







**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΤΕΛΟ-ΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ (ΡΕΕΡ) ΣΤΗ  
ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ»**

**Μαργαρίτης Αθανάσιος**  
Αναισθησιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2014**



**Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.**

**(Νόμος 5343/32, άρθρο 202, § 2)**

---



**Ημερομηνία αίτησης του κ. Μαργαρίτη Αθανάσιου:** 28-1-2009

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 653<sup>α</sup>/3-2-2009

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Αρναούτογλου Ελένη Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ντούσιας Βασίλειος Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 31-3-2009

*«Η επίδραση της θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης (PEEP) στη δομή και λειτουργία της δεξιάς και της αριστερής καρδιάς».*

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ :** 759<sup>α</sup>/14-2-2014

<b>Αποστολάκης Ευστράτιος</b>	Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ντούσιας Βασίλειος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Παπαδόπουλος Γεώργιος</b>	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Αρναούτογλου Ελένη</b>	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Συμμετάκης Σταύρος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Πέτρου Αναστάσιος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Τζίμας Πέτρος</b>	Λέκτορας Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 17-3-2014

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Ανδρέας Φωτόπουλος**

Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής

**Η Γραμματέας του Τμήματος**

**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**







**Στους γονείς μου που είναι οι πρώτοι μου δάσκαλοι,  
σε όλους τους δασκάλους μου**



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στην πρώτη μου επαφή με αναπνευστήρα, ως φοιτητής της Ιατρικής, το βλέμμα μου προσήλκυσε η λέξη PEEP η οποία αναγραφόταν σε ένα πλήκτρο. Τα εύλογα ερωτήματά μου που ανέκυψαν αυθόρμητα ήταν απλά και εξίσου απλές ήταν και οι απαντήσεις που έλαβα, ικανοποιητικές όμως για έναν φοιτητή της ιατρικής. Αργότερα, ως ειδικευόμενος πια αναισθησιολόγος κατά την πρώτη «γνωριμία» με το αναισθησιολογικό μηχάνημα αντικρίζοντας το πλήκτρο με την ένδειξη PEEP, ενδιαφέρθηκα για ακόμη μία φορά για τη χρήση και το ρόλο της συγκεκριμένης εφαρμογής. Τις επόμενες ημέρες προσπαθώντας να κατανοήσω τη λειτουργία της PEEP, εισέπραττα, όχι ιδιαίτερα σαφείς απαντήσεις, και γρήγορα αντιλήφθηκα πως δε γίνεται χρήση αυτής στην κλινική πρακτική εντός του χειρουργείου. Η χαρά μου ήταν μεγάλη, όταν ο κ. Γεώργιος Παπαδόπουλος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ και να ερευνήσω εις βάθος τη χρήση και τη λειτουργία της PEEP , στα πλαίσια της διδακτορικής μου εργασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον κ. Γεώργιο Παπαδόπουλο Καθηγητή Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος, κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, στάθηκε δίπλα μου, όχι απλά ως επιβλέπων Καθηγητής, καθοδηγώντας και επιβλέποντας την πορεία της έρευνάς μου, αλλά και σαν στοργικός πατέρας δεν παρέλειπε να με ενθαρρύνει και να με συμβουλεύει διακριτικά .

Νιώθω επίσης την ανάγκη να ευχαριστήσω τον κ. Δημήτριο Πατσούρα Καρδιολόγο και εξάίρετο επιστήμονα για την πολύτιμη και ουσιαστική βοήθεια που προσέφερε στη χρήση της διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφίας, την επιλογή και τη λήψη των εικόνων και στη συνέχεια των μετρήσεων των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής και τα μέλη της εφταμελούς επιτροπής για τις υποδείξεις και τις εύστοχες παρατηρήσεις.

Κατά τη συγγραφή της εργασίας ακολουθήθηκε η εξής σειρά: Στο γενικό μέρος γίνεται αρχικά μια γενική εισαγωγή και στη συνέχεια αναφορά στη φυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας, της αναπνοής, αλλά και στην φυσιολογία της αλληλεπίδρασης καρδιάς-πνευμόνων. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στον μηχανικό αερισμό γενικά και αναλυτικότερα στη PEEP, την παθοφυσιολογία, πώς επιδρά στο αναπνευστικό σύστημα στις διάφορες καταστάσεις που χρησιμοποιείται, πώς επιδρά στα υπόλοιπα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, ποιες είναι οι επιπλοκές και ποιες οι αντενδείξεις. Τέλος το πρώτο μέρος κλείνει με μια σύντομη αναφορά στη διοισοφάγιο υπερηχοκαρδιογραφία. Στο ειδικό μέρος παρουσιάζεται ο σκοπός της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς και η μέθοδος που ακολουθήθηκε, τα αποτελέσματα με τα γραφήματα και η στατιστική ανάλυση, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί η συζήτηση των αποτελεσμάτων και το συμπέρασμα. Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και στην αγγλική γλώσσα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1.0</b>	<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>ΒΑΣΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ</b>	<b>19</b>
	Συστολική λειτουργία της καρδιάς	19
	Διαστολική λειτουργία της καρδιάς	23
	Αλληλεπίδραση των κοιλιών	26
<b>1.2</b>	<b>ΒΑΣΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</b>	<b>28</b>
	Μηχανισμός αναπνοής-αερισμός	28
	Μηχανική της αναπνοής	29
	Κατανομή αερισμού-αιμάτωσης	32
<b>1.3</b>	<b>ΑΛΛΗΛΕΔΙΔΡΑΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ-ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ</b>	<b>35</b>
	Επίδραση της αναπνοής στο κυκλοφοριακό σύστημα	36
	Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πίεσης αεραγωγών, πνευμονικών όγκων, ενδοθωρακικής και περικαρδιακής πίεσης	39
<b>1.4</b>	<b>ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ</b>	<b>41</b>
	Επιπλοκές-Επιδράσεις	43
<b>1.5</b>	<b>ΘΕΤΙΚΗ ΤΕΛΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (PEEP)</b>	<b>49</b>
	Παθοφυσιολογία	49
	Επίδραση της PEEP σε αναισθητοποιημένους ασθενείς	50
	Επίδραση της PEEP στην υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια	50
	Επίδραση της PEEP στη μηχανική του αναπνευστικού	51
	Η επίδραση της PEEP στον τραυματισμό των πνευμόνων από τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Induced Lung Injury-VILI)	53
	Επίδραση της PEEP στην απόδοση οξυγόνου στους ιστούς	53
	Επίδραση της PEEP στους νεφρούς	54

Επίδραση της PEEP στην σπλαγχνική κυκλοφορία και οξυγόνωση	55
Επίδραση στην ενδοκράνια πίεση και εγκεφαλική αιμάτωση	56
Αιμοδυναμικές επιδράσεις	56
Επιπλοκές – Αντενδείξεις	57
Ενδογενής ή αυτόματη θετική τελο-εκπνευστική πίεση	58
<b>1.6 ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>60</b>
Ιστικό Doppler	61

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>2.0 ΣΚΟΠΟΣ</b>	<b>65</b>
<b>3.0 ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΣ</b>	<b>66</b>
Στατιστική	73
<b>4.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>74</b>
<b>5.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>85</b>
<b>6.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>93</b>
<b>7.0 SUMMARY</b>	<b>95</b>
<b>8.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>97</b>

**ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## 1.0 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οξυγόνο ( $O_2$ ) αποτελεί πρωταρχικό στοιχείο για την παραγωγή ενέργειας και την επιβίωση όλων των αερόβιων κυττάρων, επομένως και του ανθρώπου. Για την πρόσληψη και μεταφορά της αναγκαίας ποσότητας  $O_2$  στο επίπεδο του κυττάρου, πέραν της βασικής και απαραίτητης προϋπόθεσης της φυσιολογικής συγκέντρωσης  $O_2$  στο εισπνεόμενο μίγμα αέρος, είναι απαραίτητη η φυσιολογική λειτουργία τριών ζωτικών συστημάτων του οργανισμού: του αναπνευστικού, του κυκλοφοριακού και του νευρικού συστήματος.

Το αναπνευστικό σύστημα έχει την αμεσότερη σχέση με την οξυγόνωση του οργανισμού, με την ανταλλαγή των αερίων που πραγματοποιείται στην κυψελιδο-τριχοειδική μεμβράνη.

Το κυκλοφοριακό σύστημα (καρδιά, μικρή και μεγάλη κυκλοφορία, όγκος αίματος) με την καρδιά ως αντλία θετικής πίεσεως ρυθμίζει την αιμάτωση της πνευμονικής και συστηματικής κυκλοφορίας και καθορίζει το ποσόν του μεταφερόμενου οξυγόνου.

Το νευρικό σύστημα (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός, περιφερικά νεύρα), στον άνθρωπο με αυτόματη αναπνοή, καθορίζει τον αερισμό των πνευμόνων ρυθμίζοντας τη συχνότητα των αναπνοών, τον τύπο της αναπνοής και τον όγκο του αναπνεόμενου αέρα και επίσης συμμετέχει στη διατήρηση της βατότητας των αεροφόρων οδών. Στον κατασταλαμένο ασθενή βέβαια, τα προηγούμενα ρυθμίζονται με το μηχανικό αερισμό.

Ο μηχανικός αερισμός με φυσιολογικό αναπνεόμενο όγκο όταν εφαρμόζεται σε άτομα χωρίς προηγούμενη καρδιοαναπνευστική νόσο δεν έχει καμιά αισθητή αιμοδυναμική συνέπεια<sup>1</sup>. Σε ασθενείς όμως η παρουσία αναπνευστικής νόσου που αφορά το βρογχικό δέντρο, το πνευμονικό παρέγχυμα ή και τα δύο μπορεί να απαιτήσει υψηλά επίπεδα θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης (PEEP) για την διατήρηση ή την επιδιόρθωση της οξυγόνωσης παρά το γεγονός ότι οι ακραίες συνθήκες μηχανικού αερισμού μπορούν να έχουν αρνητική επίδραση στην καρδιακή λειτουργία<sup>1-8</sup>.

Το 1948 οι Cournand και συνεργάτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αερισμός με θετικές πιέσεις περιορίζει την πλήρωση της δεξιάς κοιλίας, διότι η αυξημένη ενδοθωρακική πίεση περιορίζει τη φλεβική επιστροφή και ως συνέπεια αυτών επέρχεται μείωση της καρδιακής παροχής<sup>9</sup>. Αυτό το συμπέρασμα αποτελεί «βάση» μέχρι τις μέρες μας για να κατανοήσουμε τις καρδιοαναπνευστικές αλληλεπιδράσεις που οφείλονται στο μηχανικό αερισμό με εφαρμογή PEEP.

Αρχικά, οι ερευνητές στηρίχτηκαν στο καθετηριασμό της καρδιάς και αργότερα στην υπερηχοκαρδιογραφία<sup>1</sup>. Πρόσφατες δημοσιεύσεις υπογράμμισαν ορισμένα μειονεκτήματα των επεμβατικών μεθόδων<sup>10,11</sup> και προβάλλουν τα πλεονεκτήματα της υπερηχοκαρδιογραφίας<sup>12</sup>. Η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία (ΔΟΥ), παρόλο που είναι πιο επεμβατική μέθοδος, συχνά προσφέρει απεικονίσεις καλύτερης ποιότητας και ανάλυσης από ότι η διαθωρακική, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας και βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό<sup>13</sup>. Έτσι, επιλέχτηκε ως μέθοδος πραγματοποίησης της μελέτης μας η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία.

## 1.1 ΒΑΣΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

### Συστολική λειτουργία της καρδιάς

Με τους συμβατικούς όρους, η συστολική λειτουργία αναφέρεται στην περίοδο από την ισοογκαιμική σύσπαση μέχρι το τέλος της εξώθησης. Το τελικό αποτέλεσμα της συστολής είναι η προώθηση του όγκου παλμού στην περιφερική κυκλοφορία.

Η συστολική λειτουργία των κοιλιών συνήθως θεωρείται ως συνώνυμο της καρδιακής παροχής, η οποία μπορεί να οριστεί ως ο όγκος αίματος που εξωθείται από την καρδιά σε ένα λεπτό. Επειδή οι δυο κοιλίες λειτουργούν σε σειρά, φυσιολογικώς οι παροχές τους θεωρούνται ίσες. Η καρδιακή παροχή (Cardiac Output- CO) εκφράζεται με την ακόλουθη εξίσωση:

$$CO = SV \times HR$$

όπου SV(Stroke Volume) είναι ο όγκος παλμού και HR(heart rate) είναι η καρδιακή συχνότητα. Η CO αντανακλά την κατάσταση όχι μόνο της καρδιάς, αλλά ολόκληρου του κυκλοφοριακού συστήματος και τελεί κάτω από τον έλεγχο της αυτορρύθμισης των ιστών. Παρά το γεγονός ότι μεταβάλλεται και ρυθμίζεται από παράγοντες της περιφέρειας, η CO δεν μπορεί να μεταβληθεί όταν υπάρχει σοβαρή καρδιακή νόσος. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την καρδιακή παροχή είναι η φλεβική επιστροφή στην καρδιά, οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, οι ανάγκες των ιστών σε οξυγόνο, ο όγκος αίματος, ο τύπος της αναπνοής και η θέση του σώματος. Οι δύο κύριοι ρυθμιστές της είναι η καρδιακή συχνότητα και ο όγκος παλμού.

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ: Η καρδιακή παροχή είναι γενικά ευθέως ανάλογη της καρδιακής συχνότητας. Η καρδιακή συχνότητα είναι μια ενδογενής λειτουργία του φλεβόκομβου (αυτόματη εκπόλωση), αλλά τροποποιείται από αυτόνομους, ορμονικούς και τοπικούς παράγοντες. Ο φλεβόκομβος είναι ο κύριος βηματοδότης της καρδιάς διότι φυσιολογικά είναι ο ταχύτερος από όλα τα πιθανά βηματοδοτικά κύτταρα. Η αυξημένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού επιβραδύνει την καρδιακή συχνότητα μέσω ερεθισμού των

μουσκαρινικών ( $M_2$ ) χολινεργικών υποδοχέων, ενώ η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας, βράχυνση του δυναμικού ενέργειας και της συστολής, αλλά κυρίως της διαστολής. Η αύξηση του χρονοτροπισμού συνοδεύεται και με αύξηση της συσταλτικότητας (φαινόμενο Bowditch). Το αποτέλεσμα της ταχυκαρδίας στην καρδιακή παροχή εξαρτάται, αφ' ενός από αυτή καθ' εαυτή τη συχνότητα σφίξεων αλλά και την επίδρασή της στον όγκο παλμού. Η ταχυκαρδία επιδρά στον όγκο παλμού αυξάνοντας τον ρυθμό εξώθησης και βραχύνοντας τη διαστολική περίοδο, περιορίζοντας δηλαδή την περίοδο της πλήρωσης.

ΟΓΚΟΣ ΠΑΛΜΟΥ: Είναι η ποσότητα του αίματος που εξωθείται από την κοιλία σε κάθε συστολή. Εξαρτάται από το προφορτίο, το μεταφορτίο, και τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Εφόσον η καρδιά είναι μια τρισδιάστατη πολυθάλαμη αντλία, τόσο το γεωμετρικό σχήμα των κοιλιών, όσο και οι δυσλειτουργίες των βαλβίδων μπορεί να επηρεάσουν τον όγκο παλμού.

- Προφορτίο: Είναι η τάση που εξασκείται στα τοιχώματα της κοιλίας στο τέλος της διαστολής, ακριβώς πριν από την έναρξη της επόμενης συστολής. Η τάση αυτή στα τοιχώματα της κοιλίας εξαρτάται από τον όγκο αίματος που περιέχει, την πίεση που αναπτύσσεται μέσα σ' αυτή και από το πάχος του τοιχώματός της. Η έννοια της τάσης αντικαθίσταται από τον όγκο, για λόγους προσαρμογής-απλούστευσης του προφορτίου στην κλινική πράξη. Έτσι, θεωρείται ως προφορτίο η ποσότητα του αίματος που βρίσκεται μέσα στις κοιλίες στο τέλος της διαστολής. Είναι δηλαδή ο τελοδιαστολικός όγκος αίματος των κοιλιών (EDV). Επειδή το αιμοδυναμικό monitoring στηρίζεται στις μετρήσεις της πίεσης με τον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας, η έννοια του όγκου αντικαθίσταται από αυτήν της πίεσης, αφού ο τελοδιαστολικός όγκος του αίματος των κοιλιών καθορίζει την διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και την παθητική τάση πάνω στο μυοκαρδιακό τοίχωμα πριν από την έναρξη της συστολής. Η μέτρηση του τελοδιαστολικού όγκου ή άλλων μεγεθών που σχετίζονται με τις διαστάσεις της κοιλιακής κοιλότητας,

είναι σήμερα εφικτή στην κλινική πράξη με τη διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία. Το προφορτίο επηρεάζεται από :

- τη φλεβική επιστροφή
- τον ολικό όγκο αίματος του οργανισμού
- τη συστολή των κόλπων. Έλλειψη συστολής των κόλπων (πχ κολπική μαρμαρυγή), προκαλεί ελάττωση του προφορτίου, αφού μειώνεται η πλήρωση των κοιλιών κατά 20-30%.
- τη καρδιακή συχνότητα. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας συνοδεύεται από μεγαλύτερη μείωση στη χρονική διάρκεια της διαστολής σε σχέση με αυτή της συστολής. Έτσι, η πλήρωση των κοιλιών προοδευτικά ελαττώνεται σε υψηλές καρδιακές συχνότητες(>120 σφίξεις/λεπτο στον ενήλικο).

Ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας είναι η φλεβική επιστροφή. Σε απουσία σημαντικής δυσλειτουργίας των πνευμόνων ή της δεξιάς κοιλίας, η φλεβική επιστροφή είναι επίσης ο κύριος καθοριστικός παράγοντας του προφορτίου της αριστερής κοιλίας. Φυσιολογικά οι τελοδιαστολικοί όγκοι και των δύο κοιλιών είναι όμοιοι. Η φλεβική επιστροφή εξαρτάται από :

- τη θέση του σώματος (πχ σε όρθια θέση το αίμα λιμνάζει στις φλέβες των κάτω άκρων με αποτέλεσμα ελαττωμένη φλεβική επιστροφή).
- την ενδοθωρακική πίεση. Όταν αυξάνει (πχ πνευμοθώρακας, αερισμός με θετική πίεση, θωρακοτομή), ελαττώνεται η φλεβική επιστροφή.
- την ενδοπερικαρδιακή πίεση. Όταν είναι αυξημένη (πχ περικαρδίτιδα), εμποδίζεται η πλήρωση των κοιλιών.
- το μυϊκό τόνο των φλεβών. Όταν είναι αυξημένος (πχ άσκηση), προκαλεί αύξηση της φλεβικής επιστροφής.

Η φλεβική διαφορά πίεσης ανάμεσα στις περιφερειακές, τις κεντρικές φλέβες και το δεξιό κόλπο, οδηγεί το φλεβικό αίμα στην καρδιά και την πλήρωση της δεξιάς κοιλίας κατά τη διαστολή αυτής. Γνωρίζουμε ότι η φυσιολογική εξωκαρδιακή πίεση, είναι η φυσιολογική ενδοθωρακική πίεση (πίεση που επικρατεί στη θωρακική κοιλότητα), η οποία είναι αρνητική και είναι περίπου -4mmHg. Μια οποιαδήποτε αύξηση στην ενδοθωρακική πίεση, δηλαδή στην εξωκαρδιακή πίεση, θα οδηγήσει και σε αύξηση της πίεσης του δεξιού κόλπου. Αυτό συμβαίνει διότι η πλήρωση των καρδιακών κοιλοτήτων με αίμα απαιτεί επιπλέον πίεση (ανάλογη της αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης) στον δεξιό κόλπο ώστε να ξεπεράσει την αυξημένη εξωκαρδιακή πίεση.

