμα της συστολής. Η συντονισμένη συστολή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και της ΑΚ είναι επίσης κρίσιμης σημασίας για τη σωστή λειτουργία της ΔΚ, ενώ σημαντική συνιστώσα αποτελεί και η τριγώνια βαλβίδα. Αυτή η περίπλοκη δομή και η μεταβολή της επιμήκους και ακτινικής συστολής ανάλογα με το βαθμό φόρτισης καθιστούν την εκτίμηση της λειτουργικότητας της ΔΚ περισσότερο προβληματική (Hashimoto I and Watanabe K 2016, Kind T et al 2010).

## 7.2 Αξιολόγηση της γεωμετρίας

Η συμβατική δισδιάστατη διαιοσφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία επικεντρώνεται στην μελέτη της μεσο-οισοφάγειας λήψης τεσσάρων κοιλοτήτων και της λήψης του χώρου εισόδου και εξόδου της δεξιάς κοιλίας, καθώς και των διαγαστρικών λήψεων κατά τον επιμήκη και βραχύ άξονα (Shanewise JS et al 1999, Hahn RT et al 2013). Χρήσιμες τομές αποτελούν η μεσοοισοφάγειος λήψη της αορτικής βαλβίδας κατά το βραχύ άξονα, για την οπτικοποίηση του χώρου εξόδου, και η βαθιές διαγαστρικές λήψεις των χώρων εισόδου και εξόδου της ΔΚ (Haddad F, Couture P, Tousignant C and Denault AY 2009, Kasper J et al 2012). Η ανατομία της ΔΚ είναι περίπλοκη κι περιγράφεται ως τριγωνική, μηνοειδής, ή σε σχήμα μπότας, ανάλογα με το επίπεδο απεικόνισης. Αντίστοιχος διαχωρισμός των τοιχωματικών τμημάτων, όπως τα 17 τμήματα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ), δεν υπάρχει (Cerqueira MD et al 2002). Κατά κανόνα, τα τμήματα της ΔΚ χαρακτηρίζονται ανάλογα με τη σχέση τους με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ελεύθερο τοίχωμα-διαφραγματικό τοίχωμα), και με τον προσανατολισμό τους (πρόσθιο έναντι κατωτέρου, και βασικό έναντι μέσου ή κορυφαίου). Η εκτίμηση συχνά συμπληρώνεται από επιπρόσθετες μη τυποποιημένες λήψεις (Kasper J et al 2012). Μια νέα τεχνική (Xplane imaging) επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση της ΔΚ σε πολλαπλά επίπεδα, με περιστροφική σάρωση χωρίς να μετακινείται η κεφαλή, αλλά γενικά η μελέτη της ΔΚ παραμένει σε μεγάλο βαθμό ποιοτική (Lang RM et al 2005).

Επιπλέον πληροφορίες λαμβάνονται με τη βοήθεια τρισδιάστατης τεχνολογίας, η οποία έχει συγκρίσιμη ακρίβεια με τη μαγνητική τομογραφία στην ποσοτικοποίηση του όγκου της ΔΚ και του κλάσματος εξώθησης (Grewal J et al 2010, Leibundgut G et al 2010, van der Zwaan HB et al 2010), αν και τείνει να τα υποεκτιμά ελαφρώς (5.5 mL, 13.9 mL, και -0.9% αντίστοιχα) (Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ and Shiota T 2010).

Οι *διαστάσεις* των διαφόρων τμημάτων μπορούν να μετρηθούν από τις προαναφερθείσες τομές, και οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν πίνακες με τις φυσιολογικές τιμές (Πίνακας 2) (Rudski LG et al 2010). Προσοχή χρειάζεται στην εξασφάλιση της σωστής ευθυγράμμισης των δομών ώστε η μέτρηση να είναι αξιόπιστη, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό στην κορυφαία λήψη τεσσάρων κοιλοτήτων.

Ποιοτικές διαταραχές της ΑΚ ή της ΔΚ επίσης δίνουν στοιχεία για τη δυσλειτουργία της ΔΚ. Η *ανώμαλη κίνηση του μεσοκοιλιακού* διαφράγματος με τελοσυστολική ή τελοδιαστολική επιπέδωση μπορεί να υποδεικνύει υπερφόρτιση πίεσης ή όγκου της δεξιάς κοιλίας. Αυτό οδηγεί σε μεταβολή του σχήματος της ΑΚ σε σχήμα D στον βραχύ άξονα, με αποτέλεσμα παθολογική τιμή του *δείκτη εκκεντρικότητας* (>1) στη διαστολή (υπερφόρτιση όγκου) ή στη συστολή και τη διαστολή (υπερφόρτιση πίεσης) (Ryan T et al 1985), εύρημα με προγνωστική σημασία (Raymond RJ et al 2002).

**Πίνακας 2.** Όρια Παθολογικών τιμών ανατομικών και λειτουργικών παραμέτρων της δεξιάς κοιλίας

Παράμετρος	Όριο παθολογικής τιμής
Διάμετρος βάσης	>4.2 cm
Διάσταση εγγύς τμήματος του χώρου εξόδου της ΔΚ	>27mm
RVEDA/LVEDA	φυσιολογικά<0.6 μέτρια επιβάρυνση 0.7-0.9 σοβαρή επιβάρυνση >1
Κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της ΔΚ	<35%
Συστολική μετατόπιση του τριγλωχινικού δακτυλίου	<16mm
Ταχύτητα συστολικής κίνησης του τριγλωχινικού δακτυλίου	<10 cm/sec
Κλάσμα εξώθησης ΔΚ (τρισδιάστατη απεικόνιση)	<44%
Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της ΔΚ (DTI)	<0.55
Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της ΔΚ (PW)	<0.4

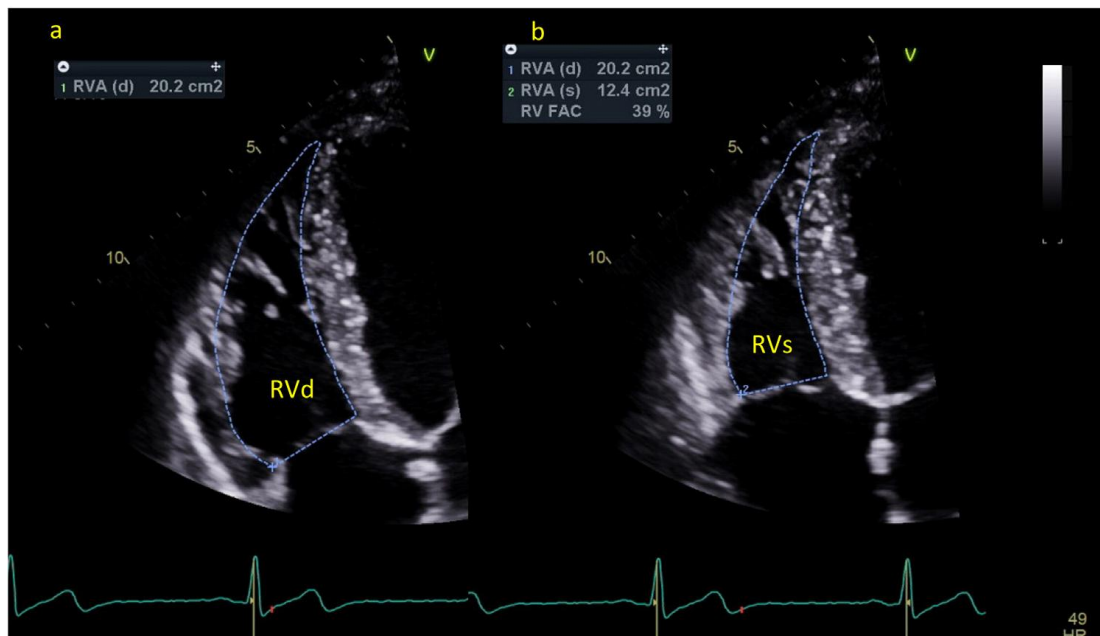
### 7.3 Συνολική λειτουργική εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας

Η *κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της ΔΚ* ορίζεται ως

$$\frac{\text{End Diastolic Area} - \text{End Systolic Area}}{\text{End Diastolic Area}} \times 100$$

και υπολογίζεται με ιχνογράφηση του περιγράμματος του ενδοκαρδίου της ΔΚ στην τελοδιαστολή και τελοσυστολή από την τομή τεσσάρων κοιλοτήτων, χωρίς να συμπεριλαμβάνονται οι δοκιδώσεις του τοιχώματος (Εικόνα 5). Η ελαττωμένη τιμή της

αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιο θάνατο, εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή (Nass N et al 1999). Ο υπολογισμός του όγκου και του κλάσματος εξώθησης της ΔΚ είναι δυσχερής από τη διδιάστατη μελέτη και δεν προσφέρει αξιοποιήσιμη πληροφορία.

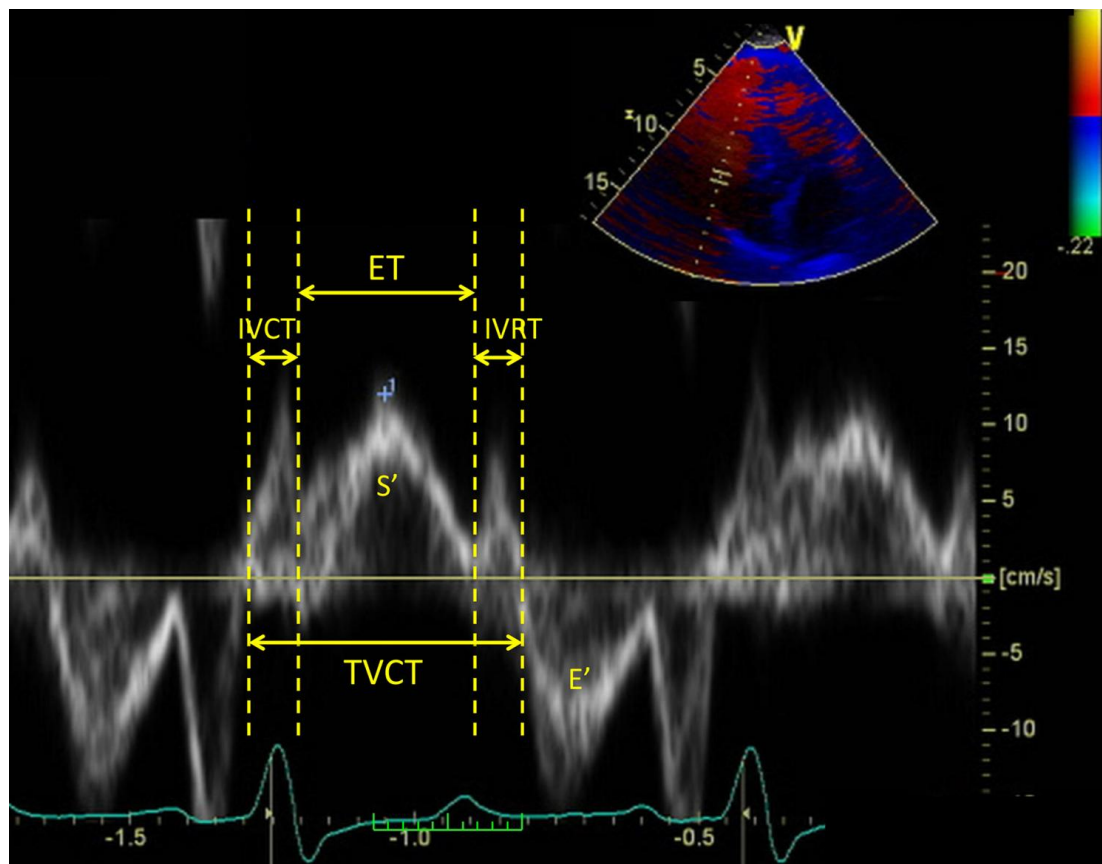


**Εικόνα 5.** Υπολογισμός κλασματικής μεταβολής της επιφάνειας της ΔΚ (διαθωρακική μελέτη). RVs, δεξιά κοιλία στη συστολή· RVd, δεξιά κοιλία στη διαστολή (Από Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. Heart Lung Circ. 2019 Sep;28(9):1339-1350).

Η μέτρηση του ρυθμού μεταβολής της πίεσης (dP/dt) κατά την έναρξη της συστολής (παραδοσιακά χρησιμοποιείται στη μελέτη της αριστερής κοιλίας, έχει όμως επεκταθεί και στη δεξιά). Υπολογίζεται από τη κλίση της ευθείας μεταξύ των σημείων 1 και 2 m/sec (4 ως 16mmHg) του σήματος ανεπάρκειας της τριγλώχινος. Η απουσία καλά προτυποποιημένων φυσιολογικών τιμών και η έντονη εξάρτηση από τις συνθήκες φόρτισης (Jurcut R et al 2010), περιορίζει τη χρησιμότητά του, αλλά μπορεί να βοηθήσει στη επαναλαμβανόμενη παρακολούθηση των ασθενών με δεξιά καρδιακή δυσλειτουργία (Rudski LG et al 2010). Τιμές <400 θεωρούνται παθολογικές.

Ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της ΔΚ (Tei Index) είναι δείκτης της συνολικής λειτουργίας της κοιλίας, τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής, και δίνεται από τη σχέση: 
$$\frac{\text{Tricuspid valve closure time} - \text{Ejection Time}}{\text{End Diastolic Area}}$$
. Συχνότερα υπολογίζεται από τις μετρήσεις των ιστικών ταχυτήτων (ιστικό Doppler) στο πλάγιο τμήμα του δακτυλίου της τριγλώχινος (Εικόνα 6). Μπορεί να μετρηθεί και με συμβατικό Doppler από τους χώρους εξόδου εισόδου της δεξιάς κοιλίας, αλλά αυτό απαιτεί δύο λήψεις σε ξεχωριστούς καρδιακούς κύκλους και

έχει μειωμένη αξιοπιστία, ειδικά αν η καρδιακή συχνότητα μεταβάλλεται. Τιμή  $< 0,55$  μετριστικό Doppler θεωρείται παθολογική (Jones N, Burns AT and Prior DL 2019).

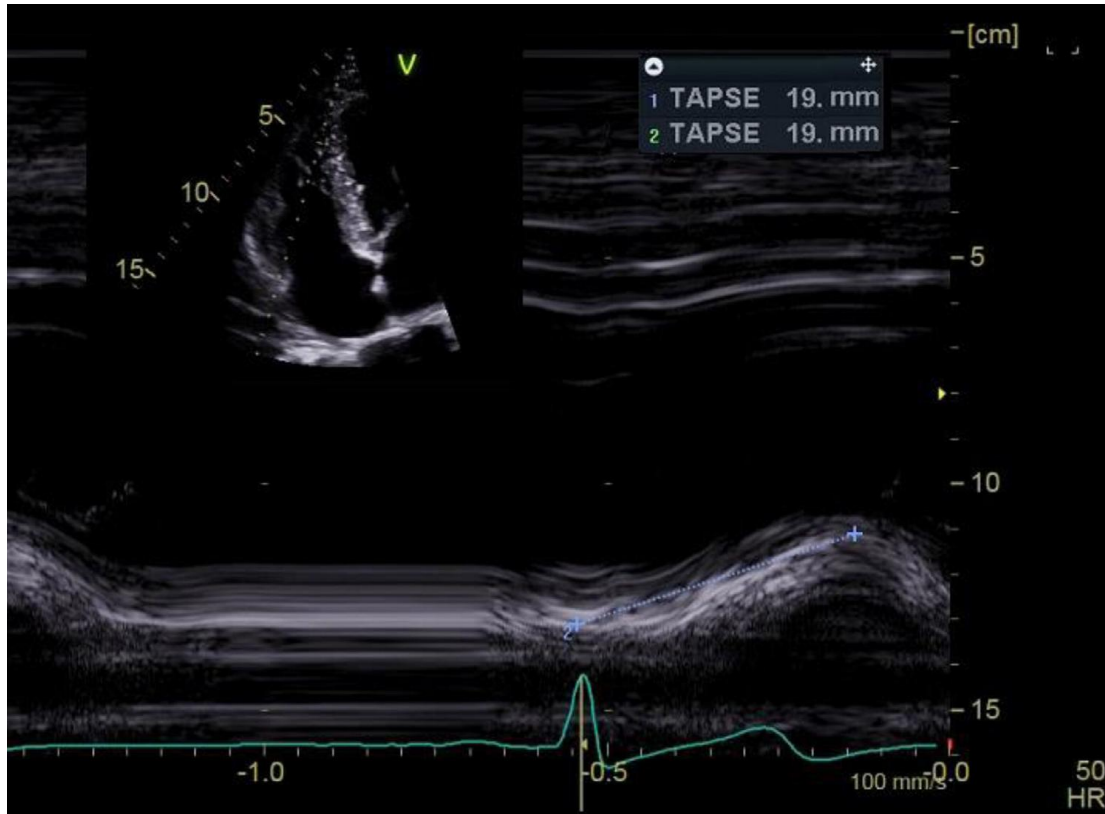


**Εικόνα 6.** Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης της ΔΚ, υπολογιζόμενος από την καταγραφή του ιστικού Doppler. IVCT, χρόνος ισογκωτικής σύσπασης· IVRT, χρόνος ισογκωτικής χάλασης· TVCT, συνολικός χρόνος σύγκλεισης της τριγλώχινος ·ET, χρόνος εξώθησης· S', ταχύτητα συστολικής κίνησης του τριγλωχινικού δακτυλίου· E', ταχύτητα πρώιμης διαστολικής κίνησης του τριγλωχινικού δακτυλίου (Από Jones N, Burns AT, Prior DL.Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. Heart Lung Circ. 2019 Sep;28(9):1339-1350).

#### 7.4 Τμηματική λειτουργική εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας

Η μετακίνηση του δακτυλίου της τριγλώχινος (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion-TAPSE) μετρά την σύσπαση της ΔΚ κατά τον επιμήκη άξονα, από την τελοδιαστολή μέχρι το μέγιστο της συστολής, με M-mode τεχνική από την κορυφαία τομή, στην πλάγια μοίρα του δακτυλίου (Εικόνα 7). Πρόκειται για εύκολη μέτρηση με οποιαδήποτε συσκευή και έχει προγνωστική αξία σε διάφορες καταστάσεις (Bosch L et al 2017, Mazurek JA et al 2017). Στηρίζεται στην παραδοχή ότι η λειτουργικότητα της ΔΚ κατά τον επιμήκη άξονα είναι αντιπροσωπευτική της συνολικής. Γενικά είναι υποδεέστερη μέτρηση σε σχέση με την FAC. Η αδυναμίες της αναδεικνύονται επί διάτασης της ΔΚ, οπότε η ακτινική συνιστώσα της συστολής γίνεται σημαντικότερη, και όταν η κορυφή της αριστερής κοιλίας

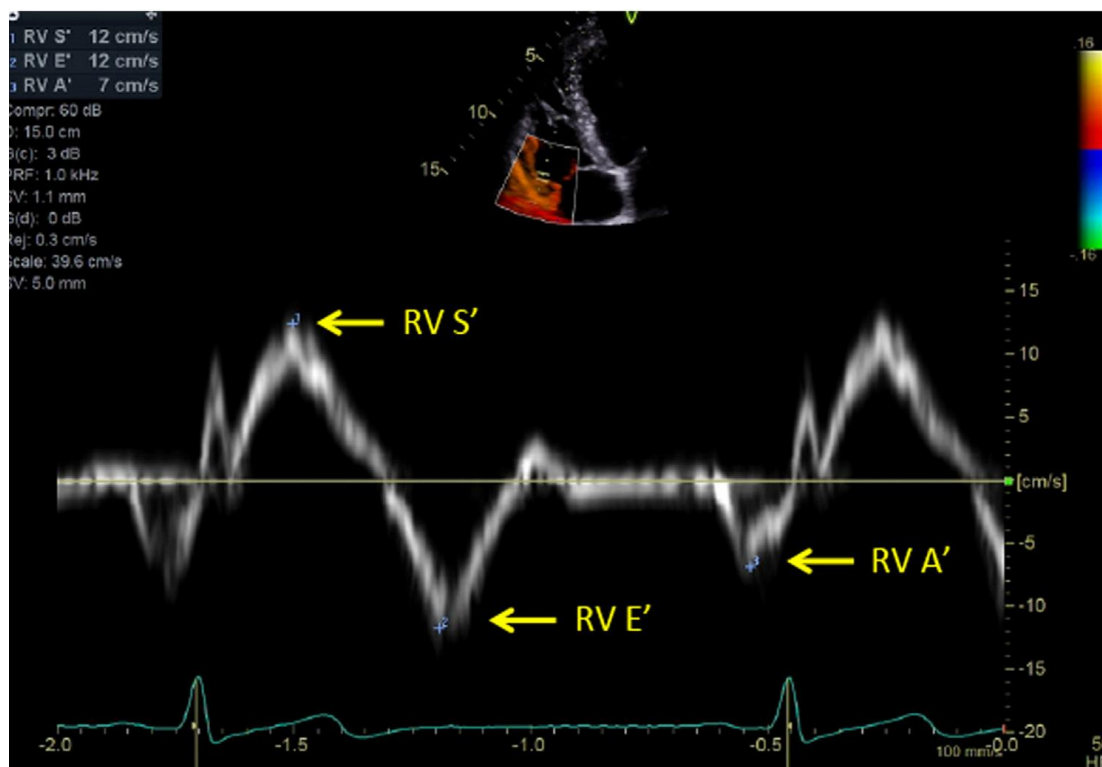
έχει ισχυρή περιστροφική σύσπαση οπότε το πλάγιο τοίχωμα της ΔΚ έλκεται προς τη κορυφή παρόλο που η εγγενής συσπαστικότητα του είναι μειωμένη. Παρ'όλα αυτά, παραμένει μια χρήσιμη μέτρηση καθώς έχει καλή επαναληψιμότητα. Τιμές <16mm θεωρούνται παθολογικές, με υψηλή ειδικότητα, σχετικά μικρή όμως ευαισθησία.



**Εικόνα 7.** Συστολική μετακίνηση του δακτυλίου της τριγλώχινος (διαθωρακική μελέτη). TAPSE, συστολική μετακίνηση του τριγλωχινικού δακτυλίου (Από Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. Heart Lung Circ. 2019 Sep;28(9):1339-1350).

Η μέτρηση της συστολικής ιστικής ταχύτητας του πλάγιου τμήματος του δακτυλίου της τριγλώχινος (ιστικό Doppler) (Εικόνα 8) υπόκειται σε παρόμοιους περιορισμούς με την TAPSE, είναι κι αυτή όμως επαναλήψιμη και σχετίζεται ικανοποιητικά με τη συνολική λειτουργικότητα της ΔΚ. Τιμές <10 cm/sec θεωρούνται παθολογικές.





**Εικόνα 8.** Μέτρηση της συστολικής ιστικής ταχύτητας του πλαγίου τμήματος του δακτυλίου της τριγλώχινος (διαθωρακική μελέτη). RV S', ταχύτητα συστολικής κίνησης του τριγωνικού δακτυλίου ·RV E', ταχύτητα πρώιμης διαστολικής κίνησης του τριγωνικού δακτυλίου ·RV A' ταχύτητα όψιμης διαστολικής κίνησης του τριγωνικού δακτυλίου (κολπική συστολή) (Από Jones N, Burns AT, Prior DL.Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. Heart Lung Circ. 2019 Sep;28(9):1339-1350).

Η μέτρηση της *επιτάχυνσης του μυοκαρδίου* κατά την ισο-ογκωτική σύσπαση μετράται από τις εικόνες του έγχρωμου ιστικού Doppler. Ορίζεται ως η μέγιστη ταχύτητα του ιστού στη φάση της ισο-ογκωτικής σύσπασης δια το χρόνο που απαιτείται μέχρι την επίτευξή της. Είναι μέτρηση που δεν εξαρτάται από το φορτίο και συσχετίζεται με τη βαρύτητα διαφόρων νοσημάτων που επηρεάζουν τη ΔΚ, αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία. Δεν συνιστάται σαν πληροφορία ρουτίνας, αλλά μπορεί να φανεί χρήσιμη στην παρακολούθηση ασθενών με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Jones N, Burns AT and Prior DL 2019).

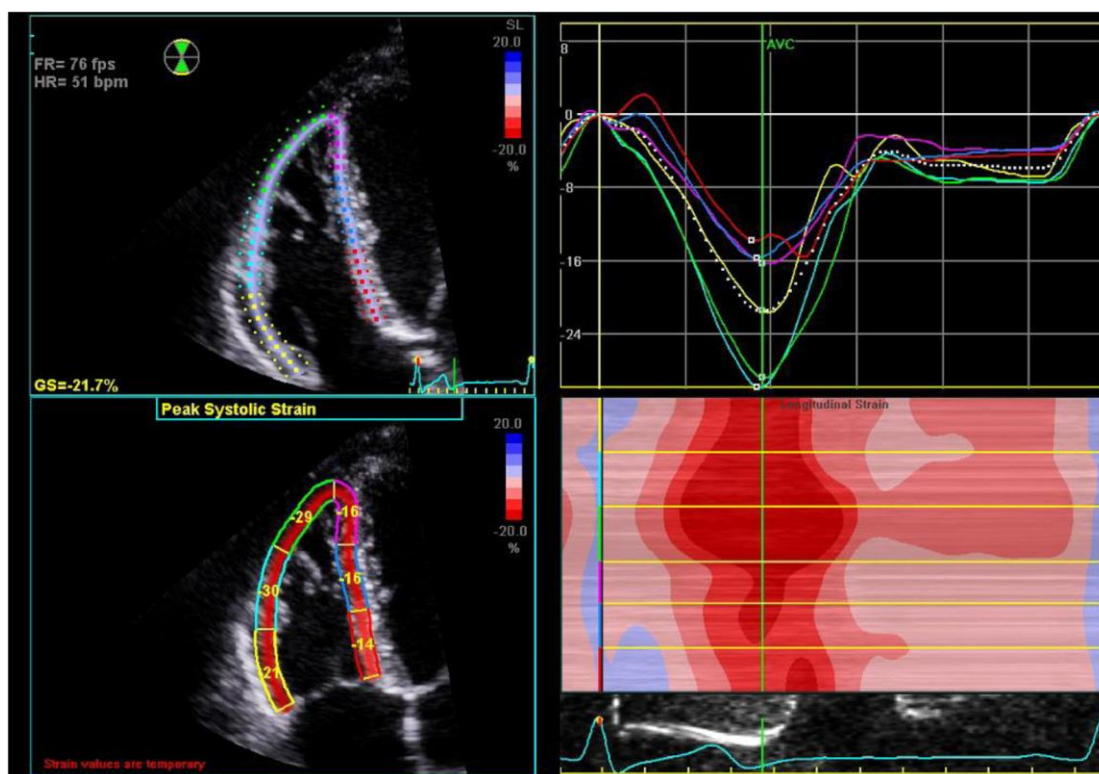
Η *παραμόρφωση (strain)* ορίζεται ως η επί τοις εκατό μεταβολή στο μήκος ενός τμήματος του μυοκαρδίου, ενώ ο *ρυθμός παραμόρφωσης (strain rate)* είναι η παράγωγος της παραμόρφωσης ως προς το χρόνο (ρυθμός μεταβολής της παραμόρφωσης). Τα μεγέθη αυτά συσχετίζονται στενά με τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου (Longobardo L 2017).

#### *Μονοδιάστατη Παραμόρφωση*

Η απεικόνιση των ιστικών ταχυτήτων μέσω Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή του ρυθμού παραμόρφωσης (από τη διαφορά των ταχυτήτων μεταξύ δύο περιοχών του μυοκαρδίου) και στη συνέχεια μπορεί να υπολογιστεί η παραμόρφωση. Η επιμήκης παραμόρφωση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας μετράται από την κορυφαία τομή τεσσάρων κοιλοτήτων. Η παραμόρφωση όπως υπολογίζεται από το ιστικό Doppler μπορεί να μετρηθεί στο βασικό και μέσο ελεύθερο τοίχωμα, και ενίοτε και στο κορυφαίο, είναι όμως μια μέτρηση που εξαρτάται σημαντικά από την ικανότητα του χειριστή και ιδιαίτερα από τη γωνία πρόπτωσης της δέσμης (Rudski LG 2010). Αν και η μέθοδος έχει αξιολογηθεί σε διάφορες καταστάσεις, οι μεγάλες καλά σχεδιασμένες μελέτες λείπουν. Το βασικό πλεονέκτημά της είναι ο υψηλός ρυθμός δειγματοληψίας, που την καθιστά μοναδική για εφαρμογή κατά τη άσκηση (La Gerche A 2012).

#### Δισδιάστατη Παραμόρφωση

Η δισδιάστατη παραμόρφωση ή παραμόρφωση με ανάλυση ακουστικών ψηφίδων (speckle-tracking strain) αποτελεί νεότερη μεθοδολογία που επιτρέπει την καταγραφή της κίνησης του ιστού σε δύο διαστάσεις. Έτσι δίνει τη δυνατότητα μέτρησης της συνολικής τοπικής παραμόρφωσης (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9.** Μελέτη παραμόρφωσης των επιμέρους τμημάτων της ΔΚ και συνολικά, με τεχνική speckle-tracking (διαθωρακική μελέτη). Peak systolic strain, μέγιστη συστολική παραμόρφωση. AVC, σύγκλιση αορτικής βαλβίδας (Από Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. Heart Lung Circ. 2019 Sep;28(9):1339-1350).