- Μεταφορτίο: Το μεταφορτίο της αέραςιας καρδιάς θεωρείται, συνήθως, ίσο με την τάση του κοιλιακού τοιχώματος κατά τη διάρκεια της συστολής ή με τις αρτηριακές αντιστάσεις κατά την εξώθηση. Ως τάση του τοιχώματος θεωρείται η πίεση που πρέπει να υπερνικήσει η κοιλία, προκειμένου να μειώσει τον όγκο της κοιλότητάς της. Όσο μεγαλύτερη είναι η ακτίνα της κοιλίας, τόσο μεγαλύτερη είναι η τάση στο τοίχωμα η οποία απαιτείται για να δημιουργήσει την ίδια πίεση εντός της κοιλίας. Αντίθετα, αύξηση του πάχους του τοιχώματος ελαττώνει την τάση που αναπτύσσεται σε αυτό. Η συστολική ενδοκοιλιακή πίεση εξαρτάται από τη δύναμη σύσπασης του μυοκαρδίου, από την ελαστικότητα της αορτής και των εγγύς κλάδων της για την αριστερή κοιλία ή της πνευμονικής κυκλοφορίας για τη δεξιά κοιλία, από το ιξώδες και την πυκνότητα του αίματος, καθώς και από τις συστηματικές ή περιφερειακές αγγειακές αντιστάσεις. Ο τόνος των αρτηριδίων είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας των αντιστάσεων της συστηματικής κυκλοφορίας. Επειδή οι ινοελαστικές ιδιότητες των αγγείων είναι γενικώς καθορισμένες σε κάθε ασθενή, θεωρείται ότι το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας είναι ίσο με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και της δεξιάς κοιλίας είναι ίσο με τις αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας. Όταν αυξάνεται το μεταφορτίο (και εφόσον το προφορτίο παραμένει σταθερό), παρατηρείται βαθμιαία ελάττωση του όγκου παλμού, γιατί παρεμποδίζεται η κένωση των

κοιλιών, ενώ όταν ελαττώνεται το μεταφορτίο αυξάνεται ο όγκος παλμού. Έτσι, η ποσότητα του αίματος που εξωθείται από την καρδιά είναι αντιστρόφως ανάλογη του μεταφορτίου. Η δεξιά κοιλία είναι περισσότερο ευαίσθητη σε αλλαγές του μεταφορτίου απ' ό τι η αριστερή λόγω του λεπτότερου τοιχώματός της. Η μέτρηση του μεταφορτίου στην κλινική πράξη γίνεται με τον υπολογισμό των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων (SVR) μέσω των τιμών που λαμβάνονται με τον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας.

- **Συσταλτικότητα:** Η συσταλτικότητα είναι μια ενδογενής ιδιότητα του καρδιακού μυός και δηλώνει το έργο που μπορεί να επιτελέσει η καρδιά για ένα δεδομένο φορτίο. Η συσταλτικότητα συνδέεται με την ταχύτητα βράχυνσης των μυοκαρδιακών ινών, που εξαρτάται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου κατά τη συστολή. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ασκεί τη σημαντικότερη επίδραση στη συσταλτικότητα. Η ανοξία, η οξέωση, το μετά από έμφραγμα νεκρωμένο μυοκάρδιο, είναι κάποιοι από τους παράγοντες που καταστέλλουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Νόμος των Frank-Starling: Ονομάστηκε έτσι προς τιμή των δύο μεγάλων αυτών φυσιολόγων του περασμένου αιώνα. Σύμφωνα με αυτόν τον νόμο, όσο πιο πολύ έχει διαταθεί η μυοκαρδιακή ίνα κατά το τέλος της διαστολής, τόσο μεγαλύτερη είναι η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και πιο απότομη η αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας. Εάν η διάταση της μυοκαρδιακής ίνας υπερβεί κάποιο όριο, παύει να ισχύει αυτός ο νόμος. Η συσταλτικότητα είναι ένα μέγεθος που δύσκολα μπορεί να μετρηθεί. Συνήθως υπολογίζεται έμμεσα. Συχνά στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται σαν δείκτης της συσταλτικότητας το κλάσμα εξώθησης (EF).<sup>14-24</sup>

### **Διαστολική λειτουργία της καρδιάς**

Σε σχέση με τη συστολή, η φάση της διαστολής του καρδιακού κύκλου μόλις πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως ένας σημαντικός, ανεξάρτητος παράγοντας της συνολικής καρδιακής λειτουργίας. Η διαστολή θεωρούνταν, δηλαδή, απλά ως ένα παθητικό στάδιο της πλήρωσης των κοιλιών, ανάμεσα από κάθε σύσπαση. Η επαρκής πλήρωση των κοιλιών στην πραγματικότητα εξαρτάται από ένα

σύμπλεγμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ της χάλασης των κοιλιών, της ευενδοτότητας και της συστολικής λειτουργίας.

Η φάση της διαστολής του καρδιακού κύκλου αρχίζει όταν κλείνουν οι μηνοειδείς βαλβίδες και τελειώνει όταν κλείνουν οι κολποκοιλιακές βαλβίδες. Η φάση της διαστολής μπορεί να χωριστεί στην περίοδο της ισοογκωτικής χάλασης, στην περίοδο της πρώιμης-γρήγορης πλήρωσης των κοιλιών, στην περίοδο της παθητικής πλήρωσης και στην περίοδο της κολπικής σύσπασης. Η περίοδος της ισοογκωτικής χάλασης αρχίζει με το κλείσιμο των μηνοειδών βαλβίδων, όταν η πίεση στις κοιλίες αρχίζει να μειώνεται. Η μείωση της πίεσης των κοιλιών συνεχίζεται και μετά τη διάνοιξη των κολποκοιλιακών βαλβίδων. Η πίεση των κοιλιών μειώνεται σε επίπεδα μικρότερα από την πίεση των κόλπων. Έτσι, στη φάση αυτή δημιουργείται μια πρώιμη γρήγορη ροή αίματος προς τις κοιλίες. Φυσιολογικά η χάλαση των κοιλιών σταματά στο πρώτο τρίτο της γρήγορης πλήρωσης, έτσι η συνέχεια της πλήρωσης των κοιλιών εξαρτάται από παράγοντες όπως η ευενδοτότητα των κοιλιών, η αλληλεπίδραση των κοιλιών και η περικαρδική συμπίεση. Τέλος η σύσπαση των κόλπων συνεισφέρει περίπου το 20%-25% του τελικού όγκου των κοιλιών.

Η χάλαση του μυοκαρδίου επηρεάζει τη περίοδο της ισομετρικής χάλασης και μέρος της φάσης της πρώιμης πλήρωσης. Παράγοντες που επιδρούν στη χάλαση του μυοκαρδίου, περιλαμβάνουν:

- εσωτερικές δυνάμεις φόρτωσης (ελαστική επαναφορά του μυοκαρδίου), οι οποίες δημιουργούν συνθήκες αυξημένης ροής προς τις κοιλίες μετά τη συστολή,
- εξωτερικές δυνάμεις φόρτωσης, όπως είναι το αυξημένο μεταφορτίο (αυξημένη αρτηριακή πίεση), οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη χάλαση, παρατείνοντας τη περίοδο της ισομετρικής χάλασης,
- αυξημένο ενδοκυττάριο  $Ca^{++}$  (πχ ισχαιμία του μυοκαρδίου), το οποίο μπορεί να καθυστερήσει ή να παρατείνει τη χάλαση του μυοκαρδίου μειώνοντας έτσι τη περίοδο της πρώιμης πλήρωσης,



- ανομοιομορφία ή μη συγχρονισμός μεταξύ σύσπασης και χάλασης (πχ αποκλεισμός αριστερού σκέλους), μπορούν να οδηγήσουν σε σπατάλη μυοκαρδιακής ενέργειας επιδρώντας τελικά αρνητικά στη χάλαση των κοιλιών,
- την καρδιακή συχνότητα, η οποία επηρεάζει τη χάλαση του μυοκαρδίου αλλά και όλες τις φάσεις της πλήρωσης των κοιλιών. Σε παρουσία βραδυκαρδίας, το μεγαλύτερο μέρος της πλήρωσης των κοιλιών λαμβάνει χώρα πριν τη σύσπαση των κόλπων ενώ σε παρουσία ταχυκαρδίας μειώνεται η περίοδος της πρώιμης πλήρωσης και καταργείται η παθητική πλήρωση ( λόγω επιβραδυνόμενης ατελής χάλασης του μυοκαρδίου και παράταση της φάσης της ισομετρικής χάλασης). Σε αυτή την περίπτωση η σύσπαση των κόλπων έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της καρδιακής παροχής.

Η ευενδοτότητα των κοιλιών επηρεάζει και τις τρεις φάσεις της πλήρωσης της διαστολής. Εσωτερικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ευενδοτότητα των κοιλιών περιλαμβάνουν την ανελαστικότητα του μυοκαρδίου, ως αποτέλεσμα διάχυτης ίνωσης και/ή διηθητικής νόσου και τη κακή λειτουργία των κοιλιών μετά από διάταση και/ή αύξηση του πάχους του τοιχώματος. Εξωτερικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ευενδοτότητα των κοιλιών περιλαμβάνουν την πίεση που ασκείται στις κοιλίες από τους ιστούς που περιβάλλουν την καρδιά(περικάρδιο, πνεύμονες) καθώς και την αλληλεπίδραση των κοιλιών.

Οι πνευμονικές φλέβες, ο αριστερός κόλπος και η μιτροειδής βαλβίδα μπορούν, επίσης, να επηρεάσουν τη διαστολική λειτουργία. Οι πνευμονικές φλέβες και ο αριστερός κόλπος είναι η «πηγή» πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Έτσι, μια αύξηση στη διαφορά πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας (πχ αυξημένο προφορτίο) αυξάνει τη πρώιμη-γρήγορη διαστολική πλήρωση. Αντίθετα, μείωση του προφορτίου(προκαλούμενη από χορήγηση νιτρογλυκερίνης, χειρισμός Valsalva, αντί-Trendelenburg θέση - μειωμένη φλεβική επιστροφή)προκαλεί μείωση της πρώιμης-γρήγορης ροής πλήρωσης. Ο αερισμός με θετικές πιέσεις και ένα αυξημένο PEEP μπορούν να μειώσουν τη διαστολική πλήρωση και την ευενδοτότητα των κοιλιών.

Η συμμετοχή των κόλπων στον τελοδοιαστολικό όγκο των κοιλιών αυξάνεται με την ηλικία (με την πάροδο των ετών αυξάνεται η διάρκεια της χάλασης του μυοκαρδίου) , καθώς και σε περίπτωση διαστολικής δυσλειτουργίας η ροή του αίματος προς τις κοιλίες συναντά αυξημένες αντιστάσεις με αποτέλεσμα η πρώιμη-γρήγορη πλήρωση και η παθητική πλήρωση των κοιλιών να είναι ελαττωμένες). Συνεπώς, η συμμετοχή της κοιλιακής σύσπασης στην πλήρωση των κοιλιών αποκτά μεγάλη σημασία σ' αυτούς τους ανθρώπους και σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να συνεισφέρει μέχρι και το 75% της πλήρωσης της κοιλίας.

Οι ανωμαλίες της μιτροειδούς βαλβίδας συνήθως δεν επηρεάζουν την πλήρωση της αριστερής κοιλίας εκτός από την παρουσία στένωσης, οπότε η πλήρωση της αριστερής κοιλίας είναι ελαττωμένη.<sup>14-24</sup>

### **Αλληλεπίδραση των κοιλιών**

Η αριστερή (ΑΚ) και η δεξιά κοιλία (ΔΚ) περιβάλλονται από ένα άκαμπτο περίβλημα, το περικάρδιο. Έχουν παρόμοιους τελοδοιαστολικούς όγκους και μέσα στο φυσιολογικό περικαρδιακό χώρο δεν υπάρχει ελεύθερο διάστημα για οξεία διάταση των κοιλιών. Η αλληλεπίδραση των κοιλιών βασίζεται στην ιδέα πως το μέγεθος, η μορφή, και η ευενδοτότητα της μιας κοιλίας, μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος, τη μορφή και τη σχέση πίεσης-όγκου της άλλης κοιλίας μέσω μηχανικών αλληλεπιδράσεων. Εμπειρικές μελέτες σε πειραματόζωα, έδειξαν ότι περίπου το 20%-40% της συστολικής πίεσης και του όγκου εξώθησης της ΔΚ είναι αποτέλεσμα της σύσπασης της ΑΚ. Έτσι, όταν ο τελοδοιαστολικός όγκος της ΔΚ αυξάνει εξαιτίας του αυξημένου φορτίου της ΔΚ, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα μετατοπίζεται προς τα αριστερά, επηρεάζοντας τη γεωμετρία της ΑΚ και αυξάνοντας τη περικαρδιακή συμπίεση, με δυνητικό αποτέλεσμα τη μείωση του προφορτίου της ΑΚ, αύξηση της τελοδοιαστολικής πίεσης της ΑΚ (συνήθως μέτρια αύξηση) και μείωση της καρδιακής παροχής. Από μια πρακτική άποψη αυτός ο μειωμένος τελοδοιαστολικός όγκος της ΑΚ συνοδεύεται από μείωση της διαστολικής ενδοτικότητας της ΑΚ, έτσι ώστε για την ίδια διαστατική πίεση ο τελοδοιαστολικός όγκος της ΑΚ είναι μικρότερος. Αυτός ο «ανταγωνισμός» για τον τελοδοιαστολικό όγκο ανάμεσα στη δεξιά και την αριστερή κοιλία είναι μεγαλύτερος όταν η πίεση του μεσοθωρακίου

(δηλ. πλευριτική, περικαρδιακή ή και τα δύο) είναι αυξημένη ή ο όγκος των πνευμόνων είναι αυξημένος.

Μια άλλη άποψη της κοιλιακής αλληλεπίδρασης σχετίζεται με το γεγονός ότι και οι δυο κοιλίες είναι τοποθετημένες σε σειρά. Εφόσον η πλήρωση της ΑΚ χρειάζεται την παροχή της ΔΚ, επαρκής πλήρωση της ΑΚ μπορεί μόνο να παρέχεται από επαρκή παροχή της ΔΚ. Με τη σειρά της, για την επαρκή παροχή της ΔΚ χρειάζεται επαρκής φλεβική επιστροφή και μη αποφραγμένη πνευμονική κυκλοφορία.<sup>14-24</sup>

## 1.2 ΒΑΣΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

### Μηχανισμός Αναπνοής-Αερισμός

Με την κυκλική αναπνοή φρέσκος αέρας εισέρχεται στους πνεύμονες. Ο φυσιολογικός αναπνεόμενος όγκος ενός ενήλικα σε ανάπαυση είναι περίπου 0,5-0,6 lt, ενώ η συχνότητα των αναπνοών είναι περίπου 16/λεπτό, με μια διακύμανση 12-22 αναπνοές/λεπτό. Οι μεταβολικές ανάγκες και η πνευμονική λειτουργία προσδιορίζουν το εύρος και τη συχνότητα των αναπνοών, με την προϋπόθεση βέβαια, πως το αναπνευστικό κέντρο στο εγκεφαλικό στέλεχος είναι άθικτο και λειτουργεί. Έτσι, ο αερισμός ανά λεπτό είναι περίπου 7-8 lt.

Ο εισπνεόμενος αέρας δεν φθάνει όλος στην αναπνευστική ζώνη. Ένα μέρος του, περίπου 100-150 ml, παραμένει στη ζώνη των αεραγωγών και δεν συμμετέχει στην ανταλλαγή των αερίων. Ο όγκος αυτός ονομάζεται ανατομικός νεκρός χώρος και αντιστοιχεί περίπου στο 30% του αναπνεόμενου όγκου. Έτσι, ο κυψελιδικός αερισμός είναι περίπου 5 lt/min, αντίστοιχος με τη καρδιακή παροχή (περίπου 5 lt/min). Επομένως, η αναλογία αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) συνολικά των κυψελίδων είναι 1. Επίσης, ένα μέρος του εισπνεόμενου αέρα ενώ φθάνει στις κυψελίδες δε συμμετέχει στην ανταλλαγή των αερίων λόγω μειωμένης ή μηδαμινής αιμάτωσης και αποτελεί τον κυψελιδικό νεκρό χώρο. Το άθροισμα του ανατομικού και του κυψελιδικού νεκρού χώρου αποτελεί τον φυσιολογικό νεκρό χώρο.

Η διακίνηση του αέρα προς τα έσω και έξω στους πνεύμονες, εισπνοή-εκπνοή, πραγματοποιείται με τη διέγερση των αναπνευστικών μυών και τη κινητικότητα του θωρακικού κλωβού και με τις μεταβολές στην ενδοθωρακική και την ενδοκυψελιδική πίεση.

Ενδοθωρακική πίεση είναι η πίεση του υγρού στον σχισμοειδή χώρο που υπάρχει μεταξύ των δύο πετάλων του υπεζωκότα. Η φυσιολογική ενδοθωρακική πίεση της αυτόματης αναπνοής κατά την έναρξη της εισπνοής είναι περίπου -5 cmH<sub>2</sub>O. Στη συνέχεια η διεύρυνση του θωρακικού κλωβού έλκει την επιφάνεια των πνευμόνων με ακόμη μεγαλύτερη δύναμη και έτσι η ενδοθωρακική πίεση μειώνεται ακόμη περισσότερο και φτάνει, περίπου, στα -7,5 cmH<sub>2</sub>O.

Ενδοκυψελιδική πίεση είναι η πίεση του αέρα μέσα στις πνευμονικές κυψελίδες. Όταν δεν υπάρχει διακίνηση αέρα προς και από τους πνεύμονες και η γλωττίδα παραμένει ανοιχτή, οι πιέσεις σε όλο το αναπνευστικό δένδρο μέχρι και τις κυψελίδες, είναι ίσες με την ατμοσφαιρική πίεση, δηλαδή είναι 0 cmH<sub>2</sub>O ( η ατμοσφαιρική πίεση θεωρείται το μηδενικό σημείο αναφοράς της πίεσης των αναπνευστικών οδών). Κατά τη φυσιολογική εισπνοή η ενδοκυψελιδική πίεση μειώνεται σε -1 cmH<sub>2</sub>O. Αυτή η πολύ ελαφρώς αρνητική πίεση στις κυψελίδες επαρκεί για τη μετακίνηση του εισπνεόμενου αέρα προς τους πνεύμονες. Κατά την εκπνοή η κυψελιδική πίεση αυξάνεται στο +1cmH<sub>2</sub>O και με αυτόν τον τρόπο αποβάλλεται αέρας από τους πνεύμονες. Η φάση της εκπνοής γίνεται παθητικά, με την αποθηκευμένη ελαστική ενέργεια των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος.

Διαπνευμονική πίεση είναι η διαφορά μεταξύ της ενδοκυψελιδικής και της ενδοθωρακικής πίεσης. Πρόκειται για τη διαφορά πίεσης μεταξύ των κυψελίδων και της εξωτερικής επιφάνειας των πνευμόνων και στην πραγματικότητα αποτελεί μέτρο των ελαστικών δυνάμεων στους πνεύμονες, οι οποίες τείνουν να προκαλέσουν τη σύμπτυξη των πνευμόνων, για κάθε βαθμό έκπτυξης τους και αποτελούν την πίεση επαναφοράς.

### **Μηχανική της αναπνοής**

Η είσοδος του αέρα στους πνεύμονες εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Οι ιδιότητες αυτές, του πνεύμονα και του θώρακα, επηρεάζουν την κίνηση του αέρα μέσα στο αναπνευστικό σύστημα και αποτελούν τη βάση της μηχανικής της αναπνοής. Οι αρχές της μηχανικής της αναπνοής είναι απαραίτητες για την κατανόηση της φυσιολογικής και της παθολογικής λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος.