Το κύριο πλεονέκτημα είναι η ανεξαρτησία από τη γωνία πρόπτωσης της ηχητικής δέσμης, αν και η χρονική ανάλυση είναι μικρότερη. Η μέθοδος έχει προτυποποιηθεί επαρκώς στην αριστερή κοιλία αλλά έχει μελετηθεί και στη δεξιά ιδίως σε περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης. Υπάρχει ακόμα διχογνωμία σχετικά με το αν πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στις μετρήσεις και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα ή μόνο το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας στον υπολογισμό της συνολικής επιμήκους παραμόρφωσης της δεξιάς κοιλίας. Από τεχνικής άποψης η περιοχή ελέγχου δεν πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευρεία, και γι' αυτό καλό είναι να περιλαμβάνει το ελεύθερο τοίχωμα, χωρίς το περικάρδιο ή τμήμα της κοιλότητας. Οι τιμές αναφοράς μελετώνται ακόμα, αλλά γενικά μετρήσεις παραμόρφωσης του ελεύθερου τοιχώματος  $<20\%$  είναι πιθανότατα παθολογικές.

## Ειδικό μέρος

**«Σύγκριση καρδιο-πνευμονικών μεταβλητών μεταξύ υψίσυχνου αερισμού χαμηλών συχνοτήτων με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου και υψίσυχνου αερισμού υψηλών συχνοτήτων σε ασθενείς με βαρύ Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS)»**

### Υπόβαθρο

Το Σύνδρομο της Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS) είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση του πνευμονικού παρεγχύματος που προκαλεί υποξαιμία, ατελεκτασία, πνευμονική συμφόρηση και ελάττωση της διατασιμότητας του πνεύμονα (Ranieri VM et al 1999). Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού είναι σωτήρια για τη ζωή αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει τραυματισμό του πνεύμονα (ογκότραυμα, ατελέκτραυμα, βαρότραυμα, βιότραυμα) (Slutsky AS 1999). Η χρήση χαμηλού αναπνεόμενου όγκου (5-8 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους) και υψηλής τελο-εκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure -PEEP) συμβάλλει στην ελάττωση της πνευμονικής βλάβης (Amato MB et al 1998, Villar J et al 2006). Παρόλα αυτά, η θνητότητα του ARDS παραμένει υψηλή (Bellani G et al 2016).

Ο αερισμός με υψίσυχο ταλαντωτή ή υψίσυχνος αερισμός (High Frequency Oscillation -HFO) αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο αερισμού που χρησιμοποιεί αναπνεόμενο όγκο μικρότερο από 4 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους και αναπνευστική συχνότητα από 3 ως 15 Hz (Hager DN et al 2007). Παλαιότερες μελέτες έδειξαν βελτίωση στην οξυγόνωση (Fort P et al 1997, Mehta S et al 2001, Derdak S et al 2002, Bollen CW et al 2005, Ferguson ND et al 2005), ενώ πιο πρόσφατα, σε μια μελέτη από δύο κέντρα σε ασθενείς με βαρύ ARDS φάνηκε όφελος επιβίωσης με τη διαλείπουσα χρήση «χαμηλής συχνότητας» (δηλ. περί τα 4 Hz) υψίσυχνου αερισμού σε συνδυασμό με διαρροή στον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα και ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου (tracheal gas insufflations-TGI) (Mentzelopoulos SD et al 2012). Η προσθήκη TGI στο HFO βελτιώνει την οξυγόνωση και την αποβολή του CO<sub>2</sub> (Mentzelopoulos SD et al 2010), αν και η επίδρασή της στην επιβίωση παραμένει ασαφής (Mentzelopoulos SD et al 2012).

Δύο πρόσφατες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συνέκριναν τον υψίσυχο αερισμό «υψηλής συχνότητας» (5.5-7.8 Hz) χωρίς διαρροή στον αεροθάλαμο με τον συμβατικό αερισμό με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο και ενδιάμεση ή υψηλή PEEP, και διαπίστωσαν είτε ουδέτερη (Young D et al 2013) είτε ζημιογόνο επίδραση (Ferguson ND et

al 2013) με τον υψίσυχνο αερισμό στο πρώιμο ARDS. Στη βάση αυτή, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποστηρίζουν την κατά ρουτίνα χρήση του υψίσυχνου αερισμού στο ARDS (Fan E et al 2017). Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τεσσάρων πολυκεντρικών μελετών υποδεικνύει όφελος επιβίωσης με τον υψίσυχνο αερισμό στο ARDS με σοβαρή υποξαιμία (Meade MO et al 2017).

Τα αρνητικά αποτελέσματα των μεγάλων αυτών μελετών σε σχέση με τη εφαρμογή του HFO μπορούν τουλάχιστον εν μέρει να αποδοθούν στην υπερφόρτιση, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια της Δεξιάς Κοιλίας (ΔΚ) που προκύπτει από το συνδυασμό της υψηλής ενδοθωρακικής πίεσης και της υπερκαπνίας. Η συνακόλουθη αιμοδυναμική αστάθεια οδηγεί σε αυξημένες ανάγκες υποστήριξης με ινότροπα και αγγειοσυσπαστικά φάρμακα (Ferguson ND et al 2013, Guerville C et al 2012, Guerville C, Roch A and Papazian L 2013, Vieillard-Baron A, Price LC and Matthay MA 2013), κάτι που συμβαδίζει με την αυξημένη θνητότητα των ασθενών με ARDS και οξεία πνευμονική καρδιά (Mekontso Dessap A et al 2016).

Στην παρούσα μελέτη φυσιολογικών παραμέτρων, προσπαθήσαμε να ελέγξουμε την υπόθεση ότι η στρατηγική υψίσυχνου αερισμού «χαμηλής συχνότητας» με διαρροή του αεροθαλάμου (με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου  $O_2$ ) και υψηλή ροή φρέσκων αερίων θα οδηγούσε σε προστασία της λειτουργικότητας της ΔΚ σε σύγκριση με την εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού «υψηλής συχνότητας» χωρίς διαρροή του αεροθαλάμου ή ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου  $O_2$ . Πράγματι, σύμφωνα με παλαιότερα δεδομένα, η μερική αποπλήρωση του αεροθαλάμου του τραχειοσωλήνα (με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου  $O_2$ ) σε συνδυασμό με τη «χαμηλή» συχνότητα αερισμού προάγει την αποβολή του  $CO_2$  (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010). Η αποφυγή της υπερκαπνίας ενδέχεται να προλάβει την δυσλειτουργία και την ανεπάρκεια της ΔΚ, ιδίως κατά την εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού με υψηλή μέση πίεση αεραγωγών, η οποία στοχεύει στην επιστράτευση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου μέρους του πνευμονικού παρεγχύματος (Guerville C et al 2012, Guerville C, Roch A and Papazian L 2013, Vieillard-Baron A, Price LC and Matthay MA 2013, Mekontso Dessap A et al 2016, Vieillard-Baron A et al 2016).

### **Παρακολούθηση του ασθενούς**

Κατά τις ημέρες 1-10 μετά τη λήξη του πρωτοκόλλου, εκτός της βασικής παρακολούθησης που πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς της ΜΕΘ, θα καταγράφονται τα αέρια του φλεβικού αίματος από τον κεντρικό καθετήρα, η μηχανική της αναπνοής (VT, αναπνευστική συχνότητα, σχέση εισπνοής/εκπνοής, πίεση plateau, μέση πίεση αεραγωγών, συνολική PEEP) και η φαρμακευτική αγωγή.

### **Σκοπός της μελέτης**

Οι κύριοι στόχοι της παρούσας μελέτης είναι η κατάδειξη της επίδρασης των διαφόρων ρυθμίσεων του υψίσυχνου αερισμού (High Frequency Oscillation-HFO) όπως αυτές χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορες μελέτες που έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, στη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας όπως αυτή καταγράφεται με τη βοήθεια του διοισοφαγίου υπερηχοκαρδιογραφήματος, σε σχέση με τη βασική κατάσταση που αντιπροσωπεύεται από τον συμβατικό προστατευτικό αερισμό. Συγκρίνεται το πρωτόκολλο της εφαρμογής HFO στη μελέτη OSCILLATE, που κατέδειξε δυσμενή έκβαση και διεκόπη πρόωρα, με ένα «πρωτόκολλο προστατευτικό για τη δεξιά κοιλία». Το πρωτόκολλο αυτό ενσωματώνει την μερική αποπλήρωση του αεροθαλάμου και την ενδοτραχειακή χορήγηση O<sub>2</sub>, ως μέτρα που εξουδετερώνουν τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα του HFO στην φυσιολογία της δεξιάς κοιλίας και την αιμοδυναμική ισορροπία.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» (απόφαση: 271-30-10-2013).

### **Υλικό και Μέθοδος**

Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη φαίνονται στον Πίνακα 3. Συνολικά μελετήθηκαν 17 ασθενείς. Από όλους τους συμμετέχοντες ελήφθη έγγραφη συγκατάθεση μετά από εκτενή γραπτή και προφορική ενημέρωσή τους σχετικά με τη διαδικασία, τους δυνητικούς κινδύνους και τα προσδοκώμενα οφέλη από την εφαρμογή του υψίσυχνου αερισμού και την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας με διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η συνεχής παρακολούθηση/παραμετροποίηση του ασθενούς περιελάμβανε την καταγραφή της απαγωγής II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης του περιφερικού αίματος (SaO<sub>2</sub>), ενδαρτηριακή καταγραφή αρτηριακής πίεσης, και προσδιορισμό του καρδιακού δείκτη με μέθοδο συνεχούς καταγραφής της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης (PiCCO)-*plus* (PiCCO plus, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany).

Τέσσερις ώρες προ της έναρξης της μελέτης, διεκόπτετο η εντερική σίτιση και αντικαθίστατο από παρεντερική. Ο ρινογαστρικός σωλήνας ετίθετο σε παροχέτευση και εν συνεχεία αφαιρείτο. Αμέσως πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου, επιβεβαιωνόταν η βατότητα του τραχειοσωλήνα με ινοπτική ενδοσκόπηση και το άκρο του τραχειοσωλήνα τοποθετείτο στα 3-4 cm άνωθεν της τρόπιδας. Μεταξύ του τραχειοσωλήνα και του Y- τμήματος του αναπνευστικού κυκλώματος παρεμβαλλόταν μικρός σωλήνας μήκους 4.8 cm με πλάγια

διακλάδωση (Smiths Medical International, Watford, UK). Δι' αυτής εισήγετο ενδοτραχειακός καθετήρας εμφύσησης αερίου, ούτως ώστε το άκρο του να προεξέχει του τραχειοσωλήνα κατά 0,5-1 cm ενώ το κεντρικό άκρο του συνδεόταν με παροχή οξυγόνου και μείκτη με ροόμετρο. Κατά την εφαρμογή του συμβατικού αερισμού και της βασικής μεθοδολογίας υψίσυχνου αερισμού, δεν υπήρχε ροή προς τον εν λόγω καθετήρα. Κατά τη εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου, η χορήγηση αερίου στο ροόμετρο ρυθμιζόταν στο 50% του κατά λεπτό αερισμού του προηγθέντος συμβατικού αερισμού και η περιεκτικότητα σε οξυγόνο στο ίδιο επίπεδο ( $FiO_2$ ) με τον συμβατικό αερισμό.

Προ της ενάρξεως της μελέτης, εξασφαλίστηκε επαρκές επίπεδο καταστολής και αναλγησίας για την κατάργηση της δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε καταστολή-αναλγησία με μιδαζολάμη, και/ή προποφόλη και ρεμιφεντανύλη. Η μυοχαλαρωτική αγωγή (cis-ατρακούριο) συνεχιζόταν, αν χορηγείτο ήδη, ή ετίθετο και χορηγείτο καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Το ισοζύγιο υγρών των ασθενών ρυθμίστηκε με στόχο μεταβλητότητα της πίεσης σφυγμού (PPV) <12%. Η διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας όπως μετράται υπερηχογραφικά ήταν μεταξύ 15-21 mm σε όλους τους ασθενείς, και παρουσίαζε δείκτη διατασιμότητας <18% κατά το μηχανικό αερισμό. Ο αερισμός γινόταν σύμφωνα με τους κανόνες της προστασίας του πνευμονικού παρεγχύματος στο ARDS, με αναπνευστήρα Maquet Servo-I (Maquet Getinge Group, Rastatt, Germany) (Πίνακας 4). Χειρισμοί επιστράτευσης κατά τη μελέτη εφαρμόστηκαν πριν από κάθε διαφορετικό πρωτόκολλο υψίσυχνου αερισμού ως εξής:

**Χειρισμοί επιστράτευσης:** αμέσως μετά τη σύνδεση του ασθενούς με τον ταλαντωτή, γίνεται χειρισμός επιστράτευσης (αύξηση της πίεσης του κυκλώματος μέχρι 40-45 cm  $H_2O$  για 40 sec με το πιστόνι του ταλαντωτή εκτός λειτουργίας).

Επί υπότασης (συστολική ή μέση αρτηριακή πίεση < 90 ή <60 mmHg αντίστοιχα) ή αποκορεσμού ( $SaO_2 \leq 85\%$ , ή απόλυτη ελάττωση του  $SaO_2$  κατά περισσότερο από 5%) ο χειρισμός διακοπτόταν και δεν χρησιμοποιείτο ξανά κατά τη μελέτη. Υπόταση με διάρκεια > 1 min αντιμετωπιζόταν με έγχυση νοραδρεναλίνης. Οποιαδήποτε αλλαγή στη συνδεσμολογία του αναπνευστήρα γινόταν συντονισμένα και σε χρόνο <3 sec, για να αποφευχθεί η σύμπτωση των κυψελίδων. Κατά τη μελέτη, ο στόχος της μέσης αρτηριακής πίεσης ήταν 70-110 mmHg.

Κατά την αρχική φάση της μελέτης, οπότε οι ασθενείς βρίσκονταν σε συμβατικό μηχανικό αερισμό, η PEEP μπορούσε να αυξηθεί κατά 2-3 cm $H_2O$  για να βελτιστοποιηθεί η οξυγόνωση. Ακολουθούσε εισαγωγή της διοισοφάγειας κεφαλής του υπερήχου στον οισοφάγο, λήψη της τομής τεσσάρων κοιλοτήτων και υπολογισμός του λόγου της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας προς εκείνη της αριστερής στην τελοδιαστολή (RVEDA/LVEDA). Τιμή > 0.9 (ενδεικτική ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας) οδηγούσε σε μείωση της PEEP κατά

τουλάχιστον 2-3 cmH<sub>2</sub>O και επανέλεγχο. Αν δεν επιτυγχανόταν ελάττωση του λόγου RVEDA/LVEDA σε τιμή <0.9 μετά από 2 διαδοχικές μειώσεις της PEEP, η μελέτη διακοπτόταν για λόγους ασφαλείας.

**Στρατηγική συμβατικού αερισμού:** Οι κατάλληλοι για το πρωτόκολλο ασθενείς θα έχουν λάβει τουλάχιστον 60 λεπτά CMV με τους εξής συνδυασμούς FiO<sub>2</sub> / PEEP: 0.5/10-12 cmH<sub>2</sub>O, 0.6/14-16 cmH<sub>2</sub>O, 0.7/14-16 cmH<sub>2</sub>O, 0.8/14-16 cmH<sub>2</sub>O, 0.9/16-18 cmH<sub>2</sub>O, 1.0/20-24 cmH<sub>2</sub>O. Ο χορηγούμενος αναπνεόμενος όγκος θα είναι 5.5-7.5 mL/Kg ιδανικού σωματικού βάρους με μέγιστη ανεκτή πίεση πλατά τα 40 cm H<sub>2</sub>O και στόχο  $\leq 32$  cmH<sub>2</sub>O.

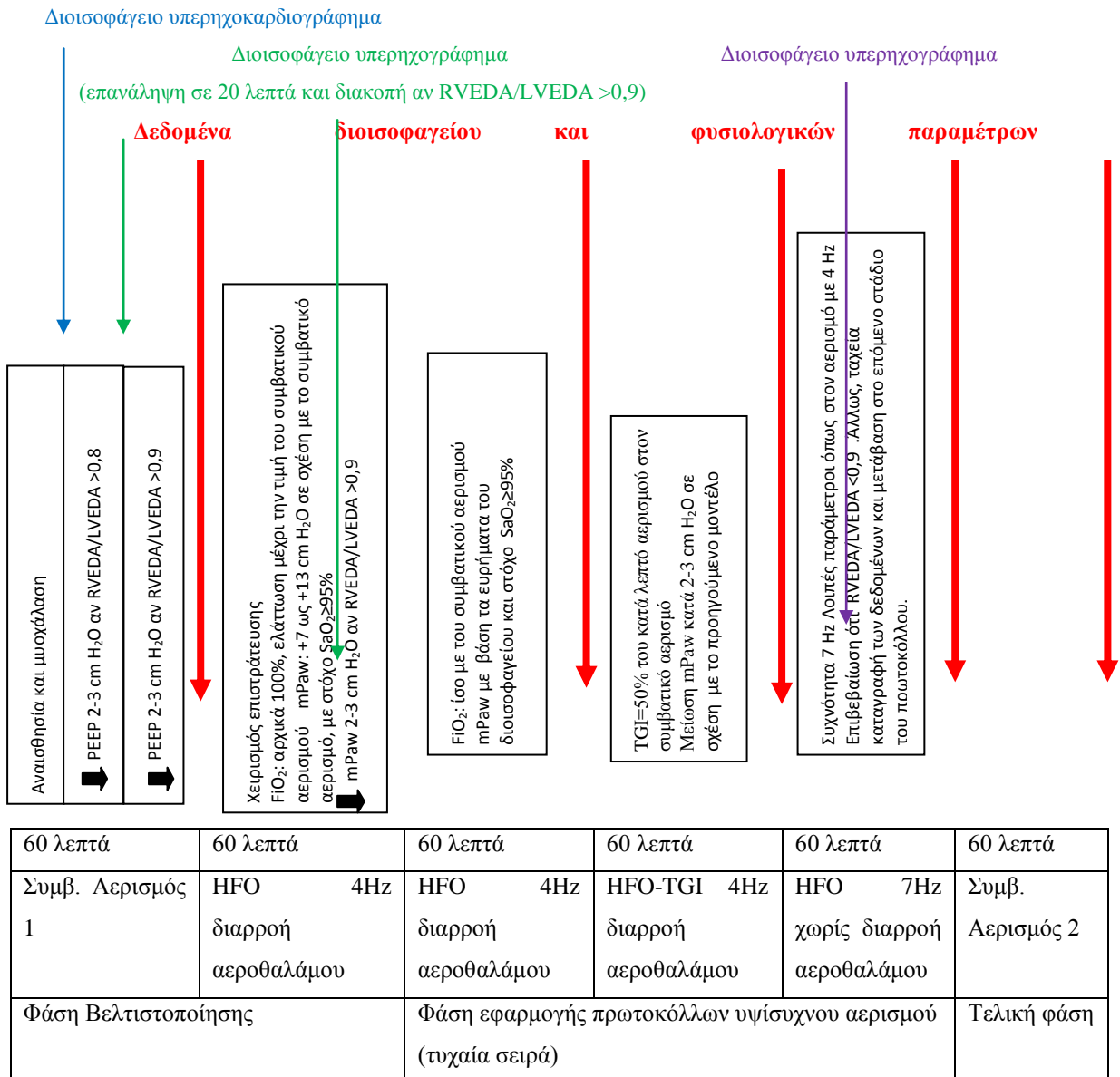
Τα πρώτα 60 min του υψίσυχνου αερισμού (HFO) (Sensormedics 3100B ventilator, Yorba Linda, CA) χρησίμευαν για τη βελτιστοποίηση των παραμέτρων του αερισμού ως εξής: Ξεκινώντας την τυπική εφαρμογή HFO με συχνότητα 4-Hz, το FiO<sub>2</sub> καθοριζόταν στο 1.0. Μετά 5 min ακολουθούσε χειρισμός επιστράτευσης διάρκειας 40 sec και συνεχιζόταν η εφαρμογή του HFO. Στα επόμενα 10 min, το FiO<sub>2</sub> μειωνόταν στα επίπεδα στα οποία βρισκόταν επί συμβατικού αερισμού υπό την προϋπόθεση ότι το SaO<sub>2</sub> δεν μειωνόταν κάτω από το 90%. Στα 30 min η μέση πίεση των αεραγωγών στο HFO (mPaw) τιτλοποιείτο σε τιμή 7-13 cmH<sub>2</sub>O μεγαλύτερη από εκείνη του συμβατικού μηχανικού αερισμού), με γνώμονα την καλύτερη δυνατή οξυγόνωση (λήψη αερίων αρτηριακού αίματος στις χρονικές στιγμές 10, 20, και 30 min, στόχος SaO<sub>2</sub>  $\geq 95\%$ ) και μέγιστη επιτρεπτή τα 40 cm H<sub>2</sub>O. Τελικά, στα 45 min από την έναρξη του HFO, υπολογιζόταν ο λόγος RVEDA/LVEDA για να επιβεβαιωθεί η ανοχή της μεθόδου από τον ασθενή (διατήρηση λόγου RVEDA/LVEDA <0.9). Σε αντίθετη περίπτωση μειωνόταν η mPaw κατά 2-3 cmH<sub>2</sub>O και αν δεν υπήρχε βελτίωση μετά από 2 διαδοχικές μειώσεις, η μελέτη διεκόπτετο και ο ασθενής επέστρεφε στον συμβατικό αερισμό.

Οι ασθενείς μελετώντο σε υποπεριόδους των 60-min κατά τις οποίες εφαρμοζόταν τυπικός υψίσυχνος αερισμός με διαρροή στον αεροθάλαμο και συχνότητα 4-Hz, υψίσυχνος αερισμός με διαρροή στον αεροθάλαμο, συχνότητα 4-Hz και ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου (tracheal gas insufflation-TGI) και τυπικός υψίσυχνος αερισμός με συχνότητα 7-Hz χωρίς μερική αποπλήρωση του αεροθαλάμου και χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου. (Η πίεση στον αεροθάλαμο θα υπερβαίνει υποχρεωτικά τα 20 cmH<sub>2</sub>O).

Η μέση πίεση των αεραγωγών κατά το HFO που οδηγούσε στην καλύτερη οξυγόνωση και σε λόγο RVEDA/LVEDA <0.9 θεωρείτο «βέλτιστη» και αυτή χρησιμοποιείτο κατά την εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού με συχνότητες 4-Hz και 7-Hz. Κατά την εφαρμογή 4-Hz HFO-TGI, η mPaw οριζόταν σε τιμή 2-3 cmH<sub>2</sub>O χαμηλότερα από την βέλτιστη για να αντιρροπήσει μια υπολογιζόμενη αντίστοιχη αύξηση λόγω της εμφύσησης αερίου. Οι διάφορες στρατηγικές HFO χρησιμοποιούντο με τυχαία σειρά σε κάθε ασθενή. Στα 30 min μετά την έναρξη του αερισμού με 7-Hz, αν ο λόγος RVEDA/LVEDA ξεπερνούσε το 0.9, λαμβάνονταν οι απαραίτητες μετρήσεις άμεσα και ο ασθενής περνούσε στην επόμενη φάση του πρωτοκόλλου.



Η διαδικασία διεξαγωγής της μελέτης συνοψίζεται στην Εικόνα 10.



Εικόνα 10. Σύνοψη του σχεδιασμού της μελέτης ως προς τις μεθόδους αερισμού

### Μετρήσεις από τη διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Πριν την εφαρμογή του αερισμού υψηλής συχνότητας και 60 λεπτά μετά την έναρξη του αερισμού υψηλής συχνότητας, 60 λεπτά μετά από τις προγραμματισμένες τροποποιήσεις των παραμέτρων (διαφορετικές συχνότητες ταλάντωσης, εφαρμογή TGI) και 60 λεπτά μετά την επιστροφή στο CMV (πέρας πρωτοκόλλου) οι ασθενείς υποβάλλοντο σε διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα. Οι μελέτες έγιναν από έμπειρο στη χρήση του υπερήχου καρδιολόγο με τη χρήση συσκευής υπερήχων Vivid 7 Expert machine (General Electric Healthcare, Aurora, OH) και χρήση πολυεπίπεδης κεφαλής 7.0 MHz.

Σε κάθε ασθενή, η διοισοφάγειος μελέτη ονοματιζόταν με κωδικό που περιελάμβανε τα αρχικά του ονόματος του ασθενούς και πενταψήφιο αριθμό που προέκυπτε τυχαία με τη βοήθεια ηλεκτρονικού προγράμματος, και αποθηκευόταν στο σκληρό δίσκο του μηχανήματος υπερήχων (Vivid 7 Expert machine). Κάθε αριθμός αντιστοιχούσε στον προ- ή μετά-HFO συμβατικό αερισμό ή σε καθεμία από της στρατηγικές HFO. Οι 17 ομάδες τυχαίων αριθμών (17 ασθενείς) είχαν καθορισθεί πριν τη μελέτη με τη χρήση του προγράμματος τυχαιοποίησης Research Randomizer version 5.0 (<https://www.randomizer.org/>). Ο δεύτερος, τρίτος και τέταρτος αριθμός κάθε ομάδας χρησίμευε επίσης στον προκαθορισμό της σειράς εφαρμογής των διαφόρων στρατηγικών HFO σύμφωνα με τον εξής κανόνα: Το 7-Hz HFO αντιστοιχούσε στον μεγαλύτερο αριθμό και το 4-Hz HFO στον μικρότερο.

Σε κάθε τύπο αερισμού λαμβανόταν επιμήκης τομή τεσσάρων κοιλοτήτων και διαγαστρική τομή κατά τον βραχύ άξονα. Από την πρώτη μετρούντο οι RVEDA, LVEDA ώστε να υπολογιστεί το πηλίκο RVEDA/LVEDA, η τελοσυστολική επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας (RVESA) και η συστολική μετατόπιση του τριγωνικού δακτυλίου (Tricuspid annular plane systolic excursion-TAPSE). Η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (fractional area change –FAC) υπολογιζόταν στη συνέχεια μέσω του τύπου  $(RVEDA - RVESA) / RVEDA$ . Οι δύο τελευταίες μετρήσεις χρησιμεύουν ως μέτρα της συσταλτικότητας της ΔΚ. Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ορίσθηκε ως η ανεύρεση  $TAPSE < 16 \text{ mm}$ ,  $FAC < 33\%$  ή  $RVEDA/LVEDA$  μεταξύ 0.6 και 0.9, ενώ τιμή  $> 0,9$  χαρακτηριζόταν ως ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας (Guervilly C et al 2012). Όπως προαναφέρθηκε, για λόγους ασφαλείας των ασθενών, ο λόγος  $RVEDA/LVEDA$  υπολογιζόταν επί τόπου κατά το συμβατικό αερισμό, κατά την αρχική φάση της εφαρμογής 4-Hz HFO οπότε προσδιοριζόταν η βέλτιστη mPaw, και κατά τη χρήση 7-Hz HFO. Οι εικόνες από τη διαγαστρική λήψη χρησιμοποιούντο για τον προσδιορισμό του διαστολικού και συστολικού δείκτη εκκεντρικότητας (eccentricity index). Ο δείκτης αυτός προκύπτει ως το πηλίκο των διαμέτρων της αριστερής κοιλίας  $D2/D1$ . Η  $D1$  είναι η διάμετρος που τέμνει κάθετα το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το διχοτομεί, και η  $D2$  είναι η κάθετη στην  $D1$  διάμετρος. Αυξήσεις στο δείκτη αυτό και ιδιαίτερα σε αμφότερες την τελοδιαστολική και τελοσυστολική φάση, αντανακλούν υπερφόρτιση πίεσης της δεξιάς κοιλίας (Ryan T et al 1985).

Μετά το τέλος της μελέτης, έτερος έμπειρος καρδιολόγος χωρίς γνώση του πρωτοκόλλου τυχαίας σειράς εφαρμογής των διαφόρων τύπων αερισμού, χρησιμοποιούσε τις αποθηκευμένες εικόνες για να επαναλάβει τις παραπάνω μετρήσεις ανεξάρτητα από τον αρχικό χειριστή.

Όλες οι μετρήσεις επαναλαμβάνονταν σε δύο διαδοχικούς καρδιακούς κύκλους και λαμβανόταν η μέση τιμή τους. Σε ασθενείς με μη φλεβοκομβικό ρυθμό υπολογιζόταν η μέση τιμή από 5 κύκλους (Ursulet L et al 2015).

Στις προαναφερθείσες χρονικές στιγμές προσδιοριζόταν η ανταλλαγή των αερίων, η συστηματική αιμοδυναμική κατάσταση (καρδιακή παροχή, μέση αρτηριακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση και καρδιακή συχνότητα) και η μηχανική του αναπνευστικού (όταν οι ασθενείς θα βρίσκονται σε CMV) όπως αναλύεται στη συνέχεια.