### Ελαστικότητα, δυνάμεις επιφανειακής τάσης και ενδοτικότητα:

Ελαστικότητα είναι η τάση ενός σώματος να επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση ύστερα από οποιαδήποτε παραμόρφωσή του. Οι πνεύμονες και ο θώρακας είναι ελαστικές δομές, με τάση να επανέρχονται στη θέση ισορροπίας ύστερα από μεταβολή του όγκου τους στη φάση της εισπνοής. Οι ιδιότητες επαναφοράς του θώρακα οφείλονται στο είδος της κατασκευής του το οποίο ανθίσταται στην παραμόρφωση και αφορούν το μυϊκό τόνο του θωρακικού τοιχώματος. Η ελαστική επαναφορά των πνευμόνων οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε ίνες ελαστίνης και κολλαγόνου τα οποία διαπλέκονται στο πνευμονικό παρέγχυμα, καθώς επίσης και στην επιφανειακή τάση που δημιουργείται στην επιφάνεια διαχωρισμού αερίου και υγρής φάσης στις κυψελίδες. Οι ελαστικές δυνάμεις που προκαλούνται από την επιφανειακή τάση, αντιπροσωπεύουν τα δύο τρίτα περίπου των ολικών ελαστικών δυνάμεων που ασκούνται στους φυσιολογικούς πνεύμονες.

Οι κυψελίδες καλύπτονται από μια λεπτή στοιβάδα υγρού. Η επιφανειακή τάση είναι η δύναμη που δρα στην ελεύθερη επιφάνεια ενός υγρού και οφείλεται στις δυνάμεις συνοχής των μορίων του υγρού που είναι ισχυρότερες από αυτές μεταξύ υγρού και αερίου, με αποτέλεσμα η έκταση της επιφάνειας του υγρού να γίνεται όσο το δυνατό μικρότερη. Δηλαδή, οι δυνάμεις συνοχής τείνουν να μειώσουν την επιφάνεια διαχωρισμού αερίου και υγρής φάσης και ευνοούν τη σύμπτωση των κυψελίδων. Σύμφωνα με το νόμο του Laplace (πίεση= 2xεπιφανειακή τάση/ακτίνα), σύμπτωση των κυψελίδων μπορεί να επέλθει με την αύξηση της επιφανειακής τάσης ή με τη μείωση του μεγέθους της κυψελίδας. Στην πραγματικότητα, η επιφανειακή τάση στις κυψελίδες μειώνεται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα, ένα πολύπλοκο μείγμα από φωσφολιπίδια, πρωτεΐνες και ιόντα, που εκκρίνεται από τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II, τα οποία αποτελούν το 10% περίπου της ολικής επιφάνειας των κυψελίδων. Συνεπώς, η ύπαρξη του επιφανειοδραστικού παράγοντα, διατηρεί σταθερές τις κυψελίδες, μειώνει το έργο έκπτυξης των πνευμόνων και βοηθάει στη διατήρηση των κυψελίδων ελεύθερων από υγρό.

Εξαιτίας της ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων, για να διατηρηθούν αυτοί διατεταμένοι, χρειάζεται να ασκηθεί πίεση. Έτσι, η πίεση που χρειάζεται για να διατηρήσει τους πνεύμονες διατεταμένους σε ένα συγκεκριμένο όγκο είναι η διαπνευμονική πίεση. Ο βαθμός κατά τον οποίο οι πνεύμονες εκπτύσσονται ανά μονάδα αύξησης της διαπνευμονικής πίεσης, ονομάζεται ευενδοτότητα ή διατασιμότητα (compliance) των πνευμόνων. Συνεπώς, η ευενδοτότητα εκφράζει το αντίθετο της ελαστικότητας, δηλαδή την ευκολία με την οποία οι πνεύμονες και ο θώρακας παραμορφώνονται σε σχέση με την εφαρμοζόμενη δύναμη και μπορεί να εκφραστεί ως το πηλίκο της μεταβολής του όγκου προς τη μεταβολή της πίεσης. Η τιμή της πνευμονικής διατασιμότητας εξαρτάται από το μέγεθος των πνευμόνων, αλλά και από το επίπεδο του πνευμονικού όγκου όπου γίνεται η μέτρησή της. Αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και στο πνευμονικό εμφύσημα, λόγω της καταστροφής του περιβάλλοντος στηρικτικού ιστού γύρω από τους βρόγχους και τις κυψελίδες, με αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η τάση επαναφοράς μετά από οποιαδήποτε παραμόρφωση. Αντίθετα μειώνεται στην πνευμονική ίνωση όπου λόγω της εναπόθεσης ινώδους ιστού οι πνεύμονες εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση επαναφοράς στην αρχική τους κατάσταση και μεγαλύτερη αντίσταση στην παραμόρφωση. Η ενδοτικότητα των πνευμόνων είναι φυσιολογικώς 200 ml/cmH<sub>2</sub>O περίπου, ενώ η ευενδοτότητα του συστήματος πνεύμονες-θώρακας είναι περίπου η μισή από την πνευμονική ευενδοτότητα περίπου 110 ml/cmH<sub>2</sub>O.

#### Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και όγκος σύγκλεισης

Ο όγκος του αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά από μία φυσιολογική εκπνοή ονομάζεται λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity-FRC), είναι περίπου 2,5 lt και μπορεί να μετρηθεί με την τεχνική της έκπλυσης αζώτου ή ηλίου. Η FRC είναι ευθέως ανάλογη του ύψους. Μειώνεται στην πρηνή ή στην ύπτια θέση σε σχέση με την όρθια λόγω της πίεσης του περιεχομένου της κοιλιάς στο διάφραγμα, καθώς επίσης κατά την αναισθησία (επίδραση φαρμάκων), στις θωρακικές και κοιλιακές επεμβάσεις, στην πνευμονική ίνωση, στην παχυσαρκία, στο πνευμονικό οίδημα.

Αυξάνεται στη ΧΑΠ-άσθμα και σε αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσεως (PEEP, CPAP).

Η βατότητα των μικρών αεραγωγών, εφόσον απουσιάζει η χόνδρινη υποστήριξη, ιδιαιτέρως στις εξαρτώμενες από την βαρύτητα περιοχές, δηλαδή στις βάσεις όσον αφορά την όρθια θέση, εξαρτάται κυρίως από τον όγκο των πνευμόνων. Ο όγκος στον οποίο αυτοί οι αεραγωγοί αρχίζουν να κλείνουν ονομάζεται χωρητικότητα σύγκλεισης (closing volume). Έτσι σε χαμηλότερους όγκους, οι κυψελίδες στις εξαρτώμενες περιοχές συνεχίζουν να αιματώνονται αλλά δεν αερίζονται με πιθανή συνέπεια την υποξαιμία. Έχει υπολογισθεί ότι η χωρητικότητα σύγκλεισης εξισώνεται με την FRC στο 66<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας σε όρθια θέση και στο 44<sup>ο</sup> έτος σε ύπτια θέση. Σε αντίθεση με τη FRC, η χωρητικότητα σύγκλεισης δεν επηρεάζεται από τη θέση του σώματος.

### **Κατανομή αερισμού – αιμάτωσης**

Η καλή λειτουργία της ανταλλαγής των αερίων στο επίπεδο των κυψελίδων εξαρτάται από τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) και ειδικότερα από την περιοχική κατανομή του εισπνεόμενου αέρος και της αιματικής ροής εντός της αναπνευστικής ζώνης των πνευμόνων. Σε ιδανικά αεριζόμενο πνεύμονα η σχέση V/Q είναι 1. Στην πραγματικότητα όμως είναι λίγο μικρότερη, περίπου 0,8. Η σχέση V/Q μπορεί να κυμαίνεται από 0 (καθόλου αερισμός), έως το άπειρο (καθόλου αιμάτωση). Στην πρώτη περίπτωση έχουμε ενδοπνευμονική διαφυγή (shunt), ενώ στη δεύτερη περίπτωση κυψελιδικό νεκρό χώρο. Η σημασία της σχέσης V/Q σχετίζεται με την ικανότητα των πνευμονικών μονάδων να αποκαθιστούν τον κορεσμό του φλεβικού αίματος με οξυγόνο και να απομακρύνουν το διοξείδιο του άνθρακα.

Κατανομή αερισμού: Ο εισπνεόμενος αέρας δεν κατανέμεται εξίσου σε όλη την έκταση της κυψελιδικής επιφάνειας των πνευμόνων. Κατευθύνεται στις καλύτερα αιματούμενες περιοχές των πνευμόνων, τις εξαρτώμενες από την βαρύτητα, ενώ ο δεξιός πνεύμονας δέχεται περίπου το 53% του εισπνεόμενου αέρα έναντι 47% του αριστερού. Σε όρθια θέση, η αρνητική πίεση εντός της υπεζωκοτικής κοιλότητας



παρουσιάζει αύξηση (γίνεται λιγότερο αρνητική) από την κορυφή προς τη βάση κατά  $1\text{cmH}_2\text{O}$  σε κάθε 3 cm μείωσης του ύψους του πνεύμονα. Έτσι, λόγω της υψηλότερης διαπνευμονικής πίεσεως, οι κυψελίδες στις ανώτερες περιοχές των πνευμόνων είναι ήδη διατεταμένες και επομένως είναι λιγότερο ευένδοτες σε σχέση με αυτές των βάσεων που είναι μικρότερες (λόγω χαμηλότερης διαπνευμονικής πίεσεως) και υφίστανται μεγαλύτερη διάταση κατά την εισπνοή. Επομένως, κύριος ρυθμιστής της κατανομής του αέρος εντός των πνευμόνων είναι η ευενδοτότητα των διαφόρων τμημάτων των πνευμόνων.

Κατανομή αιματώσεως: Η κατανομή του αίματος εντός των πνευμόνων επηρεάζεται κυρίως από τη βαρύτητα αλλά και από άλλους παράγοντες εκτός της βαρύτητας.

Στην όρθια θέση όταν η δεξιά κοιλία συσπάται μεταφέρει κινητική ενέργεια στο αίμα και αυτό ωθείται στην πνευμονική αρτηρία. Καθώς η κινητική ενέργεια στην πνευμονική αρτηρία σπαταλάται στην αναρρίχηση του αίματος μιας κάθετης υδροστατικής κλίσης, η πίεση στην πνευμονική αρτηρία ( $P_{ra}$ ) μειώνεται κατά  $1\text{cmH}_2\text{O}$  για κάθε εκατοστό κάθετης απόστασης προς τα επάνω στους πνεύμονες. Σε κάποιο ύψος πάνω από την καρδιά, η  $P_{ra}$  μηδενίζεται και ακόμη ψηλότερα στους πνεύμονες η  $P_{ra}$  γίνεται αρνητική. Σε αυτή την περιοχή των πνευμόνων η κυψελιδική πίεση ( $P_A$ ) είναι υψηλότερη από την  $P_{ra}$  και την πίεση των πνευμονικών φλεβών ( $P_{rv}$ ). Επειδή η πίεση έξω από τα αγγεία σε αυτήν την περιοχή είναι μεγαλύτερη από την πίεση εντός των αγγείων, αυτά συμπιέζονται και δεν υπάρχει αιματική ροή (ζώνη 1:  $P_A > P_{ra} > P_{rv}$ ). Έτσι, στη ζώνη 1 δεν πραγματοποιείται ανταλλαγή των αερίων και λειτουργεί ως κυψελιδικός νεκρός χώρος. Σε φυσιολογικές καταστάσεις δεν υπάρχει ζώνη 1 ή εάν υπάρχει είναι πολύ μικρή. Μπορεί όμως να γίνει μεγαλύτερη σε περιπτώσεις μειωμένης  $P_{ra}$ , όπως συμβαίνει στην ολιγαϊμική καταπληξία, ή σε αυξημένη  $P_A$  (πχ. στην εφαρμογή αυξημένου εισπνεόμενου όγκου ή αυξημένων επιπέδων PEEP κατά τη διάρκεια αερισμού με θετική πίεση).

Πιο κάτω στους πνεύμονες είναι η ζώνη 2, όπου η  $P_{ra}$  γίνεται θετική και η αιματική ροή ξεκινάει όταν η  $P_{ra}$  γίνεται μεγαλύτερη από τη  $P_A$  (ζώνη 2:  $P_{ra} > P_A > P_{rv}$ ). Σ' αυτό το κάθετο επίπεδο των πνευμόνων,

η αιματική ροή εξαρτάται κυρίως από τη διαφορά  $P_{ra}-P_A$ , παρά από τη διαφορά  $P_{ra}-P_{rv}$ . Ακόμη πιο χαμηλά στους πνεύμονες, υπάρχει ένα κάθετο επίπεδο όπου η  $P_{rv}$  γίνεται θετική και επίσης ξεπερνά τη  $P_A$ . Σ' αυτήν την περιοχή η αιματική ροή κατευθύνεται από τη πνευμονική αρτηριο-φλεβική διαφορά πίεσης ( ζώνη 3:  $P_{ra}>P_{rv}>P_A$ ), όπου είναι συνεχής αφού το σύστημα των τριχοειδών παραμένει ανοιχτό συνεχώς. Επειδή η αναπνοή και η πνευμονική αιματική ροή είναι κυκλικά φαινόμενα, οι  $P_{ra}$ ,  $P_{rv}$ ,  $P_A$  αλλάζουν συνεχώς όπως και οι σχέσεις μεταξύ τους. Έτσι, πχ ένα σημείο που βρίσκεται στη ζώνη 2 μια ορισμένη στιγμή, μια άλλη στιγμή μπορεί να γίνει ζώνη 1 ή ζώνη 3 και αυτό εξαρτάται από τον άνθρωπο εάν βρίσκεται σε εκπνοή ή εισπνοή και εάν η καρδιά του διαστέλλεται ή συστέλλεται.

Τέλος, όταν η πίεση στα πνευμονικά αγγεία είναι πολύ υψηλή, όπως συμβαίνει στην υπερφόρτωση με υγρά ενός ασθενούς, σε καταστάσεις περιορισμού, απόφραξης ή στένωσης των πνευμονικών αγγείων και σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή στένωση μιτροειδούς, μπορεί να διαπηδήσει υγρό έξω από τα πνευμονικά αγγεία μέσα στο διάμεσο πνευμονικό χώρο με συνέπεια τη διάταση αυτού. Η διάταση αυτή του διαμέσου πνευμονικού χώρου από το εξαγγειωμένο υγρό, έχει ως συνέπεια τη θετικοποίηση της πνευμονικής διάμεσης πίεσης ( $P_{ISF}$ ) και την αύξηση αυτής σε επίπεδα μεγαλύτερα της  $P_{rv}$  (ζώνη 4:  $P_{ra}>P_{ISF}>P_{rv}>P_A$ ). Στη ζώνη 4 η αιματική ροή είναι μικρότερη από αυτή της ζώνης 3.

### Πνευμονική Υποξαιμική Αγγειοσύσπαση

Ο οργανισμός διαθέτει έναν μηχανισμό πρόληψης των ακραίων τιμών  $V/Q$ . Ο μηχανισμός αυτός ονομάζεται υποξαιμική αγγειοσύσπαση με την οποία ρυθμίζεται επιπρόσθετα η κυψελιδική ροή αίματος. Τιμές  $P_{A}O_2$  που κυμαίνονται σε επίπεδα  $<70\text{mmHg}$  διεγείρουν επιμέρους υποδοχείς των κυψελίδων, οι οποίοι με τη σειρά τους οδηγούν σε σύσπαση των προσαγωγών αιμοφόρων αγγείων. Με τον τρόπο αυτό οι περιοχές του πνεύμονα που δέχονται πολύ χαμηλές μερικές πιέσεις  $O_2$  ή δεν οξυγονώνονται καθόλου παρακάμπτονται, ενώ εκείνες που λειτουργούν καλύτερα δέχονται σχετικά περισσότερο αίμα για την ανταλλαγή αερίων.<sup>19,25-32</sup>

### 1.3 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ-ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Το κυκλοφοριακό και το αναπνευστικό σύστημα είναι συστήματα όπου η λειτουργία τους εξαρτάται από τις πιέσεις εντός αυτών. Η αλληλεπίδρασή τους είναι αναπόφευκτη εφόσον μοιράζονται τον ίδιο χώρο, το θώρακα. Τα δύο συστήματα αλληλεπιδρούν σε κάθε αναπνοή χωρίς αρνητικές συνέπειες στον υγιή άνθρωπο, όμως στον βαρέως πάσχοντα, οι επιπτώσεις μπορεί να είναι σημαντικές. Η πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης καρδιάς-πνευμόνων αυξάνεται-περιπλέκεται με τη πολυπλοκότητα της καταστάσεως του βαρέως πάσχοντα.

Η ροή αίματος από την καρδιά στην περιφέρεια, απαιτεί τη σύσπαση της καρδιάς, σε αντίθεση με τη φλεβική επιστροφή η οποία γίνεται παθητικά, καθοδηγούμενη από τη διαφορά μεταξύ της μέσης συστηματικής πίεσης πλήρωσης ( $P_z$ ) και της πίεσης στο δεξιό κόλπο. Η διαφορά μεταξύ των δυο αυτών πιέσεων ονομάζεται κλίση ή πρηνές πίεσης για τη φλεβική επάνοδο<sup>19</sup>. Η  $P_z$  εξαρτάται από την ελαστική ιδιότητα των συστηματικών αγγείων και από τον όγκο αίματος που αυτά περιέχουν<sup>33</sup>. Η  $P_z$  είναι σχεδόν ίση προς τη μέση πίεση πλήρωσης του κυκλοφοριακού συστήματος, αφού η πνευμονική κυκλοφορία περιέχει περίπου μόνο το 1/10 του συνολικού όγκου αίματος<sup>19</sup>. Οι τιμές της  $P_z$  είναι πιο κοντά σ' αυτές της κεντρικής φλεβικής από αυτές της αρτηριακής πίεσης επειδή η διατασιμότητα του φλεβικού δικτύου είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του αρτηριακού<sup>34</sup>. Όσο μεγαλύτερη είναι η  $P_z$ , που επίσης σημαίνει όσο μεγαλύτερη είναι η «πληρότητα» του κυκλοφοριακού συστήματος με αίμα, τόσο ευκολότερα το αίμα επανέρχεται στην καρδιά. Αντίθετα, όσο χαμηλότερη είναι η  $P_z$  τόσο δυσκολότερα το αίμα επιστρέφει στην καρδιά<sup>19</sup>.

Για μια σταθερή τιμή της  $P_z$  η φλεβική επιστροφή αυξάνει όταν μειώνεται η πίεση στον δεξιό κόλπο. Όταν η πίεση στον δεξιό κόλπο πέσει λίγο κάτω από την ατμοσφαιρική, η φλεβική επιστροφή φτάνει σε ένα μέγιστο επίπεδο και δεν αυξάνει άλλο σε περαιτέρω μείωση της πίεσης στον δεξιό κόλπο<sup>35</sup>. Δεδομένου ότι η φυσιολογική πίεση εντός του δεξιού κόλπου είναι κοντά στο μηδέν, η τυχόν περαιτέρω μείωση της πίεσης του δεξιού κόλπου θα αυξήσει ελάχιστα τη φλεβική επιστροφή. Έτσι, η μεγάλη αύξηση της καρδιακής παροχής που

παρατηρείται στην άσκηση, στον πυρετό ή στη σήψη, είναι κυρίως συνέπεια αλλαγών στην  $P_z$  ή στην αντίσταση στην φλεβική επιστροφή<sup>36</sup>.

Μεταβολές στην  $P_z$  μπορούν να συμβούν με τρεις τρόπους. Είτε με μεταβολή του ολικού όγκου αίματος, είτε με μεταβολή της διατασιμότητας (διάμετρος) του αγγειακού δικτύου, ή με μεταβολές μεταξύ του «μη εντασιογόνου όγκου αίματος» και του «υπό τάση όγκου αίματος»<sup>37-40</sup>. Ως μη εντασιογόνος όγκος αίματος ορίζεται ως ο μέγιστος όγκος αίματος κατά τον οποίο οι πιέσεις εντός και εκτός του αγγειακού τοιχώματος είναι ίσες και η διατοιχωματική πίεση είναι περίπου ίση με το μηδέν. Ως υπό τάση όγκος αίματος ορίζεται ως ο επιπλέον όγκος αίματος πάνω από τον μη εντασιογόνο όγκο ο οποίος δημιουργεί θετική διατοιχωματική (διάταση) πίεση. Υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ της καρδιακής παροχής και του υπό τάση όγκου αίματος. Έτσι, αρκετοί ερευνητές απέδειξαν πως διπλασιάζοντας τον υπό τάση όγκο η καρδιακή παροχή θα αυξηθεί κατά 90%<sup>41,42</sup>.

### **Επίδραση της αναπνοής στο κυκλοφοριακό σύστημα**

Η αναπνοή επηρεάζει το κυκλοφοριακό σύστημα με διάφορους τρόπους όπως με την πίεση που ασκείται στην επιφάνεια της καρδιάς, την πίεση στα ενδοπνευμονικά αγγεία, την πίεση που ασκείται σε μία κοιλία από τη διάταση της άλλης κοιλίας και την πίεση στα αγγεία της κοιλιακής χώρας<sup>33</sup>.

### **Τάση στην επιφάνεια της καρδιάς**

Αν αυξηθεί η πίεση στην επιφάνεια της δεξιάς καρδιάς θα αυξηθεί και η πίεση εντός του δεξιού κόλπου με συνέπεια τη μείωση της φλεβικής επιστροφής. Εφ' όσον η κλίση πίεσης για τη φλεβική επιστροφή είναι περίπου 5mmHg μια αύξηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο αυτού του μεγέθους, θα μπορούσε να έχει δραματικά αποτελέσματα, εάν δεν ενεργοποιούνταν αντιρροπιστικοί μηχανισμοί όπως η ενεργοποίηση συμπαθητικών αντανακλαστικών<sup>43</sup> και η κατακράτηση υγρών και νατρίου, έτσι ώστε να αυξηθεί η μέση συστηματική πίεση πλήρωσης.

Σε περίπτωση σταθερών πνευμονικών όγκων, αλλαγές στην υπεζωκοτική πίεση θα έχει ως αποτέλεσμα οι αλλαγές της πίεσεως στην επιφάνεια των πνευμονικών αγγείων και στην επιφάνεια της αριστερής κοιλίας να είναι ίσες. Έτσι, δεν θα επηρεαστεί η διαφορά πίεσεως που οδηγεί στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας, θα επηρεαστούν όμως παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Το μεταφορτίο είναι ευθέως ανάλογο με τη συστολική διατοιχωματική πίεση της αριστερής κοιλίας. Κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου ή κατά την παρουσία διαφόρων παθήσεων η υπεζωκοτική πίεση μπορεί να έχει μεγάλες διακυμάνσεις σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση. Έτσι, όταν η υπεζωκοτική πίεση ελαττώνεται, και εφ' όσον η αρτηριακή πίεση είναι σταθερή, η αριστερή κοιλία χρειάζεται να αναπτύξει μεγαλύτερη τάση για την εξώθηση του αίματος έξω από την θωρακική κοιλότητα. Το αντίθετο συμβαίνει όταν η υπεζωκοτική πίεση αυξηθεί. Επομένως, αλλαγές στην υπεζωκοτική πίεση θα έχουν ως αποτέλεσμα ανάλογες, αλλά αντίθετες, επιδράσεις στο μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας σε σχέση με αλλαγές στην αρτηριακή πίεση<sup>44-48</sup>.

#### Η τάση πάνω στα ενδοπνευμονικά αγγεία

Αλλαγές στην υπεζωκοτική πίεση με σταθερό πνευμονικό όγκο, δεν έχουν επίδραση στην τάση που ασκείται στα πνευμονικά αγγεία, διότι οι αλλαγές στην κυψελιδική και υπεζωκοτική πίεση είναι ίδιες. Η τάση που ασκείται στα πνευμονικά αγγεία αυξάνεται με τη διάταση των πνευμόνων. Τα έξω-κυψελιδικά και τα ενδοκυψελιδικά αγγεία διαφέρουν στον τρόπο που απαντούν στις αλλαγές του πνευμονικού όγκου, διότι διαφέρουν οι πιέσεις που ασκούνται στις επιφάνειές τους. Τα εξωκυψελιδικά αγγεία διατείνονται με την αύξηση του πνευμονικού όγκου, ενώ τα ενδοκυψελιδικά συμπιέζονται<sup>49</sup>.

Όταν η πίεση στον αριστερό κόλπο είναι μεγαλύτερη από την κυψελιδική πίεση, τα κυψελιδικά αγγεία διατείνονται από τον όγκο του αίματος που αυτά περιέχουν και βέβαια αντιστοιχούν στη ζώνη III (κατά West) των πνευμόνων. Η διάταση των πνευμόνων μειώνει τον όγκο εντός αυτών των αγγείων και αυξάνει τις αντιστάσεις. Στη ζώνη II τα κυψελιδικά αγγεία περιέχουν μικρή ποσότητα αίματος και είναι σχετικά

άδεια. Δηλαδή στη ζώνη II, περιορίζεται η ροή αίματος εντός των πνευμονικών αγγείων, ενώ η ροή των πνευμονικών φλεβών είναι ανεξάρτητη από την πίεση στον αριστερό κόλπο και η δεξιά κοιλία εξωθεί έναντι των αντιστάσεων που δημιουργούνται από την κυψελιδική πίεση παρά από την πίεση στον αριστερό κόλπο<sup>50</sup>. Η διάταση των πνευμόνων όταν πραγματοποιείται σε συνθήκες ζώνης II, δεν αλλάζει τον όγκο των κυψελιδικών αγγείων, δεδομένου ότι αυτός είναι μικρός, αλλά θα αυξήσει την πίεση που πρέπει να υπερνικήσει η δεξιά κοιλία για να πραγματοποιηθεί η εξώθηση(αίματος).

Όλες αυτές οι επιδράσεις, προκαλούν μια διφασική απάντηση των αντιστάσεων των πνευμονικών αγγείων (ΠΑΑ) στη διάταση των πνευμόνων. Σε μικρούς πνευμονικούς όγκους (<FRC) η διάταση των πνευμόνων μειώνει τις ΠΑΑ. Σε υψηλότερους όγκους η διάταση αυξάνει τις ΠΑΑ<sup>33</sup>. Ομοίως η επίδραση της διάτασης των πνευμόνων στον όγκο του αίματος των πνευμονικών αγγείων είναι διφασική. Δηλαδή, σε μικρό όγκο αίματος, η διάταση των πνευμόνων θα προκαλέσει αύξηση του όγκου του αίματος των πνευμονικών αγγείων που θα οφείλεται στην αύξηση του όγκου των έξω-κυψελιδικών αγγείων. Σε αυξημένους όγκους αίματος, υπερισχύει η επίδραση στα διατεταμένα κυψελιδικά αγγεία με αποτέλεσμα την απομάκρυνση του αίματος από τους πνεύμονες<sup>49,51</sup>.

#### Η τάση που ασκείται σε μια κοιλία από τη διάταση της άλλης

Οι δύο κοιλίες μοιράζονται κοινό διάφραγμα και περικάρδιο. Επομένως διάταση της μιας κοιλίας μπορεί να επηρεάσει τη συστολική και τη διαστολική λειτουργία της άλλης. Διάταση της δεξιάς κοιλίας παρεμποδίζει τη πλήρωση της αριστερής κοιλίας, λόγω μετατόπισης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και λόγω αύξησης της πίεσης του περικαρδίου<sup>52</sup>. Αυξημένη περικαρδιακή πίεση, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια αυξημένης υπεζωκοτικής πίεσης, μπορεί να ελαττώσει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας<sup>53</sup>. Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ποικίλει, ανάλογα με την κατάσταση του περικαρδίου. Έτσι, σε περίπτωση που η ευενδοτότητα του περικαρδίου είναι φυσιολογική, μια αύξηση στον πνευμονικό όγκο θα μπορούσε να επιτείνει το

φαινόμενο της αλληλεπίδρασης των κοιλιών, διότι παρεμποδίζεται η διάταση της καρδιάς<sup>54,55</sup>.

### Η τάση στα αγγεία της κοιλιάς

Αύξηση στην ενδοκοιλιακή πίεση αυξάνει την τάση που ασκείται στην επιφάνεια των ενδοκοιλιακών αγγείων. Δεδομένου ότι στον ενδοκοιλιακό χώρο περιέχεται το 30% της συνολικής αιματικής ροής<sup>56</sup>, αλλαγές στην ενδοκοιλιακή πίεση μπορεί να έχει ως συνέπεια σημαντικές μηχανικές επιδράσεις στην κυκλοφορία του αίματος.

Όταν εφαρμόζεται αερισμός με θετικές πιέσεις και το διάφραγμα δεν συσπάται, η αύξηση της υπεζωκοτικής πίεσης και της ενδοκοιλιακής θα είναι περίπου ίδια<sup>33</sup>. Έτσι, δεν θα υπάρχει αλλαγή στη διαφορά πίεσης κατά την επιστροφή του αίματος από την κοιλιά στον δεξιό κόλπο.

Κατά την αυτόματη αναπνοή η ενδοκοιλιακή πίεση αυξάνεται αντίθετα από την υπεζωκοτική πίεση. Δηλαδή, κατά την εισπνοή η υπεζωκοτική πίεση μειώνεται ενώ με τη σύσπαση του διαφράγματος προς το χώρο της κοιλιάς αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση. Με αυτόν τον τρόπο κατά την εισπνοή διευκολύνεται η φλεβική επιστροφή από την κοιλιά στον δεξιό κόλπο. Η επίδραση της ενδοκοιλιακής πίεσης στη φλεβική επιστροφή μοιάζει να είναι παρόμοια με την επίδραση της κυψελιδικής πίεσης στη ροή του αίματος προς τις πνευμονικές φλέβες. Έτσι, όταν η ενδαγγειακή πίεση των ενδοκοιλιακών φλεβών υπερβεί αυτή του ενδοκοιλιακού χώρου, η σύσπαση του διαφράγματος αυξάνει τη ροή προς την κάτω κοίλη φλέβα. Όταν όμως η ενδοκοιλιακή πίεση είναι μεγαλύτερη από αυτή εντός των φλεβών του ενδοκοιλιακού χώρου, η σύσπαση του διαφράγματος μειώνει τη ροή προς την κάτω κοίλη φλέβα (ανάλογο των ζωνών III και II του πνεύμονα αντίστοιχα)<sup>57,58</sup>.

### **Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πίεσης αεραγωγών, πνευμονικών όγκων, ενδοθωρακικής και περικαρδιακής πίεσης**

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αιμοδυναμικές επιδράσεις του αερισμού είναι αποτέλεσμα αλλαγών κυρίως στην ενδοθωρακική πίεση,

στον πνευμονικό όγκο και την περικαρδιακή πίεση. Αλλαγή στην πίεση αεραγωγών δεν αντιστοιχεί απαραίτητως σε αλλαγή στην ενδοθωρακική πίεση ίδιου μεγέθους. Το ποσοστό αλλαγής της πίεσης των αεραγωγών που μεταφέρεται στην ενδοθωρακική πίεση εξαρτάται από την ευενδοτότητα των πνευμόνων, από την ευενδοτότητα του ενδοθωρακικού τοιχώματος, τη συχνότητα και τον τύπο του αερισμού και την αντίσταση των αεραγωγών<sup>59</sup>.

Καθώς αυξάνει η διαπνευμονική πίεση, οι πνεύμονες διατείνονται από όγκο που εξαρτάται από την ευενδοτότητα. Καθώς οι πνεύμονες διατείνονται, πιέζουν τους γειτονικούς ιστούς και αυξάνουν την πίεση στην επιφάνεια τους. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι σε παθολογικούς ή φυσιολογικούς πνεύμονες η αύξηση στην ενδοθωρακική πίεση θα είναι αντίστοιχη με την αύξηση στον όγκο. Όμως, η αλλαγή στην πίεση αεραγωγών δεν θα είναι αντίστοιχη. Η πίεση είναι υψηλότερη σε παθολογικούς πνεύμονες, διότι η διαπνευμονική πίεση είναι υψηλή. Επειδή, η αλλαγή στην ενδοθωρακική πίεση είναι αντίστοιχη, αντίστοιχες θα είναι και οι αιμοδυναμικές επιδράσεις. Κλινικά, σε ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική βλάβη που έχουν μειωμένη πνευμονική ευενδοτότητα οι αλλαγές στην ενδοθωρακική πίεση είναι μικρές και αντίστοιχες είναι και οι αιμοδυναμικές επιδράσεις. Αντίθετα, σε ασθενείς με μικρή ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος (δευτεροπαθές ARDS, αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση) η αύξηση της πίεσης των αεραγωγών προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση στην ενδοθωρακική πίεση και αυξημένες αιμοδυναμικές επιδράσεις<sup>59</sup>.

Φυσιολογικά, η περικαρδιακή πίεση είναι χαμηλή. Αύξηση της υπεζωκοτικής πίεσης μεταφέρεται ευθέως ανάλογα στο περικάρδιο. Αύξηση στην περικαρδιακή πίεση μειώνει την διαστολική ευενδοτότητα των κοιλιών και επίσης μειώνει την διατοχωματική πίεση της αριστερής κοιλίας και επομένως και το μεταφορτίο αυτής. Η διαστολική ευενδοτότητα μπορεί να μειωθεί περαιτέρω από την αλληλεπίδραση των κοιλιών<sup>59</sup>.



## 1.4 ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Μετά την εισαγωγή του μηχανικού αερισμού στην κλινική πράξη, πολύ μεγάλο ενδιαφέρον εκδηλώθηκε για την ανάπτυξη νέων μεθόδων αερισμού που θα ωφελούσαν τους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια. Η προσέγγιση του τύπου «το περισσότερο είναι και το καλύτερο» βασίστηκε στη θεώρηση ότι ο μηχανικός αερισμός αποτελεί ένα είδος θεραπείας των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια (ένα παράδειγμα αυτής της αντίληψης είναι οι ισχυρισμοί ότι η θετική τελο-εκπνευστική πίεση απομακρύνει το νερό από τους πνεύμονες ασθενών με πνευμονικό οίδημα). Εν τούτοις, ο μηχανικός αερισμός δεν αποτελεί θεραπεία. Στην πραγματικότητα, η σημαντικότερη ανακάλυψη από τότε που για πρώτη φορά εφαρμόστηκε ο μηχανικός αερισμός είναι το ότι προκαλεί βλάβες στους πνεύμονες (και έμμεσα βλάπτει και άλλα όργανα επίσης).

Ο μηχανικός αερισμός είναι μία τεχνική αντίθετη με τη φυσιολογία της αυτόματης αναπνοής (αερίζοντας τους πνεύμονες με θετικές πιέσεις αντί αρνητικών που απαιτούνται στην αυτόματη αναπνοή) και υπ' αυτή την έννοια, δεν είναι περίεργο να θεωρείται προβληματικός. Η σύγχρονη τάση της χρήσης χαμηλών αναπνεόμενων όγκων είναι ένα σκαλοπάτι προς τη σωστή κατεύθυνση, διότι η στρατηγική που βασίζεται στην αρχή «το λιγότερο είναι και το καλύτερο» είναι η μόνη που έχει νόημα με μία τεχνική η οποία είναι τόσο ξένη από το φυσιολογικό<sup>60</sup>.

Ο μηχανικός αερισμός χρησιμοποιείται για την τεχνητή υποστήριξη της οξυγόνωσης και του αερισμού. Οι αναπνευστήρες που χρησιμοποιούνται σήμερα στην οξεία φροντίδα των ενηλίκων χρησιμοποιούν θετική πίεση για την έκπτυξη των πνευμόνων. Η αρχή της μηχανικής αναπνοής βασίζεται στην εξίσωση της κίνησης, που καθορίζει ότι η πίεση που απαιτείται για την έκπτυξη των πνευμόνων εξαρτάται από την αντίσταση, την ευενδοτότητα, τον αναπνεόμενο όγκο, την αναπνευστική ροή. Το μέγεθος της θετικής πίεσης ευθύνεται για το ευεργετικό αποτέλεσμα του μηχανικού αερισμού, είναι όμως υπεύθυνο και για πολλές ανεπιθύμητες βλαπτικές συνέπειες. Σωστή χρήση του μηχανικού αερισμού απαιτεί σωστή κατανόηση, τόσο των

ευεργετικών όσο και των ανεπιθύμητων φυσιολογικών επιδράσεων του. Λόγω των ομοιοστατικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πνευμόνων και των άλλων συστημάτων του οργανισμού, ο μηχανικός αερισμός μπορεί να επηρεάσει σχεδόν οποιοδήποτε όργανο ή σύστημα.

Κατά τη φυσιολογική αναπνοή η ενδοθωρακική πίεση είναι αρνητική σε όλον τον αναπνευστικό κύκλο. Η υπεζωκοτική πίεση κυμαίνεται από  $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$  κατά την εκπνοή ως  $-8 \text{ cmH}_2\text{O}$  κατά την εισπνοή. Η πίεση στις κυψελίδες κυμαίνεται από  $+1 \text{ cmH}_2\text{O}$  κατά την εκπνοή ως  $-1 \text{ cmH}_2\text{O}$  κατά την εισπνοή. Η μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης κατά την εισπνοή διευκολύνει την φλεβική επιστροφή και την πλήρωση της αριστερής καρδιάς. Η μέγιστη στατική διαπνευμονική πίεση που μπορεί να δημιουργηθεί κατά την αυτόματη αναπνοή είναι περίπου  $-35 \text{ cmH}_2\text{O}$  (διαπνευμονική πίεση είναι η διαφορά μεταξύ υπεζωκοτικής και ενδοκυψελιδικής πίεσης).

Οι διακυμάνσεις της θωρακικής πίεσης κατά τον αερισμό θετικής πίεσης είναι αντίθετες με αυτές που παρατηρούνται στην αυτόματη αναπνοή. Κατά τον αερισμό θετικής πίεσης η μέση ενδοθωρακική πίεση είναι συχνά θετική, ιδιαίτερα αν χρησιμοποιείται θετική τελο-εκπνευστική πίεση (PEEP). Η ενδοθωρακική πίεση αυξάνεται κατά την εισπνοή και μειώνεται κατά την εκπνοή. Έτσι, η φλεβική επιστροφή είναι μεγαλύτερη κατά την εκπνοή και μπορεί να μειωθεί αν ο χρόνος εκπνοής είναι ιδιαίτερα μικρός ή αν η εκπνευστική πίεση είναι ιδιαίτερα υψηλή.

Πολλές από τις ευεργετικές και αρνητικές επιδράσεις του μηχανικού αερισμού σχετίζονται με τη μέση πίεση αεραγωγών. Μέση πίεση αεραγωγών είναι ο μέσος όρος της πίεσης που ασκείται στους αεραγωγούς κατά τον αναπνευστικό κύκλο. Έτσι, σχετίζεται με την ένταση και τη διάρκεια της πίεσης που ασκείται. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν το μέγεθος της μέσης πίεσης αεραγωγών:

- Επίπεδα εισπνευστικής πίεσης. Αύξηση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης αυξάνει τη μέση πίεση αεραγωγών.

- Επίπεδα εκπνευστικής πίεσης. Η πίεση των αεραγωγών κατά την εκπνοή καθορίζεται από τη ρύθμιση της PEEP και της auto-PEEP αν υπάρχει.
- Πηλίκιο εισπνοής/εκπνοής. Όσο μακρύτερη εισπνευστική φάση, τόσο υψηλότερη η μέση πίεση αεραγωγών. Η μέση πίεση αεραγωγών επηρεάζεται ιδιαίτερα από αναστροφή του πηλίκου όπου ο χρόνος εισπνοής υπερβαίνει το χρόνο εκπνοής.
- Αναπνευστικός ρυθμός. Αύξηση του ρυθμού αναπνοής θα αυξήσει τη μέση πίεση των αεραγωγών.
- Κυματομορφή της εισπνευστικής πίεσης. Αναπνευστικές τεχνικές που προκαλούν τετραγωνισμένη κυματομορφή πίεσης, θα έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερη μέση πίεση αεραγωγών από εκείνη που προκαλεί η πίεση με ανιούσα κλίση<sup>61</sup>.