### **Στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος και άλλες μεταβλητές**

Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων στο συμβατικό αερισμό πριν και μετά την εφαρμογή του HFO, γινόταν δοκιμασία τελοεισπνευστικής και τελοεκπνευστικής παύσης. Η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος υπολογιζόταν ως το πηλίκο του αναπνεόμενου όγκου προς τη διαφορά μεταξύ της τελοεισπνευστικής και της τελοεκπνευστικής πίεσης plateau. Η ολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ της μέγιστης πίεσης και της πίεσης plateau διαιρεμένης δια την εισπνευστική ροή. Η μεταβολή στον τελο-εκπνευστικό όγκο του πνεύμονα (EELV) που οφείλεται στην ενδογενή PEEP υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ της τελοεκπνευστικής πίεσης plateau και της εξωγενούς PEEP πολλαπλασιασμένη με την διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος (υπό την προϋπόθεση ότι η διατασιμότητα παρέμεινε σταθερή στους δύο πνευμονικούς όγκους ( EELV και EELV + ΔEELV)

Άλλες μεταβλητές υπολογίζονταν με βάση τους παρακάτω τύπους:

1. Δείκτης οξυγόνωσης (Oxygenation index) =  $100 \times \text{mPaw} \times \text{FiO}_2 / \text{PaO}_2$
2.  $\text{CaO}_2 = \text{Hgb} \times 1.36 \times \text{SaO}_2 / 10 + 0.003 \times \text{PaO}_2$
3.  $\text{CcvO}_2 = \text{Hgb} \times 1.36 \times \text{ScvO}_2 / 10 + 0.003 \times \text{PcvO}_2$
4.  $\text{P}_A\text{O}_2 = \text{PiO}_2 - \text{P}_A\text{CO}_2 \times [\text{FiO}_2 - (1 - \text{FiO}_2) / \text{R}]$ ;  $\text{PiO}_2 = \text{FiO}_2 \times (\text{P}_B - 47)$
5.  $\text{P}_A\text{CO}_2 \sim \text{PaCO}_2$
6.  $\text{R} = (\text{κλασματική ενεργειακή απόδοση [σε σχέση με τη συνολική χορηγούμενη με τη διατροφή] για τους χορηγούμενους υδατάνθρακες} \times 1.0 + (\text{κλασματική ενεργειακή απόδοση για τις χορηγούμενες πρωτεΐνες} \times 0.8 + (\text{κλασματική ενεργειακή απόδοση για τα χορηγούμενα λιπίδια} \times 0.7.$
7.  $\text{CcO}_2 = \text{Hgb} \times 1.36 / 10 + 0.003 \times \text{P}_A\text{O}_2$
8. Κλάσμα διαφυγής (Shunt fraction) =  $(\text{CcO}_2 - \text{CaO}_2) / (\text{CcO}_2 - \text{CcvO}_2)$
9. Καρδιακός δείκτης (CI) = Καρδιακή παροχή / επιφάνεια σώματος (Cardiac output / BSA)
10. Δείκτης όγκου παλμού (Stroke volume index) =  $\text{CI} \times 1000 / \text{Heart rate}$
11. Επιφάνεια σώματος (BSA) =  $\{[\text{Weight (kg)} \times \text{Height (cm)}] / 3600\}^{1/2}$

12. Δείκτης παροχής οξυγόνου ( $O_2$  delivery index) =  $CI \times 1.36 \times Hgb \times SaO_2$
13. Δείκτης κατανάλωσης οξυγόνου ( $O_2$  consumption index) =  $CI \times 1.36 \times Hgb \times (SaO_2 - ScvO_2)$
14. Δείκτης συστηματικών αντιστάσεων (Systemic vascular resistance index) =  $(MAP - CVP) \times 80 / CI$

### Εκτίμηση της παροχής διοξειδίου του άνθρακα ( $CO_2$ ) προς τους πνεύμονες

Η περιεκτικότητα του κεντρικού φλεβικού αίματος σε  $CO_2$  υπολογίστηκε ως το άθροισμα του διαλελυμένου  $CO_2$ , του  $CO_2$  σε μορφή διττανθρακικού, και του  $CO_2$  σε μορφή καρβαμικής ομάδας (carbamate) (Geers C and Gros G 2000). Εφόσον η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης παραμένει σταθερή, το ποσό των καρβαμικών θεωρείται ότι αντιστοιχεί στο 5% του συνολικού φλεβικού  $CO_2$  (Brown H and Prescott R 2006). Η παροχή  $CO_2$  ανά  $m^2$  επιφάνειας σώματος ακολούθως υπολογίστηκε ως το γινόμενο του καρδιακού δείκτη επί την συγκέντρωση  $CO_2$  στο κεντρικό φλεβικό αίμα. Οι σχετικοί τύποι δίνονται στη συνέχεια.

1. Διαλελυμένο  $CO_2$  στο in κεντρικό φλεβικό αίμα =  $PvCO_2 \times 0.0308$
2. Συγκέντρωση  $CO_2$  στο κεντρικό φλεβικό αίμα =  $(PvCO_2 \times 0.0308 + HCO_3) \times (100/95)$
3. Παροχή  $CO_2$  προς τους πνεύμονες/  $m^2$  επιφάνειας σώματος (BSA) =  $CI \times (CO_2 \text{ στο κεντρικό φλεβικό αίμα})$

Όπου 0.0308 = συντελεστής διαλυτότητας του  $CO_2$  στους  $37^\circ C$  ( $mmol \times mmHg / L$ ), 100/95 = συντελεστής για το  $CO_2$  που βρίσκεται σε μορφή καρβαμικού, που αντιστοιχεί στο 5% του συνολικού  $CO_2$  του κεντρικού φλεβικού αίματος. Για την εκτίμηση της παροχής  $CO_2$  στους πνεύμονες, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές από το κεντρικό φλεβικό αίμα (Gattinoni L et al 2006).

### Μετρήσεις καταληκτικών σημείων

*Πρωτογενή:* πηλίκιο RVEDA/LVEDA [ $> 0.6$  ως  $0.9$  ενδεικτικό δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας,  $> 0.9$  ενδεικτική ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας]. Δείκτης εκκεντρικότητας (Eccentricity index). *Δευτερογενή:*  $PaO_2/FiO_2$ ,  $PaCO_2$ , μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακός δείκτης, στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος πριν και μετά την εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού. Επιπρόσθετα στοιχεία που κατεγράφησαν ήταν η εμφάνιση ανθεκτικής υποξαιμίας ( $PaO_2 < 60 mmHg$ , παρά τη χορήγηση  $FiO_2$  100% και PEEP τουλάχιστον  $20 cmH_2O$ ) μεταξύ της πρώτης και δέκατης ημέρας από την εισαγωγή στη μελέτη, και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Στην Εικόνα 11 φαίνονται κάποιες ενδεικτικές λήψεις από τις κύριες υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις.

**Πίνακας 3.** Κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού

<b>Κριτήρια εισαγωγής</b>	<b>Κριτήρια αποκλεισμού</b>
Ηλικία 18-75 ετών	Ενεργός ή πρόσφατη σοβαρή διαφυγή αέρα †
Σωματικό βάρος >40 kg	Σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια ‡
Διάγνωση ARDS εντός των προηγούμενων 72 ωρών	Σημαντική καρδιακή νόσος §
Ενδοτραχειακή διασωλήνωση, μηχανικός αερισμός, ανάγκη βαθειάς καταστολής με ή χωρίς μυοχάλαση	Σοβαρό άσθμα ή Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Σοβαρή διαταραχή της οξυγόνωσης: $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg, παρά τη χρήση PEEP σε επίπεδο $\geq 10$ cm H <sub>2</sub> O	Ενδοκράνια υπέρταση **
Ενυπόγραφη συγκατάθεση συγγενών	Χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια με αμφοτερόπλευρα διηθήματα
Προφορική συγκατάθεση του θεράποντος ιατρού*	Βιοψία πνεύμονα ή εκτομή τμήματος του πνευμονικού παρεγχύματος στην παρούσα νοσηλεία
	Προηγηθείσα μεταμόσχευση πνεύμονος ή μυελού των οστών
	Κύηση

ARDS, οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας,  $PaO_2$  μερική πίεση οξυγόνοστο αρτηριακό αίμα,  $FiO_2$ , περιεκτικότητα οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα, PEEP, θετική τελο-εκπνευστική πίεση αεραγωγών

\*, Αντιστοιχεί σε απουσία επιφυλάξεων του θεράποντος σχετικά με την ασφάλεια του ασθενούς σε σχέση με τις εφαρμοζόμενες βάσει του πρωτοκόλλου μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων της διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης και τη χρήση αερισμού με συχνότητα 7 Hz και σχετικά υψηλή μέση πίεση των αεραγωγών κατά τα 60 λεπτά της εφαρμογής του υψίσυχνου αερισμού.

†, Παρουσία >1 θωρακικών σωλήνων ανά ημιθώρακιο με εμμένουσα διαφυγή για διάστημα >72 ώρες.

‡, Συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών και την έγχυση νοραδρεναλίνης σε δόση  $\geq 0.5$   $\mu$ g/kg/min.

§, Κλάσμα εξώθησης <40 %, και/ή ιστορικό πνευμονικού οιδήματος, και/ή ενεργό μυοκαρδιακή ισχαιμία ή οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

||, Προηγηθείσα νοσηλεία για Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια /Άσθμα. Χρόνια λήψη κορτικοειδών για Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια /Άσθμα, και τεκμηριωμένη χρόνια κατακράτηση CO<sub>2</sub> με βασική τιμή  $PaCO_2 > 50$  mmHg (για την Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

\*\*, Ενδοκράνια πίεση >15 mmHg παρά τη βαθειά καταστολή, αναλγησία, υπεροσμωτική θεραπεία και αποφυγή υπερκαπνίας με τιλοποίηση του αερισμού σε τιμή  $PaCO_2 = 35$  mmHg.

1 mmHg = 0.133 kPa; 1 cmH<sub>2</sub>O = 0.098 kPa.

**Πίνακας 4.** Πρωτόκολλο προστατευτικού συμβατικού μηχανικού αερισμού.

<b>Τύπος αναπνοής</b>	Υποβοηθούμενος αερισμός ελεγχόμενου όγκου
<b>Αναπνεόμενος όγκος (στόχος) mL/kg προβλεπόμενου</b>	6.0 (επιτρεπτό από 5.5 ως 7.5)

σωματικού βάρους*	
Στόχος τελοεισπνευστικής πίεσης plateau (cmH <sub>2</sub> O)	≤32 cmH <sub>2</sub> O (επιτρεπτή ≤40)
Αναπνευστική συχνότητα (αναπνοές/min) /στόχος pHa	16–35 / 7.20–7.45
Συνδυασμοί FiO <sub>2</sub> / PEEP (cmH <sub>2</sub> O) ‡	0.5 / 10-12, 0.6 / 14-16, 0.7 / 14-16, 0.8 / 14-16, 0.9 / 16-18, 1.0 / 20-24
Λόγος εισπνευστικού/εκπνευστικού χρόνου ≤1/2	1/2
Στόχος κορεσμού αιμοσφαιρίνης (%)	90-95
Στόχος PaO <sub>2</sub> (mmHg)	60-80
Χειρισμός επιστράτευσης §,	Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών 40-45 cmH <sub>2</sub> O για 40 s

\*, Υπολογίζεται με βάση τον τύπο:  $50 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$  για τους άνδρες και  $45.5 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$  για τις γυναίκες.

‡, Οι συνδυασμοί αυτοί αποτελούν γενικές οδηγίες και επιπλέον τιτλοποιήσεις της PEEP μέχρι και 4 cmH<sub>2</sub>O εξατομικευμένα είναι αποδεκτές.

§, Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σοβαρή υποξαιμία μέχρι 3 φορές ημερησίως τις πρώτες 5 ημέρες μετά την εκδήλωση του ARDS.

||, Οι χειρισμοί επιστράτευσης πρέπει να έπονται περιόδου αερισμού με FiO<sub>2</sub> 100% διάρκειας τουλάχιστον 5 min· επιτρέπονται σε ασθενείς με συστολική πίεση 100-200 mmHg, καρδιακή συχνότητα 70-140 /min, και μεταβλητότητα πίεσης σφυγμού <12%

#### Πίνακας 5. Στρατηγικές υψίσυχνου αερισμού

Στρατηγική HFO	4-Hz HFO	4-Hz HFO-TGI	7-Hz HFO
mPaw (cmH <sub>2</sub> O) α	+ 10 cmH <sub>2</sub> O β	+ 7–8 cmH <sub>2</sub> O β	+ 10 cmH <sub>2</sub> O β
FiO <sub>2</sub>	Όπως στον συμβατικό αερισμό γ	Όπως στον συμβατικό αερισμό γ	Όπως στον συμβατικό αερισμό γ
Ύψος διαφοράς πίεσης στον ταλαντωτή (ΔP) (cmH <sub>2</sub> O) δ	80–90	80–90	80–90
Ροή φρέσκων αερίων (Bias flow) (L/min)	60	60	60
Λόγος I/E	1/2	1/2	1/2
Διαρροή αεροθαλάμου (cmH <sub>2</sub> O)	3-5	3-5	-
Ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου (TGI) (L/min) ε	-	50% του κατά λεπτό αερισμού στον συμβατικό αερισμό	-
Εκτιμώμενος αναπν. Όγκος (Vt) (mL) ζ	181.2 ± 6.5	190.0 ± 6.5	118.5 ± 4.1

Χειρισμός επιστράτευσης η	CPAP 45 cmH <sub>2</sub> O για 40 sec		
------------------------------	--	--	--

α Οι τιμές αντιστοιχούν στις αρχικές ρυθμίσεις του HFO και αφορούν μεταβολές σε σχέση με τη μέση πίεση των αεραγωγών του συμβατικού αερισμού

β Κατά το HFO-TGI, η πίεση των αεραγωγών ετίθετο στα 2–3 cmH<sub>2</sub>O χαμηλότερα από την αντίστοιχη του τυπικού HFO για να αντισταθμίσει την εκτιμώμενη αύξηση από την εμφύσηση του αερίου. Η μέγιστη επιτρεπτή πίεση αεραγωγών στο HFO ήταν τα 40 cmH<sub>2</sub>O

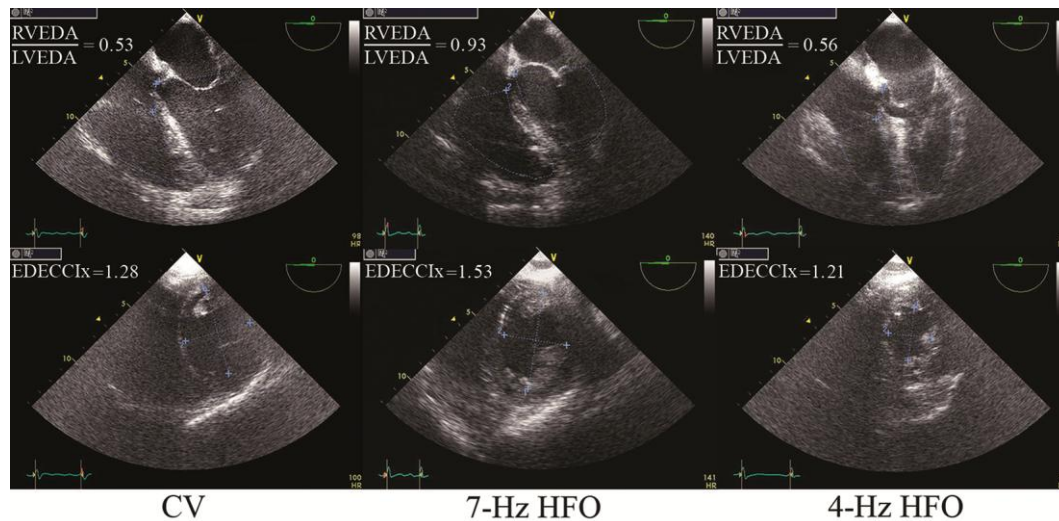
γ Υπό την προϋπόθεση ότι ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης διατηρείται άνω του 90%

δ Αφορά την ένδειξη του ταλαντωτή μετά την ρύθμιση της «ισχύος» (“Power”) σε τιμή 80–90% της μέγιστης

ε Το αναπνεόμενο μείγμα (FiO<sub>2</sub>) επί εφαρμογής ενδοτραχειακής εμφύσησης αερίου (TGI) ισούτο με το FiO<sub>2</sub> στον συμβατικό αερισμό

ζ Οι τιμές αφορούν τον μέσο ± τυπική απόκλιση. Οι εκτιμήσεις βασίζονται σε δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του αναπνεόμενου όγκου στον υψίσυχο αερισμό (Hager DN et al 2007), και στην εκτίμηση του αναπνεόμενου όγκου ~ 200 mL για συγκεκριμένο συνδυασμό συχνότητας (3.5 Hz), ΔP (90 cmH<sub>2</sub>O), ροής φρέσκων αερίων (bias flow 40 L/min), διαμέτρου τραχειοσωλήνα (8.5 mm), μέσης P<sub>aw</sub> (30 cmH<sub>2</sub>O), και ενδοτικότητας του αναπνευστικού (~ 31 cmH<sub>2</sub>O) (Mentzelopoulos SD et al 2010).

η Κάθε μεθοδολογίας HFO προηγείτο χειρισμός επιστράτευσης, εφόσον δεν πληρούντο τα κριτήρια διακοπής αυτού



**Εικόνα 11.** Παραδείγματα καταγραφής των δύο πρωτογενών καταληκτικών μετρήσεων από το διοισογάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα, ήτοι του λόγου τελοδιαστολικής επιφάνειας δεξιάς προς αριστερής κοιλίας (RVEDA/LVEDA) (άνω ήμισυ), και του τελοδιαστολικού δείκτη εκκεντρικότητας (EDECCIX) (κάτω ήμισυ).

### Στατιστική ανάλυση

Αρχικά διεξήχθη μια *a priori* ανάλυση ισχύος με τη βοήθεια του προγράμματος G\* Power, έκδοση 3.1.9.2 (Duesseldorf University, Duesseldorf, Germany). Επιλέχθηκαν τα "F tests" και ειδικότερα «Η Ανάλυση Μεταβλητότητας επαναλαμβανόμενων μετρήσεων που αφορούν συγκεκριμένο παράγοντα» ("Analysis of Variance (ANOVA), repeated measures, within factor(s)"), δηλαδή τη «στρατηγική αερισμού» ("ventilatory strategy"). Για μεγάλο μέγεθος επίδρασης  $f$  (0.40) και μερικό  $\eta^2 = 0.14$ ,  $\alpha = 0.05$ , ισχύ = 0.80, αριθμό ομάδων = 1, αριθμό (επαναλαμβανόμενων) μετρήσεων = 5, προβλεπόμενη συσχέτιση μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων = 0.5, και διόρθωση μη σφαιρικότητας  $\epsilon = 0.5$ , η ανάλυση κατέδειξε κρίσιμη τιμή του  $f = 3.37$ , συνολικό αριθμό δειγματος = 14, και πραγματική ισχύ = 0.822. Προβλέποντας ενδεχόμενες ελλείψεις παρατηρήσεις λόγω των προαναφερθέντων περιορισμών ασφαλείας του πρωτοκόλλου, επιλέξαμε να προκαθορίσουμε το μέγεθος του δείγματος στους 17 ασθενείς. Σε περίπτωση ελλιπών δεδομένων σε σχέση με τις στρατηγικές του μηχανικού αερισμού, προκαθορίσαμε επίσης ότι θα χρησιμοποιούσαμε γραμμική ανάλυση μεικτού μοντέλου αντί της ανάλυσης διακύμανσης. Σε μελέτες με «διασταυρούμενο» σχεδιασμό (crossover study designs), η χρήση μοντέλου μεικτών επιδράσεων διευκολύνει την αποτελεσματική χρήση δεδομένων από ασθενείς με ελλιπή στοιχεία, με συνέπεια την πιο ακριβή εκτίμηση του αποτελέσματος της θεραπείας (Brown H and Prescott R 2006).

Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS Statistics έκδοση 22. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Ο χειρισμός των ελλειπουσών τιμών αναφέρεται στη συνέχεια. Τα δεδομένα των φυσιολογικών μεταβλητών και της διοισοφαγείου καταγραφής που συλλέχθηκαν στα 5 διαδοχικά, προκαθορισμένα χρονικά σημεία αναλύθηκαν με τη χρήση γραμμικής ανάλυσης μεικτού μοντέλου με τη «στρατηγική αερισμού» να αποτελεί το σταθερό παράγοντα και τον «ασθενή» να αντιπροσωπεύει τον τυχαίο παράγοντα. Οι εκτιμώμενες πληθυσμιακές μέσες τιμές (estimated marginal means) των μοντέλων μεικτών επιδράσεων συγκρίθηκαν κατά ζεύγη και τα διαστήματα εμπιστοσύνης καθορίστηκαν με βάση τη διόρθωση κατά Bonferroni. Τα δεδομένα που αφορούν την πίεση Plateau, την οδηγό πίεση και τη στατική διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος τα οποία συνελέγησαν πριν και μετά την εφαρμογή των υπό μελέτη στρατηγικών υψίσυχνου αερισμού συγκρίθηκαν με κατά ζεύγη *t*-test (εξαρτημένες μεταβλητές) (two-tailed, paired *t*-test). Τα δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή μέσης τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση, εκτός αν προσδιορίζεται διαφορετικά.

Χρησιμοποιήθηκε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση (multiple, stepwise linear regression) για την ανίχνευση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των εξαρτώμενων από την στρατηγική αερισμού σχετικών (ποσοστιαίων) μεταβολών των μετρούμενων με το διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογράφημα παραμέτρων με τις σχετικές μεταβολές στις



φυσιολογικές παραμέτρους που ενδεχομένως αντανακλούν ή καθορίζουν το προφόρτιο, μεταφόρτιο ή συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας. Οι εξαρτημένες μεταβλητές ήταν οι ποσοστιαίες μεταβολές στο λόγο RVEDA/LVEDA, και ο τελοδιαστολικός και τελοσυστολικός δείκτης εκκεντρικότητας μεταξύ των 5 διαδοχικών χρονικών σημείων των μετρήσεων καθώς και η συνολική ποσοστιαία μεταβολή μεταξύ της πρώτης και τελευταίας μέτρησης κατά το συμβατικό αερισμό. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές περιελάμβαναν τις αντίστοιχες ποσοστιαίες μεταβολές στην κεντρική φλεβική πίεση, σαν προσέγγιση της πίεσης πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας (Garcia-Montilla R et al 2017), την σχετική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας, η οποία αντανακλά τη συσπαστικότητα αυτής (Hamilton-Craig CR et al 2016) και την PaCO<sub>2</sub> που επηρεάζει το μεταφόρτιο της δεξιάς κοιλίας (Vieillard-Baron A et al 2016). Η μέση πίεση αεραγωγών (mPaw), που μπορεί να επηρεάσει τόσο το μεταφόρτιο όσο και τη φλεβική επιστροφή προς τη δεξιά κοιλία (Vieillard-Baron A et al 2016, Goffi A and Ferguson ND 2014) δεν συμπεριελήφθη στην πρωτογενή ανάλυση παλινδρόμησης διότι η τιμή της καθοριζόταν βάσει του πρωτοκόλλου. Ο αριθμός των περιπτώσεων ανά ανεξάρτητη μεταβλητή ισούτο με 25. Τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ανεξάρτητων μεταβλητών ήταν 0.05 και 0.10, αντίστοιχα. Η παρουσία γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ των εξαρτημένων μεταβλητών και των «καθοριστών» (determinants) τους εκτιμήθηκε με επισκόπηση των διαγραμμάτων συσχετίσεως/στικτογραμμάτων (scatterplots). Η πολυπαραγοντική κανονικότητα ελέγχθηκε με τα ιστογράμματα παλινδρόμησης τυποποιημένων καταλοίπων (regression standardized residuals) και τις «προσαρμοσμένες κανονικές καμπύλες» (fitted normal curves). Η συγγραμμικότητα ελέγχθηκε με «δείκτη διόγκωσης της διακύμανσης» (variance inflation factor) και το αντίστροφό του (ανοχή-tolerance), και τον δείκτη συνθήκης (condition index). Η αυτοσυσχέτιση (autocorrelation), δηλ. η ομοιότητα μεταξύ των παρατηρήσεων σαν συνάρτηση της χρονικής διαφοράς τους, εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Durbin-Watson (Mentzelopoulos SD, Bossaert L et al 2016). Η πιθανή ετερο-διασπορά (heteroscedasticity), δηλ. η ανομοιογενής διασπορά της εξαρτημένης μεταβλητής στο εύρος τιμών των ανεξάρτητων μεταβλητών, ελέγχθηκε με επισκόπηση του διαγράμματος των τυποποιημένων καταλοίπων της παλινδρόμησης ως προς την εκάστοτε ανεξάρτητη μεταβλητή (Mentzelopoulos SD, Bossaert L et al 2016).

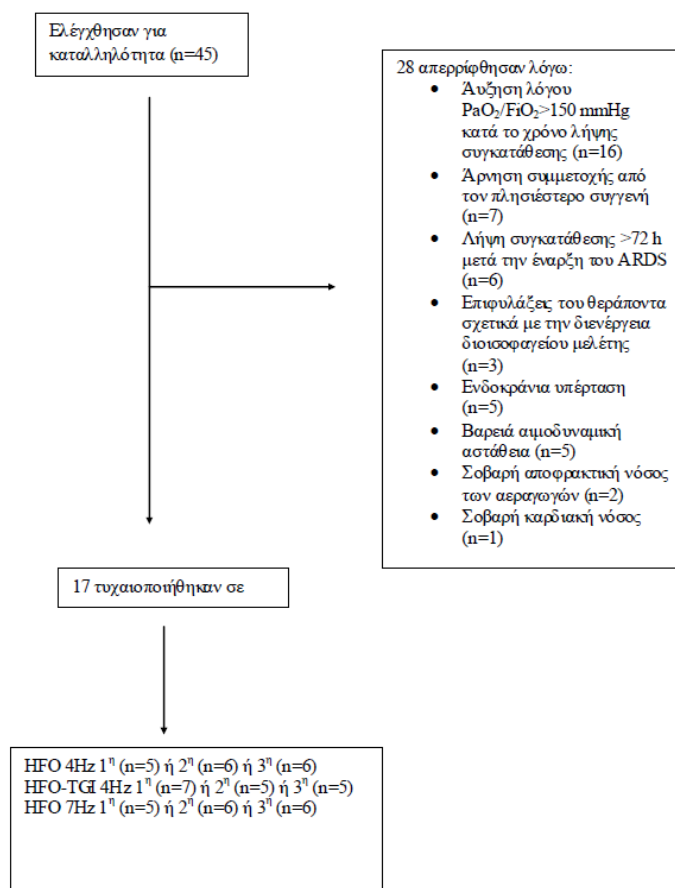
Επιπρόσθετα, εφαρμόσθηκε διπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση για τον καθορισμό των σχέσεων μεταξύ των ποσοστιαίων μεταβολών του τελοδιαστολικού δείκτη εκκεντρικότητας και της PaCO<sub>2</sub>, καθώς και το λόγου RVEDA/LVEDA και της PaCO<sub>2</sub> στις ακόλουθες περιπτώσεις: 1) στους 7 ασθενείς που παρουσίασαν νέα δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια της ΔΚ κατά τη φάση του υψίσυχνου αερισμού με συχνότητα 7-Hz και 2) στους υπόλοιπους 10 ασθενείς που δεν παρουσίασαν νέα δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια της ΔΚ κατά τη φάση του υψίσυχνου αερισμού με συχνότητα 7-Hz.

Τέλος, διπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό των συσχετίσεων της ολικής αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος στον αρχικό συμβατικό αερισμό και της μεταβολής του τελοεκπνευστικού όγκου του πνεύμονα (ΔEELV) που προέκυψε ως αποτέλεσμα της ενδογενούς PEEP (ανεξάρτητες μεταβλητές), με την ποσοστιαία μεταβολή της PaCO<sub>2</sub> ανάμεσα στον συμβατικό αερισμό και τον υψίσυχο αερισμό στα 7-Hz.

Σε όλη την ανάλυση, η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο  $P < 0.05$ .

### **Αποτελέσματα**

Το διάγραμμα ροής της μελέτης φαίνεται στην Εικόνα 12. Από τον Ιανουάριο του 2014 μέχρι τον Οκτώβριο του 2016, συνολικά 45 ασθενείς με μέτριας έως μεγάλης βαρύτητας ARDS εξετάστηκαν ως δυνητικά κατάλληλοι προς μελέτη. Οι ασθενείς νοσηλεύοντο στην 27-δύναμη MEΘ2 του νοσοκομείου Ευαγγελισμός, στην Αθήνα, Ελλάδα. Εικοσιοκτώ από αυτούς απερρίφθησαν για τους ακόλουθους λόγους: 1) άρνηση συγκατάθεσης του πλησιέστερου συγγενούς (n=7)· 2) αντίθεση του θεράποντος ιατρού στη διεξαγωγή διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφήματος λόγω υποψίας τραυματισμού (n=2) ή στένωσης (n=1) του οισοφάγου· 3) λήψη συγκατάθεσης μετά τις πρώτες 72 ώρες από την εγκατάσταση του ARDS (n=6)· 4) αύξηση του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >150 mmHg κατά την στιγμή της εξασφάλισης της συγκατάθεσης (n=16)· και 5) παρουσία ενδοκράνιας υπέρτασης (n=5), σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια (n=5), σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια (n=2), ή σοβαρή καρδιοπάθεια (n=1). Κατά συνέπεια, μελετήθηκαν συνολικά 17 μη διαδοχικοί ασθενείς. Στον Πίνακα 6 φαίνονται τα βασικά χαρακτηριστικά τους. Στον Πίνακα 12 φαίνονται τα ατομικά δεδομένα των ασθενών σχετικά με τα υποκείμενα νοσήματα, την αιτιολογία του ARDS, την ακτινολογικά συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος και τη μηχανική του πνεύμονα.



**Εικόνα 12.** Διάγραμμα ροής της μελέτης. Φαίνεται επίσης η τυχαία σειρά εφαρμογής των στρατηγικών υψίσυχνου αερισμού (HFO). PaO<sub>2</sub>, μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου, FiO<sub>2</sub>, μείγμα εισπνεόμενου οξυγόνου, ARDS, οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, TGI, ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου.

### Ελλιπή δεδομένα

Ο ασθενής υπ.αρ. 6 δεν υπεβλήθη στις προβλεπόμενες ωριαίες εφαρμογές των 4-Hz HFO και HFO-TGI, λόγω βλάβης του ταλαντωτή και επέστρεψε στο συμβατικό αερισμό μετά την ολοκλήρωση της εφαρμογής υψίσυχνου αερισμού 7-Hz για 60 λεπτά. Στον ασθενή υπ.αρ. 8 οι τελικές μετρήσεις της διοισοφαγείου μελέτης στον συμβατικό αερισμό δεν ελήφθησαν διότι ο χειριστής του υπερηχοκαρδιογράφου εκκλήθη επειγόντως να συμμετάσχει στην ανάληψη ενός νέου πολυτραυματία που υπέστη ανακοπή. Τέλος, στον ασθενή υπ.αρ. 16 οι διαγαστρικές λήψεις του διοισοφαγείου υπερηχοκαρδιογραφήματος δεν αποθηκεύθηκαν στο σκληρό δίσκο της συσκευής υπερήχων εξαιτίας σφάλματος του χειριστή, οπότε δεν ήταν εφικτός ο προσδιορισμός των τιμών του δείκτη εκκεντρικότητας.

## Κλινική πορεία κατά τη διάρκεια της μελέτης

### *Εφαρμογή του πρωτοκόλλου και ασφάλεια των ασθενών*

Στους 12/17 (70,6%) ασθενείς οι χειρισμοί επιστράτευσης ολοκληρώθηκαν κανονικά όπως και η εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού με συχνότητα 7Hz. Στους 11 από αυτούς, η τιμή της PEEP αυξήθηκε πριν την εφαρμογή του HFO κατά 2-3 cmH<sub>2</sub>O για βελτιστοποίηση της οξυγόνωσης· οι αλλαγές αυτές δεν ακυρώθηκαν στις ακόλουθες μετρήσεις ασφαλείας με το διοισοφαγίο υπερηχοκαρδιογράφημα που ελήφθησαν επί συμβατικού αερισμού πριν την έναρξη της υψίσυχνης ταλάντωσης· σε έναν ασθενή η αύξηση της εν λόγω PEEP ακυρώθηκε με σύσταση του θεράποντος ιατρού.

Σε 5/17 ασθενείς (29,4%), ο πρώτος χειρισμός επιστράτευσης που προέβλεπε το πρωτόκολλο ματαιώθηκε λόγω υπότασης και οι ακόλουθοι χειρισμοί διεκόπησαν πριν την ολοκλήρωσή τους· η μέση αρτηριακή πίεση αποκαταστάθηκε σε τιμή >70 mmHg εντός ενός λεπτού από τη διακοπή του χειρισμού σε όλες τις περιπτώσεις. Σε έναν από αυτούς τους ασθενείς, η PEEP αυξήθηκε κατά 1 cmH<sub>2</sub>O πριν την εφαρμογή του υψίσυχνου αερισμού λόγω σφάλματος του ερευνητή, μεταβολή που δεν ματαιώθηκε από τις επακόλουθες μετρήσεις ασφαλείας του διοισοφαγίου υπερηχογραφήματος. Σε άλλον ένα ασθενή η PEEP μειώθηκε πριν την εφαρμογή του HFO δύο φορές από 3 cmH<sub>2</sub>O ώστε να επιτευχθεί πηλίκο RVEDA/LVEDA<0,9. Σε 3 ακόμη ασθενείς, η PEEP πριν την έναρξη της υψίσυχνης ταλάντωσης παρέμεινε σταθερή, καθώς ο λόγος RVEDA/LVEDA ήταν 0,70-0,75 στην πρώτη μέτρηση ασφαλείας. Στους δύο από αυτούς, η εφαρμογή 7-Hz HFO διεκόπη μετά από 40 λεπτά χρήσης και αμέσως μετά τη λήψη των απαιτούμενων από το πρωτόκολλο μετρήσεων, διότι η μέτρηση ασφαλείας στα 30 λεπτά ανέδειξε λόγο RVEDA/LVEDA 0,98.

### *Καθορισμός της μέσης πίεσης αεραγωγών (mPaw)*

Κατά την υποπερίοδο βελτιστοποίησης της μέσης πίεσης των αεραγωγών (mPaw) στη φάση χρήσης 4-Hz HFO, το βέλτιστο πηλίκο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> που δεν συνοδεύονταν από λόγο RVEDA/LVEDA>0,9, παρατηρήθηκε σε mPaw κατά 9-10 cmH<sub>2</sub>O υψηλότερη από εκείνη του συμβατικού αερισμού σε 8 ασθενείς, κατά 12-13 cmH<sub>2</sub>O υψηλότερη σε 4, κατά 7 cmH<sub>2</sub>O σε 4, και κατά 14-15 cmH<sub>2</sub>O σε έναν ασθενή· η τελευταία, υψηλή mPaw καθορίστηκε ούτως λόγω ενός μικρού σχετικά σφάλματος (κατά 2 cmH<sub>2</sub>O) του χειριστή κατά την εφαρμογή του κανόνα του πρωτοκόλλου «+7-13 cmH<sub>2</sub>O», και τα δεδομένα του ασθενούς περιελήφθησαν στην ανάλυση. Η «βέλτιστη» mPaw χρησιμοποιήθηκε κατά την εφαρμογή υψίσυχνου αερισμού στα 4-Hz και 7-Hz. Κατά τη χρήση υψίσυχνου αερισμού 4 Hz με συνοδό ενδοτραχειακή εμφύσηση O<sub>2</sub> (4-Hz HFO-TGI), η mPaw ρυθμίστηκε σε χαμηλότερο κατά

2,0-3,0 cmH<sub>2</sub>O επίπεδο. Η ενδοτραχειακή ροή του O<sub>2</sub> ήταν (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση) 6,7 ± 0,9 L/min ή 110,9 ± 14,2 mL/s· η εκτιμώμενη λόγω της ροής αυτής αύξηση στον αναπνεόμενο όγκο της υψίσυχνης ταλάντωσης [υπολογιζόμενη ως ροή x εισπνευστικός χρόνος] ήταν 9,2 ± 1,2 mL. Η Εικόνα 13D παρουσιάζει τις τιμές της mPaw ανά ασθενή όπως καταγράφηκαν κατά τις φάσεις λήψης των φυσιολογικών μετρήσεων στις διάφορες στρατηγικές αερισμού.

### **Δεδομένα από το διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα**

#### *Πρωτογενή καταληκτικά σημεία*

Στους 7/17 ασθενείς (41,2%), η μετάβαση στο HFO 7-Hz συσχετίστηκε με εμφάνιση δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (n=5) ή ανεπάρκεια αυτής (n=2). Σε όλους τους ασθενείς, η επιδείνωση αυτή αναστράφηκε, δηλ. ο λόγος RVEDA/LVEDA υποχώρησε κάτω από το 0,60 ή 0,90, αντίστοιχα με τη μετάπτωση σε 4-HzHFO (n=2), 4-HzHFO-TGI (n=4), ή συμβατικό μηχανικό αερισμό (n=1). Σε συμφωνία με τα παραπάνω, και όσον αφορά το σύνολο των υπό μελέτη ασθενών, το πηλίκο RVEDA/LVEDA ήταν σημαντικά χαμηλότερο κατά τον αερισμό με 4-Hz HFO και HFO-TGI εν συγκρίσει με το 7-Hz HFO· επιπρόσθετα, ο δείκτης αυτός βελτιωνόταν στο HFO-TGI σε σχέση με το συμβατικό αερισμό (Εικόνα 13A).

Οι δείκτες εκκεντρικότητας στην τελοδιαστολή (Εικόνα 13B) και τελοσυστολή (Πίνακας 7) ήταν μικρότεροι κατά την εφαρμογή 4-Hz HFO και HFO-TGI, καθώς και στο συμβατικό αερισμό μετά τη λήξη των συνεδριών υψίσυχνης ταλάντωσης, σε σύγκριση με το HFO στα 7-Hz. Επίσης, ο τελοδιαστολικός δείκτης εκκεντρικότητας βελτιώθηκε με το HFO-TGI και ο τελοσυστολικός τόσο με το 4-HzHFO όσο και με το HFO-TGI σχετικά με τον προ HFO συμβατικό μηχανικό αερισμό (Εικόνα 13B και Πίνακας 7).

#### *Άλλα αποτελέσματα από τη διοισοφάγειο μελέτη*

Η επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας στην τελοδιαστολή (RVEDA) ήταν μικρότερη στο HFO-TGI σε σχέση με το HFO 7-Hz· η επιφάνεια της αριστερής κοιλίας στην τελοδιαστολή (LVEDA) δεν επηρεάστηκε ουσιωδώς από τη στρατηγική αερισμού. Η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (Fractional Area Change-FAC)[υπολογιζόμενη ως (RVEDA – RVESA) / RVEDA] ήταν μεγαλύτερη στο HFO-TGI παρά στο HFO 4-Hz, HFO 7-Hz και το μηχανικό αερισμό μετά τη λήξη της υψίσυχνης ταλάντωσης· η εφαρμογή HFO 7-Hz οδήγησε στη μικρότερη κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (Πίνακας 7).

### **Ανταλλαγή αερίων και συνακόλουθες αυξημένες τιμές μέσης πίεσης των αεραγωγών (high mPaw) και μερικής πίεσης CO<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα (PaCO<sub>2</sub>)**

Η οξυγόνωση (προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο) και το κλάσμα διαφυγής (shunt fraction) έδειξαν σημαντική βελτίωση κατά την εφαρμογή του HFO εν συγκρίσει με τον συμβατικό αερισμό (Πίνακας 7). Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ξεπέρασε τα 150 mmHg σε 16/16 (100.0%) και 15/16 (93.8%), και 14/17 (76.5%) ασθενείς κατά τη διάρκεια αερισμού με HFO 4-Hz και HFO-TGI, και HFO 7-Hz, αντίστοιχα. Ο δείκτης οξυγόνωσης ήταν χαμηλότερος στο HFO 4-Hz και HFO-TGI σε σχέση με το συμβατικό αερισμό πριν την έναρξη της υψίσυχνης ταλάντωσης (Πίνακας 7).

Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO<sub>2</sub>) (προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο) ήταν μέγιστη (Εικόνα 13C) και το αρτηριακό pH ελάχιστο (Πίνακας 7) κατά την εφαρμογή HFO 7-Hz. Στην υποπερίοδο αυτή, 10/17 ασθενείς (58.8%) παρουσίασαν «υψηλό» PaCO<sub>2</sub> της τάξης των 48.3-93.0 mmHg και εδέχοντο αερισμό με «υψηλή» mPaw με τιμές 30.0-38.5 cmH<sub>2</sub>O (Εικόνες 11C και 11D)· σε 5 από αυτούς παρατηρήθηκε νεοεμφανιζόμενη δυσλειτουργία (n=3) ή ανεπάρκεια (n=2) δεξιάς κοιλίας, ενώ σε άλλους τρεις ο λόγος RVEDA/LVEDA αυξήθηκε >0.10 σε σχέση με το HFO-TGI 4-Hz (Εικόνα 13A).

### **Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος**

Η στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο), η τελοεισπνευστική πίεση plateau και η οδηγός πίεση στον συμβατικό αερισμό μετά τη λήξη της χρήσης του υψίσυχνου ταλαντωτή, ήταν σημαντικά βελτιωμένες σε σύγκριση με το συμβατικό αερισμό προ HFO (Πίνακας 7).

### **Αιμοδυναμικές παράμετροι**

Η μέση αρτηριακή πίεση (προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο) ήταν σημαντικά υψηλότερη κατά την εφαρμογή HFO 4-Hz και HFO-TGI σε σχέση με τον προηγούμενο συμβατικό αερισμό. Ο Καρδιακός Δείκτης (Cardiac index) (προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο) παρέμεινε σχετικά σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, αν και ήταν υψηλότερος (κατά περίπου 10% κατά μέσο όρο) κατά το HFO-TGI στα 4-Hz εν συγκρίσει με το HFO 7-Hz. Η καρδιακή συχνότητα ήταν υψηλότερη στο HFO 7-Hz συγκριτικά με τα HFO 4-Hz και HFO-TGI. Ο Δείκτης Όγκου Παλμού (Stroke volume index) ήταν χαμηλότερος στο HFO 7-Hz σε σχέση με όλες τις άλλες στρατηγικές αερισμού. Η κεντρική φλεβική πίεση και ο δείκτης κατανάλωση οξυγόνου (oxygen consumption index) δεν παρουσίασαν αξιόλογη μεταβολή στα διάφορα μοντέλα αερισμού. Ο Δείκτης Παροχής

Οξυγόνου (Oxygen delivery index) ήταν μεγαλύτερος στο HFO-TGI σε σύγκριση με τον συμβατικό αερισμό πριν και μετά την χρήση της υψίσυχνης ταλάντωσης και το HFO 7-Hz, και κατά το HFO 4-Hz σε σχέση με τον συμβατικό αερισμό πριν και μετά την χρήση της υψίσυχνης ταλάντωσης. Ο Δείκτης Συστηματικών Αγγειακών Αντιστάσεων (Systemic vascular resistance index) δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την εκάστοτε στρατηγική αερισμού (Πίνακας 7).

### **Μεταφορά και αποβολή CO<sub>2</sub>**

Τα σχετικά δεδομένα αποτυπώνονται στον Πίνακα 8. Κατά την περίοδο της μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στη κατανάλωση ενέργειας ή στις καθοριστικές παραμέτρους του μεταβολικού ρυθμού όπως 1) τα επίπεδα φυσιολογικού stress (δεν εντοπίστηκαν νεοεμφανιζόμενες διαταραχές φυσιολογίας ή επιπλοκές διάρκειας μεγαλύτερης του ενός λεπτού της ώρας· βλ. Αποτελέσματα)· 2) η κεντρική θερμοκρασία του σώματος (οι καταγεγραμμένες τιμές ευρίσκοντο μεταξύ 37.8±1.3 και 38.0±1.4 °C, με μέγιστη διακύμανση ≤ 0.6°C;)· 3) η παρεντερική διατροφή (με αποτέλεσμα σταθερό υπολογιζόμενο αναπνευστικό πηλίκο)· και 4) η φαρμακευτική αγωγή (δηλ. δεν χρειάστηκε η χορήγηση εκ νέου ή συμπληρωματικά ενδοφλεβίων υγρών, ινοτρόπων, αντιπυρετικών, αγγειοδιασταλτικών, αντιαρρυθμικών, διουρητικών, ινσουλίνης ή βρογχοδιασταλτικών)· κατά την εφαρμογή του υψίσυχνου αερισμού, ο ρυθμός χορήγησης του διαλύματος νοραδρεναλίνης είχε μικρή διαφορά σε σχέση με τον συμβατικό αερισμό (κατά -0.08-0.04 μg/kg/min) σε 3 ασθενείς και μέτρια διαφορά (κατά 0.13 μg/kg/min) σε έναν ασθενή (βλ. λεζάντα του Πίνακα 8)· η ροή του διαλύματος νοραδρεναλίνης διατηρήθηκε μεταξύ 0.17±0.10 και 0.19±0.10 μg/kg/min κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης, η υπολογιζόμενη κατανάλωση οξυγόνου παρέμεινε σταθερή (Πίνακας 7). Κατά συνέπεια, η παραγωγή CO<sub>2</sub> θα πρέπει να διατηρήθηκε επίσης αμετάβλητη. Καθώς ο Καρδιακός Δείκτης ήταν σχετικά σταθερός (είχε σημαντική διαφορά μόνο μεταξύ HFO-TGI 4-Hz και HFO 7-Hz, βλ. Πίνακα 7) και η εκτιμώμενη μεταφορά CO<sub>2</sub> στους πνεύμονες ήταν παρόμοια στις διάφορες στρατηγικές αερισμού, οι μεταβολές της PaCO<sub>2</sub> θα πρέπει να αντανakλούν κατά κύριο λόγο διαφορές στην ικανότητα αποβολής του CO<sub>2</sub>.

### **Αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης**

Η PaCO<sub>2</sub> και η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (RV fractional area change) προέβλεπαν με ανεξάρτητο τρόπο το πηλίκο RVEDA/LVEDA ( $R^2 = 0.25$ ) και τον τελοσυστολικό δείκτη εκκεντρικότητας ( $R^2 = 0.38$ ). Η PaCO<sub>2</sub> ήταν η μοναδική παράμετρος που προέβλεπε ανεξάρτητα τον τελοδιαστολικό δείκτη εκκεντρικότητας ( $R^2 = 0.28$ ) (Εικόνα 14). Στην υπο-ομάδα των 7 ασθενών με νεοεμφανιζόμενη δυσλειτουργία ή

ανεπάρκεια της Δεξιάς Κοιλίας κατά την εφαρμογή HFO 7-Hz, οι συσχετίσεις των ποσοστιαίων μεταβολών της PaCO<sub>2</sub> με τον τελοδιαστολικό δείκτη εκκεντρικότητας και του λόγου RVEDA/LVEDA ήταν ισχυρότερες σε σχέση με το σύνολο των ασθενών. Τα σχετικά αποτελέσματα από την ανάλυση με το SPSS παρουσιάζονται στους Πίνακες 9-11. Τα ιστογράμματα παλινδρόμησης τυποποιημένων υπολειμμάτων και των καταλλήλων κανονικών καμπυλών που χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η πολυπαραγοντική κανονικότητα φαίνονται στις Εικόνες 15, 17, και 19. Τέλος, στις Εικόνες 16, 18, και 20 φαίνονται τα διαγράμματα παρατηρούμενων πιθανοτήτων παλινδρόμησης τυποποιημένων υπολειμμάτων σε σχέση με τις αναμενόμενες κανονικές που χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η διαφορετική διασπορά (heteroscedasticity). Τέλος, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ολικής αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος στον βασικό συμβατικό αερισμό (R<sub>tot,rs</sub>) και της ποσοστιαίας μεταβολής της PaCO<sub>2</sub> μεταξύ του βασικού συμβατικού αερισμού και του HFO 7-Hz (R<sup>2</sup> = 0.27, P = 0.03) (Εικόνα 21). Αντίθετα, η μεταβολή του τελοεκπνευστικού όγκου του πνεύμονα (ΔEELV) δεν είχε συσχέτιση με την παραπάνω μεταβολή της PaCO<sub>2</sub> (R<sup>2</sup> = 0.004, P = 0.80).

**Πίνακας 6.** Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, παράμετροι του αναπνευστήρα και έκβαση.

Ηλικία (έτη)	60.6 ± 15.2
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ), n	13 / 4
Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 1.9
Προβλεπόμενο σωματικό βάρος (kg)	69.8 ± 7.2
Βαθμολογία κατά SAPS II *	42.9 ± 11.2
Βαθμολογία κατά Murray *	3.4 ± 0.4
Διάμετρος τραχειοσωλήνα (άρρηνες/θήλειες ασθενείς) (mm)	8.5 / 8.0
Τύπος αερισμού	Υποβοηθούμενος αερισμός ελεγχόμενου όγκου (Volume assist-control)
Κυματομορφή εισπνευστικής ροής	Τετράγωνη (σταθερής ροής)
Λόγος εισπνευστικού/εκπνευστικού χρόνου	1 / 2
FiO <sub>2</sub>	61.2 ± 9.4
Θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) (cmH <sub>2</sub> O)	14.2 ± 1.6
Αναπνεόμενος όγκος (L) / (mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους)	0.44 ± 0.46 / 6.3 ± 0.4
Πίεση Plateau του αεραγωγού (cmH <sub>2</sub> O)	29.9 ± 4.6
Μέση πίεση αεραγωγού (cmH <sub>2</sub> O)	21.0 ± 2.5
Οδηγός πίεση (cmH <sub>2</sub> O)	14.7 ± 4.0
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (mmHg)	108.4 ± 15.0
PaCO <sub>2</sub>	48.9 ± 11.1
pH αρτηριακού αίματος	7.35 ± 0.10
Δείκτης οξυγόνωσης	20.0 ± 5.1
Χρόνος από τη διάγνωση του ARDS έως την ένταξη στη μελέτη (h)	42.0 ± 11.2



Αιτιολογία του ARDS	
Νοσοκομειακή πνευμονία, n (%) †	11 (64.7)
Πνευμονία της κοινότητας, n (%) ‡	2 (11.8)
Ενδοκοιλιακή σήψη, n (%)	2 (11.8)
Άλλη, n (%) §	2 (11.8)
Ανθεκτική υποξαιμία εντός 10 ημερών από την ένταξη, n (%)    **	0 (0.0)
Νοσηλεία στη ΜΕΘ (ημέρες)	43.0 ± 26.1
Ενδονοσοκομειακός θάνατος, n (%) **	11 (64.7)
Αίτια θανάτου	
Σήψη από Gram-αρνητικό μικροοργανισμό που οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια, n (%) ††	7 (63.4)
Άλλη, n (%) ‡‡	4 (36.4)

Στους άνδρες, το προβλεπόμενο σωματικό βάρος υπολογίστηκε με βάση τον τύπο  $50 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$  ενώ για τις γυναίκες  $45.5 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$ .

\*, Προσδιορισμένη βαθμολογία εντός της προηγούμενης ώρας από την ένταξη στη μελέτη.

†, Προκαλούμενη από εκτενώς ανθεκτικό (extensively drug-resistant-XDR) *Acinetobacter baumannii* (n=5), εκτενώς ανθεκτική (XDR) ή πολυανθεκτική (multidrug-resistant-MDR) *Klebsiella pneumoniae* (n=4) και εκτενώς ανθεκτικό (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* (n=1), και από μη πολυανθεκτική *Serratia marcescens* (n=1)· ως εκτενώς ανθεκτικό (XDR) ορίζεται ένα στέλεχος ανθεκτικό σε τουλάχιστον ένα φάρμακο από όλες εκτός από 2 ή λιγότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών, και ως πολυανθεκτικό ορίζεται το στέλεχος που είναι ανθεκτικό σε τουλάχιστον ένα φάρμακο από τουλάχιστον 3 κατηγορίες αντιμικροβιακών.

‡, Προκαλούμενη από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (n=1), και από ιό της γρίπης τύπου A (υπότυπος H1N1) (n=1).

\*\*, Προκαθορισμένο «επιπρόσθετο» καταληκτικό σημείο.

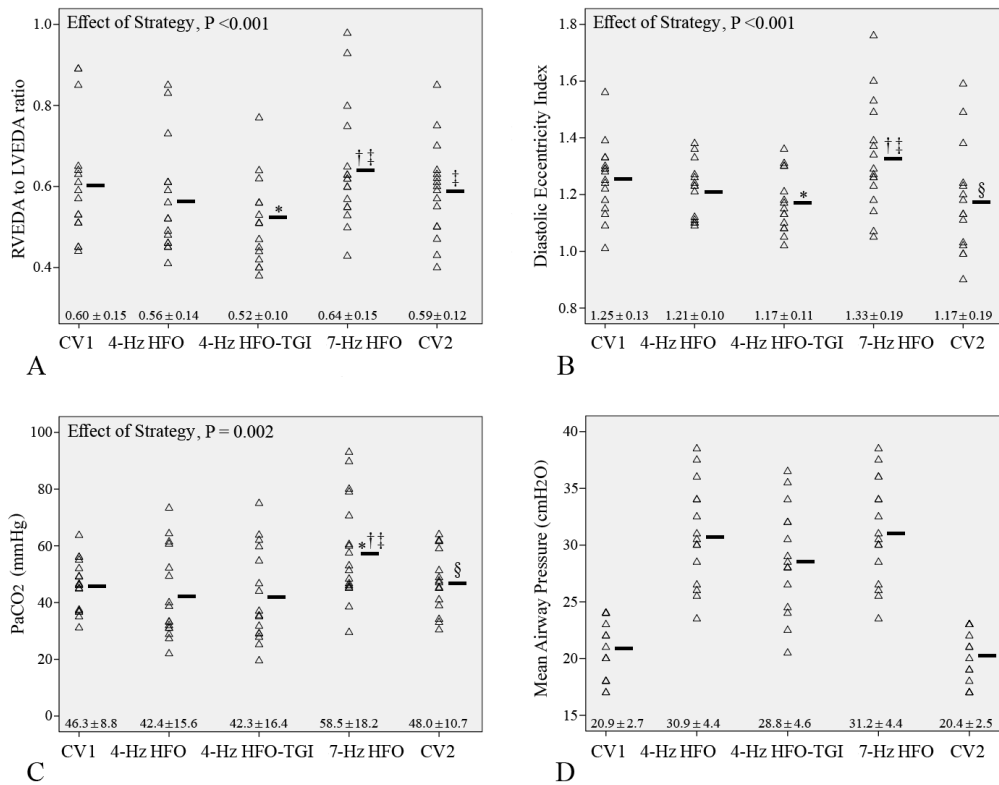
§, Περιλαμβάνει μια περίπτωση αμφοτερόπλευρης πνευμονικής θλάσης, και μια περίπτωση μαζικής μετάγγισης αίματος.

||, Ορίζεται ως  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ , παρά τον αερισμό με  $\text{FiO}_2$  of 100% και PEEP τουλάχιστον 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ .

\*\*, Προκαθορισμένο «επιπρόσθετο» καταληκτικό σημείο.

††, Περιλαμβάνει 3 περιπτώσεις σύγχρονης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (ventilator-associated pneumonia), μικροβιαίμιας (bloodstream infection), και σηπτικής καταπληξίας λόγω XDR ή MDR *Klebsiella pneumoniae*, και 4 περιπτώσεις σύγχρονης ενδοκοιλιακής σήψης και μικροβιαίμιας από XDR *Pseudomonas aeruginosa* (n=1), XDR *Providenzia stuartii* και *Candida albicans* (n=1), XDR *Klebsiella pneumoniae* (n=1), και XDR *Providenzia stuartii* και XDR *Burkholderia Sepacia* (n=1).

‡‡, Περιλαμβάνει μία περίπτωση πολυοργανικής ανεπάρκειας που αναπτύχθηκε στην πορεία του ARDS, μία περίπτωση νεκρωτικής πνευμονίας λόγω XDR *Acinetobacter baumannii*, μία περίπτωση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και μία περίπτωση οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας.



**Εικόνα 13.** Παρουσίαση των τιμών δύο πρωτογενών καταληκτικών σημείων, ήτοι του λόγου της τελοδιαστολικής επιφάνειας της δεξιάς προς εκείνη της αριστερής κοιλίας (RVEDA/LVEDA) (A), και του τελοδιαστολικού δείκτη εκκεντρικότητας (B), και των μειζόνων παραγόντων που σχετίζονται με την υπερφόρτιση πίεσης της δεξιάς κοιλίας, δηλ. της μερικής πίεσης του αρτηριακού CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) (C), και της μέσης πίεσης των αεραγωγών (D). CV1, πρώτη υποπερίοδος συμβατικού μηχανικού αερισμού της μελέτης · HFO4, υψίσυχη ταλάντωση με συχνότητα 4-Hz · TGI, ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου (οξυγόνου) · HFO-TGI4, 4-Hz HFO-TGI · HFO7, υψίσυχη ταλάντωση με συχνότητα 7-Hz · CV2, δεύτερη υποπερίοδος συμβατικού μηχανικού αερισμού της μελέτης.

Οι οριζόντιες μαύρες μπάρες αντιστοιχούν στις μέσες τιμές. Για κάθε στρατηγική αερισμού, τα συνοπτικά δεδομένα επίσης εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Η «Επίδραση της στρατηγικής» αντιστοιχεί στο επίπεδο σημαντικότητας του αποτελέσματος του σταθερού παράγοντα (δηλ. τη Στρατηγική Αερισμού) στην ανάλυση του γραμμικού μεικτού μοντέλου (βλ. «Στατιστική Ανάλυση»· επιπρόσθετα δεδομένα του μεικτού μοντέλου: A: εξήγηση επί τοις 100 (%) διακύμανσης: 87, υπολογιζόμενη ως 100 x τιμή R<sup>2</sup> της διπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ των παρατηρήσεων και των προβλεπομένων τιμών από το μεικτό μοντέλο· B: εξήγηση επί τοις 100 (%) διακύμανσης, 72· C: εξήγηση επί τοις 100 (%) διακύμανσης, 74.

\*, P < 0.05 έναντι CV1.

†, P < 0.05 έναντι 4-Hz HFO.

‡, P < 0.05 έναντι 4-Hz HFO-TGI.

§, P < 0.05 έναντι 7-Hz HFO.