### **Επιπλοκές-Επιδράσεις**

Η εφαρμογή του μηχανικού αερισμού προκαλεί επιπλοκές που οφείλονται τόσο της τεχνητούς αεραγωγούς και την παράκαμψη των ανατομικών αμυντικών μηχανισμών όσο και στην ανάπτυξη θετικών ενδοθωρακικών πιέσεων και στη χορήγηση υψηλών μειγμάτων οξυγόνου. Το φάσμα των επιπλοκών είναι ευρύ και περιλαμβάνει βλάβες των αεραγωγών, πνευμονικού παρεγχύματος, λοιμώξεις, και αιμοδυναμικές επιπτώσεις. Οι επιπλοκές αυτές είναι αρκετά συχνές και το 90% των ασθενών που χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής θα αναπτύξει κάποια επιπλοκή.

#### Βλάβες αεραγωγών:

Οι βλάβες που εμφανίζουν οι αεραγωγοί λόγω της παράκαμψης της από την τοποθέτηση τεχνητού αεραγωγού, μπορεί να προκύψουν πρώιμα κατά τη διασωλήνωση, ή όψιμα λόγω της παραμονής του τραχειοσωλήνα ή και μετά την αφαίρεση αυτού.

## Επιπλοκές πνευμονικού παρεγχύματος:

- Ογκότραυμα - Βαρότραυμα: Ορίζεται η παρουσία αέρα σε χώρους εκτός των κυψελίδων, λόγω ρήξης των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Οι ρήξεις αυτές μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολύ αυξημένων κυψελιδικών πιέσεων (βαρότραυμα) ή πολύ αυξημένων κυψελιδικών όγκων (ογκότραυμα)<sup>60</sup>. Μετά τη ρήξη ο αέρας διαφεύγει στο χαλαρό διάμεσο ιστό και προκαλεί διάμεσο ενφύσημα. Από εκεί μπορεί να μετακινηθεί κατά μήκος των βρογχοαγγειακών ελύτρων και των μεσολόβιων διαφραγμάτων προς την πύλη, προκαλώντας μεσοπνευμόνιο. Σπάνια εισέρχεται σε κάποιο αγγείο, προκαλώντας εμβολή αέρα. Από το μεσοθωράκιο ο αέρας μπορεί να μετακινηθεί δια μέσω των περιτονιών προς τον υποδόριο ιστό του τραχήλου, του θωρακικού τοιχώματος και του πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος, προκαλώντας υποδόριο ενφύσημα, και προς τον περικαρδιακό σάκο, προκαλώντας πνευμοπερικάρδιο. Πνευμονοθώρακας προκύπτει όταν από την υπερδιάταση ρήγνυται ο λεπτός περισπλάχνιος υπεζωκότας και ο αέρας από το μεσοθωράκιο βρίσκει διέξοδο προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Πνευμονοθώρακας μπορεί επίσης να προκύψει στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς από τη ρήξη φυσαλίδων αέρα που σχηματίζονται κάτω από τον περισπλάχνιο υπεζωκότα. Το οπισθοπνευμοπεριτόναιο σχηματίζεται από αέρα που το μεσοθωράκιο διέρχεται δια του χαλαρού περιοισοφαγικού συνδετικού ιστού προς τις περιτονίες του κοιλιακού τοιχώματος, του μεσεντερίου και προς το οπισθοπεριτόναιο και τελικά προς την περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>62</sup>.
- Ατελεκτασία: Η ατελεκτασία είναι κοινή επιπλοκή του μηχανικού αερισμού. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα χαμηλού πνευμονικού όγκου ή απόφραξης αεραγωγών από βλέννα. Η χρήση PEEP για τη διατήρηση του όγκου των πνευμόνων μπορεί να προλάβει την ατελεκτασία<sup>61</sup>.
- Τοξικότητα οξυγόνου: Η χορήγηση οξυγόνου σε υψηλές συγκεντρώσεις (>60%) είναι συχνά απαραίτητη κατά το μηχανικό

αερισμό, σε περιπτώσεις σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας, δεν είναι όμως άμοιρη επιπλοκών. Οι επιπλοκές αυτές στους ενήλικες είναι οι ατελεκτασίες από απορρόφηση και η τοξικότητα από οξυγόνο. Οι ατελεκτασίες οφείλονται σε απομάκρυνση του αζώτου, το οποίο φυσιολογικά αποτελεί το 78% του ατμοσφαιρικού αέρα, είναι αδρανές αέριο και η βασική του δράση είναι να διατηρεί τις κυψελίδες ανοικτές. Ιδιαίτερα σε περιοχές με χαμηλή σχέση αερισμού/αιμάτωσης το οξυγόνο απομακρύνεται τάχιστα προς το αίμα, οπότε προκύπτει σύμπτωση κυψελίδων και ατελεκτασία. Η τοξικότητα του οξυγόνου αποδίδεται στη δημιουργία ελευθέρων ριζών, δηλαδή μορίων με ένα ή περισσότερα μη συζευγμένα ηλεκτρόνια (όπως  $H^+$ ,  $O_2^-$ ,  $OH$ ). Η καταστροφική δράση των ελευθέρων ριζών οφείλεται σε υπεροξείδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών με ακόλουθη κυτταρική καταστροφή, και σε αδρανοποίηση ενζύμων. Είναι δύσκολο να καταδειχθεί άμεση βλάβη λόγω των συνυπαρχόντων καταστάσεων που απαιτούν χορήγηση υψηλών μιγμάτων οξυγόνου. Προκαλείται σίγουρα οξεία τραχειοβρογχίτιδα και μειωμένη κινητικότητα βλεννοκροσώτου επιθηλίου και από κει και πέρα το οξειδωτικό stress ενέχεται σε διάφορες καταστάσεις, όπως είναι το ARDS<sup>62</sup>.

- Οξεία πνευμονική βλάβη: Η οξεία πνευμονική βλάβη από μηχανικό αερισμό (ventilator associated lung injury, VALI) είναι δυσδιάκριτη παθοφυσιολογικά, μορφολογικά και ακτινολογικά της οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI) από άλλα αίτια. Έτσι, ως VALI ορίζεται η πνευμονική βλάβη που προσομοιάζει της ALI και εμφανίζεται σε ασθενείς που αερίζονται μηχανικά. Η δυσκολία απόδοσης των παρατηρούμενων βλαβών αποκλειστικά στο μηχανικό αερισμό έχει προκαλέσει διχογνωμία όσον αφορά την παθοφυσιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, την επίπτωση, τη διάγνωση, την έκβαση, την παρακολούθηση και την πρόληψη του VALI. Παρόλα αυτά είναι αναγνωρισμένο ότι η μηχανική αναπνοή μπορεί να επιδεινώσει πνευμονικές βλάβες, ειδικά επί ARDS και έχει καταδειχθεί ότι οι στρατηγικές προστατευτικού αερισμού συνεπάγονται μείωση της επίπτωσης του VALI. Οι μηχανισμοί που

εμπλέκονται στη δημιουργία του VALI είναι: α. βλάβη λόγω διάτασης του κυψελιδικού τοιχώματος, β. κατανάλωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, γ. αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδών, δ. αυξημένη πίεση διήθησης στα τριχοειδή, λόγω αυξημένης αντίστασης των αγγείων. Οι παραπάνω βλάβες επάγουν μικροσκοπική φλεγμονώδη διεργασία. Ο πνεύμονας φυσιολογικά υπόκειται σε ποικιλία μηχανικών δυνάμεων, λόγω της δυναμικής φύσης λειτουργίας του. Κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, σημαντικές από παθοφυσιολογική άποψη είναι οι δυνάμεις απόσχισης (shear stress) και η μηχανική τάση (mechanical strain). Οι δυνάμεις απόσχισης αναπτύσσονται όταν υγρό ή αέρας κινείται κατά μήκος μιας κυτταρικής επιφάνειας, δημιουργώντας παράλληλη δύναμη που τείνει να παραμορφώσει το κύτταρο διαγωνίως. Λόγω του μηχανισμού γένεσής τους, οι δυνάμεις απόσχισης μειώνονται με την προσθήκη PEEP. Μηχανική τάση ασκείται όταν μια δύναμη εφαρμόζεται σε ελαστικό κύτταρο προκαλώντας αλλοίωση της γεωμετρίας του. Ο τύπος αυτός μηχανικής επιβάρυνσης μειώνεται με περιορισμό της υπερδιάτασης. Οι παραπάνω φυσικές επιδράσεις αποτελούν αίτια εκκίνησης ενός συστήματος που μετατρέπει τη μηχανική βλάβη του κυττάρου σε βιολογικό «σήμα», με ακόλουθο καταρράκτη βιολογικών μετατροπών (βιοτραύμα)<sup>62</sup>.

### Αιμοδυναμικές επιδράσεις

Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις οφείλονται στην αυξημένη ενδοθωρακική πίεση και στον αυξημένο πνευμονικό όγκο, που επιδρούν στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία. Επηρεάζονται η φλεβική επιστροφή του αίματος και η πλήρωση της δεξιάς κοιλίας, το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας, το προφορτίο και το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και τελικά η καρδιακή παροχή.

Η έκπτυξη του πνεύμονα με θετικές πιέσεις μπορεί να μειώσει τη πλήρωση των κοιλιών με διαφόρους τρόπους. Πρώτον, η θετική ενδοθωρακική πίεση μειώνει τη κλίση πίεσης εισόδου του φλεβικού αίματος μέσα στο θώρακα (αν και η έκπτυξη του πνεύμονα με θετικές πιέσεις αυξάνει παράλληλα και την ενδοκοιλιακή πίεση, η οποία τείνει

να διατηρήσει την φλεβική επαναφορά μέσα στο θώρακα). Δεύτερον, η θετική πίεση που ασκείται στην εξωτερική επιφάνεια της καρδιάς μειώνει την διαστολική λειτουργία της καρδιάς, γεγονός που μπορεί να ελαττώσει την πλήρωση των κοιλιών στη φάση της διαστολής. Τέλος, η συμπίεση των πνευμονικών αγγείων αυξάνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, γεγονός που ελαττώνει το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας. Σ' αυτή τη περίπτωση, η δεξιά κοιλία διατείνεται και ωθεί το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς την αριστερή κοιλία, γεγονός που μειώνει τη χωρητικότητα και την ικανότητα πλήρωσης της αριστερής κοιλίας.

Ενώ η συμπίεση της καρδιάς από τις θετικές ενδοθωρακικές πιέσεις εμποδίζει την πλήρωση των κοιλιών στη φάση της διαστολής, η ίδια συμπίεση διευκολύνει το άδειασμα των κοιλιών στη φάση της συστολής. Το μεταφορτίο των κοιλιών ή με άλλα λόγια η αντίσταση στο άδειασμα των κοιλιών, είναι συνάρτηση της μέγιστης συστολικής διατοιχωματικής πίεσης. Η ατελής μετάδοση της θετικής ενδοθωρακικής πίεσης μέσα στις κοιλίες θα έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της διατοιχωματικής πίεσης των κοιλιών κατά τη συστολή, και επομένως και την ελάττωση του μεταφορτίου των κοιλιών.

Η συνισταμένη των παραπάνω επιδράσεων είναι η μείωση της καρδιακής παροχής, που εκδηλώνεται με πτώση της αρτηριακής πίεσης και είναι εντονότερη επί υποογκемίας. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση υγρών και αν χρειαστεί και αγγειοσπαστικών.

#### Επιδράσεις μηχανικού αερισμού σε άλλα συστήματα

Ο μηχανικός αερισμός μπορεί να μειώσει τη διούρηση δευτεροπαθώς, καθώς μειώνεται η καρδιακή παροχή και η νεφρική αιμάτωση. Η διούρηση μειώνεται επίσης λόγω παραγωγής αντιδιουρητικής ορμόνης και μείωσης του νατριουρητικού πεπτιδίου σαν αποτέλεσμα των θετικών πιέσεων που χρησιμοποιούνται κατά τον μηχανικό αερισμό.

Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής έχει συσχετισθεί με γαστρική διάταση, όταν διαφεύγει αέρας γύρω από τον αεροθάλαμο

και με έλκη από στρες που μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία. Προφυλακτικά χορηγούνται H<sub>2</sub> αναστολείς.

Σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ο αερισμός θετικής πίεσης, ειδικά αν εφαρμόζεται PEEP, μειώνει την εγκεφαλική ροή αίματος γιατί μειώνει την καρδιακή παροχή και παράλληλα αυξάνει την ενδοκράνια πίεση παρεμποδίζοντας τη φλεβική επιστροφή του αίματος από τον εγκέφαλο. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η *μείωση της πίεσης άρδευσης* και η *υποξία* του εγκεφάλου, με δυνητικά σοβαρές συνέπειες<sup>59,62</sup>.



## 1.5 ΘΕΤΙΚΗ ΤΕΛΟ-ΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ(PEEP)

Ως θετική τελο-εκπνευστική πίεση (Positive End-Expiratory Pressure-PEEP) ορίζεται μια τεχνική θεραπείας του αναπνευστικού σε ασθενείς είτε με αυτόματη αναπνοή είτε σε μηχανικό αερισμό, κατά την οποία η πίεση των αεραγωγών διατηρείται πάνω από την ατμοσφαιρική πίεση κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου<sup>63</sup>. Από τον ορισμό γίνεται φανερό πως η PEEP δεν είναι ένας τρόπος αερισμού από μόνος του, αλλά μια βοηθητική τεχνική που μπορεί να συνδυαστεί με όλες τις μορφές μηχανικού αερισμού, ελεγχόμενου ή υποστήριξης<sup>64-69</sup>. Όταν η θετική τελο-εκπνευστική πίεση εφαρμόζεται σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή, ονομάζεται συνεχής θετική πίεση αεραγωγών(Continues Positive Airway Pressure-CPAP)<sup>70-72</sup>. Παρά τις όποιες συζητήσεις και επιπλοκές<sup>73-85</sup>, οι γιατροί που εργάζονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας θεωρούν την PEEP ως μία από τις πιο ισχυρές διαθέσιμες θεραπείες για την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.

### Παθοφυσιολογία

Η εφαρμογή διαλείπουσας θετικής πίεσης ουσιαστικά αντικαθιστά, πλήρως ή μερικώς, τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών και συνεπώς διορθώνει την υποξαιμία που προκαλείται από τον κυψελιδικό υποαερισμό. Η διόρθωση της υποξαιμίας που προκαλείται από ενδοπνευμονική διαφυγή (shunt) απαιτεί παρεμβάσεις διάνοιξης περισσότερων αεριζόμενων πνευμονικών μονάδων για τον επαρκή αερισμό. Έτσι, σε ασθενείς με οξεία μείωση του πνευμονικού όγκου ως αποτέλεσμα πνευμονικού οιδήματος και/ή ατελεκτασίας, η PEEP μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση<sup>70</sup> αυξάνοντας τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα<sup>86-91</sup>, μειώνοντας τη φλεβική πρόσμειξη<sup>73,92-95</sup>, μεταφέροντας τον αναπνεόμενο όγκο σε μια πιο ευένδοτη θέση πάνω στην καμπύλη πίεσης όγκου<sup>96</sup>, προφυλάσσοντας τη μείωση της ευενδοτότητας κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού<sup>67,97</sup> και μειώνοντας το έργο της αναπνοής<sup>98</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι η PEEP έχει θετική επίδραση σε αερισμό με πυροδότηση (trigger) από τον ασθενή<sup>64,99-101</sup>. Η PEEP προάγει τη λειτουργία πυροδότησης, μειώνει το αναπνευστικό φορτίο του ασθενούς<sup>100</sup>, μειώνει τον κάματο των αναπνευστικών μυών<sup>64,99-101</sup> και βελτιώνει την αλληλεπίδραση ασθενή-

αναπνευστήρα<sup>101,102</sup>. Συνοπτικά, η PEEP αυξάνει τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, μειώνει τη διαφυγή, αυξάνει την ευενδοτότητα των πνευμόνων, μειώνει το έργο της αναπνοής και τελικά αυξάνει την μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα.

### **Επίδραση της PEEP σε αναισθητοποιημένους ασθενείς**

Η οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος συχνά επιδεινώνεται κατά της διάρκεια της αναισθησίας<sup>103,104</sup> ως αποτέλεσμα ενδοπνευμονικής διαφυγής<sup>105-108</sup> που προκαλείται από την ατελεκτασία. Ατελεκτατικές περιοχές μπορεί να παρουσιαστούν στο 90% των αναισθητοποιημένων ασθενών<sup>108,109-111</sup>. Άλλοι μηχανισμοί όπως περιοχική κατανομή του αερισμού<sup>112</sup>, σύμπτωση αεραγωγών<sup>113-123</sup> και φαρμακευτική αναστολή της υποξαιμικής αγγειοσύσπασης<sup>124-126</sup> μπορεί να συμβάλλουν στην επιδείνωση της οξυγόνωσης. Η εφαρμογή PEEP κατά της διάρκεια της αναισθησίας μπορεί να προστατέψει ή να αναστρέψει τη σύγκλιση περιφερειακών αεραγωγών<sup>63</sup>, να μειώσει την ατελεκτασία και να βελτιώσει σε διάφορες περιοχές τον λόγο  $V_A/Q$  και την οξυγόνωση<sup>127-128</sup>, παρότι η διαφυγή μπορεί να βελτιωθεί μόνο μερικώς<sup>108</sup>.

### **Επίδραση της PEEP στην υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια**

Οι περισσότερες μορφές υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας όπως καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και οξεία πνευμονική βλάβη (ALI)/σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) χαρακτηρίζονται από μείωση του πνευμονικού όγκου λόγω ατελεκτασίας, διάμεσου και κυψελιδικού οιδήματος και σύγκλιση των μικρών αεραγωγών. Ο κύριος μηχανισμός υποξαιμίας σε αυτές τις καταστάσεις είναι ενδοπνευμονική διαφυγή, όπως αποδεικνύεται με τη μικρή αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $P_{aO_2}$ ) όταν χορηγείται 100% οξυγόνο<sup>129</sup> και λιγότερο σε διαταραχή του λόγου  $V_A/Q$ <sup>130</sup>. Επίσης, το υψηλό ποσοστό εισπνεόμενου οξυγόνου που συχνά χορηγείται σε τέτοιους ασθενείς, μπορεί να μειώσει τον πνευμονικό όγκο προάγοντας την απομάκρυνση του αζώτου από τις κυψελίδες και την ατελεκτασία<sup>129-131</sup>.

Στο καρδιογενές πνευμονικό οίδημα η PEEP/CPAP βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων<sup>72,132-144</sup> αυξάνοντας τις αεριζόμενες περιοχές

του πνεύμονα<sup>145</sup>, βελτιώνοντας την καρδιακή παροχή<sup>132,133,138</sup> και τον λόγο  $V_A/Q$ <sup>145,146</sup>.

Η χρήση της PEEP για να διορθώσει την επιδείνωση της ανταλλαγής των αερίων στο ALI/ARDS προτάθηκε αρχικά από τον Asbaugh και συνεργάτες<sup>63,147</sup>. Έκτοτε παραμένει η βάση της διαχείρισης του αερισμού τέτοιων ασθενών. Εκτεταμένη βιβλιογραφία υποστηρίζει την χρήση της PEEP για βελτίωση της οξυγόνωσης στην υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια είτε σε επεμβατικό<sup>67,75,90,148-168</sup>, είτε σε μη επεμβατικό αερισμό<sup>69,137,169-182</sup>. Αρκετοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν την επίδραση της PEEP στην ανταλλαγή των αερίων. Η PEEP προάγει την διάνοξη των κυψελίδων και την αύξηση των αεριζόμενων περιοχών του πνεύμονα, με αποτέλεσμα την μείωση της ενδοπνευμονικής διαφυγής<sup>87,92,166,183,184</sup>. Υπάρχει άμεση συσχέτιση της διάνοξης περιοχών των πνευμόνων που επιτυγχάνεται με την PEEP με την οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος<sup>90,148,149,150,157,185-187</sup>. Η ανακατανομή του κυψελιδικού οιδήματος προς το διάμεσο χώρο μπορεί επίσης να εξηγήσει την ευεργετική δράση της PEEP στην ανταλλαγή των αερίων<sup>146</sup>. Παρότι η αύξηση του πνευμονικού όγκου είναι ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο η PEEP βελτιώνει την οξυγόνωση, μια μικρή μείωση της καρδιακής παροχής επίσης μειώνει την ενδοπνευμονική διαφυγή και βελτιώνει τη  $PaO_2$ <sup>188</sup>.