**Πίνακας 7.** Αποτελέσματα μετρήσεων φυσιολογικών παραμέτρων επιπλέον των αναφερομένων στην Εικόνα 13

Μεταβλητή	CV1	4 Hz HFO	4 Hz HFO-TGI	7 Hz HFO	CV2	Αποτέλεσμα στρατηγικής – τιμή P	R <sup>2</sup> / (%) της διακύμανσης
Τελοσυστολικός δείκτης εκκεντρικότητας (ES-Eccentricity index)	1.38±0.21	1.26±0.10*	1.17±0.13*	1.42±0.17†‡	1.27±0.19§	<0.001	0.77 / (77%)
RVEDA (cm <sup>2</sup> )	14.9±5.7	13.0±4.3	12.4±3.8	14.8±5.3‡	13.6±4.7	0.003	0.92 / (92%)
LVEDA (cm <sup>2</sup> )	24.8±7.7	23.4±6.7	24.0±6.6	23.1±7.5	23.1±6.6	0.22	0.91 (91%)
FAC of the RV	0.41±0.08	0.41±0.07	0.44±0.07†	0.35±0.09*†‡	0.40±0.09‡	<0.001	0.78 / (78%)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80.9±13.6	149.0±36.2*	148.2±53.8*	149.1±53.4*	90.8±33.3†‡§	<0.001	0.55 / (55%)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	139.1±20.5	249.6±53.6*	246.4±77.6*	248.1±78.0*	155.0±48.2†‡§	<0.001	0.53 / (53%)
ScvO <sub>2</sub> (%)	68.4±4.7	74.4±5.1*	74.3±5.1*	74.2±5.8*	70.6±4.2†‡§	<0.001	0.74 (74%)
Αρτηριακό pH	7.39±0.09	7.42±0.14	7.43±0.14	7.29±0.12*†‡	7.36±0.09§	<0.001	0.75 / (75%)
Κλάσμα διαφυγής (Shunt fraction)	0.34±0.07	0.21±0.07*	0.23±0.08*	0.23±0.10*	0.35±0.10†‡§	<0.001	0.66 / (66%)
Δείκτης οξυγόνωσης (Oxygenation Index)	16.1±5.4	13.1±4.2*	12.7±4.0*	14.4±6.8	14.1±4.0	0.03	0.66 / (66%)
Τελοεισπνευστική πίεση plateau (cmH <sub>2</sub> O)	29.9±4.4				27.9±4.4*		
Τελο εκπνευστική πίεση plateau (cmH <sub>2</sub> O)	16.4±2.4				15.9±2.2**		
Οδηγός πίεση (cmH <sub>2</sub> O)	13.5±3.6				12.0±4.0*		
Ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος (C <sub>rs</sub> ) (mL/cmH <sub>2</sub> O)	35.1±11.1				41.6±17.4*		
MAP (mmHg)	82.0±6.7	92.3±10.6*	90.0±8.9*	86.8±8.6	85.7±5.3	0.01	0.62 / (62%)
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	89.1±18.8	90.0±18.7	90.0±19.0	99.1±23.7†‡	92.2±21.0	0.002	0.88 (88%)
CVP (mmHg)	12.7±4.1	13.2±3.5	13.3±4.1	14.0±3.9	12.7±3.6	0.86††	
Καρδιακός δείκτης (L / min / m <sup>2</sup> )	3.25±0.38	3.35±0.29	3.43±0.36	3.11±0.40‡	3.33±0.34	0.009	0.61 (61%)
Δείκτης όγκου παλμού (Stroke volume index) (mL / m <sup>2</sup> )	38.3±10.0	39.2±10.8	40.4±12.2	33.5±10.1*†‡	38.2±10.3§	0.001	0.90 (90%)
Δείκτης παροχής O <sub>2</sub> (DO <sub>2</sub> I) (mL / min / m <sup>2</sup> )	363.6±64.6	401.6±525*	407.5±49.6*	368.5±74.7‡	373.1±59.1†‡	<0.001	0.83 (83%)
Δείκτης κατανάλωσης O <sub>2</sub> (VO <sub>2</sub> I) (mL / min / m <sup>2</sup> )	103.8±28.5	109.3±26.7	109.3±28.0	98.9±34.6	99.2±30.6	0.11	0.70 (70%)
Δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVRI) (dynes / cm <sup>5</sup> / s / m <sup>2</sup> )	1744±408	1911±373	1820±364	1905±370	1783±322	0.07	0.82 (82%)

Δίνονται μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις. CV1, πρώτη υποπερίοδος συμβατικού αερισμού· HFO, ταλάντωση υψηλής συχνότητας· TGI, ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου· CV2, δεύτερη υποπερίοδος συμβατικού αερισμού· το « Αποτέλεσμα στρατηγικής – τιμή P» αναφέρεται στο επίπεδο σημαντικότητας του σταθερού παράγοντα «Στρατηγική αερισμού» όπως καθορίζεται από την ανάλυση

μεικτού γραμμικού μοντέλου (βλ. «Στατιστική ανάλυση»· το «R<sup>2</sup> / (%) της διακύμανσης» προέκυψε από την διπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ των παρατηρούμενων τιμών και των προβλεπομένων από το μεικτό μοντέλο (βλ. Λεζάντα της Εικόνας 11)· ES, τελοσυστολικός· RVEDA, τελοδιαστολική επιφάνεια δεξιάς κοιλίας· LVEDA, τελοδιαστολική επιφάνεια αριστερής κοιλίας· FAC, κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας μεταξύ τελοδιαστολής και τελοσυστολής· RV, δεξιά κοιλία· PaO<sub>2</sub>, μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου· FiO<sub>2</sub>, μείγμα εισπνεομένου οξυγόνου· ScvO<sub>2</sub>, κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στο αίμα της κεντρικής φλεβικής γραμμής· MAP, μέση αρτηριακή πίεση· bpm, παλμοί ανά λεπτό· CVP, κεντρική φλεβική πίεση. Τα δεδομένα των πρωτογενών καταληκτικών σημείων (δηλ. του τελοσυστολικού δείκτη εκκεντρικότητας) επισημαίνονται με έντονη γραφή.

\*, P < 0.05 έναντι CV1.

†, P < 0.05 έναντι 4 Hz HFO .

‡, P < 0.05 έναντι 4 Hz HFO-TGI.

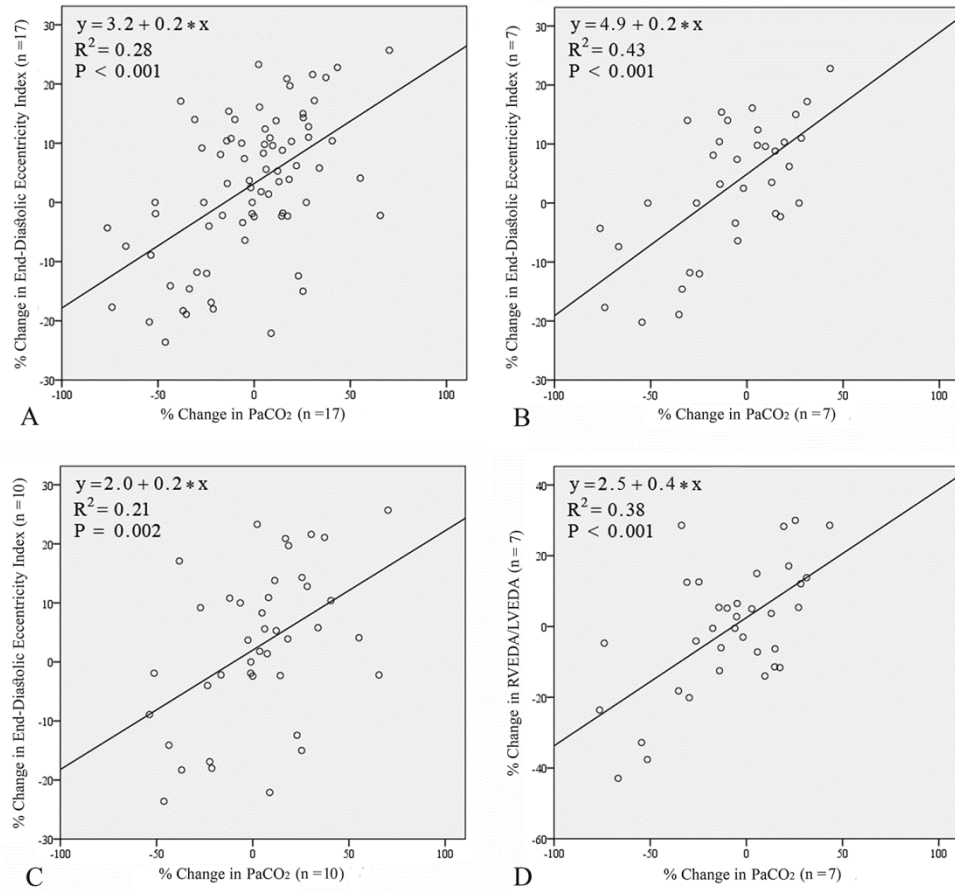
§, P < 0.05 έναντι 7 Hz HFO

||, Μεταβλητές συγκρινόμενες μεταξύ CV1 και CV2 με συζευγμένη δοκιμασία t (paired t-test).

\*\* , Σε 1 ασθενή, η εξωγενής θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) στην υποπερίοδο CV1 ήταν 18 cmH<sub>2</sub>O και ρυθμίστηκε στα 15 cmH<sub>2</sub>O κατά τη υποπερίοδο CV2 από λάθος του ερευνητή.

††, Η τιμή του P καθορίστηκε με μονοσήμαντη ανάλυση διακύμανσης (παράγοντας = στρατηγική αερισμού)· σύγκλιση (convergence) δεν επετεύχθη στη μεικτή ανάλυση και η εγκυρότητα του μεικτού μοντέλου είναι αβέβαιη.

% μεταβολή του τελοδιαστολικού δείκτη εκκεντρικότητας  
 (A, B, C)  
 % μεταβολή του λόγου RVEDA/LVEDA (D)



% μεταβολή της αρτηριακής μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO<sub>2</sub>)

**Εικόνα 14.** Στικτόγραμμα επί % μεταβολής του τελοδιαστολικού δείκτη εκκεντρικότητας (A, B, C) και του λόγου RVEDA/LVEDA (D) σε σχέση με την αντίστοιχη επί % μεταβολή της αρτηριακής μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO<sub>2</sub>). A. Δεδομένα από το σύνολο των ασθενών. B και D: Δεδομένα από το υποσύνολο των 7 ασθενών που παρουσίασαν νεοεμφανιζόμενη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας κατά την εφαρμογή HFO 7-Hz. C: Δεδομένα από το υποσύνολο των 10 ασθενών που δεν παρουσίασαν νεοεμφανιζόμενη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας κατά την εφαρμογή HFO 7-Hz. Στην ομάδα αυτή, υπήρχε πολύ ασθενής γραμμική συσχέτιση μεταξύ των ποσοστιαίων μεταβολών της PaCO<sub>2</sub> και εκείνων του λόγου RVEDA/LVEDA ( $R^2=0.09$ ,  $P=0.04$ )

Πίνακας 8. Δεδομένα σχετικά με τον ρυθμό μεταφοράς CO<sub>2</sub> στους πνεύμονες.

Μεταβλητή	CV1	4 Hz HFO	4 Hz HFO-TGI	7 Hz HFO	CV2	Αποτέλεσμα στρατηγικής – τιμή	R2 / (%) της διακύμανσης
PvCO <sub>2</sub> (mmHg)	52.0 ± 10.3	50.5 ± 16.0	49.2 ± 16.4	65.8 ± 18.6*†‡	52.3 ± 12.2§	<0.001	0.83 / (83%)
HCO <sub>3v</sub> (mmol / L)	27.4 ± 4.5	26.8 ± 3.7	26.9 ± 4.1	27.8 ± 4.2‡	27.2 ± 3.9	0.02	0.93 (93%)
pH κεντρικού φλεβικού αίματος	7.34 ± 0.08	7.36 ± 0.13	7.38 ± 0.13	7.26 ± 0.12*†‡	7.33 ± 0.09§	<0.001	0.77 / (77%)
CO <sub>2</sub> κεντρικού φλεβικού αίματος (mmol / L)	30.6 ± 4.9	29.8 ± 4.0	29.9 ± 4.5	31.4 ± 4.6†‡	30.3 ± 4.2§	0.001	0.93 / (93%)
Αιμοσφαιρίνη (g / dL)	8.5 ± 1.4	8.5 ± 1.4	8.5 ± 1.4	8.5 ± 1.4	8.5 ± 1.4	ANA	
Δόση Νοραδρεαλίνης (μg / kg / min)	0.18 ± 0.11	0.18 ± 0.09	0.18 ± 0.10	0.19 ± 0.10	0.17 ± 0.10	0.99 **	
Θερμοκρασία αίματος μηριαίας αρτηριακής γραμμής (C°)	37.8 ± 1.3	37.8 ± 1.3	37.8 ± 1.3	38.0 ± 1.4	37.9 ± 1.4	0.33	0.99 (99%)
Καρδιακός Δείκτης (L / min / m <sup>2</sup> )	3.25 ± 0.38	3.35 ± 0.29	3.43 ± 0.36	3.11 ± 0.40‡	3.33 ± 0.34	0.009	0.61 (61%)
Δείκτης μεταφοράς CO <sub>2</sub> στους πνεύμονες (mmol / min / m <sup>2</sup> )	99.3 ± 18.7	100.0 ± 16.1	102.9 ± 18.3	97.3 ± 18.9	100.5 ± 15.5	0.42	0.81 (81%)

Δίνονται μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις. CV1, πρώτη υποπερίοδος συμβατικού αερισμού• HFO, ταλάντωση υψηλής συχνότητας• TGI, ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου• CV2, δεύτερη υποπερίοδος συμβατικού αερισμού• το

« Αποτέλεσμα στρατηγικής – τιμή P» αναφέρεται στο επίπεδο σημαντικότητας του σταθερού παράγοντα "Στρατηγική αερισμού» όπως καθορίζεται από την ανάλυση μεικτού γραμμικού μοντέλου (βλ. «Στατιστική ανάλυση»• το «R2 / (%) της διακύμανσης» προέκυψε από την διπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ των παρατηρούμενων τιμών και των προβλεπομένων από το μεικτό μοντέλο (βλ. Λεζάντα της Εικόνας 3): PnCO<sub>2</sub>, μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο κεντρικό φλεβικό αίμα· HCO<sub>3</sub><sup>v</sup>, συγκέντρωση διττανθρακικών στο κεντρικό φλεβικό αίμα· ANA, μη εφαρμόσιμη ανάλυση (η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ήταν σταθερή κατά τη διάρκεια της μελέτης σε όλους τους ασθενείς.

\*, P < 0.05 έναντι CV1.

†, P < 0.05 έναντι 4 Hz HFO .

‡, P < 0.05 έναντι 4 Hz HFO-TGI.

§, P < 0.05 έναντι 7 Hz HFO

||, Ο ρυθμός χορήγησης νοραδρεναλίνης παρέμεινε αμετάβλητος κατά τη διάρκεια της μελέτης στους 13/17 ασθενείς (76.5%)· σε 4/17 ασθενείς (23.5%) και σε σχέση με την υποπερίοδο CV1, ο ρυθμός έγχυσης μεταβλήθηκε κατά -0.08-0.04 μg/kg/min στο HFO 4-Hz και HFO-TGI 4-Hz, και κατά 0.01-0.13 μg/kg/min κατά το HFO 7-Hz, προκειμένου να διατηρηθεί η μέση αρτηριακή πίεση μεταξύ 70-100 mmHg.

\*\*, Η τιμή του P καθορίστηκε με μονοσήμαντη ανάλυση διακύμανσης (παράγοντας = στρατηγική αερισμού)• σύγκλιση (convergence) δεν επετεύχθη στη μεικτή ανάλυση και η εγκυρότητα του μεικτού μοντέλου είναι αβέβαιη.

**Πίνακας 9.** Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση της % μεταβολής του λόγου τελοδιαστολικής επιφάνειας δεξιάς προς αριστερή κοιλία με την % μεταβολή της PaCO<sub>2</sub> (Μοντέλο 1) ή την % μεταβολή της PaCO<sub>2</sub> και την % μεταβολή της RV-FAC (Μοντέλο 2).

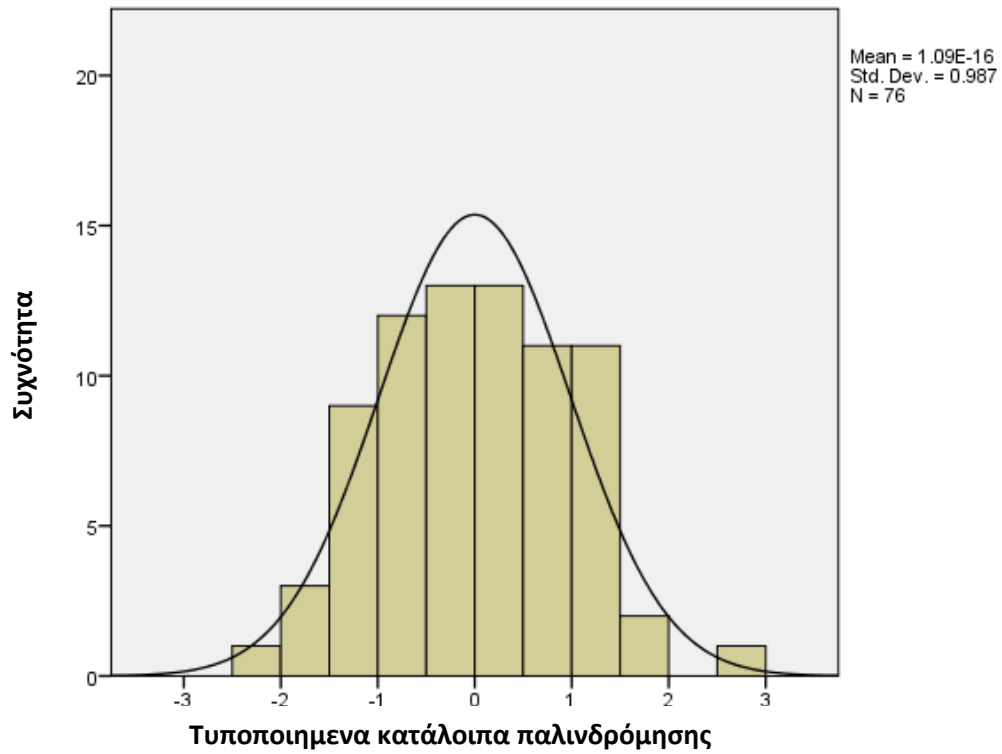
Μοντέλο	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p value	95% διάστημα εμπιστοσύνης για το β		Έλεγχος συγγραμμικότητας	
	β	Std. Error	Beta			Κάτω όριο	Άνω όριο	Ανοχή (tolerance)	VIF
(Σταθερά)	-0.20	1.66		-0.12	0.91	-3.50	3.11		
% μεταβολή στην PaCO <sub>2</sub>	0.24	0.05	0.46	4.46	<0.001	0.13	0.35	1.00	1.00
( Σταθερά )	-0.16	1.61		-0.10	0.92	-3.363	3.04		
% μεταβολή στην PaCO <sub>2</sub>	0.18	0.06	0.35	3.16	0.002	0.07	0.30	0.82	1.22
% μεταβολή στην RV-FAC	-0.19	0.08	-0.27	-2.42	0.02	-0.34	-0.03	0.82	1.22

$$\% \Delta \text{RVEDA/LVEDA} = \beta_0 + \beta_1 \times \% \Delta \text{PaCO}_2 \text{ (Μοντέλο 1)}$$

$$\% \Delta \text{RVEDA/LVEDA} = \beta_0 + \beta_1 \times \% \Delta \text{PaCO}_2 + \beta_2 \times \% \Delta \text{RV-FAC} \text{ (Μοντέλο 2)}$$

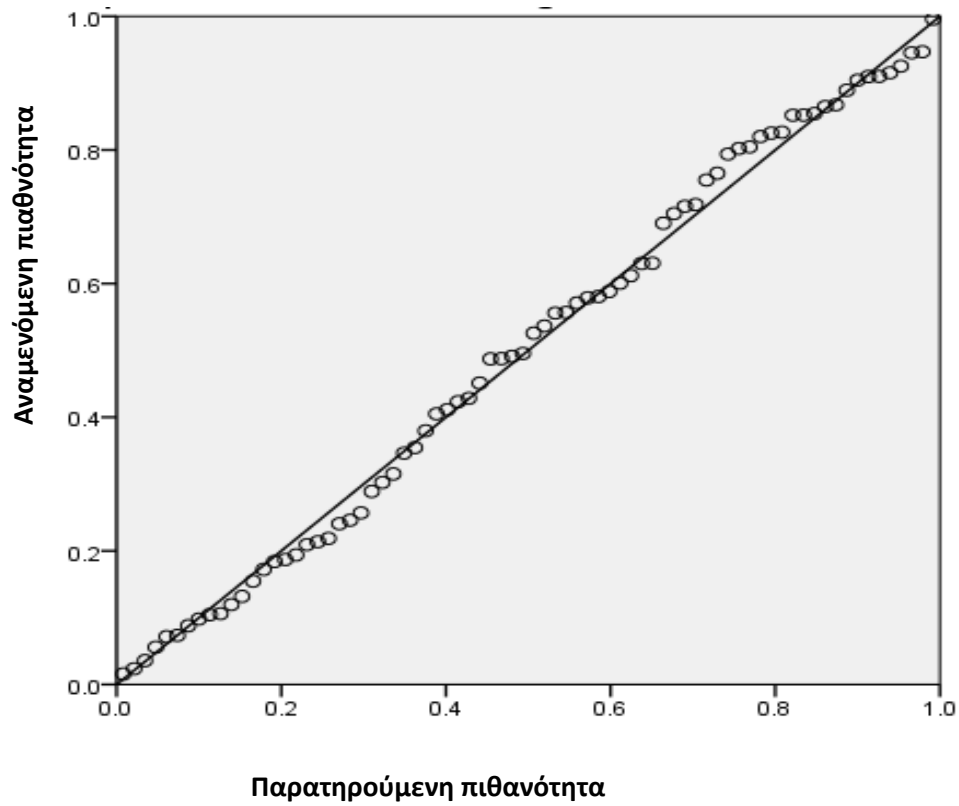
Adj. R<sup>2</sup> =0.2, p<0.001 (μοντέλο 1), Adj. R<sup>2</sup> =0.25, p=0.02 (μοντέλο 2). PaCO<sub>2</sub>, μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα· RV-FAC, κλασματική μεταβολή επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας· VIF, συντελεστής διογκωμένης διακύμανσης (variance inflation factor). Δείκτης Κατάστασης (Condition index) = 1.6.



**Εξαρτημένη μεταβλητή % μεταβολή RVEDA/LVEDA**

**Εικόνα 15.** Ιστόγραμμα παλινδρόμησης τυποποιημένων καταλοίπων (υπολειμμάτων) και προσαρμοσμένη κανονική καμπύλη (Histogram of the regression standardized residuals and fitted normal curve). RVEDA/LVEDA λόγος τελοδιαστολικής επιφάνειας δεξιάς προς αριστερής κοιλίας.

Διάγραμμα P-P των τυποποιημένων καταλοίπων της παλινδρόμησης  
Εξαρτημένη μεταβλητή % μεταβολή RVEDA/LVEDA



**Εικόνα 16.** Εκτίμηση ετεροδιασποράς (heteroscedasticity). P-P, πιθανότητα- πιθανότητα (probability-probability). RVEDA/LVEDA λόγος τελοδιαστολικής επιφάνειας δεξιάς προς αριστερής κοιλίας.

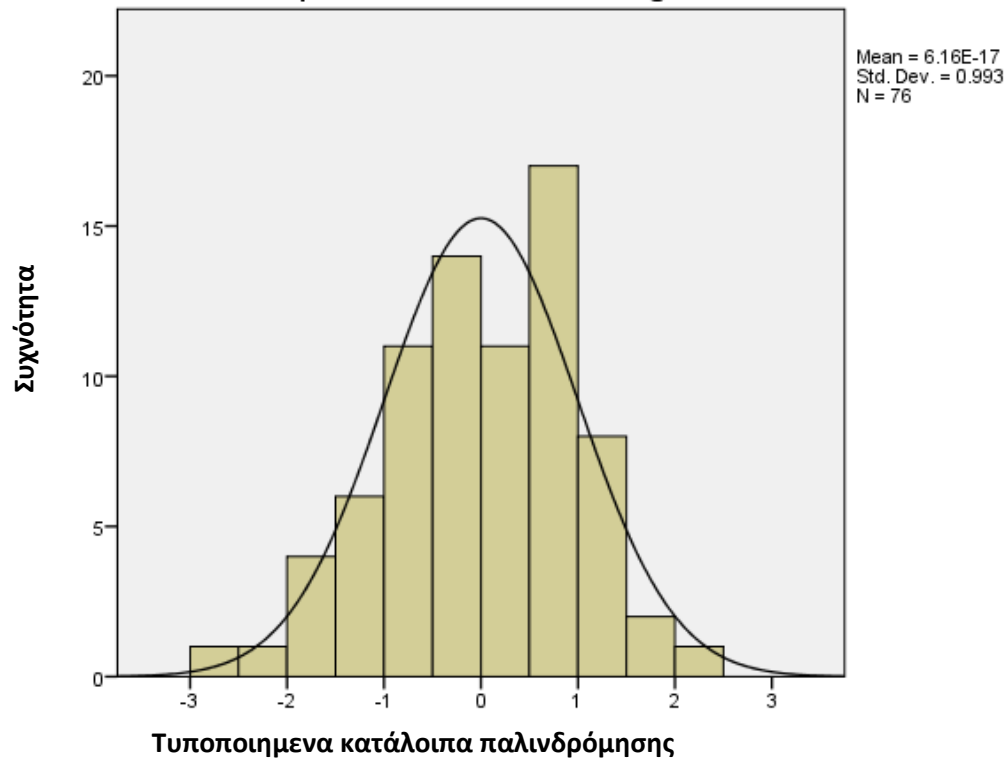
**Πίνακας 10.** Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση της % μεταβολής του τελοδιαστολικού δείκτη εκκεντρικότητας με την % μεταβολή της PaCO<sub>2</sub>

Μοντέλο	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p value	95% διάστημα εμπιστοσύνης για το β		Έλεγχος συγγραμμικότητας	
	β	Std. Error	Beta			Κάτω όριο	Άνω όριο	Ανοχή (tolerance)	VIF
1 (Σταθερά)	3.19	1.20		2.67	0.009	0.81	5.58		
% μεταβολή στην PaCO <sub>2</sub>	0.21	0.04	0.53	5.40	<0.001	0.13	0.29	1.00	1.00

$$\% \Delta \text{ECCIDIA} = \beta_0 + \beta_1 \times \% \Delta \text{PaCO}_2$$

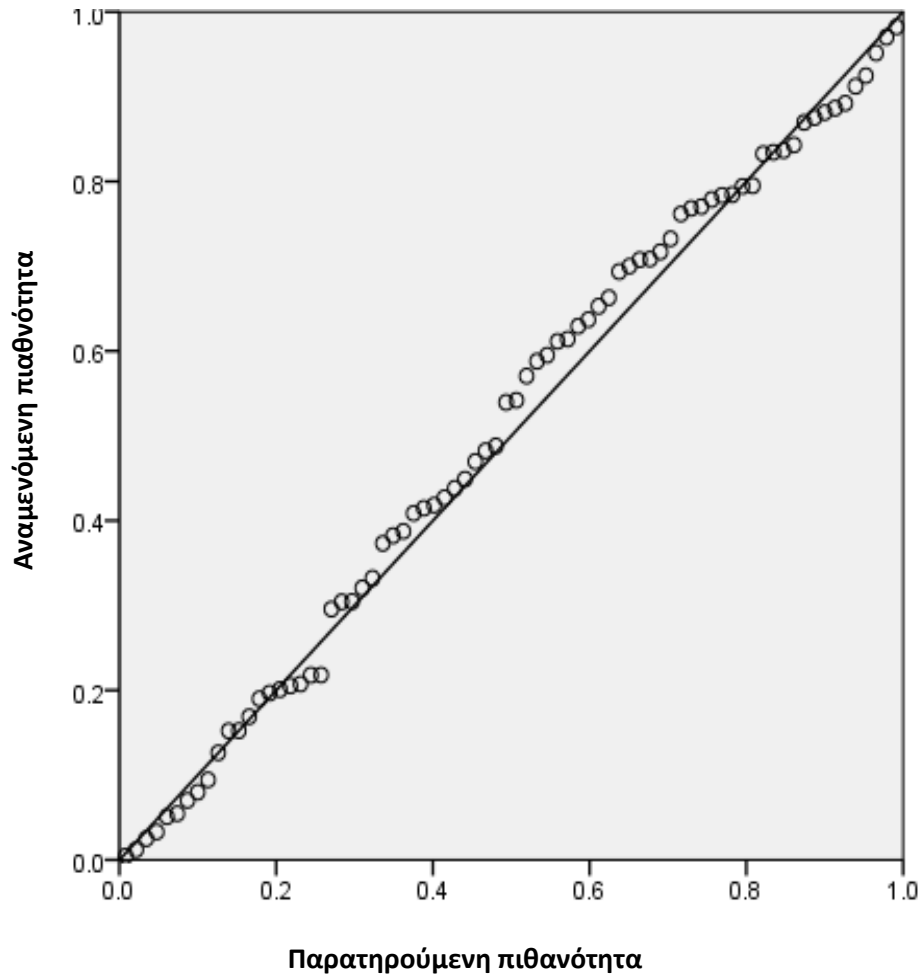
PaCO<sub>2</sub>, μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα· Std., τυπικό· VIF, δείκτης διόγκωσης της μεταβλητότητας (variance inflation factor). Δείκτης Συνθήκης (Condition index) = 1.6. Adj. R<sup>2</sup>=0.27, p<0.001

## Εξαρτημένη μεταβλητή % μεταβολή ECCIDIAST



**Εικόνα 17.** Ιστόγραμμα παλινδρόμησης τυποποιημένων υπολειμμάτων και προσαρμοσμένη κανονική καμπύλη (Histogram of the regression standardized residuals and fitted normal curve). ECCIDIAST, δείκτης εκκεντρικότητας (end-diastolic eccentricity index).

Διάγραμμα P-P των τυποποιημένων καταλοίπων της παλινδρόμησης  
Εξαρτημένη μεταβλητή % μεταβολή ECCIDIAST



**Εικόνα 18.** Εκτίμηση ετεροδιασποράς (heteroscedasticity). P-P, πιθανότητα- πιθανότητα (probability-probability): ECCIDIAST, τελοδιαστολικός δείκτης εκκεντρικότητας (end-diastolic eccentricity index).

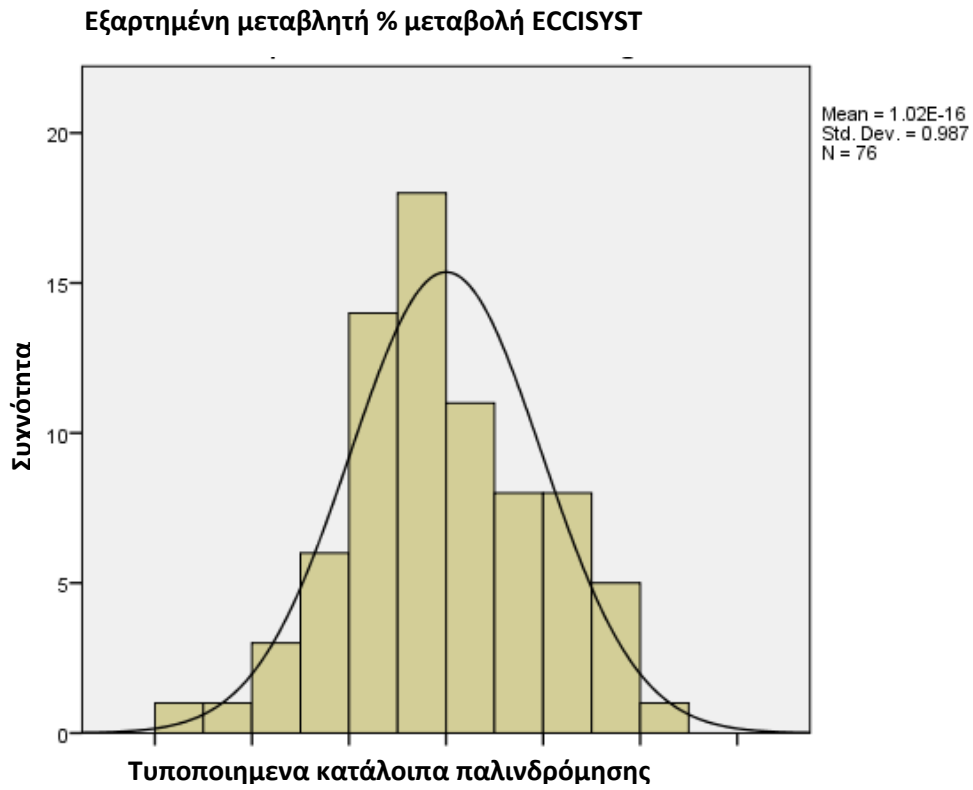
**Πίνακας 11.** Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση της % μεταβολής του τελοσυστολικού δείκτη εκκεντρικότητας με την % μεταβολή της PaCO<sub>2</sub> (Μοντέλο 1) ή την % μεταβολή της RV-FAC και την % μεταβολή του RV-FAC (Μοντέλο 2).

**%Δ ECCISYS=β<sub>0</sub> + β<sub>1</sub> x %Δ RV-FAC (Μοντέλο 1)**

**%Δ ECCISYS=β<sub>0</sub> + β<sub>1</sub> x %Δ RV-FAC + β<sub>2</sub>x % Δ PaCO<sub>2</sub> (Μοντέλο 2)**

Μοντέλο	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p value	95% διάστημα εμπιστοσύνης για το β		Έλεγχος συγγραμμικότητας	
	β	Std. Error	Beta			Κάτω όριο	Άνω όριο	Ανοχή (tolerance)	VIF
1 (Σταθερά)	3.22	1.39		2.32	0.02	0.45	5.99		
% μεταβολή στην RV-FAC	-0.33	0.06	-0.53	-5.36	<0.001	-0.45	-0.21	1.00	1.00
2 (Σταθερά)	3.47	1.29		2.70	0.009	0.91	6.03		
% μεταβολή στην RV-FAC	-0.23	0.06	-0.37	-3.71	<0.001	-0.36	-0.11	0.82	1.22
% μεταβολή στην PaCO <sub>2</sub>	0.17	0.05	0.37	3.71	<0.001	0.08	0.26	0.82	1.22

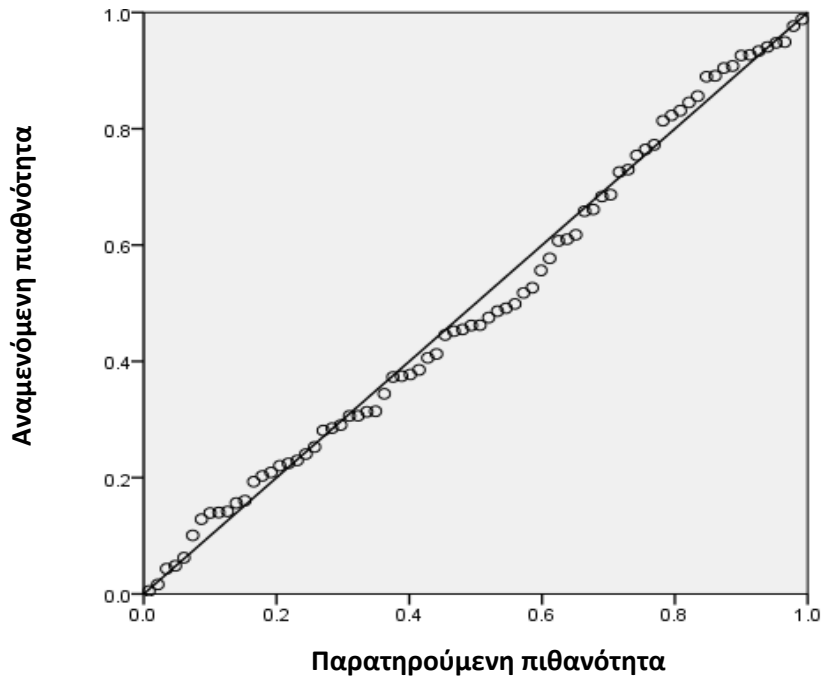
PaCO<sub>2</sub>, μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα· RV-FAC, κλασματική μεταβολή επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (fractional area change of the right ventricle)· Std., τυπικό· VIF, δείκτης διόγκωσης της μεταβλητότητας (variance inflation factor). Δείκτης Συνθήκης (Condition index) = 1.6. Adj. R<sup>2</sup> =0.27, p<0.001 (μοντέλο 1), Adj. R<sup>2</sup> =0.38, p<0.001 (μοντέλο 2).



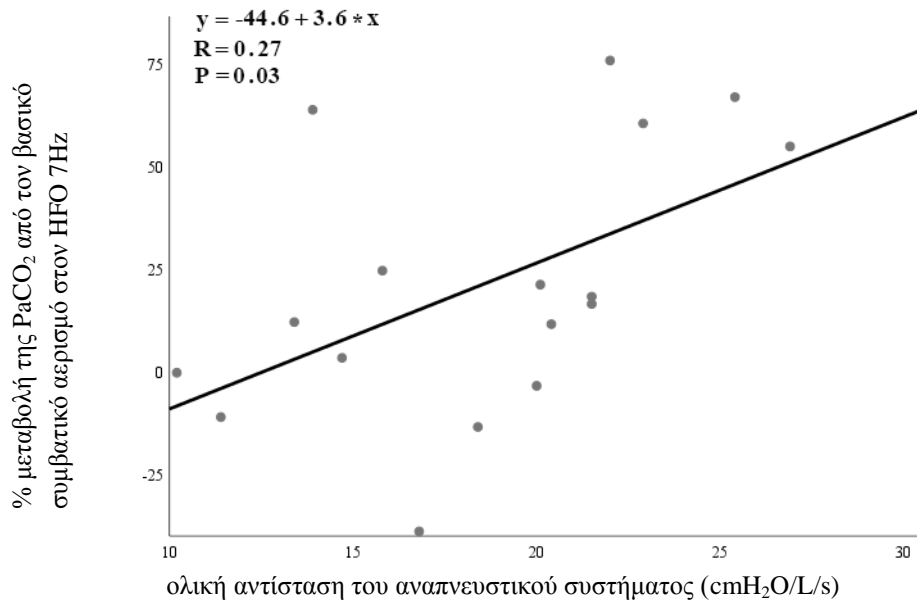
**Εικόνα 19.** Ιστόγραμμα παλινδρόμησης τυποποιημένων υπολειμμάτων και προσαρμοσμένη κανονική καμπύλη (Histogram of the regression standardized residuals and fitted normal curve). ECCISYST, τελοσυστολικός δείκτης εκκεντρικότητας (end-systolic eccentricity index).



**Διάγραμμα P-P των τυποποιημένων καταλοίπων της παλινδρόμησης  
Εξαρτημένη μεταβλητή % μεταβολή ECCISYST**



**Εικόνα 20.** Εκτίμηση ετεροδιασποράς (heteroscedasticity). P-P, πιθανότητα- πιθανότητα (probability-probability)· ECCISYST, τελοσυστολικός δείκτης εκκεντρικότητας (end-systolic eccentricity index).



**Εικόνα 21.** Στικτόγραμμα των ποσοστιαίων μεταβολών της PaCO<sub>2</sub> (εξαρτημένη μεταβλητή) μεταξύ του βασικού συμβατικού αερισμού και του HFO 7-Hz, σε σχέση με την ολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος στο βασικό συμβατικό αερισμό. Δεδομένα από το σύνολο των ασθενών.

## Συζήτηση

Στην φυσιολογική αυτή μελέτη 17 ασθενών με μέτριο προς σοβαρό ARDS, η μικρή περίοδος  $\leq 60$  λεπτών εφαρμογής υψίσυχνου αερισμού με συχνότητα 7 Hz χωρίς διαρροή στον αεροθάλαμο, σχετίστηκε με οξεία, αναστρέψιμη επιδείνωση της λειτουργίας της ΔΚ, σε σύγκριση με τον υψίσυχο αερισμό στα 4 Hz με διαρροή στον αεροθάλαμο με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου, και με τον συμβατικό προστατευτικό μηχανικό αερισμό. Ο υψίσυχνος αερισμός στα 7Hz σχετίστηκε επίσης με κατακράτηση CO<sub>2</sub> και οξέωση, που πιθανότατα συνέβαλαν στην δυσλειτουργία της ΔΚ. Η συγκεκριμένη ρύθμιση στόχευε στην προσομοίωση του πρωτοκολλου των προσφάτων μεγάλων μελετών που εξήγαγαν ουδέτερα και αρνητικά αποτελέσματα στις ομάδες του υψίσυχνου αερισμού (Young D et al 2013, Ferguson ND et al 2013). Οι μελέτες αυτές εξέτασαν την επίδραση του υψίσυχνου αερισμού στην προστασία του πνεύμονα χωρίς ταυτόχρονα να εστιάζουν στην προφύλαξη της ΔΚ (Guervilly C et al 2012, Guervilly C et al 2013). Είναι χαρακτηριστικό ότι στην πρώτη, η μέση συχνότητα της ταλάντωσης ξεπερνούσε τα 7 Hz, ενώ η ελάχιστη προβλεπόμενη ήταν 5 Hz (Young D et al 2013), και στη δεύτερη, η μέση συχνότητα στις διάφορες ημέρες βρισκόταν μεταξύ 5.5 και 7 Hz (Ferguson ND et al 2013). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η ταυτόχρονη έκθεση της ΔΚ στις αυξημένες ενδοθωρακικές πιέσεις και την υπερκαπνία, μπορεί να οδηγήσει ταχέως σε εμφάνιση δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας αυτής.

Οι στρατηγικές υψίσυχνου αερισμού που εφαρμόσαμε ήταν παρόμοιες με εκείνες που η ομάδα μας χρησιμοποίησε παλαιότερα διαλειπόντως, σε συνδυασμό με περιόδους προστατευτικού συμβατικού αερισμού (Mentzelopoulos SD et al 2012). Αυτή η δυναμική ωφέλιμη μεθοδολογία οδηγεί σε βελτίωση της οξυγόνωσης, πιθανότατα μέσω επιστράτευσης του πνευμονικού παρεγχύματος (Ferguson N et al 2005, Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007, Mentzelopoulos SD et al 2011), χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της PaCO<sub>2</sub> σε σχέση με τον προηγηθέντα συμβατικό αερισμό (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007, Mentzelopoulos SD et al 2011, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013). Η αύξηση του αεριζόμενου τμήματος του πνεύμονα που επιτυγχάνεται με τον υψίσυχο αερισμό με συνοδό ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου, υποδεικνύεται από τη χαμηλότερη πίεση plateau και την υψηλότερη διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος μετά την εφαρμογή της μεθόδου σε σχέση με πριν (Mentzelopoulos SD et al 2012, Henzler D et al 2005). Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με τη μελέτη OSCILLATE (Ferguson ND et al 2013), στην δική μας παλαιότερη μελέτη υψίσυχνου αερισμού με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου (HFO-TGI) (Mentzelopoulos SD et al 2012) αλλά και σε φυσιολογικές μελέτες (Mentzelopoulos SD et al 2010, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2014, Mentzelopoulos SD et al 2007,

Mentzelopoulos SD et al 2011, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013) με συνολικά 137 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με υψίσυχο αερισμό, δεν διαπιστώσαμε αιμοδυναμική επιβάρυνση σχετιζόμενη με τον υψίσυχο αερισμό «χαμηλών συχνοτήτων», σε σύγκριση με το συμβατικό μηχανικό αερισμό. Έτσι και στην παρούσα μελέτη, η εφαρμογή HFO στα 4 Hz είχε ως αποτέλεσμα παρόμοια αιμοδυναμική κατάσταση με το συμβατικό αερισμό και παρόμοιες ή βελτιωμένες υπερηχογραφικές μετρήσεις της λειτουργικότητας της ΔΚ.

Στην εν λόγω μελέτη, η οξυγόνωση βελτιώθηκε κατά 77–80% με όλες τις στρατηγικές υψίσυχου αερισμού, σε σχέση με το συμβατικό αερισμό, κάτι που υποδηλώνει επιστράτευση του πνευμονικού παρεγχύματος, ενώ η διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος μετά τη συνεδρία του HFO ήταν υψηλότερη και η πίεση plateau και η οδηγός πίεση ήταν χαμηλότερες για τον ίδιο αναπνεόμενο όγκο (Πίνακας 7).

Στο ARDS, οι κύριοι στόχοι του αερισμού περιλαμβάνουν την επαρκή ανταλλαγή αερίων, την προστασία του πνεύμονα και της δεξιάς κοιλίας (Vieillard-Baron A et al 2016, The Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000). Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας περιλαμβάνουν την πνευμονία ως αιτία του ARDS, το λόγο  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ , την οδηγό πίεση  $\geq 18 \text{ cmH}_2\text{O}$ , και την  $\text{PaCO}_2 \geq 6.4 \text{ kPa}$  (48 mmHg) (Vieillard-Baron A et al 2016, Mekontso Dessap A et al 2016). Στη παρούσα μελέτη 2, 3, και 4 παράγοντες κινδύνου ήταν παρόντες από την αρχή σε 7, 6, και 3 ασθενείς αντίστοιχα. Η μέτρια προς σοβαρή διαταραχή της οξυγόνωσης αναστράφηκε και το μέσο κλάσμα διαφυγής μειώθηκε κατά  $\geq 0.12$  κατά τις συνεδρίες HFO (Πίνακας 7), κάτι που υποδεικνύει έκπτυξη του πνεύμονα και ελάττωση του υποξικού αγγειοσπασμού της πνευμονικής κυκλοφορίας (Mentzelopoulos SD et al 2011, Naeije R and Brimiouille S 2001), μηχανισμοί που αμφοτέρωθεν αποφορτίζουν τη ΔΚ (Vieillard-Baron A et al 2016). Από την άλλη, η ευνοϊκή αυτή επίδραση εξουδετερώνεται εν μέρει τουλάχιστον από την σύμπτωση της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας που προκαλεί η υψηλή μέση πίεση των αεραγωγών κατά τον υψίσυχο αερισμό (Vieillard-Baron A et al 2016). Σημειωτέον, η αύξηση του μεταφορτίου λόγω της υψηλής μέσης πίεσης των αεραγωγών εξομαλύνεται από την επιστράτευση των εξαρτώμενων περιοχών του πνεύμονα (Vieillard-Baron A et al 2016, Guervilly C et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2011), και αυτό μπορεί να ευθύνεται για την προστασία της ΔΚ κατά τον υψίσυχο αερισμό στα 4 Hz με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου, έναντι του συμβατικού αερισμού (Εικόνα 13, Πίνακας 7). Κατά το HFO στα 7 Hz, οι μηχανισμοί αποφόρτισης της ΔΚ υπερκεράζονται από την οξεία πνευμονική αγγειοσύσπαση λόγω της αναπνευστικής οξέωσης (Vieillard-Baron A et al 2016, Brimiouille S et al 1990, Puybasset L et al 1994, Mekontso Dessap A et al 2009). Η θεώρηση αυτή υποστηρίζεται από τις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών στην  $\text{PaCO}_2$  και εκείνων στο λόγο  $\text{RVEDA/LVEDA}$ , και στους δείκτες εκκεντρικότητας. Οι απόλυτες τιμές

των τελευταίων υποδεικνύουν υπερφόρτιση πίεσης της ΔΚ κατά τον αερισμό με συχνότητα 7 Hz (Εικόνα 13, Πίνακας 7) (Ryan T et al 1985, Guervilly C et al 2012).

Οι ανησυχίες σχετικά με τη λειτουργικότητα της ΔΚ αφορούν κυρίως την παρατεταμένη ( $\geq 24$  h) και συνδυασμένη χρήση υψηλής πίεσης των αεραγωγών ( $\geq 30$  cmH<sub>2</sub>O) και υψηλής συχνότητας (6-7 Hz) τα οποία οδηγούν σε σοβαρή υπερκαπνία (PaCO<sub>2</sub>  $\geq 6.7$  kPa/50 mmHg) (Ferguson ND et al 2013, Goffi A and Ferguson ND 2014, Nin N et al 2017, Derdak S 2003). Οι παράγοντες αυτοί προδιαθέτουν σε οξεία πνευμονική καρδιά (Guervilly C et al 2012, Mekontso Dessap A et al 2016, Vieillard-Baron A et al 2016). Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα που παραθέτουμε, είναι συμβατά με την υπόθεση ότι ο υψίσυχνος αερισμός στα 4 Hz με διαρροή από τον αεροθάλαμο και με ή χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου μπορεί να προστατεύσει τη ΔΚ χάρη στον καλύτερο έλεγχο της PaCO<sub>2</sub> (Derdak S 2003).

Τέλος, η μελέτη διεξήχθη με ασφαλή τρόπο, όπως φαίνεται από το μηδενικό ποσοστό επιπλοκών. Σημειώνεται ότι στη μελέτη OSCILLATE, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις πνευμοθώρακα στο 18% των ασθενών που έλαβαν υψίσυχνο αερισμό και στο 13% εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με τη συμβατική μέθοδο (μη στατιστικά σημαντική διαφορά) (Ferguson ND et al 2013).

### **Περιορισμοί-Αδυναμίες**

Το μέγεθος της μελέτης ήταν σχετικά μικρό και συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ενδεχομένως υψηλό ποσοστό επιστρατεύσιμου πνεύμονα (Gattinoni L et al 2006), κάτι που δυσχεραίνει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, δεδομένης της βραχυχρόνιας παρέμβασης με την εφαρμογή του υψίσυχνου αερισμού. Ωστόσο, καθώς το υψηλότερο ποσοστό επιστρατεύσιμου παρεγχύματος απαντά συχνότερα μεταξύ των ασθενών με χειρότερη οξυγόνωση (Gattinoni L et al 2006), θα χρειαστεί περαιτέρω μελέτη του υψίσυχνου αερισμού με χαμηλή συχνότητα ταλάντωσης και εμφύσηση αερίου ενδοτραχειακά, ιδίως σε περιπτώσεις υποξαιμίας με λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100 (Meade MO et al 2017).

Επίσης η ενδοτραχειακή πίεση δεν μετρήθηκε με άμεσο τρόπο ώστε να τιτλοποιηθεί η μέση πίεση αεραγωγών (mPaw) των διαφόρων στρατηγικών υψίσυχνου αερισμού σε μια ιδανική μέση ενδοτραχειακή πίεση (Mentzelopoulos SD et al 2010, Mentzelopoulos SD et al 2007). Σημειώνεται ότι προηγούμενες μετρήσεις της ενδοτραχειακής πίεσης κατά τη διάρκεια του υψίσυχνου αερισμού χαμηλών συχνοτήτων με και χωρίς ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίου, έδειξαν ελάττωση της μέσης πίεσης κατά 5–7 cmH<sub>2</sub>O κατά μήκος του ενδοτραχειακού σωλήνα, με εφαρμογή διαφυγής στον αεροθάλαμο και χρήση σωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 7.5–9.0 mm (Mentzelopoulos SD et al 2012, Mentzelopoulos SD et al 2010). Φαίνεται επομένως ότι η προκαθορισμένη μέση πίεση στον υψίσυχνο αερισμό

μεταδίδεται εν μέρει μόνο στο πνευμονικό παρέγχυμα. Η πτώση πίεσης σε τραχειοσωλήνες διαμέτρου 7.5–9.0 mm δεν έχει μετρηθεί μέχρι τώρα υπό υψίσυχνο αερισμό συχνότητας 7-Hz χωρίς διαφυγή στον αεροθάλαμο. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα που διαπιστώσαμε στη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας μπορεί να οφείλονται σε μη μετρήσιμες διαφορές μεταξύ της ενδοτραχειακής και κυψελιδικής πίεσης στα διάφορα πρωτόκολλα του υψίσυχνου αερισμού. Επιπρόσθετα, δεν συμπεριλάβαμε δοκιμή με συχνότητα 7-Hz και διαφυγή στον αεροθάλαμο. Σημειώνεται ωστόσο ότι ο στόχος ήταν να αναπαράγουμε κατά το δυνατόν τις συνθήκες υψίσυχνου αερισμού των μελετών με μη ευνοϊκά (Ferguson ND et al 2013, Young D et al 2013) και ευνοϊκά αποτελέσματα (Mentzelopoulos SD et al 2012) και να συγκρίνουμε την βραχυπρόθεσμη επίδρασή τους στην δεξιά κοιλία. Η «προσομοίωση» αυτή ήταν εφικτή με βάση τις αναφερόμενες στις παραπάνω μελέτες ρυθμίσεις του υψίσυχνου αερισμού (μέση πίεση αεραγωγών, συχνότητα, διαφυγή στον αεροθάλαμο).

Ακόμη, δεν είχαμε συστηματική καταγραφή του εξωαγγειακού υγρού του πνεύμονα και του δείκτη διαπερατότητας των πνευμονικών τριχοειδών, όπως αυτά παρέχονται από τη συσκευή αιμοδυναμικής παρακολούθησης PICCO plus. Θεωρούμε ωστόσο, ότι θα ήταν μάλλον απίθανο να εντοπίσουμε σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους αυτές στο μικρό χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης. Είναι χαρακτηριστικό ότι μεγαλύτερης διάρκειας παλαιότερες μελέτες ανέφεραν είτε ουδέτερα είτε ελαφρώς βελτιωμένα αποτελέσματα στον υψίσυχνο αερισμό σε σχέση με τον συμβατικό (Vrettou CS et al 2014, Ursulet L et al 2015).

Παράλληλα, δεν χρησιμοποιήσαμε διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία για την εκτίμηση της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας, μέσω της ταχύτητας ανεπαρκείας της τριγλώχινος (Bossone E et al 2013). Η αλήθεια είναι ότι οι μετρήσεις της ταχύτητας ανεπαρκείας της τριγλώχινος θα έκαναν το πρωτόκολλο της μελέτης περισσότερο σύνθετο, αφού απαιτούν την εύρεση της θέσης με τη βέλτιστη ευθυγράμμιση μεταξύ της ηχητικής δέσμης και της ροής ανεπαρκείας διαμέσου της βαλβίδας (Bossone E et al 2013). Πράγματι, η επαναληψιμότητα αυτών των μετρήσεων θα αποτελούσε ιδιαίτερη πρόκληση δεδομένων των διαφορετικών τεχνικών μηχανικού αερισμού και της άλλοτε άλλης έκτασης της επιστράτευσης και διάταξης του πνευμονικού παρεγχύματος, που θα οδηγούσε σε διαρκή μεταβολή της θέσης της καρδιάς. Ταυτόχρονα, σε αρκετά χρονικά σημεία, δεν υπήρχε ανιχνεύσιμη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ( $RVEDA/LVEDA < 0.6$ ), κάτι που ενδεχομένως να συσχετιζόταν με μικρή μόνο διαφυγή από τη βαλβίδα και συνακόλουθη αδυναμία υπολογισμού ή υποεκτίμηση της κλίσης πίεσης (Bossone E et al 2013). Έτσι, είναι πολύ πιθανό να μην εξασφαλιζόταν η συγκρισιμότητα των μετρήσεων της συστολικής πνευμονικής πίεσης μεταξύ των διαφορετικών μοντέλων αερισμού.

Τέλος, υπό το πρίσμα των νεότερων συνθηκών που έχουν διαμορφωθεί παγκοσμίως, θα ήταν σκόπιμο να αναφερθεί ότι η εφαρμογή διαρροής στον αεροθάλαμο πλέον δεν αποτελεί βιώσιμη πρακτική ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με νοσήματα του

αναπνευστικού υψηλής μεταδοτικότητας, παρά μόνο υπό πολύ αυστηρές συνθήκες απομόνωσης.

### **Κλινικές και ερευνητικές επιπτώσεις**

Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι στο μετρίου και υψηλής βαρύτητας ARDS με ικανοποιητική απόκριση της οξυγόνωσης στον υψίσυχο αερισμό, οι στρατηγικές χαμηλής συχνότητας με εφαρμογή διαρροής στον αεροθάλαμο μπορούν να ενισχύσουν την επιστράτευση του παρεγχύματος χωρίς κόστος στην λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας. Η μελλοντική έρευνα μπορεί να επικεντρωθεί στη μακροπρόθεσμη χρήση τέτοιων στρατηγικών υψίσυχου αερισμού (με βελτιστοποίηση των παραμέτρων όπως περιγράφεται στις Μεθόδους) σε ασθενείς με βαρύ ARDS (Ranieri VM et al 2012, Meade MO et al 2017). Η εφαρμογή παρατεταμένης ενδοτραχειακής εμφύσησης οξυγόνου προσκρούει στη έλλειψη ειδικού εξοπλισμού, την ενδεχόμενη βλάβη του τραχειακού βλεννογόνου, την κατακράτηση και αφυδάτωση των εκκρίσεων, την πιθανή αιμοδυναμική επιβάρυνση, τον κίνδυνο πνευμοθώρακα και εμβολής από αέρα (Mentzelopoulos SD et al 2007, Nahum A 1998). Στην καθημερινή κλινική πράξη, θεωρούμε ότι έχει θέση η διαλείπουσα χρήση (Mentzelopoulos SD et al 2012, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Malachias S and Mentzelopoulos SD 2013) του υψίσυχου αερισμού χαμηλής συχνότητας με ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου και διαρροή στον αεροθάλαμο εφόσον ο τραχειοσωλήνας έχει εσωτερική διάμετρο τουλάχιστον 8.0 mm (Mentzelopoulos SD et al 2010), ή του υψίσυχου αερισμού χαμηλής συχνότητας με διαρροή στον αεροθάλαμο εφόσον ο τραχειοσωλήνας έχει εσωτερική διάμετρο 7.0–7.5 mm (Mentzelopoulos SD et al 2010) σε ασθενείς με ARDS που πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια:  $PaO_2/FiO_2 < 150$  (Mentzelopoulos SD et al 2012, Ranieri VM et al 2012, Gattinoni L et al 2006, Meade MO et al 2017), ενόσω σε συμβατικό μηχανικό αερισμό χαμηλού αναπνεόμενου όγκου με  $FiO_2 \geq 60\%$ ,  $PEEP \geq 14$   $cmH_2O$  (Gattinoni L et al 2006), και οδηγό πίεση  $\geq 15$   $cmH_2O$  (Amato MB et al 2015). Οι 16 από τους 17 (94%) ασθενείς της μελέτης μας πληρούσαν περισσότερα από 2 από τα κριτήρια αυτά.