### **Επίδραση της PEEP στη μηχανική του αναπνευστικού**

Εφαρμογή PEEP σε αναισθητοποιημένους ασθενείς προκαλεί αύξηση στον τελο-εκπνευστικό όγκο των πνευμόνων<sup>189-195</sup>. Από κάποιους συγγραφείς όμως αναφέρθηκε μικρή ή καθόλου αύξηση στη στατική ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος μετά εφαρμογής PEEP<sup>189,191,192,194,196-198</sup>. Σε κάποιες μελέτες η PEEP αυξάνει ταυτόχρονα την ευενδοτότητα των πνευμόνων και του θωρακικού κλωβού<sup>194</sup>. Σε άλλες μελέτες, αυξάνει την ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος και μειώνεται αυτή των πνευμόνων<sup>197</sup>, ή δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση<sup>189,191</sup>.

Η επίδραση της PEEP στις ελαστικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος ποικίλλει ανάλογα με την τιμή της PEEP που

εφαρμόζεται<sup>195</sup> και τις προϋπάρχουσες διαταραχές στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος. Οι D'Angelo και συνεργάτες<sup>195</sup> βρήκαν πως σε σχέση με μηδενική PEEP, η εφαρμογή 9 cmH<sub>2</sub>O PEEP αυξάνει ταυτόχρονα τη στατική ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος και των πνευμόνων. Η ευενδοτότητα όμως μειώθηκε όταν η PEEP ήταν μεγαλύτερη από 20 cmH<sub>2</sub>O υποδηλώνοντας υπερδιάταση των πνευμόνων. Οι Dechman και συνεργάτες<sup>199</sup> παρατήρησαν επίσης μια αύξηση της ευενδοτότητας των πνευμόνων μετά εφαρμογής 10 cmH<sub>2</sub>O PEEP σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο με κλειστό θώρακα αλλά, όχι όμως σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση ανοιχτού θώρακα. Τα μηχανικά χαρακτηριστικά του θωρακικού τοιχώματος μπορούν να επηρεάσουν την επίδραση της PEEP σε αναισθητοποιημένους ασθενείς με φυσιολογικούς πνεύμονες<sup>200</sup>. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κοιλίας, οι Pelosi και συνεργάτες<sup>189</sup> ανέφεραν πως η εφαρμογή 10 cmH<sub>2</sub>O PEEP δεν βελτίωσε τη λειτουργία του αναπνευστικού σε φυσιολογικά άτομα, παρόλα αυτά αύξησε τον τελο-εκπνευστικό όγκο των πνευμόνων και την ευενδοτότητα των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος σε παθολογικά παχύσαρκους ασθενείς.

Γενικά, η PEEP μειώνει την αντίσταση των αεραγωγών<sup>189,194-197,199,201</sup>. Η μείωση της αντίστασης των αεραγωγών σχετίζεται κυρίως με την αύξηση του όγκου των πνευμόνων<sup>194</sup>, ωστόσο άλλοι μηχανισμοί όπως η τροποποίηση του τόνου του πνευμονογαστρικού, που οφείλεται στην εφαρμογή PEEP, μπορεί να έχει κάποια επίδραση<sup>201</sup>.

Το ARDS έχει αναγνωριστεί ως μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση των αεριζόμενων περιοχών των πνευμόνων και διαταραχές στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος<sup>149,202-207</sup>. Στο ALI/ARDS εκτεταμένο πνευμονικό οίδημα, ατελεκτασία και πύκνωση των ιστών προκαλούν μια σημαντική μείωση της FRC<sup>149,202</sup>. Αυτή η μείωση των φυσιολογικά αεριζόμενων περιοχών των πνευμόνων είναι η κύρια αιτία της επιδείνωσης της μηχανικής του αναπνευστικού<sup>208</sup>. Αντίστροφα, η αύξηση των αεριζόμενων περιοχών των πνευμόνων αναγνωρίζεται ως η κύρια αιτία της ευεργετικής επίδρασης της PEEP στη λειτουργία των πνευμόνων<sup>149</sup>. Η αύξηση του πνευμονικού όγκου

μπορεί να είναι αποτέλεσμα δύο διαφορετικών μηχανισμών: διάνοιξη τελικών αναπνευστικών μονάδων που δεν συμμετέχουν στον αερισμό λόγω σύμπτωσης ή οιδήματος, και διάταση ή υπερδιάταση των ήδη ανοιχτών πνευμονικών μονάδων<sup>63</sup>.

### **Η επίδραση της PEEP στον τραυματισμό των πνευμόνων από τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Induced Lung Injury-VILI)**

Υπάρχουν πολλές μελέτες σε ζώα που υποστηρίζουν την προστατευτική επίδραση της PEEP στο VILI<sup>209-219</sup>. Μειώνοντας το στρες διάτμησης που σχετίζεται με την κυκλική διάνοιξη και σύμπτωση, η PEEP βοηθάει την ομαλή περιοχική διανομή του αναπνεόμενου όγκου αποτρέποντας ή περιορίζοντας την υπερδιάταση σε λιγότερο τραυματισμένες πνευμονικές ζώνες<sup>220,221</sup>. Αυξάνοντας τον τελο-εκπνευστικό πνευμονικό όγκο, η PEEP επίσης μπορεί να αποτρέψει την απώλεια του επιφανειοδραστικού παράγοντα και να διατηρήσει τη λειτουργία του<sup>204,222-225</sup>. Μειώνοντας το μηχανικό στρες, επίσης μπορεί να ελαττώσει τη φλεγμονή που οφείλεται στον μηχανικό αερισμό<sup>214</sup> και να μειώσει την μετακίνηση μεσολαβητών της φλεγμονής<sup>226</sup> και μικροβίων από τους πνεύμονες στην κυκλοφορία (βιοτραύμα)<sup>227,228</sup>. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως προστατευτικές στρατηγικές αερισμού με μειωμένο εισπνευστικό όγκο (για να μειωθεί η τελο-εισπνευστική έκταση) και υψηλές τιμές PEEP (για να αποφευχθεί η κυκλική διάνοιξη και σύμπτωση)<sup>68,229</sup>, συνδυάζονταν με μείωση της πνευμονικής και συστηματικής απάντησης στην κυτοκίνη<sup>229,230</sup>, λιγότερες δυσλειτουργίες οργάνων<sup>231</sup> και μειωμένη θνητότητα σε ασθενείς με ARDS<sup>68,230</sup> σε σχέση με το συμβατικό μηχανικό αερισμό.

### **Επίδραση της PEEP στην απόδοση οξυγόνου στους ιστούς**

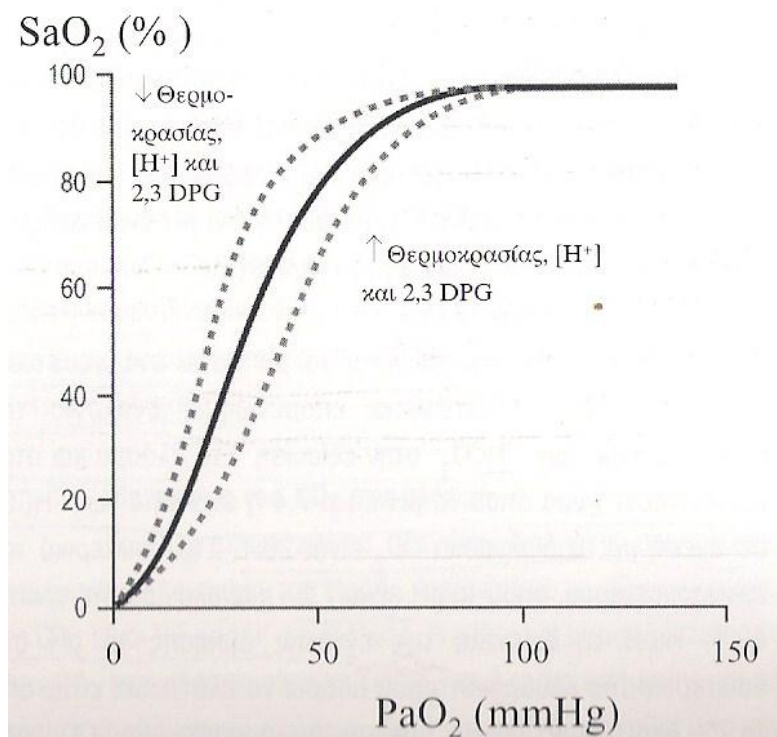
Η απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς ( $DO_2$ ) εξαρτάται από την περιεκτικότητα του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $CaO_2$ ) και την καρδιακή παροχή. Η  $CaO_2$  εξαρτάται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη (Hb) και τον κορεσμό σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος ( $SaO_2$ ) και πολύ λιγότερο από τη μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, αφού  $CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,003)$ <sup>63</sup>. Επομένως, μικρή βελτίωση στην  $CaO_2$  παρατηρείται όταν η αύξηση στην  $PaO_2$  συμβαίνει στο

ανώτερο τμήμα της καμπύλης της διάσπασης της αιμοσφαιρίνης (Σχήμα 1). Έτσι, η αύξηση στην  $\text{PaO}_2$  και στη  $\text{CaO}_2$  μετά την εφαρμογή της PEEP υπάρχει πιθανότητα να συνοδεύεται από μείωση της  $\text{DO}_2$  λόγω μεγάλης μείωσης της καρδιακής παροχής<sup>63</sup>. Υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν πως η  $\text{DO}_2$  επηρεάζεται περισσότερο από την καρδιακή παροχή και λιγότερο από τη  $\text{CaO}_2$ <sup>232-234</sup>. Επομένως, η επίδραση της PEEP στη  $\text{DO}_2$  εξαρτάται από τις αιμοδυναμικές της επιπτώσεις. Η επίπτωση της PEEP στην καρδιακή παροχή έχει αντίστροφη συσχέτιση με την πνευμονική ευενδοτότητα: όσο μικρότερη είναι η ευενδοτότητα των πνευμόνων, τόσο λιγότερη PEEP μεταδίδεται στην ενδοθωρακική πίεση και τόσο μικρότερη είναι η μείωση της καρδιακής παροχής (Tobin). Η αύξηση της  $\text{CaO}_2$  που οφείλεται στην PEEP είναι μεγαλύτερη όταν προκαλείται μια μεγάλη αύξηση στην  $\text{SaO}_2$  από μια μικρή τιμή αυτής<sup>232</sup>. Ως εκ τούτου, η επίδραση της PEEP στη  $\text{DO}_2$  εξαρτάται επίσης από τη βαρύτητα της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας<sup>148,160,235-237</sup>. Σε ασθενείς με βαρύ ARDS (πολύ χαμηλή ευενδοτότητα των πνευμόνων και  $\text{PaO}_2$ ) η PEEP αυξάνει την  $\text{CaO}_2$  παρότι μπορεί να συνοδευτεί από μικρή μείωση της καρδιακής παροχής και τελικά να αυξήσει την  $\text{DO}_2$ . Αντίθετα, σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ARDS (σχετικά μεγαλύτερη ευενδοτότητα των πνευμόνων και  $\text{PaO}_2$ ), η PEEP μπορεί να μειώσει την καρδιακή παροχή χωρίς να αυξήσει ιδιαίτερα την  $\text{CaO}_2$  και να οδηγήσει σε μια αξιοσημείωτη μείωση της  $\text{DO}_2$ .

### **Επίδραση της PEEP στους νεφρούς**

Η PEEP μειώνει την αποβολή ούρων<sup>74,238-264</sup>, την αποβολή νατρίου<sup>238-241,243-245,247-254</sup> και την κάθαρση της κρεατινίνης<sup>239,243,244,247,254</sup>. Η μείωση της αποβολής ούρων που οφείλεται στην PEEP έχει αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες, όπως στην πτώση της καρδιακής παροχής<sup>240,255,261</sup> και της νεφρικής αιματικής ροής<sup>240,242,250,255,260</sup>, στον μειωμένο ενδαγγειακό όγκο<sup>261</sup>, στην αντανακλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>263</sup> και στην διαταραχή έκκρισης ορμονών περιλαμβανομένων των κατεχολαμινών<sup>239</sup>, του συστήματος ρενίνη-αγγειοτασίνη-αλδοστερόνη<sup>239,251,252,258,264</sup>, της αντιδιουρητικής ορμόνης<sup>239,251</sup> και τον κολπικό νατριουρητικό παράγοντα<sup>248,249,251,253,254</sup>. Συνεπώς, η PEEP μπορεί να επηρεάσει την νεφρική λειτουργία

μειώνοντας την καρδιακή παροχή και τη νεφρική αιματική ροή, η επίδρασή της όμως αυτή εξαρτάται από τον ενδαγγειακό όγκο του ασθενούς και το ποσό της εφαρμοζόμενης πίεσης.



**Σχήμα 1** Σιγμοειδής καμπύλη διάσπασης της οξυαιμοσφαιρίνης

### **Επίδραση της PEEP στην σπλαγχνική κυκλοφορία και οξυγόνωση**

Η PEEP μπορεί να μειώσει τη σπλαγχνική αιματική ροή<sup>265-268</sup> και να προκαλέσει ηπατική συμφόρηση<sup>266</sup>. Η μείωση της σπλαγχνικής αιματικής ροής είναι αποτέλεσμα της μείωσης της καρδιακής παροχής<sup>265-268</sup>. Είναι λιγότερο εμφανής όταν η καρδιακή παροχή διατηρείται είτε αυξάνοντας τον όγκο αίματος<sup>269</sup>, είτε χρησιμοποιώντας ινότροπα φάρμακα<sup>270</sup>. Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ALI/ARDS, οι Kiefer και συνεργάτες<sup>271</sup> αναφέρουν πως PEEP = 13 cmH<sub>2</sub>O δεν μείωσε τον καρδιακό δείκτη ή τη σπλαγχνική αιματική ροή και το μεταβολισμό υποδεικνύοντας ότι η PEEP δεν επηρέασε τη σπλαγχνική αιματική ροή. Άλλοι παράγοντες όπως η αντίσταση της εξόδου της

ηπατικής αιματικής ροής μπορεί να έχουν κάποια επίδραση<sup>269,272</sup>. Οι Brienza και συνεργάτες<sup>272</sup> αναφέρουν ότι PEEP = 15 cmH<sub>2</sub>O μείωσε την ροή στην πυλαία φλέβα μέσω αύξησης στην ηπατική φλεβική αντίσταση. Οι συγγραφείς το αποδίδουν σε απευθείας πιεστικά φαινόμενα που προκλήθηκαν στο ήπαρ από την κατάσπαση του διαφράγματος.

### **Επίδραση στην ενδοκράνια πίεση και εγκεφαλική αιμάτωση**

Υψηλή ενδοκράνια πίεση και μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση είναι κοινή σε πολλούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ με νευρολογικά και νευροχειρουργικά προβλήματα, ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν τοπικό ή γενικευμένο εγκεφαλικό οίδημα. Η υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια δευτεροπαθώς του ALI/ARDS είναι μια άσχημη επιπλοκή που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς και αναγκάζει τη χρήση PEEP<sup>273</sup>. Η ενδοκράνια πίεση μπορεί να επηρεαστεί από την PEEP μέσω της αύξησης της πίεσης στο δεξιό κόλπο, η οποία αυξάνει την πίεση στην άνω κοίλη φλέβα και μειώνει την εγκεφαλική φλεβική επιστροφή<sup>274,275</sup>. Η επίδραση της PEEP στην ενδοκράνια πίεση εξαρτάται από το μέγεθος της ενδοκράνιας συμπίεσης και είναι μικρής σημασίας όταν δεν έχει επηρεασθεί η εγκεφαλική ευενδοτότητα<sup>76</sup>. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η χρησιμοποίηση της PEEP σε ασθενείς με νευρολογικά, νευροχειρουργικά προβλήματα ή με εγκεφαλικές κακώσεις δεν ήταν επιζήμια, αρκεί να υπήρχε επαρκές monitoring<sup>276-281</sup>.

### **Αιμοδυναμικές επιδράσεις**

Ο μηχανικός αερισμός με φυσιολογικό αναπνεόμενο όγκο όταν εφαρμόζεται σε άτομα χωρίς προηγούμενη καρδιοαναπνευστική νόσο δεν έχει καμιά αισθητή αιμοδυναμική συνέπεια<sup>1</sup>. Σε ασθενείς όμως με αναπνευστική νόσο απαιτούνται συχνά υψηλά επίπεδα θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης για τη διατήρηση της οξυγόνωσης, τα οποία μπορούν να έχουν αρνητική επίδραση στην καρδιακή λειτουργία<sup>1,2,8</sup>.

Το 1948 οι Cournand και συνεργάτες μελέτησαν τις επιπτώσεις της αναπνοής με διαλείπουσα θετική πίεση (intermittent positive-pressure breathing), με ή χωρίς συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αερισμός με θετικές πιέσεις



περιορίζει την πλήρωση της δεξιάς κοιλίας, εμποδίζοντας τη φλεβική επιστροφή, με συνέπεια την ελάττωση της καρδιακής παροχής<sup>9</sup>.

Αργότερα άλλοι επιστήμονες μελετώντας τις επιδράσεις της PEEP θεώρησαν πως ένα μέρος της ελάττωσης της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού με PEEP οφείλεται στη μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου<sup>282-287</sup>, κάτι βέβαια που δεν αποδείχθηκε σε επόμενες μελέτες<sup>288-290</sup>, ενώ σε άλλες μελέτες σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε ότι η εφαρμογή PEEP μπορούσε να αυξήσει τη καρδιακή παροχή σε αυτούς τους ασθενείς<sup>291-292</sup>. Επίσης, φαίνεται ότι σε ορισμένους ασθενείς η εφαρμογή PEEP μπορεί να βοηθήσει την εξώθηση της δεξιάς κοιλίας είτε αυξάνοντας τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα<sup>293</sup>, είτε μειώνοντας την πνευμονική υποξαιμική αγγειοσύσπαση, μετά την διάνοιξη ατελεκτατικών περιοχών των πνευμόνων<sup>294-296</sup>.

Έτσι, θα μπορούσαμε να πούμε πως οι επιδράσεις της PEEP στη καρδιακή λειτουργία είναι πολλαπλές και συχνά απρόβλεπτες, αφού άλλοτε υπερισχύουν οι αρνητικές και άλλοτε οι θετικές επιδράσεις, ανάλογα με την κατάσταση του κάθε ασθενούς. Η ιδανική τιμή της PEEP που εφαρμόζεται σε έναν ασθενή, δεν είναι εύκολα υπολογίσιμη και ο τρόπος καθορισμού της είναι ακόμη και σήμερα υπό συζήτηση.

### **Επιπλοκές – Αντενδείξεις**

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι επιπλοκές και οι αλληλεπιδράσεις της PEEP. Οι επιπλοκές έχουν άμεση σχέση με τα επίπεδα της εφαρμοζόμενης PEEP.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι αντενδείξεις στη χρήση της PEEP. Υπάρχουνε μόνο δύο απόλυτες αντενδείξεις: η βαριά υποογκαιμική καταπληξία και ο μη παροχετευθής υπό τάση πνευμοθώρακας. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπάρχει μικρό ρίσκο στη χρησιμοποίηση χαμηλών επιπέδων PEEP, όμως τα οφέλη και οι επιπτώσεις υψηλότερων επιπέδων PEEP πρέπει να εφαρμόζονται προσεκτικά και με περίσκεψη για κάθε ασθενή<sup>63</sup>.