### **Συμπεράσματα**

Στο μέτριο προς σοβαρό ARDS που παρουσιάζει ικανοποιητική απόκριση στον υψίσυχο αερισμό ως προς την οξυγόνωση και με βελτιστοποίηση της μέσης πίεσης των αεραγωγών σύμφωνα με το προκαθορισμένο  $SaO_2$  και το κριτήριο RVEDA/LVEDA που προκύπτει από διοισοφάγειο υπερηχογραφική μελέτη, η βραχυπρόθεσμη χρήση 4-Hz HFO ή 4-Hz HFO-TGI με διαρροή στον αεροθάλαμο είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη λειτουργία της δεξιάς

κοιλίας σε σχέση με την εφαρμογή 7-Hz HFO χωρίς διαρροή του αεροθαλάμου, και παρόμοια ή ελαφρώς βελτιωμένη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας σε σχέση με τον προστατευτικό συμβατικό αερισμό. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν έστω εν μέρει να εξηγηθούν από τον πιο αποτελεσματικό έλεγχο της  $P_aCO_2$  με τη χρήση 4-Hz HFO και 4-Hz HFO-TGI.

**Πίνακας 12.** Ατομικά δεδομένα σχετικά με τα υποκείμενα νοσήματα, την αιτιολογία του ARDS, την ακτινολογική συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος και τη μηχανική του πνεύμονα.

Ασθενής No.	Συνοπάργουσα αναπνευστική νόσος	Αιτιολογία ARDS	ΔΜΧ (ημέρες)	CXR τεταρτημόρια με κυψαλδική πύκνωση (αριθμός)	Vt (mL)	RR (bpm)	Pplat (cmH <sub>2</sub> O)	PEEPe (cmH <sub>2</sub> O)	PEEPi (cmH <sub>2</sub> O)	C,rs (mL/cmH <sub>2</sub> O)	ΔEELV (mL)	Ppeak (cmH <sub>2</sub> O)	Qinsp (L/min)	Rtot,rs (cmH <sub>2</sub> O / L/ s)
1	Καμμία	Πνευμονία από <i>Ac. Baumanni</i>	8	4	380	33	30	16	0	27.1	0	40	0.63	15.8
2	Καμμία	Αμφοτερόπλευρες πνευμονικές θλάσεις, Πνευμονία από <i>Kl. Pneumoniae</i>	4	3	520	30	30	14	1	34.7	35	38	0.79	10.2
3	Καμμία	Πνευμονία από <i>Kl. Pneumoniae</i>	25	4	380	31	33	17	1	25.3	25	43	0.59	16.8
4	Καμμία	Πνευμονία από <i>Serr. Marcescens</i>	21	4	450	28	29	15	1	34.6	35	42	0.64	20.4
5	Εμπύημα αριστερά – ΣΘΠΧ	Πνευμονία από <i>Kl. Pneumoniae</i>	6	3	480	30	33	12	2	25.3	51	49	0.73	22.0
6	Καμμία	Μαζική μετάγγιση αίματος	2	4	460	30	28	15	1	38.3	38	43	0.70	21.5
7	Καμμία	ΠΚ από <i>S. Aureus</i>	2	4	520	30	29	16	1	43.3	43	49	0.79	25.4



8	Πνευμονικές θλάσεις δεξιά, πνευμοθώρακας δεξιά, κατάγματα οπισθίων τόξων 5 <sup>ης</sup> έως 8 <sup>ης</sup> πλευράς	Πνευμονία από <i>Ac. Baumanni</i>	16	4	480	28	30	15	2	36.9	74	40	0.68	14.7
9	Καμμία	Πνευμονία από <i>Ac. Baumanni</i>	16	3	460	32	28	12	0	28.8	0	44	0.74	21.5
10	Καμμία	Πνευμονία από <i>Ac. Baumanni</i>	5	4	450	27	24	13	1	45.0	45	31	0.61	11.4
11	Καμμία	Πνευμονία από <i>Kl. Pneumoniae</i>	43	4	420	35	38	18	2	21.0	42	55	0.74	22.9
12	Καμμία	Πολυμικροβιακή ενδοκοιλιακή σήψη λόγω γαγγραινώδους χολοκυστίτιδος *	24	4	380	34	32	13	1	20.0	20	44	0.65	18.4
13	Καμμία	Ενδοκοιλιακή σήψη λόγω λοίμωξης χειρουργικού οιλιακού τραύματος†	2	4	460	30	21	12	0	51.1	0	35	0.70	20.1
14	Καμμία	ΠΚ από ιό <i>H1N1</i>	2	4	400	35	32	18	1	28.6	29	51	0.71	26.9
15	Πνευμοθώρακας αριστερά υπό ΣΘΠΧ	Πνευμονία από <i>Ac. Baumanni</i>	4	4	430	30	32	17	1	28.7	29	45	0.65	20.0
16	Πνευμοθώρακας δεξιά υπό ΣΘΠΧ & λοίμωξη του	Πνευμονία από <i>Ps. Aeruginosa</i>	20	3	470	22	28	18	1	47.0	47	35	0.52	13.4

	θωρακικού τραύματος													
17	Καμμία	Πνευμονία από <i>Ac. Baumannii</i>	4	4	380	30	39	15	1	15.8	16	47	0.58	13.9

ARDS, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας· ΔΜΧ, διάρκεια μηχανικού αερισμού μέχρι την ένταξη στη μελέτη· CXR, προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος· Vt, αναπνεόμενος όγκος· RR, αναπνευστική συχνότητα· bpm, αναπνοές/λεπτόbreaths per min· Pplat,τελο-εισνευστική πίεση plateau των αεραγωγών· PEEP<sub>e</sub>, εξωτερική θετική τελο-εκπνευστική πίεση· PEEP<sub>i</sub>, ενδογενής θετική τελο-εκπνευστική πίεση· C<sub>rs</sub>, διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος υπολογιζόμενη ως Vt / [Pplat-(PEEP<sub>e</sub>+PEEP<sub>i</sub>)]. ΔEELV, μεταβολή του τελο-εκπνευστικού όγκου του πνεύμονα που οφείλεται στην PEEP<sub>i</sub>, υπολογιζόμενη ως PEEP<sub>i</sub> x C<sub>rs</sub>· P<sub>peak</sub>, μέγιστη πίεση αεραγωγών· Q<sub>insp</sub>, εισπνευστική ροή· R<sub>tot,rs</sub>, ολική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος· ΣΘΠΧ, σωλήνας θωρακικής παροχέτευσης· ΠΚ, πνευμονία της κοινότητας· *Ac. Baumannii*, *Acinetobacter Baumannii*· *Kl. Pneumoniae*, *Klebsiella Pneumoniae*· *S. Aureus*, *Staphylococcus Aureus*· *Ps. Aeruginosa*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

\*, Εμπλεκόμενα παθογόνα, *Ac. Baumannii*· *Kl. Pneumoniae*.

†, Εμπλεκόμενα παθογόνα, *Escherichia Coli*· *Proteus Mirabilis*.

**Βιβλιογραφία-References**

- Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L (2006) Relation between PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and FiO<sub>2</sub>: a mathematical description. *Intensive Care Med* 32:1494–1497.
- Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F et al (2013) Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Respir Crit Care Med* 187(2):160–169.
- Adhikari NK, Bashir A, Lamontagne F, Mehta S, Ferguson ND, Zhou Q, Hand L, Czarnecka K, Cook DJ, Granton JT, Friedrich JO, Freitag A, Watpool I, Meade MO (2011) High-frequency oscillation in adults: a utilization review. *Crit Care Med* 39:2631–2644.
- Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR (2014) Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 306(8):L709–L725.
- Akinci OI, Celik M, Mutlu GM, Martino JM, Tugrul S, Ozcan PE, Yilmazbayhan D, Yeldandi AV, Turkoz KH, Kiran B, Telci L, Cakar N (2005) Effects of body temperature on ventilator-induced lung injury. *J Crit Care* 20(1):66–73.
- Albert RK, Keniston A, Baboi L, Ayzac L, Guerin C (2014) Prone position-induced improvement in gas exchange does not predict improved survival in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 189(4):494–496.
- Allen JL, Frantz ID 3rd, Fredberg JJ (1985) Regional alveolar pressure during periodic flow. Dual manifestations of gas inertia. *J Clin Invest* 76:620–629.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347–354.
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372(8):747–755.
- Arabi Y, Ahmed R, Ahmed Q, Rahman MU, Yamani N (2007) Risks and benefits of open-lung biopsy in the mechanically ventilated critically ill population: a cohort study and literature review. *Med Sci Monit* 13:CR365–CR371.
- Arabi YM, Cook DJ, Zhou Q, Smith O, Hand L, Turgeon AF, Matte A, Mehta S, Graham R, Brierley K, Adhikari NK, Meade MO, Ferguson ND, Canadian Critical Care Trials G (2015) Characteristics and outcomes of eligible nonenrolled patients in a mechanical

- ventilation trial of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1306–1313.
- Armengol J, Jones RL, King EG (1985) Collateral ventilation during high-frequency oscillation in dogs. *J Appl Physiol* 58:173–179.
- Asfar P, Singer M, Radermacher P (2015) Understanding the benefits and harms of oxygen therapy: response to comments by Akca. *Intensive Care Med* 41(10):1875.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319–323.
- Avignon PD, Lindahl J, Werneman H (1956) Causes of death. *Acta Medica Scand Suppl* 316:111–113
- Barbas CS, de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa BE, Antunes T, de Barros JM, Okamoto V, Borges JB, Amato MB, de Carvalho CR (2005) Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care* 11:18–28.
- Barbas CS, Isola AM, Caser EB (2014) What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Curr Opin Crit Care* 20(1):10–16.
- Barbas CS, Matos GF, Amato MB, Carvalho CR (2012) Goal-oriented respiratory management for critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract* 2012:952168.
- Baumann HJ, Kluge S, Balke L, Yekebas E, Izbicki JR, Amthor M, Kreymann G, Meyer A (2008) Yield and safety of bedside open lung biopsy in mechanically ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Surgery* 143:426–433.
- Beitler JR, Guirin C, Ayzac L, Mancebo J, Bates DM, Malhotra A, Talmor D (2015) PEEP titration during prone positioning for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 19:436.
- Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, Malhotra A (2014) Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 40(3):332–341.
- Belenkiy SM, Buel AR, Cannon JW, Sine CR, Aden JK, Henderson JL et al (2014) Acute respiratory distress syndrome in wartime military burns: application of the Berlin criteria. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Trauma Acute Care Surg* 76(3):821–827.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315:788–800.

- Bernard GR (2005) Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 172(7):798–806.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824.
- Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G (2002) Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 165:443–448.
- Bienvenu OJ, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Dennison-Himmelfarb CR, Pronovost PJ, Needham DM (2015) Cooccurrence of and remission from general anxiety, depression, and posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year longitudinal study. *Crit Care Med* 43:642–653.
- Bilek AM, Dee KC, Gaver DP (1985) 3rd (2003) mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J Appl Physiol* 94(2):770–783.
- Bitterman PB (1992) Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. [Review]. *Am J Med* 92(6A):39S–43S.
- Bohm SH, Vazquez de Anda GF, Lachmann B. In: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Vincent J-L, editor.(1998). Berlin: Springer; The open lung concept; pp. 430–440.
- Bohn DJ, Miyasaka K, Marchak BE, Thompson WK, Froese AB, Bryan AC (1980) Ventilation by high frequency oscillation. *J Appl Physiol* 48:710–716.
- Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, Monchi M, Chiche JD, Weiler N, Uiterwaal CS, van Vught AJ (2005) High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care* 9:R430–R439.
- Bone RC, Francis PB, Pierce AK (1976) Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 61:585–589.
- Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB (2006) Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 174:268–278.
- Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left- sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1664–71.

- Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, Cittadini A, Rubenfire M, Naeije R. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Jan;26(1):1-14.
- Bouferrache K, Vieillard-Baron A (2011) Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 17:30–35.
- Brazelton TV, Watson WF, Murphy M, Al-Khandra E, Thompson JE, Arnold JH (2001) Identification of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation using respiratory inductive plethysmography. *Crit Care Med* 29:2349–2359.
- Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303:865–873.
- Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH, Staub NC (1974) Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudo monas bacteremia. *J Clin Invest* 54(4):792–804.
- Brimioulle S, Lejeune P, Vachiery JL, Leeman M, Melot C, Naeije R. Effects of acidosis and alkalosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Am J Phys* 1990; 58(2 Pt 2):H347-H353.
- Brinkmann V, Laube B, Abu Abed U, Goosmann C, & Zychlinsky A. (2010). Neutrophil extracellular traps: how to generate and visualize them. [Video-Audio Media]. *J Visual Exp: JoVE* (36).
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS et al (2004) Neutrophil extracellular traps kill bacteria. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Science* 303(5663):1532–1535.
- Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG (2011) The value of positive end-expiratory pressure and Fio(2) criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 39:2025–2030.
- Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N, Olson DA, Jamal S, Wangenstein DO, Marini JJ (1998) Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 1):1935–1942.
- Broccard AF, Hotchkiss JR, Suzuki S, Olson D, Marini JJ (1999) Effects of mean airway pressure and tidal excursion on lung injury induced by mechanical ventilation in an isolated perfused rabbit lung model. *Crit Care Med* 27(8):1533–1541.
- Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C, Markert M, Sauty A, Feihl F, Schaller MD (2001) Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164(5):802–806.

- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–336.
- Brown H and Prescott R (2006). Introduction. In: Brown H, Prescott R, editors. *Applied Mixed Models in Medicine*, 2nd ed. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd;. p. 1-32.
- Brown H, Prescott R (2006). Introduction. In: Brown H, Prescott R, editors. *Applied Mixed Models in Medicine*, 2nd ed. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd. p. 1-32.
- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30:51–61.
- Brusasco V, Beck KC, Crawford M, Rehder K (1986) Resonant amplification of delivered volume during high-frequency ventilation. *J Appl Physiol* 60:885–892.
- Budinger GR, Sznajder JI (2006) The alveolar-epithelial barrier: a target for potential therapy. *Clin Chest Med* 27(4):655–669; abstract ix.
- Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M, National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network (2010) Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 182:1123–1128.
- Burnham EL, Hyzy RC, Paine R 3rd, Coley C 2nd, Kelly AM, Quint LE, Lynch D, Janssen WJ, Moss M, Standiford TJ (2013) Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit Care Med* 41:445–456.
- Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP (2014) The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J* 43:276–285.
- Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA (2014) Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2:611–620.
- Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, Thompson BT, Parsons PE, Wheeler AP et al (2007) Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. [Comparative Study]. *Crit Care Med* 35(10):2243–2250.
- Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, May AK, Kangelaris KN, Matthay MA et al (2015) Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. [Comparative Study Multicenter Study Observational Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. *Chest* 147(6):1539–1548.

- Camporota L, Sherry T, Smith J, Lei K, McLuckie A, Beale R. Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2013;17:R40.
- Cardinal-Fernandez P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A, Menendez JM, Papazian L, Thompson BT. The presence of diffuse alveolar damage on open lung biopsy is associated with mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016;149(5):1155–1164.
- Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, Nguyen JX, Marques MB, Monestier M et al (2012) Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *J Clin Invest* 122(7):2661–2671.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.
- Chan KPW, Stewart TE, Mehta S (2007) High frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest* 131:1907–1916.
- Charbonney E, Robert J, Pache JC, Chevrolet JC, Eggimann P (2009) Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology. *J Crit Care* 24:122–128.
- Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M (2016) Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care* 20:276.
- Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, Tallarini F, Cozzi P, Cressoni M, Colombo A, Marini JJ, Gattinoni L (2008) Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 178(4):346–355.
- Chiumello D, Chidini G, Calderini E, Colombo A, Crimella F, Brioni M (2016) Respiratory mechanics and lung stress/strain in children with acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 6(1):11.
- Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, Babini G, Brioni M, Crimella F, Lundin S, Stenqvist O, Gattinoni L (2014) The assessment of transpulmonary pressure in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Med* 40(11):1670–1678.
- Chiumello D, Guerin C (2015) Understanding the setting of PEEP from esophageal pressure in patients with ARDS. *Intensive Care Med* 41(8):1465–1467.
- Cho MH, Malhotra A, Donahue DM, Wain JC, Harris RS, Karpalotis D, Patel SR (2006) Mechanical ventilation and air leaks after lung biopsy for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 82:261–266.



- Cortes GA, Marini JJ (2013) Two steps forward in bedside monitoring of lung mechanics: transpulmonary pressure and lung volume. *Crit Care* 17(2):219.
- Costa EL, Amato MB (2013) Ultra-protective tidal volume: how low should we go? *Crit Care* 17(2):127.
- Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, Bugeo G, Gattinoni L (2014) Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 189(2):149–158.
- Cressoni M, Gallazzi E, Chiurazzi C, Marino A, Brioni M, Menga F, Cigada I, Amini M, Lemos A, Lazzerini M, Carlesso E, Cadringer P, Chiumello D, Gattinoni L (2013) Limits of normality of quantitative thoracic CT analysis. *Crit Care* 17(3):R93.
- Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, Guanzioli M, Dondossola D, Gatti S, Valerio V, Vergani GL, Pagni P, Cadringer P, Gagliano N, Gattinoni L (2016) Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology* 124(5):1100–1108.
- Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG (2010) Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med* 38(5):1348–1359.
- David M, von Bardeleben RS, Weiler N, Markstaller K, Scholz A, Karmrodt J, Eberle B (2004) Cardiac function and haemodynamics during transition to high-frequency oscillatory ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 21:944–952.
- David S, Mukherjee A, Ghosh CC, Yano M, Khankin EV, Wenger JB et al (2012) Angiopietin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis\*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Crit Care Med* 40(11):3034–3041.
- de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:948-954.
- de Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, Salmon I, Vincent JL (2009) ARDS: a clinicopathological confrontation. *Chest* 135:944–949.
- de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, Santos DC, Borges JB, Amato MB, Barbas CS (2012) How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care* 16(1):R4.
- de Prost N, Dreyfuss D, Saumon G (2007) Evaluation of two-way protein fluxes across the alveolo capillary membrane by scintigraphy in rats: effect of lung inflation. *J Appl Physiol* 102:794–802.

- Demory D, Michelet P, Arnal JM, Donati S, Forel JM, Gainnier M, Brugeon F, Papazian L (2007) High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. *Crit Care Med* 35:106–111.
- Derdak S (2003) High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients. *Crit Care Med* 31(Suppl):S317–S323.
- Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lowson S, Granton J, Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators (2002) High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166:801–808.
- Dicker RA, Morabito DJ, Pittet JF, Campbell AR, Mackersie RC (2004) Acute respiratory distress syndrome criteria in trauma patients: why the definitions do not work. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Trauma* 57(3):522–526 ; discussion 526–528.
- Diep BA, Chan L, Tattevin P, Kajikawa O, Martin TR, Basuino L et al (2010) Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(12):5587–5592.
- Dos Santos CC (1985) Slutsky AS (2000) invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 89(4):1645–1655.
- Dreyfuss D, Ricard JD, Gaudry S (2015) Did studies on HFOV fail to improve ARDS survival because they did not decrease VILI? On the potential validity of a physiological concept enounced several decades ago. *Intensive Care Med* 41:2076–2086.
- Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1):294–323.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137(5):1159–1164.
- Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA (2001) Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164:231–236.
- Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD (2009) Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med* 37(5):1574–1579.
- Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Najera L, Ferguson ND, Alia I, Gordo F, Rios F (2004) Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 141:440–445.

- Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M et al (2002) Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. [Multicenter Study]. *Crit Care Med* 30(11):2450–2456.
- Fabry B, Maksym GN, Butler JP, Glogauer M, Navajas D, Fredberg JJ (2001) Scaling the microrheology of living cells. *Phys Rev Lett* 87:148102.
- Fadeyi EA, De Los Angeles Muniz M, Wayne AS, Klein HG, Leitman SF, Stroncek DF (2007) The transfusion of neutrophil-specific antibodies causes leukopenia and a broad spectrum of pulmonary reactions. [Case Reports Research Support, N.I.H., Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Transfusion* 47(3):545–550.
- Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253-1263.
- Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, Himmelfarb CR, Desai SV, Ciesla N, Herridge MS, Pronovost PJ, Needham DM (2014) Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 42:849–859.
- Fan E, Villar J, Slutsky AS (2013) Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med* 11:85.
- Fanelli V, Mascia L, Puntorieri V, Assenzio B, Elia V, Fornaro G, Martin EL, Bosco M, Delsedime L, Fiore T, Grasso S, Ranieri VM (2009) Pulmonary atelectasis during low stretch ventilation: "open lung" versus "lung rest" strategy. *Crit Care Med* 37(3):1046–1053.
- Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, Moran I, Parrilla F, Costamagna A, Gaudiosi M, Combes A (2016) Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 20(1):36. doi:10.1186/s13054-016-1211-y.
- Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, et al (2005). Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the treatment with oscillation and an open lung strategy (TOOLS) trial pilot study. *Crit Care Med* 33:479-486.

- Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO, OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:795–805.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM (2012) The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 38:1573–1582 .
- Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, Stewart TE (2004) Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 30:1111–1116.
- Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE (2002) High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 28:1073–1077.
- Fessler HE, Derdak S, Ferguson ND, Hager DN, Kacmarek RM, Thompson BT, Brower RG (2007) A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: results from a roundtable discussion. *Crit Care Med* 35:1649–1654.
- Fessler HE, Hager DN, Brower RG (2008) Feasibility of very high-frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 36:1043–1048.
- Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM et al (2004) The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Blood* 103(11):4150–4156.
- Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526–2533.
- Forfia PR, Vaidya A, Wiegers SE (2013) Pulmonary heart disease: the heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ* 3:5–19
- Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, et al (1997). High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome—a pilot study. *Crit Care Med* 25:937-47.
- Fox ED, Heffernan DS, Cioffi WG, Reichner JS (2013) Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Crit Care* 17(5):R226.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD,

- Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Biduneau G, Delstage-Mutreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, FLORALI Study Group; REVA Network (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196.
- Fredberg JJ (1980) Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol* 49:446–448.
- Froese AB (1997) High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome: let's get it right this time! *Crit Care Med* 25:906–908.
- Fudala R, Krupa A, Matthay MA, Allen TC, Kurdowska AK (2007) Anti-IL-8 autoantibody: IL-8 immune complexes suppress spontaneous apoptosis of neutrophils. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293(2):L364–L374.
- Garcia-Montilla R, Imam F, Miao M, Stinson K, Khan A, Heitner S. Optimal right heart filling pressure in acute respiratory distress syndrome determined by strain echocardiography. *Echocardiography*. 2017;34:851-861.
- Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugeo G (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775–1786.
- Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D (2003) Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J* 47(Suppl):15s–25s.
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A (1998) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Respir Crit Care Med* 158(1):3–11.
- Gattinoni L, Pesenti A (2005) The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 31(6):776–784.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, Malacrida R, Di Giulio P, Fumagalli R, Pelosi P, Brazzi L, Latini R, Prone-Supine Study Group (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568–573.
- Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M (2016) Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 42(10):1567–1575.
- Geers C and Gros G (2000) Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol Rev* 80:681-715.

- Gibelin A, Parrot A, Maitre B, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, Fartoukh M, de Prost N (2016) Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med* 42:164–172.
- Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, Morelli A, Antonelli M, Singer M (2016) Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 316(15):1583–1589.
- Goffi A, Ferguson ND. High-frequency oscillatory ventilation for early acute respiratory distress syndrome in adults. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:77–85.
- Goligher EC, Munshi L, Adhikari NKJ, Meade MO, Hodgson CL, Wunsch H, Uleryk E, Gajic O, Amato MPB, Ferguson ND, Rubenfeld GD, Fan E. High-Frequency Oscillation for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement 4):S289-S296.
- Gong H, Rehman J, Tang H, Wary K, Mittal M, Chaturvedi P et al. HIF2alpha signaling inhibits adherens junctional disruption in acute lung injury. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Invest* 2015;125(2):652–664.
- Grailer JJ, Ward PA. Lung inflammation and damage induced by extracellular histones. *Inflamm Cell Signal* 2014;1(4):e131.
- Granstam SO, Björklund E, Wikström G, Roos MW. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:7.
- Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1843–1850.
- Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-dimensional echocardiographic assessment of right ventricular volume and function in adult patients with congenital heart disease: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:127-133.
- Gu XL, Wu GN, Yao YW, Shi DH, Song Y. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18:R111.
- Guerin C, Bayle F, Leray V, Debord S, Stoian A, Yonis H, Roudaut JB, Bourdin G, Devouassoux-Shisheboran M, Bucher E, Ayzac L, Lantuejoul S, Philipponnet C, Kemeny JL, Souweine B, Richard JC. Open lung biopsy in nonresolving ARDS frequently

- identifies diffuse alveolar damage regardless of the severity stage and may have implications for patient management. *Intensive Care Med* 2015;41:222–230.
- Guerin C, Matthay MA. Acute cor pulmonale and the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2016;42:934-936.
- Guerin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care* 2016;20(1):384.
- Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159–2168.
- Guerin C, Thompson T, Brower R. The ten diseases that look like ARDS. *Intensive Care Med* 2015;41:1099–1102.
- Guervilly C, Forel JM, Hraiech S, Demory D, Allardet-Servent J, Adda M, Barreau-Baumstark K, Castanier M, Papazian L, Roch A. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2012;40:1539–1545.
- Guervilly C, Roch A, Papazian L. High-frequency oscillation for ARDS. *N Engl J Med* 2013;368:2233.
- Haddad F, Couture P, Tousignant C, Denault AY. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: I. Anatomy, physiology, and assessment. *Anesth Analg*. 2009;108:407-421.
- Hager DN, Fessler HE, Kaczka DW, Shanholtz CB, Fuld MK, Simon BA, Brower RG (2007) Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35:1522–1529.
- Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, Clinical Trials Network ARDS (2005) Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1241–1245.
- Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:921-964.
- Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, Bryan AC (1983) Comparison of conventional and high frequency ventilation. *J Appl Physiol* 55:131–138.
- Hamilton-Craig CR, Stedman K, Maxwell R, Anderson B, Stanton T, Chan J, Yamada A, Scalia GM, Burstow DJ. Accuracy of quantitative echocardiographic measures of right

- ventricular function as compared to cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;23;12:38-44.
- Hartshorn KL, Crouch E, White MR, Colamussi ML, Kakkanatt A, Tauber B et al (1998) Pulmonary surfactant proteins A and D enhance neutrophil uptake of bacteria. *Am J Phys* 274(6 Pt 1):L958–L969.
- Haselton FR, Scherer PW (1980) Bronchial bifurcations and respiratory mass transport. *Science* 208:69–71.
- Hashimoto I, Watanabe K. Geometry-related right ventricular systolic function assessed by longitudinal and radial right ventricular contractions. *Echocardiography* 2016; 33:299–306.
- Henzler D, Pelosi P, Dembinski R, et al. Respiratory compliance but not gas exchange correlates with changes in lung aeration after a recruitment maneuver: an experimental study in pigs with saline lavage acute lung injury. *Crit Care.* 2005;9(5):R471–82.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683–693.
- Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364:1293–1304.
- Hewlett AM, Hulands GH, Nunn JF, Minty KB (1974) Functional residual capacity during anaesthesia. I: methodology. *Br J Anaesth* 46(7):479–485.
- Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R (1990) Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16(6):372–377.
- High KC, Ultman JS, Karl SR (1991) Mechanically induced pendelluft flow in a model airway bifurcation during high frequency oscillation. *J Biomech Eng* 113:342–347.
- Hoeboer SH, Groeneveld AB, van der Heijden M, Oudemans-van Straaten HM (2015) Serial inflammatory biomarkers of the severity, course and outcome of late onset acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with or at risk for the syndrome after new-onset fever. *Biomark Med* 9(6):605–616.
- Hotchkiss JR Jr, Blanch L, Naveira A, Adams AB, Carter C, Olson DA, Leo PH, Marini JJ (2001) Relative roles of vascular and airspace pressures in ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 29(8):1593–1598.



- Huang CT, Lin HH, Ruan SY, Lee MS, Tsai YJ, Yu CJ (2014) Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care* 18:R102.
- Huang M, Parker AM, Bienvenu OJ, Dinglas VD, Colantuoni E, Hopkins RO, Needham DM (2016) Psychiatric symptoms in acute respiratory distress syndrome survivors: a 1-year national multicenter study. *Crit Care Med* 44(5):954–965.
- Huh D, Fujioka H, Tung YC, Futai N, Paine R 3rd, Grotberg JB, Takayama S (2007) Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18886–188891.
- Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K (1994) Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1550–1554.
- Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 289:2104–2112.
- Ioannidis G, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Lampaki S, Kioumis I, Pitsiou G, Papaiwannou A, Karavergou A, Katsikogiannis N, Sarika E, Tsakiridis K, Korantzis I, Zarogoulidis K, Zarogoulidis P (2015) Barotrauma and pneumothorax. *J Thorac Dis* 7(Suppl 1):S38–S43.
- Jaeger MJ, Kurzweg UH, Banner MJ (1984) Transport of gases in high-frequency ventilation. *Crit Care Med* 12:708–710.
- Jardin F (2005) Acute leftward septal shift by lung recruitment maneuver. *Intensive Care Med* 31:1148–1149.
- Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP (1981) Influence of positive end-expiratory ressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 304:387–892.
- Jardin F, Vieillard-Baron A (2005) Monitoring of right-sided heart function. *Curr Opin Crit Care* 11:271–279.
- Jardin F, Vieillard-Baron A (2007) Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med* 33(3):444–447.
- Jardin F, Vieillard-Baron A (2009) Acute cor pulmonale. *Curr Opin Crit Care* 15:67–70.
- Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. *Heart Lung Circ*. 2019 Sep;28(9):1339-1350.
- Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginhina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr* 2010;11:81–96.

- Kao KC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Chiu LC, Li SH, Lin SW, Chuang LP, Wang CW, Li LF, Chen NH, Yang CT, Huang CC, Tsai YH (2015) Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care* 19:228.
- Kao KC, Tsai YH, Wu YK, Chen NH, Hsieh MJ, Huang SF, Huang CC (2006) Open lung biopsy in early-stage acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 10:R106.
- Kasper J, Bolliger D, Skarvan K, Buser P, Filipovic M, Seeberger MD. Additional cross-sectional transthoracic echocardiography views improve perioperative right heart assessment. *Anesthesiology*. 2012;117:726-734.
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA (1976) Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 85:209-228.
- Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB et al (2007) Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Chest* 131(5): 1308-1314.
- Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12:35.
- Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, Shrive AK, Ghai R, Kamran MF et al (2006) Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Mol Immunol* 43(9):1293-1315.
- Kumar A, Pontoppidan H, Falke KJ, Wilson RS, Laver MB (1973) Pulmonary barotraumas during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1(4):181-186.
- Kurdowska A, Noble JM, Grant IS, Robertson CR, Haslett C, Donnelly SC (2002) Anti-interleukin-8 autoantibodies in patients at risk for acute respiratory distress syndrome. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Crit Care Med* 30(10):2335-2337.
- Kurdowska AK, Geiser TK, Alden SM, Dziadek BR, Noble JM, Nuckton TJ et al (2002) Activity of pulmonary edema fluid interleukin-8 bound to alpha(2)-macroglobulin in patients with acute lung injury. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *American journal of physiology. Lung Cell Mol Physiol* 282(5):L1092-L1098.
- La Gerche A, Burns AT, D'Hooge J, Macisaac AI, Heidebuchel H, Prior DL. Exercise strain rate imaging demonstrates normal right ventricular contractile reserve and clarifies ambiguous resting measures in endurance athletes. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25:253-62.e1.
- Lachmann B (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 18:319-321.

- Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1435-1446.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463.
- Latronico N, Peli E, Botteri M (2005) Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 11:126–132.
- Lawrence T, Natoli G (2011) Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Nat Rev Immunol* 11(11):750–761.
- Lee A, Whyte MK, Haslett C (1993) Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Leukoc Biol* 54(4):283–288.
- Lee YL, King MB, Gonzalez RP, Brevard SB, Frotan MA, Gillespie MN et al (2014) Blood transfusion products contain mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns: a potential effector of transfusion-related acute lung injury. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Surg Res* 191(2):286–289.
- Leibundgut G, Rohner A, Grize L, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:116-126.
- Li LF, Liao SK, Ko YS, Lee CH, Quinn DA (2007) Hyperoxia increases ventilator-induced lung injury via mitogen-activated protein kinases: a prospective, controlled animal experiment. *Crit Care* 11(1):R25.
- Lim SY, Suh GY, Choi JC, Koh WJ, Lim SY, Han J, Lee KS, Shim YM, Chung MP, Kim H, Kwon OJ (2007) Usefulness of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with undiagnosed diffuse pulmonary infiltrates: influence of comorbidities and organ dysfunction. *Crit Care* 11:R93.
- Lin CY, Kao KC, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, Fang JT, Huang CC, Tsai YH, Yang CW (2009) The RIFLE score increases the accuracy of outcome prediction in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing open lung biopsy. *Respiration* 77:398–406.
- Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL et al. Role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography strain in the assessment of right ventricular systolic

- function and comparison with conventional parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30(937).e6.
- Lorente JA, Cardinal-Fernandez P, Munoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C et al (2015) Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med* 41(11):1921–1930.
- Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP Jr. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 1999;1:7-21.
- Macklin CC (1939) Transport of air along sheaths of pulmonic blood vessels from alveoli to mediastinum. *Arch Intern Med* 64:913–926.
- Maitra S, Bhattacharjee S, Khanna P, Baidya DK (2015) High-frequency ventilation does not provide mortality benefit in comparison with conventional lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Anesthesiology* 122:841–851.
- Malhotra A, Drazen JM (2013) High-frequency oscillatory ventilation on shaky ground. *N Engl J Med* 368:863–865.
- Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, Catalan I, Artigas A (2008) Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med* 36(8):2225–2231.
- Marini JJ (2015) Advances in the support of respiratory failure: putting all the evidence together. *Crit Care* 19(Suppl 3):S4.
- Marini JJ (2015) Does high-pressure, high-frequency oscillation shake the foundations of lung protection? *Intensive Care Med* 41:2210–2212.
- Marini JJ, Crooke PS 3rd (1993) A general mathematical model for respiratory dynamics relevant to the clinical setting. *Am Rev Respir Dis* 147(1):14–24.
- Marini JJ, Culver BH (1989) Systemic gas embolism complicating mechanical ventilation in the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 110(9):699–703.
- Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF (2003) Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 7(6):435–444.
- Marini JJ, Jaber S (2016) Dynamic predictors of VILI risk: beyond the driving pressure. *Intensive Care Med* 42(10):1597–1600.
- Martin AM Jr, Soloway HB, Simmons RL (1968) Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma. *J Trauma* 8(5):687–699.
- Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D (1988) Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 15(1):8–14.

- Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G (1984) Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 86:58–66.
- Matsuoka T, Kawano T, Miyasaka K (1994) Role of high-frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes. *J Appl Physiol* 79:539–544.
- Matthay MA, Eschenbacher WL, Goetzl EJ (1984) Elevated concentrations of leukotriene D4 in pulmonary edema fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Clin Immunol* 4(6): 479–483.
- Matthay MA, Ware LB (2004) Plasma protein C levels in patients with acute lung injury: prognostic significance. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Crit Care Med* 32(5 Suppl):S229–S232.
- Matthay MA, Zimmerman GA (2005) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33(4):319–327.
- Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, Roberts JD, Forfia PR. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circ* 2017;7:361–71.
- McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB (1988) Lung volume maintenance prevents lung injury during high-frequency ventilation in surfactant-depleted rabbits. *Am Rev Respir Dis* 137:1185–1192.
- Mead J, Takishima T, Leith D (1970) Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 28(5):596–608.
- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:637–645.
- Meade MO, Young D, Hanna S, Zhou Q, Bachman TE, Bollen C, Slutsky AS, Lamb SE, Adhikari NK, Mentzelopoulos SD, Cook DJ, Sud S, Brower RG, Thompson BT, Shah S, Stenzler A, Guyatt G, Ferguson ND (2017) Severity of Hypoxemia and Effect of High Frequency Oscillatory Ventilation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 196(6):727-733.
- Mehta D, Ravindran K, Kuebler WM (2014) Novel regulators of endothelial barrier function. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 307(12):L924–L935.

- Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, Smith T, Stewart TE (2004) High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest* 126:518–527.
- Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, et al (2001). Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 29:1360-1369.
- Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE (2003) Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31:383–389.
- Mehter HM, Wiener RS, Walkey AJ (2014) “Do not resuscitate” decisions in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of clinical trial data. *Ann Am Thorac Soc* 11:1592–1596
- Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bigot E, Repesse X, Legras A, Brun-Buisson C, Vignon P, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016;42:862-870.
- Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, Vieillard-Baron A. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2009;35:1850–1858.
- Melo N, Figueiredo S, Morais A, Souto Moura C, Pinho P, Bastos P, Oliveira T (2009) Open lung biopsy in patients on mechanical ventilation with suspected diffuse lung disease. *Rev Port Pneumol* 15:597–611.
- Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, Laranjeira AP, Negri EM, Capelozzi VL et al (2005) Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Appl Physiol* 98(5):1777–1783.
- Mentzelopoulos SD, Bossaert L, Raffay V, Askitopoulou H, Perkins GD, Greif R, Haywood K, Van de Voorde P, Xanthos T (2016). A survey of key opinion leaders on ethical resuscitation practices in 31 European Countries. *Resuscitation* 100:11-17.
- Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, Roussos C, Zakyntinos SG (2010) Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure. *Intensive Care Med* 36:810–816.

- Mentzelopoulos SD, Malachias S, Vrettou C, Zakynthinos SG (2016) Meta-analysis of High-frequency Oscillation in Acute Respiratory Distress Syndrome and Accuracy of Results. *Anesthesiology* 124:246–247.
- Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, Kokkoris S, Zakynthinos E, Makris D, Magira E, Markaki V, Roussos C, Zakynthinos SG (2012) Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 39:635–647.
- Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A, Sourlas S, Malachias S, Lachana A, Zakynthinos SG (2007) Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35:1500–1508.
- Mentzelopoulos SD, Theodoridou M, Malachias S, Sourlas S, Exarchos DN, Chondros D, Roussos C, Zakynthinos SG (2011) Scanographic comparison of high frequency oscillation with versus without tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 37:990–999.
- Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L, Expiratory Pressure (Express) Study Group (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:646–655.
- Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, Kuehl TJ, Winter DC, Taylor A, Clark RH et al (1989) Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 66:2150–2158.
- Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, Dreyfuss D, Ricard JD (2015) Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care* 60(2):162–169.
- Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA (1996) Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Crit Care Med* 24(9):1448–1454.
- Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, Griffith D, Maunder RJ, Martin TR et al (1992) Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am Rev Respir Dis* 146(2):427–432.
- Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, Courtney Broaddus V, Matthay MA (1999) Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar

- epithelial barrier function in rabbits. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Respir Crit Care Med* 160(5 Pt 1):1450–1456.
- Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouche L, Rabbat A, Kouatchet A et al (2013) Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma* 54(8):1724–1729.
- Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F (1998) Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1076–1081.
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD (1985) Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132:485–489.
- Morisawa K, Fujitani S, Taira Y, Kushimoto S, Kitazawa Y, Okuchi K et al (2014) Difference in pulmonary permeability between indirect and direct acute respiratory distress syndrome assessed by the transpulmonary thermodilution technique: a prospective, observational, multi-institutional study. *J Intens Care* 2(1):24.
- Muller MC, Juffermans NP (2012) Transfusion-related acute lung injury: a preventable syndrome? [Review]. *Expert Rev Hematol* 5(1):97–106.
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720–723.
- Muscudere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS (1994) Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 149(5):1327–1334.
- Naeije R, Brimiouille S (2001) Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. *Crit Care* 5(2):67–71.
- Nahum A (1998) Equipment review: tracheal gas insufflation. *Crit Care* 2:43–47 .
- Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 1967;276(7):368–374.
- Nass N, McConnell MV, Goldhaber SZ, Chyu S, Solomon SD. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1999;83:804–806.
- Nieman GF, Gatto LA (1985) Habashi NM (2015) impact of mechanical ventilation on the pathophysiology of progressive acute lung injury. *J Appl Physiol* 119(11):1245–1261.
- Nieman GF, Satalin J, Andrews P, Habashi NM, Gatto LA (2016) Lung stress, strain, and energy load: engineering concept to understand the mechanism of ventilator-induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp* 4(1):16.
- Nin N, Muriel A, Peñuelas O, VENTILA Group, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):200–2008.



- Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, Schlesinger T, Roach P, Burch C et al (1986) Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med* 315(9):547–551.
- Olegard C, Sondergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O (2005) Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg* 101(1):206–212.
- O'Neill LA (2005) TLRs play good cop, bad cop in the lung. *Nat Med* 11(11):1161–1162.
- Page B, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Aegerter P, Prin S, Jardin F (2003) Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: eight years of clinical experience in a single center. *Crit Care Med* 31(3):765–769.
- Papadakos PJ, Lachmann B (2007) The open lung concept of mechanical ventilation: the role of recruitment and stabilization. *Crit Care Clin* 23:241–250.
- Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, Donati Y, Bonnetty M, Zandotti C, Thomas P (2007) A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 35:755–762.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guerin C, Prat G, Morange S, Roch A, Investigators AS (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–1116.
- Papazian L, Gainnier M, Marin V, Donati S, Arnal JM, Demory D, Roch A, Forel JM, Bongrand P, Bregeon F, Sainty JM (2005) Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33:2162–2171.
- Papazian L, Thomas P, Bregeon F, Garbe L, Zandotti C, Saux P, Gaillat F, Drancourt M, Auffray JP, Gouin F (1998) Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 88:935–944.
- Parker JC, Breen EC (1985) West JB (1997) high vascular and airway pressures increase interstitial protein mRNA expression in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 83(5):1697–1705.
- Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP (2005) Lower tidal volume ventilation and plasmacytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33:1–6.
- Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, Malhotra A (2004) The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest* 125:197–202.

- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL et al (2003) Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. [Review]. *Eur Respir J Suppl* 42:48s–56s.
- Pelosi P, Rocco PR (2008) Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix. *Intensive Care Med* 34(4):631–639.
- Pelosi P, Sutherasan Y (2013) High-frequency oscillatory ventilation with tracheal gas insufflation: the rescue strategy for brain-lung interaction. *Crit Care* 17:R179.
- Peltekova V, Engelberts D, Otulakowski G, Uematsu S, Post M, Kavanagh BP (2010) Hypercapnic acidosis in ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med* 36(5):869–878.
- Peltz ED, Moore EE, Eckels PC, Damle SS, Tsuruta Y, Johnson JL et al (2009) HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Shock* 32(1):17–22.
- Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD, Carrico CJ (1982) Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 144:124–130.
- Petty TL, Ashbaugh DG (1971) The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 60:233–239.
- Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND (2009) Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 179:220–227.
- Phua J, Stewart TE, Ferguson ND (2008) Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 36:2912–2921.
- Pillow JJ (2005) High frequency oscillatory ventilation: Mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 33(suppl):S135–S141.
- Pillow JJ, Sly PD, Hantos Z, Bates JH (2002) Dependence of intrapulmonary pressure amplitudes on respiratory mechanics during high-frequency oscillatory ventilation in preterm lambs. *Pediatr Res* 52:538–544.
- Pinsky MR (2007) Heart–lung interactions. *Curr Opin Crit Care* 13:528–531.
- Pinsky MR (2012) Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 18:256–260.
- Pinsky MR, Desmet JM, Vincent JL (1992) Effect of positive endexpiratory pressure on right ventricular function in humans. *Am Rev Respir Dis* 146(3):681–687.
- Plötz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ (2004) Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 30:1865–1872.

- Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ (2010) Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 14(5):R169.
- Protti A, Andreis DT, Milesi M, Iapichino GE, Monti M, Comini B, Pugini P, Melis V, Santini A, Dondossola D, Gatti S, Lombardi L, Votta E, Carlesso E, Gattinoni L (2015) Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med Exp* 3(1):34.
- Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, Votta E, Gatti S, Lombardi L, Leopardi O, Masson S, Cressoni M, Gattinoni L (2013) Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med* 41(4):1046–1055.
- Protti A, Cressoni M, Santini A, Langer T, Mietto C, Febres D, Chierichetti M, Coppola S, Conte G, Gatti S, Leopardi O, Masson S, Lombardi L, Lazzerini M, Rampoldi E, Cadringer P, Gattinoni L (2011) Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med* 183:1354–1362.
- Protti A, Maraffi T, Milesi M, Votta E, Santini A, Pugini P, Andreis DT, Nicosia F, Zannin E, Gatti S, Vaira V, Ferrero S, Gattinoni L (2016) Role of strain rate in the pathogenesis of ventilator-induced lung edema. *Crit Care Med* 44(9):e838–e845.
- Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ, et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1994;80(6):1254–67.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Definition Task Force ARDS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526–2533.
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54–61.
- Ranieri VM, Terragni PP, Del Sorbo L et al (2009) Tidal volume lower than 6 mL/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 111(4): 826–835.
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214–9.
- Reilly JP, Bellamy S, Shashaty MG, Gallop R, Meyer NJ, Lanken PN et al (2014) Heterogeneous phenotypes of acute respiratory distress syndrome after major trauma. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Ann Am Thorac Soc* 11(5):728–736.

- Repepe X, Charron C, Vieillard-Baron A (2015) Acute Cor Pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest* 147(1):259–265.
- Ricciardolo FL, Di Stefano A, Sabatini F, Folkerts G (2006) Reactive nitrogen species in the respiratory tract. *Eur J Pharmacol* 533:240–252.
- Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M, Toltl LJ, Conroy AL, Rajwans N et al (2011) Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Crit Care Med* 39(4):702–710.
- Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, Boyer A, Brochard L, Teboul JL (2003) Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2713–2720.
- Ridge KM, Linz L, Flitney FW, Kuczumski ER, Chou YH, Omary MB, Sznajder JJ, Goldman RD (2005) Keratin 8 phosphorylation by protein kinase C delta regulates shear stress-mediated disassembly of keratin intermediate filaments in alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 280(34):30400–30405.
- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA (2008) Harmful molecular mechanisms in sepsis. [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Nat Rev Immunol* 8(10):776–787.
- Rizzo, A. N., Sammani, S., Esquinca, A. E., Jacobson, J. R., Garcia, J. G., Letsiou, E., et al. (2015). Imatinib attenuates inflammation and vascular leak in a clinically relevant two-hit model of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1;309(11):L1294-304.
- Rocco PR, Pelosi P (2008) Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? [Review]. *Curr Opin Crit Care* 14(1):50–55.
- Romand JA, Shi W, Pinsky MR (1995) Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. *Chest* 108:1041–1048.
- Rosseau S, Hammerl P, Maus U, Walmrath HD, Schutte H, Grimminger F et al (2000) Phenotypic characterization of alveolar monocyte recruitment in acute respiratory distress syndrome. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279(1):L25–L35.
- Rossing TH, Slutsky AS, Lehr JL, Drinker PA, Kamm R, Drazen JM (1981) Tidal volume and frequency dependence of carbon dioxide elimination by high-frequency ventilation. *N Engl J Med* 305:1375–1379.
- Rubinfeld GD (2015) Confronting the frustrations of negative clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 12(Suppl 1):S58–S63.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353:1685–1693

- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
- Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:918–27.
- Santos FB, Nagato LK, Boechem NM, Negri EM, Guimaraes A, Capelozzi VL et al (2006) Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Appl Physiol* 100(1):98–106.
- Sarmiento X, Guardiola JJ, Almirall J, Mesalles E, Mate JL, Soler M, Klamburg J (2011) Discrepancy between clinical criteria for diagnosing acute respiratory distress syndrome secondary to community acquired pneumonia with autopsy findings of diffuse alveolar damage. *Respir Med* 105:1170–1175.
- Scharf SM, Ingram RH Jr (1977) Effects of decreasing lung compliance with oleic acid on the cardiovascular response to PEEP. *Am J Phys* 233:H635–H641.
- Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:884-900.
- Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF et al (2010) Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Chest* 138(3):559–567.
- Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by threedimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:943-953.
- Silliman CC, McLaughlin NJ (2006) Transfusion-related acute lung injury. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Blood Rev* 20(3):139–159.
- Silva PL, Rocco PR, Pelosi P (2015) FG-4497: a new target for acute respiratory distress syndrome? [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Exp Rev Respir Med* 9(4):405–409.

- Simon BA, Weinmann GG, Mitzner W (1984) Mean airway pressure and alveolar pressure during high-frequency ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57:1069–1078.
- Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G, Chi EY (2004) Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. *Crit Care Med* 32(12):2496–2501
- Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ, Starr IR, Chi EY, Hlastala MP (2002) Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 166(3):403–408.
- Sjoberg F, Singer M (2013) The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med* 274(6):505–528.
- Slutsky AS (1981) Gas mixing by cardiogenic oscillations: a theoretical quantitative analysis. *J Appl Physiol* 51:1287–1293.
- Slutsky AS (1999) Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 116(1 Suppl):9S–15S.
- Slutsky AS, Brown R (1982) Cardiogenic oscillations: a potential mechanism enhancing oxygenation during apneic respiration. *Med Hypotheses* 8:393–400.
- Slutsky AS, Drazen JM (2002) Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 347:630–631
- Slutsky AS, Tremblay LN (1998) Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 1):1721–1725.
- Smeding L, Lust E, Pløtz FB, ABJ G (2010) Clinical implications of heart-lung interactions during mechanical ventilation: an update. *Neth J Med* 68(2):56–61.
- Soubani, A. O., Shehada, E., Chen, W., & Smith, D. (2014). The outcome of cancer patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 29(1):183 e187–183 e112.
- Spahn DR, Leuthold R, Schmid ER, Niederer PF (1991) Significance of bulk convection during high frequency oscillation. *Respir Physiol* 84:1–11.
- Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP (2005) Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 128:525–532.
- Steinberg JM, Schiller HJ, Halter JM, Gatto LA, Lee HM, Pavone LA, Nieman GF (2004) Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 169(1):57–63.
- Suchyta MR, Elliott CG, Colby T, Rasmusson BY, Morris AH, Jensen RL (1991) Open lung biopsy does not correlate with pulmonary function after the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 99:1232–1237.

- Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, Adhikari NK (2010) High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c2327.
- Suzuki S, Hotchkiss JR, Takahashi T, Olson D, Adams AB, Marini JJ (2004) Effect of core body temperature on ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 32(1):144–149.
- Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ (2006) Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. [Case Reports Review]. *Lung* 184(3):177–185.
- Sweeney AM, Lyle J, Ferguson ND (2005) Nursing and infection control issues during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 33(Suppl):S204–S208.
- Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, Caspani L, Raimondi F, Bordone G, Iapichino G, Mancebo J, Guirin C, Ayzac L, Blanch L, Fumagalli R, Tognoni G, Gattinoni L, Prone-Supine II Study Group (2009) Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 302:1977–1984.
- Tagliabue M, Casella TC, Zincone GE, Fumagalli R, Salvini E (1994) CT and chest radiography in the evaluation of adult respiratory distress syndrome. *Acta Radiol* 35(3):230–234
- Takata M, Abe J, Tanaka H, Kitano Y, Doi S, Kohsaka T, Miyasaka K (1997) Intraalveolar expression of tumor necrosis factor-alpha gene during conventional and high frequency ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 156:272–279.
- Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 359(20):2095–2104.
- Tanida Y (1990) Analysis of gas transport in high frequency ventilation. *Front Med Biol Eng* 2:181-185.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301–1308.
- Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Penuelas O, Cortes-Puch I, Cardinal-Fernandez P, Lorente JA, Frutos-Vivar F (2013) Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 187:761–767.
- Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errazuriz P, Martin-Pellicer A, Lorente JA, Frutos-Vivar F (2013) Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 1:395–401.

- Thomas GM, Carbo C, Curtis BR, Martinod K, Mazo IB, Schatzberg D et al (2012) Extracellular DNA traps are associated with the pathogenesis of TRALI in humans and mice. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Blood* 119(26):6335–6343.
- Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD et al (2000) Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Nat Med* 6(4):460–463.
- Tomashefski JF Jr (2000) Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 21:435–466.
- Tonetti T, Cressoni M, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Quintel M, Gattinoni L (2017) Volutrauma, Atelectrauma, and mechanical power. *Crit Care Med* 45(3):e327–e328.
- Toshchakov V, Jones BW, Perera PY, Thomas K, Cody MJ, Zhang S et al (2002) TLR4, but not TLR2, mediates IFN-beta-induced STAT1alpha/beta-dependent gene expression in macrophages. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Nat Immunol* 3(4):392–398.
- Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS (1997) Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 99(5):944–952.
- Tremblay LN, Slutsky AS (1998) Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 110(6):482–488.
- Tremblay LN, Slutsky AS (2005) Pathogenesis of ventilator-induced lung injury: trials and tribulations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288(4):L596–L598.
- Tremblay LN, Slutsky AS (2006) Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 32(1):24–33.
- Tsuda A, Fredberg JJ (1990) Periodic flow at airway bifurcations. I. Development of steady pressure differences. *J Appl Physiol* 69:546–552.
- Tsuda A, Kamm R, Fredberg JJ (1990) Periodic flow at airway bifurcations. II. Flow partitioning. *J Appl Physiol* 69:553–561.
- Uhlig U, Uhlig S (2011) Ventilation-induced lung injury. *Compr Physiol* 1(2):635–661.
- Ultman JS, Shaw RG, Fabiano DC, Cooke KA (1988) Pendelluft and mixing in a single bifurcation lung model during high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 65:146–155.
- Ursulet L, Roussiaux A, Belcour D, Ferdynus C, Gauzere BA, Vandroux D, Jabot J (2015) Right over left ventricular end-diastolic area relevance to predict hemodynamic intolerance of high-frequency oscillatory ventilation in patients with severe ARDS. *Ann Intensive Care* 5:25.
- Valenza F, Guglielmi M, Irace M, Porro GA, Sibilla S, Gattinoni L (2003) Positive end-expiratory pressure delays the progression of lung injury during ventilator strategies involving high airway pressure and lung overdistention. *Crit Care Med* 31(7):1993–1998.



- van der Zwaan HB, Helbing WA, McGhie JS, et al. Clinical value of real-time three-dimensional echocardiography for right ventricular quantification in congenital heart disease: validation with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:134-140.
- Venegas JG, Fredberg JJ (1994) Understanding the pressure cost of ventilation: why does high frequency ventilation work? *Crit Care Med* 22:S49–S57.
- Vieillard-Baron A, Jardin F (2003) Why protect the right ventricle in patients with acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 9:15–21.
- Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, Marini JJ. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2016;42:739-749.
- Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA. Acute cor pulmonale in ARDS. *Intensive Care Med* 2013;39:1836–1838.
- Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1310–1319.
- Villar J, Blanco J, Kacmarek RM (2016) Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 22:1–6.
- Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 34(5):1311–1318.
- Villar J, Perez-Mendez L, Blanco J, Anon JM, Blanch L, Belda J, Santos-Bouza A, Fernandez RL, Kacmarek RM, Spanish Initiative for Epidemiology S, Therapies for AN (2013) A universal definition of ARDS: the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med* 39:583–592.
- Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, Suarez-Sipmann F, Lubillo S, Kacmarek RM (2007) An early PEEP/FiO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 176:795–804.
- Vlahakis NE, Hubmayr RD (2005) Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1328–1342.
- von der Hardt K, Kandler MA, Fink L, Schoof E, Dötsch J, Brandenstein O, Bohle RM, Rascher W (2004). High frequency ventilation suppresses inflammatory response in lung tissue and microdissected alveolar macrophages in surfactant depleted piglets. *Pediatr Res* 55:339–346

- Vrettou CS, Zakyntinos SG, Malachias S, Mentzelopoulos SD. High-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in patients with severe acute respiratory distress syndrome and traumatic brain injury: an interventional physiological study. *Crit Care* 2013;17:R136.
- Vrettou CS, Zakyntinos SG, Malachias S, Mentzelopoulos SD. The effect of high-frequency oscillatory ventilation combined with tracheal gas insufflation on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized, crossover, physiologic study. *J Crit Care* 2014;29:568–573.
- Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. [Historical Article Review]. *N Engl J Med* 342(18):1334–1349.
- Warner DO, Warner MA, Divertie MB (1988) Open lung biopsy in patients with diffuse pulmonary infiltrates and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 137:90–94.
- Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE et al (2009) Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural]. *J Trauma* 67(2):221-227; discussion 228–230.
- Webb HH, Tierney DF (1974) Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 110(5):556–565.
- West JB (2013) Fragility of pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* (1985) 115(1):1–15.
- Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL (2006) Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2213–2224.
- Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA (1991) Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Clin Invest* 88(3):864–875.
- Wiener-Kronish JP, Pittet JF (2011) Therapies against virulence products of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. [Review]. *Semin Respir Crit Care Med* 32(2):228–235.
- Wilhelmsen K, Mesa KR, Prakash A, Xu F, Hellman J (2012) Activation of endothelial TLR2 by bacterial lipoprotein upregulates proteins specific for the neutrophil response. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Innate Immun* 18(4):602–616.
- Williams AE, Chambers RC (2014) The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 306(3):L217–L230.
- Wing TJ, Haan L, Ashworth LJ, Anderson J (2015) Limiting volume with modern ventilators. *Ther Adv Respir Dis* 9(3):75–83.

- Woods J, Monteiro P, Rhodes A (2007) Right ventricular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 13:532–540
- Yalcin HC, Perry SF, Ghadiali SN (2007) Influence of airway diameter and cell confluence on epithelial cell injury in an in vitro model of airway reopening. *J Appl Physiol* 103:1796–1807.
- Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa EL, Tucci MR, Zin WA, Kavanagh BP, Amato MB (2013) Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 188(12):1420–1427.
- Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH, OSCAR Study Group (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368:806–813.
- Zapol WM, Kobayashi K, Snider MT, Greene R, Laver MB (1977) Vascular obstruction causes pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *Chest* 71(Suppl 2):306–307.
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242(20):2193–2196.
- Zhang J, Fukuhara S, Sako K, Takenouchi T, Kitani H, Kume T et al (2011) Angiopoietin-1/Tie2 signal augments basal Notch signal controlling vascular quiescence by inducing delta-like 4 expression through AKT-mediated activation of beta-catenin. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Biol Chem* 286(10):8055–8066.
- Zhang Y, Wen Z, Guan L, Jiang P, Gu T, Zhao J et al (2015) Extracellular histones play an inflammatory role in acid aspiration-induced acute respiratory distress syndrome. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Anesthesiology* 122(1):127–139.
- Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN et al (2010) Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Blood* 116(16):e74–e80.
- Zimmermann M, Bein T, Arlt M, et al (2009) Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* 13(1, article no. R10).