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 1** Επιπλοκές της PEEP

---

Υπερδιάταση των πνευμόνων

Βαρότραυμα

VILI

Αύξηση νεκρού χώρου

Διαταραχή στην αποβολή CO<sub>2</sub>

Μείωση καρδιακής παροχής και απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς

Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία

Μειωμένη σπλαγχνική αιματική ροή

Ηπατική συμφόρηση

Μειωμένη παροχέτευση λέμφου

---

## **ΠΙΝΑΚΑΣ 2** Αντενδείξεις της PEEP

---

Απόλυτες

Υποογκαιμική καταπληξία (Shock)

Μη παροχετευθείς υπό τάση πνευμοθώρακας

Σχετικές

Βρογχο-υπεζωκοτική επικοινωνία

Ενδοκράνια υπέρταση με χαμηλή ευενδοτότητα του εγκεφάλου

Χρόνιες περιοριστικές διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος

Δυναμική υπερδιάταση χωρίς περιορισμό στην εκπνευστική ροή

---

### **Ενδογενής ή αυτόματη θετική τελο-εκπνευστική πίεση**

Σε φυσιολογικές συνθήκες στο τέλος της εκπνοής το αναπνευστικό σύστημα επανέρχεται στο επίπεδο της ελαστικής του ισορροπίας, κατά την οποία η ελαστικότητα των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος είναι ίσες και αντίθετης φοράς. Ισορροπία μεταξύ των δυνάμεων αυτών καθορίζει τον όγκο των πνευμόνων στο τέλος της ήρεμης εκπνοής, δηλαδή τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC). Όταν η εισπνοή αρχίζει πριν την ολοκλήρωση της προηγούμενης εκπνοής, τότε το αναπνευστικό σύστημα δεν επανέρχεται στο επίπεδο της ελαστικής του ισορροπίας στο τέλος της εκπνοής. Σε ορισμένους βαριά πάσχοντες ο όγκος των πνευμόνων στο τέλος της εκπνοής υπερβαίνει την προβλεπόμενη FRC, με αποτέλεσμα η δύναμη ελαστικής επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος στο τέλος της εκπνοής να είναι αυξημένη και όχι μηδενική, όπως και η

κυψελιδική πίεση. Αυτή η θετική δύναμη επαναφοράς στο τέλος της εκπνοής ονομάζεται ενδογενής ή αυτόματη PEEP.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν περιορισμό της εκπνευστικής ροής και παγίδευση αέρα (λόγω της δυναμικής σύγκλισης των αεραγωγών κατά την εκπνοή) οδηγούνται σε υπερδιάταση και ανάπτυξη ενδογενούς PEEP. Ωστόσο, ενδογενής PEEP είναι δυνατόν να αναπτυχθεί δίχως την παρουσία δυναμικής σύγκλισης των αεραγωγών και περιορισμού της ροής, εάν ο χρόνος που διατίθεται για εκπνοή δεν είναι επαρκής, όπως σε περιπτώσεις, όπου η αναπνευστική συχνότητα ή και ο αναπνεόμενος όγκος είναι σχετικά αυξημένα και ο εκπνευστικός χρόνος είναι σχετικά μικρός. Τέλος, ενδογενής PEEP είναι δυνατόν να αναπτυχθεί και χωρίς δυναμική υπερδιάταση, λόγω της σύσπασης των εκπνευστικών μυών κατά το τέλος της εκπνοής ή και λόγω παραμένουσας σύσπασης των εισπνευστικών μυών κατά την εκπνοή (όπως οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ενδογενής PEEP και η δυναμική υπερδιάταση δεν είναι ταυτόσημες έννοιες. Η δυναμική υπερδιάταση είναι η αύξηση της FRC πάνω από τον όγκο ηρεμίας του αναπνευστικού συστήματος, ενώ η ενδογενής PEEP αντιπροσωπεύει την κυψελιδική πίεση στο τέλος της εκπνοής<sup>62</sup>.

Η ενδογενής PEEP μπορεί να αυξήσει δραματικά το έργο της αναπνοής και να επιτείνει την ασυγχρονία ασθενή – αναπνευστήρα. Παρότι η PEEP είναι το άθροισμα της εξωτερικής και της ενδογενούς PEEP, εφαρμόζοντας PEEP σε προϋπάρχουσα ενδογενή PEEP μπορεί να μην αυξήσει τη συνολική PEEP αναλογικά, όταν η ροή της εκπνοής περιορίζεται από την έναρξη της επόμενης εισπνοής. Η αντικατάσταση της ενδογενούς από εξωτερική PEEP μπορεί να βοηθήσει την κατανομή του αερισμού, να βελτιώσει την ευαισθησία πυροδότησης, να μειώσει το έργο της αναπνοής, ή να αυξήσει τον εισπνεόμενο όγκο όταν χρησιμοποιείται αερισμός με υποστήριξη πίεσης ή ελεγχόμενης πίεσης<sup>297</sup>.

## 1.6 ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η αξία της διεγχειρητικής διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφίας (ΔΟΥ) έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες. Η ΔΟΥ χρησιμοποιείται πλέον ως διεγχειρητικό monitoring και διαγνωστικό εργαλείο, τόσο σε χειρουργεία της καρδιάς όσο και σε άλλα χειρουργεία ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι η μοναδική μέθοδος άμεσης απεικόνισης της καρδιακής λειτουργίας διεγχειρητικά και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς. Μια πλειάδα παθολογικών καταστάσεων μπορούν να διαγνωσθούν διεγχειρητικά με την εφαρμογή ΔΟΥ<sup>13,298</sup>.

Ομοίως και στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) η χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας είναι απαραίτητη για τη διαχείριση των βαρέως πασχόντων ασθενών. Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία (ΔΘΥ) είναι ο ευκολότερος τρόπος απεικόνισης της καρδιάς. Όμως σε πολλούς ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ επιτυγχάνονται χαμηλής ποιότητας απεικονίσεις με τη ΔΘΥ λόγω κακών ακουστικών παραθύρων. Έχει υπολογισθεί για τη ΔΘΥ πως είναι ανεπαρκής περίπου στο 50% των ασθενών υπό μηχανικό αερισμό και στο 60% όσων νοσηλεύονται σε ΜΕΘ γενικά<sup>299</sup>. Με τη ΔΟΥ, παρόλο που είναι πιο επεμβατική μέθοδος, επιτυγχάνονται εικόνες καλύτερης ποιότητας και ανάλυσης σε σχέση με τη ΔΘΥ. Είναι πολλές οι καταστάσεις στις οποίες η ΔΟΥ είναι ανώτερη από τη ΔΘΥ, όπως η ανεύρεση θρόμβων στον αριστερό κόλπο, μικρών εκβλαστήσεων, διαχωρισμός της αορτής και έμβολα στην πνευμονική αρτηρία. Σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό και θετική τελο-εκπνευστική πίεση (PEEP) η απεικόνιση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι πιο εύκολη και πιο ακριβής με τη ΔΟΥ. Αυτή η διαγνωστική ανωτερότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν ο μηχανικός αερισμός εφαρμόζεται σε ασθενείς αιμοδυναμικά ασταθείς. Με τη ΔΟΥ επιτυγχάνονται διαγνώσεις που μπορεί να χαθούν με τη ΔΘΥ σε ποσοστό άνω του 40% των περιστατικών<sup>300,301</sup>.

Ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών είναι η πιο συχνή μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του προφορτίου της αριστερής

κοιλίας, όμως πολλές φορές οι τιμές μπορεί να είναι παραπλανητικές. Σε περιπτώσεις όπως η εφαρμογή PEEP και αλλαγές στην ευενδοτότητα των κοιλιών μπορούν να συσχετιστούν με αυξημένη πίεση ενσφήνωσης ανεξάρτητα από τον όγκο της αριστερής κοιλίας. Τα στοιχεία που μας προσφέρει η ΔΟΥ συχνά διαφέρουν σημαντικά από αυτά του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας όσον αφορά τον προσδιορισμό του προφορτίου της αριστερής κοιλίας και της λειτουργίας αυτής και μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγή της θεραπείας στο 40-60% των ασθενών όταν αυτή εφαρμόζεται<sup>302,303</sup>.

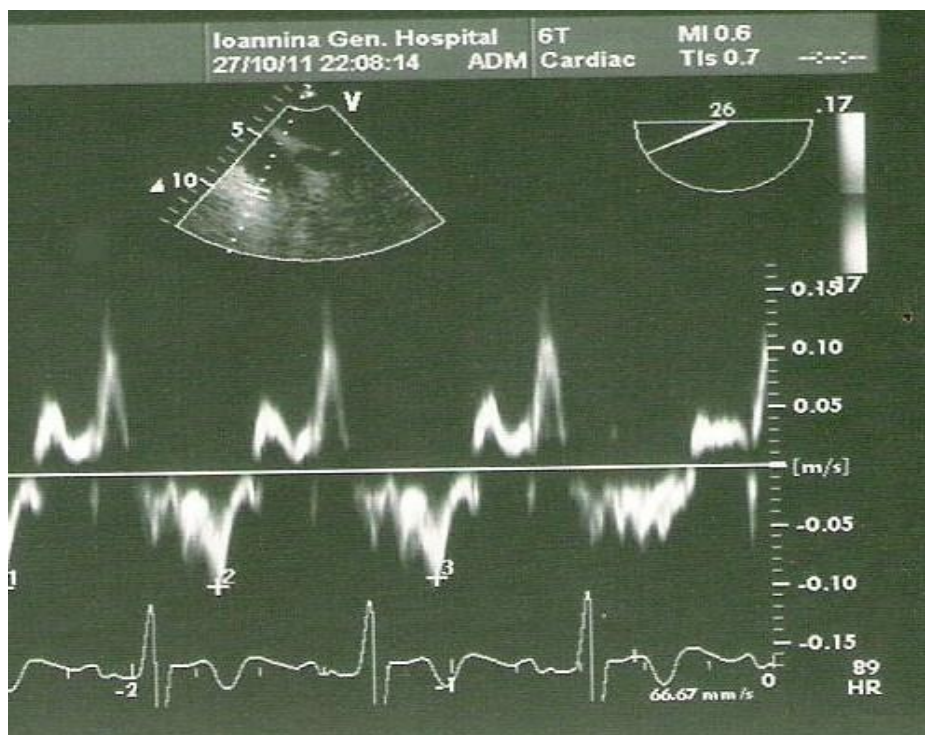
Παρόλο που είναι ασφαλής στα χέρια ενός έμπειρου εξεταστή, η ΔΟΥ είναι μια ημι-επεμβατική μέθοδος που ενέχει ένα μικρό κίνδυνο επιπλοκών. Συνολικά, οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη ΔΟΥ είναι σπάνιες και συμβαίνουν περίπου στο 0.5% του συνολικού πληθυσμού<sup>304,305</sup>. Καρδιολογικά, πνευμονολογικά και αιμορραγικά συμβάματα που απαιτούν τη διακοπή της εξέτασης, παρουσιάζονται στο 0,18% των περιπτώσεων<sup>305</sup>. Οι πιο συχνές επιπλοκές είναι η αρρυθμία και η υπόταση<sup>306</sup>. Αντενδείξεις στη χρησιμοποίηση της ΔΟΥ είναι γενικά η παρουσία παθολογίας οισοφάγου και στομάχου (π.χ. όγκοι, στενώσεις). Η παρουσία κισμών οισοφάγου δεν είναι απόλυτη αντένδειξη, ιδιαίτερα όταν υπάρχει επείγουσα ένδειξη ΔΟΥ. Σε ασθενείς με παθολογία ή τραυματισμό της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αποφεύγονται χειρισμοί της κεφαλής έτσι ώστε να προληφθούν καταστροφικές καταστάσεις. Γενικά, με το κατάλληλο monitoring, η ΔΟΥ είναι μια ασφαλής τεχνική ακόμη και σε πολύ ασταθείς ασθενείς<sup>13</sup>.

### **Ιστικό Doppler**

Η ιστική Doppler απεικόνιση (TDI) μετρά περιοχικές ταχύτητες κυρίως κατά τον επιμήκη άξονα επιτρέποντας ποσοτικοποίηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Η καταγραφή συστολικών και διαστολικών ταχυτήτων είναι ταυτόχρονη (Εικ. 1). Η τεχνική διακρίνεται για την υψηλή χρονική διακριτική ικανότητα, απαραίτητη στη μέτρηση των διαστημάτων του καρδιακού κύκλου. Οι καταγραφές πραγματοποιούνται με τη χρήση του παλμικού Doppler στον πλάγιο τριγλωχινικό δακτύλιο. Οι TDI δείκτες της είναι απλοί, εύχρηστοι, ανεξάρτητοι

γεωμετρίας της κοιλότητας και επηρεάζονται λιγότερο από τις συνθήκες φόρτισης σε σχέση με τους κλασσικούς Doppler δείκτες.

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι η συστολική ταχύτητα του τριγλωχινικού δακτυλίου(St) και η επιτάχυνση της ισοογκωτικής συστολής(IVA). Επίσης υπολογίζονται οι χρόνοι ισοογκωτικής χάλασης και συστολής και ο δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης(MPI ή Tei index), όπως και ο λόγος E/E' της διαμυροειδικής ροής. Οι διαστολικές TDI ταχύτητες όταν συνεκτιμώνται με τις αντίστοιχες συστολικές έχουν σημαντική προγνωστική αξία<sup>307</sup>.



**Εικόνα 1** TDI καταγραφές από τον πλάγιο τριγλωχινικό δακτύλιο

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## 2.0 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι γνωστό ότι η εφαρμογή PEEP σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς μπορεί να έχει αιμοδυναμικές επιπτώσεις. Αρχικά, αποδόθηκαν σε μείωση της κλίσης πίεσης της φλεβικής επιστροφής, λόγω αύξησης της πίεσης του δεξιού κόλπου ως αποτέλεσμα της αυξημένης ενδοθωρακικής πίεσης<sup>9,308-310</sup>. Όμως, η οφειλόμενη στη PEEP μείωση της κλίσης πίεσης για τη φλεβική επιστροφή, είναι μικρότερη από ότι είχε περιγραφεί, διότι η εφαρμογή PEEP συνοδεύεται από αύξηση της μέσης συστηματικής πίεσης<sup>311-315</sup>. Επίσης, είναι γνωστό ότι η PEEP μπορεί να αυξήσει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις με απευθείας συμπίεση των ενδο-κυψελιδικών αγγείων<sup>316</sup> και έτσι να αυξήσει το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας<sup>84,317-319</sup>.

Σκοπός της εργασίας είναι να διευκρινιστεί αν και με ποιόν από τους παραπάνω μηχανισμούς επιδρούν χαμηλές και μέτριες τιμές\* PEEP στην απόδοση της καρδιάς. Επίσης, να μελετηθεί η επίδραση χαμηλών και μέτριων τιμών PEEP στη δομή και λειτουργία της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας, χρησιμοποιώντας τη κλασσική διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία (M-Mode, two dimensional, Doppler), αλλά και νεότερες μέθοδοι του ιστικού Doppler (Tissue Doppler Imaging-TDI). Αναλυτικότερα, σκοπός της μελέτης είναι αφενός να ανιχνευτούν τυχόν διαταραχές της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας που δεν ανευρίσκονται με τις κλασσικές υπερηχοκαρδιογραφικές απεικονίσεις και αφετέρου να διευκρινιστεί η παθοφυσιολογία των όποιων επιδράσεων της PEEP στη λειτουργία των κοιλιών, στην καθημερινή πρακτική στη ΜΕΘ και κατ' επέκταση και στο χειρουργείο, σε ασθενείς με διάφορες παθήσεις και διάφορων ηλικιών.

---

\*Χαμηλές τιμές PEEP θεωρούνται από 4-7cmH<sub>2</sub>O, μέτριες από 8-11cmH<sub>2</sub>O και υψηλές ≥12cmH<sub>2</sub>O

### 3.0 ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά την έγκριση από την αρμόδια επιστημονική επιτροπή βιοηθικής.

Συμπεριλήφθησαν 14 ασθενείς, 12 άνδρες και 2 γυναίκες, ηλικίας 35 έως 86 ετών και μέσης ηλικίας  $70,36 \pm 13,19$ . Η διαφορά της ηλικίας δε δημιουργεί πρόβλημα στην ομοιογένεια των ασθενών, γιατί ουσιαστικά ο κάθε ασθενής συγκρίνεται με τον εαυτό του πριν και μετά την εφαρμογή PEEP.

Ήταν ασθενείς που εισήχθησαν διασωληνωμένοι στη ΜΕΘ και τέθηκαν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και είχαν τις εξής διαγνώσεις: 5 ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (οι ασθενείς αυτοί εισήχθησαν στη ΜΕΘ λόγω αδυναμίας αποβολής  $CO_2$ ), 3 ασθενείς με ΑΕΕ, 2 ασθενείς πολυτραυματίες, ένας ασθενής με status epilepticus, ένας ασθενής με ειλεό, μια ασθενής με κώμα άγνωστης αιτιολογίας και μία ασθενής με απόφραξη ανώτερου αεραγωγού από ξένο σώμα. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε αναπτύξει ARDS μέχρι και το χρονικό διάστημα πραγματοποίησης της μελέτης και επομένως οι ασθενείς μας δεν είχαν μειωμένη ευενδοτότητα των πνευμόνων.

Οι ασθενείς, την ώρα που πραγματοποιούνταν η μελέτη, δεν παρουσίαζαν ιδιαίτερα προβλήματα αερισμού και οξυγόνωσης, βρισκόταν σε καταστολή με μιδαζολάμη και cis-ατρακούριο, υπό μηχανικό αερισμό ελεγχόμενης πίεσης (pressure control) με ανώτατο όριο, χωρίς τη προσθήκη PEEP, τα  $21\text{cmH}_2\text{O}$  και έτσι ώστε ο εισπνεόμενος όγκος να είναι περίπου 7-8 ml/kgBΣ, I:E αναλογία 1:2,  $FiO_2$  0.4-0.5, και ρυθμός αναπνοών τέτοιος ώστε να επιτυγχάνεται μια  $PaCO_2$  μεταξύ 35 και 45 mmHg.

Γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφίξεων με καθετηριασμό της κερκιδικής αρτηρίας. Οι ασθενείς ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί χωρίς να λαμβάνουν αγγειοδραστικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Από την έρευνα αποκλείονται οι ασθενείς εκείνοι στους οποίους αντενδείκνυται η διεξαγωγή διοισοφάγειου υπερηχο-καρδιογραφίας,

δηλαδή σε ασθενείς με παθολογία οισοφάγου και στομάχου, καθώς επίσης και ασθενείς στους οποίους υπάρχει αντένδειξη ή σχετική αντένδειξη εφαρμογής PEEP, δηλαδή ασθενείς με υποογκαιμική καταπληξία, με πνευμοθώρακα, με βρογχικό άσθμα και με αυξημένη ενδοκράνια πίεση. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ρυθμό άλλον εκτός του φλεβοκομβικού, διαταραχές αγωγιμότητας που απέτρεπαν την μέτρηση των ξεχωριστών κυμάτων της διαμιτροειδικής ροής, του μιτροειδικού και του τριγλωχινικού δακτυλίου καθώς και ασθενείς με οποιαδήποτε βαλβιδοπάθεια ή άλλη προϋπάρχουσα διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας, για να είναι οι μετρήσεις εγκυρότερες και συγκρίσιμες.

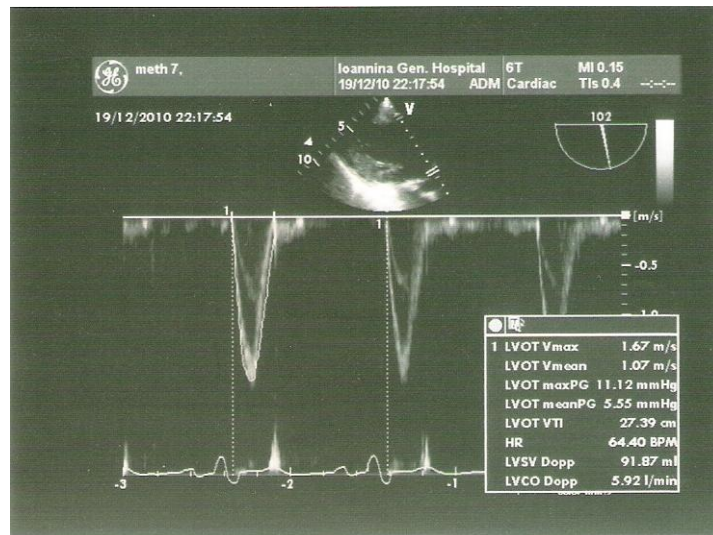
Τέλος, ένα ακόμη κριτήριο που πληρούσαν οι ασθενείς για να συμμετέχουν στη μελέτη μας ήταν οι ασθενείς να είναι νορμοογκαιμικοί, να έχουν δηλαδή στην συνολική καταγραφή του ισοζυγίου των υγρών από την είσοδό τους στη ΜΕΘ, μια τιμή κοντά στο 0 ( $\pm 100\text{ml}$ ).

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιούνται αρχικά με μηδενική PEEP, στη συνέχεια μετά εφαρμογής για 10 min  $5\text{cmH}_2\text{O}$  PEEP, και μετά εφαρμογής για 10min  $10\text{cmH}_2\text{O}$  PEEP, δεδομένου ότι μελέτες έχουν δείξει πως οι όποιες καρδιοαναπνευστικές αλλαγές συμβαίνουν δευτερόλεπτα μετά την εφαρμογή της PEEP<sup>320,321</sup>.

Για την πραγματοποίηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα υπερήχων τύπου Vivid 7 (GE Vingmed Horten, Norway) με έναν υψηλής συχνότητας (6 MHz) διοισοφάγειο ηχωβολέα ενηλίκων (6T). Οι εικόνες από την εξέταση κάθε ασθενούς αποθηκεύθηκαν ψηφιακά σε εξωτερικό σκληρό δίσκο και οι μετρήσεις έγιναν σε δεύτερο χρόνο, χρησιμοποιώντας το λογισμικό της κατασκευάστριας εταιρείας (EchoPac GE Vingmed, Horten Norway). Κατά τη διάρκεια της εξέτασης οι ασθενείς βρίσκονταν σε ύπτια θέση.

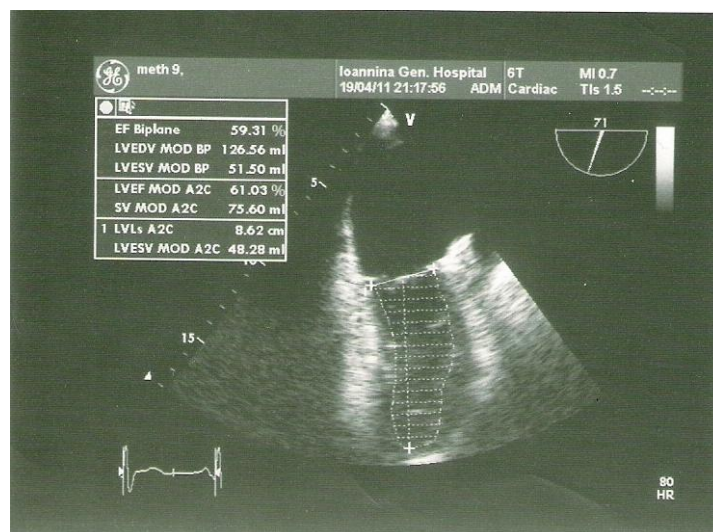
Αρχικά έγινε μια πρόδρομη μελέτη σε 2 ασθενείς, που δεν συμπεριλήφθησαν στην εργασία μας και βάσει των πληροφοριών που αναλύσαμε, για την πραγματοποίηση της κυρίως μελέτης χρησιμοποιήσαμε τις παρακάτω παραμέτρους:

1. Όγκος παλμού(SV) της αριστερής κοιλίας με το παλμικό Doppler: το γινόμενο του ολοκληρώματος της ταχύτητας του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (TVI) από την διαγαστρική τομή επί την επιφάνεια του ( $\text{επιφάνεια}=2\pi r^2$ , όπου  $r$  η διάμετρος του χώρου εξόδου κατά την συστολή σε υψηλή διοισοφάγειο τομή τριών κοιλοτήτων διαιρεμένη δια 2) (Εικ. 2).



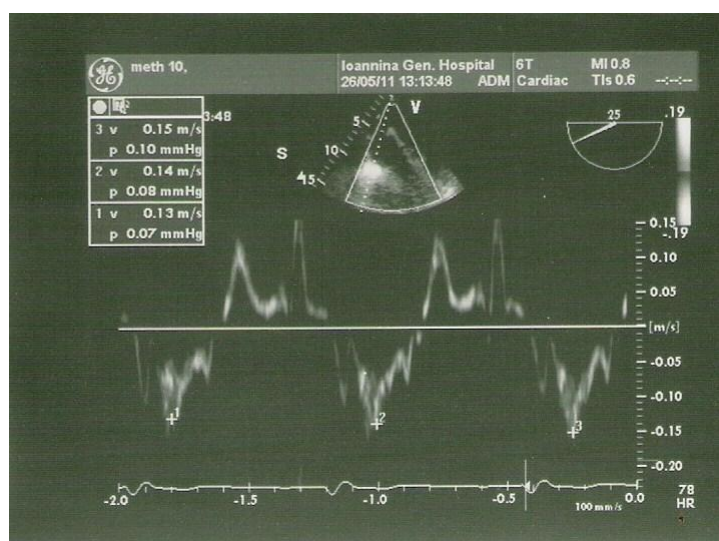
**Εικόνα 2** Μέτρηση του SV στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.

2. Κλάσμα εξώθησης(EF) της αριστερής κοιλίας: με τον κανόνα του Simpson, χρησιμοποιώντας τον συνδυασμό των δύο τομών των τεσσάρων και των δύο κοιλοτήτων κατά το μακρύ άξονα της αριστερής κοιλίας, στο επίπεδο του μέσου οισοφάγου (Εικ. 3).



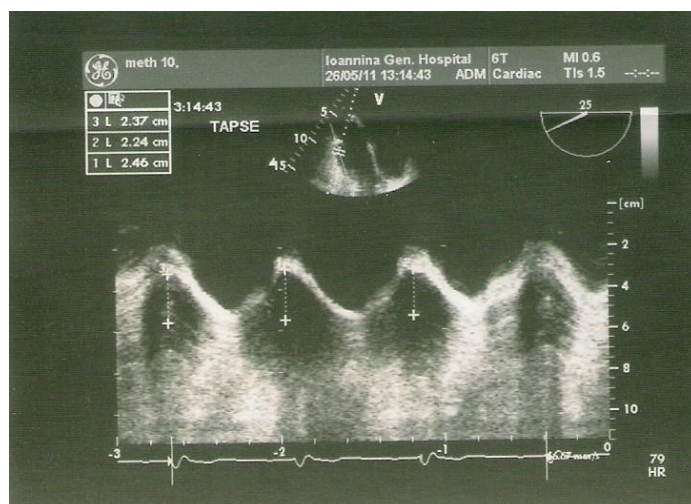
**Εικόνα 3** Μέτρηση του EF με τον κανόνα του Simpson. Εδώ η τομή των δύο κοιλοτήτων.

3. Κύματα E, A και λόγος E/A καθώς και E/E'-μέσω της μελέτης της διαμετρειδικής ροής με Doppler, στο επίπεδο του μέσου οισοφάγου με την τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων.
4. St(tricuspid annular systolic velocity):Μέγιστη συστολική ταχύτητα του τριγλωχινικού δακτυλίου (ιστικό Doppler), στο επίπεδο του μέσου οισοφάγου στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων (Εικ. 4).

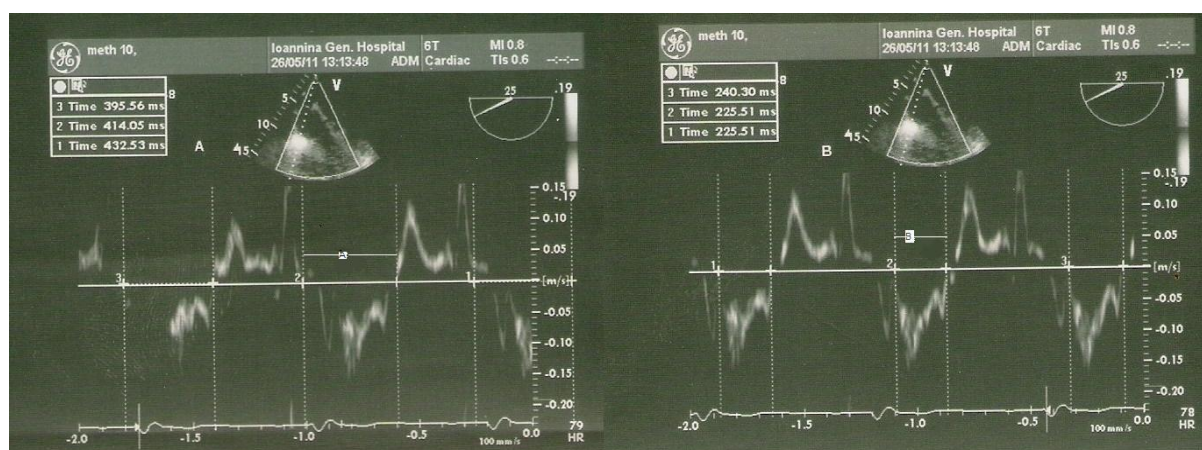


**Εικόνα 4** Μέτρηση του St με TDI. Η τιμή της St για κάθε ασθενή είναι ουσιαστικά μέσος όρος περισσότερων από δύο τιμών.

5. TAPSE(Tricuspid Annular Peak Systolic Excursion): Μέγιστη κορυφαία μετατόπιση του τριγλωχινικού δακτυλίου κατά τη συστολή (M-Mode), στο επίπεδο του μέσου οισοφάγου (Εικ. 5)
6. Δείκτης μυοκαρδιακής απόδοσης (MPI-Myocardial Performance Index) της δεξιάς κοιλίας(ιστικό Doppler): Είναι ο λόγος του αθροίσματος των ισοογκαιμικών διαστημάτων (χρόνος ισοογκαιμικής σύσπασης συν τον χρόνο της ισοογκαιμικής χάλασης) προς τον χρόνο εξώθησης της δεξιάς κοιλίας, ομοίως στο επίπεδο του μέσου οισοφάγου (Εικ. 6).

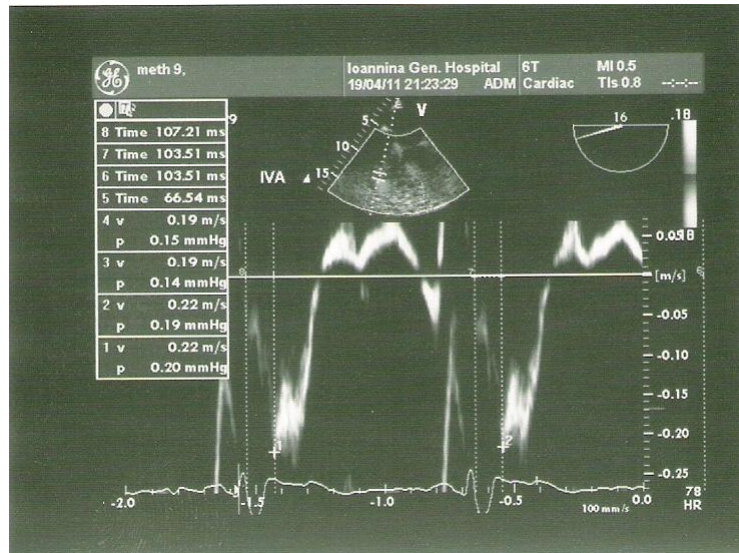


Εικόνα 5 Μέτρηση της TAPSE με M-Mode.



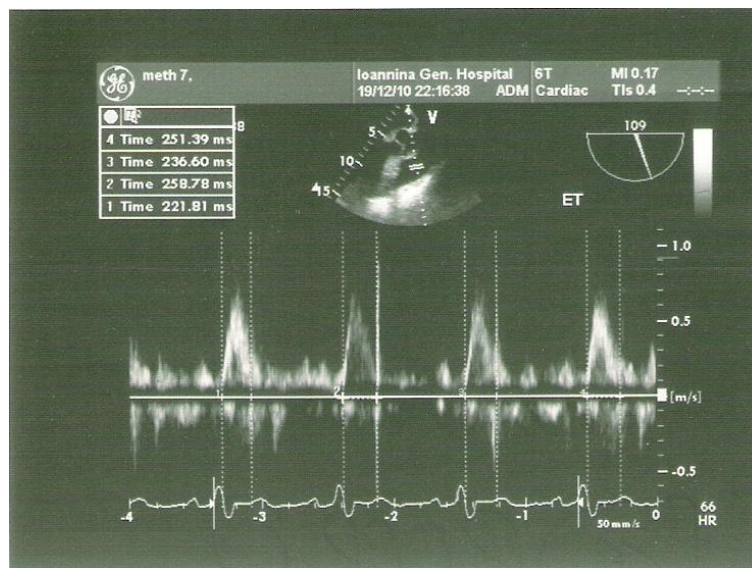
Εικόνα 6 Υπολογισμός της  $MPI=(A-B)/B$ . Ουσιαστικά αφαιρώντας από το A το χρόνο εξώθησης της δεξιάς κοιλίας(B), έχουμε το άθροισμα των ισοογκαιμικών διαστημάτων.

7. IVA(myocardial IsoVolumic Acceleration time) χρόνος της επιτάχυνσης του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας κατά την ισοογκωτική σύσπαση (ιστικό Doppler): Είναι ο λόγος της μέγιστης συστολικής ταχύτητας προς τον χρόνο μέχρι την μέγιστη συστολική ταχύτητα κατά την διάρκεια της ισοογκωτικής σύσπασης και εδώ με το probe στο επίπεδο του μέσου οισοφάγου (Εικ. 7).



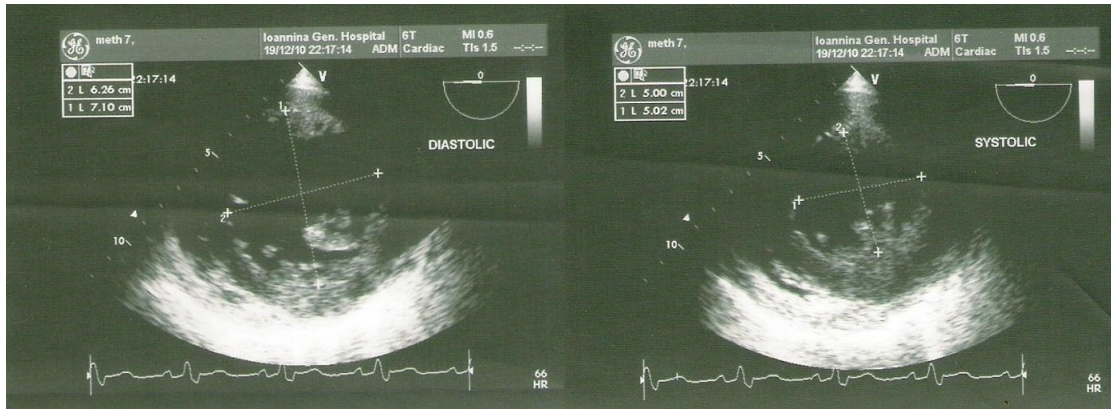
**Εικόνα 7** Μέτρηση της IVCA με TDI

8. ET(ejection time): Περίοδος εξώθησης στην πνευμονική αρτηρία, με το probe στο ανώτερο οισοφαγικό επίπεδο στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας(RVOT) (Εικ. 8).



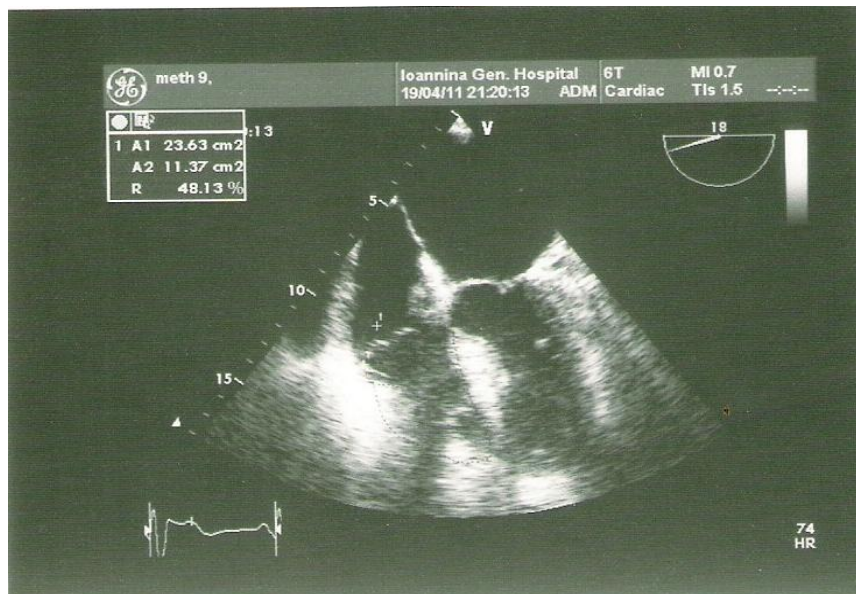
**Εικόνα 8** Μέτρηση του ET στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας

9. Eccentricity index της αριστερής κοιλίας στο τέλος της συστολής(EccIndS) και στο τέλος της διαστολής(EccIndD). Είναι ο λόγος της προσθιο-οπίσθιας διαμέτρου προς τη διάμετρο μεταξύ μεσοκοιλιακού διαφράγματος και πλάγιου κοιλιακού τοιχώματος, με το probe στο διαγαστρικό επίπεδο (Εικ. 9).



**Εικόνα 9** Υπολογισμός του Eccentricity Index στο τέλος της διαστολής και στο τέλος της συστολής

10. Τελοδιαστολική(ΤΔΕ/EDA) και τελοσυστολική(ΤΣΕ/ESA) επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας καθώς και την κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας(FAC), στο επίπεδο του μέσου οισοφάγου με την τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων (Εικ. 10).



**Εικόνα 10** Μέτρηση της EDA και της ESA στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων. Στη συνέχεια γίνεται ο υπολογισμός της  $FAC = (EDA - ESA) / EDA$

Οι τιμές των Doppler (παλμικό, ιστικό) παραμέτρων και της TAPSE που σημειώθηκαν για κάθε ασθενή και για κάθε τιμή PEEP, είναι ουσιαστικά τιμές μέσω των όρων περισσότερων καταγραφών, ώστε να



περιλαμβάνουν έναν αναπνευστικό κύκλο, για να μην υπάρχουν σε άλλες μετρήσεις τιμές εισπνοής ενώ σε άλλες τιμές που μετρήθηκαν στην εκπνοή, έτσι ώστε η κάθε τελική τιμή να αποτυπώνει μια συνολική εικόνα της κάθε παραμέτρου. Για τις υπόλοιπες παραμέτρους (EF αριστερής κοιλίας, TΔΕ-TΣΕ-FAC δεξιάς κοιλίας και EcclIndD-EcclIndS) οι μετρήσεις γίνανε σε τελοεισπνευστικό στιγμιότυπο.

### **Στατιστική**

Για τις συγκρίσεις μεταξύ των τριών πιέσεων του κάθε δείκτη μέτρησης χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση διακύμανσης (Friedman ANOVA ). Για τους δείκτες που εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών τιμών διεξήχθησαν μη παραμετρικές πολλαπλές συγκρίσεις με το κριτήριο Schaich – Hamerle. Σε όλες τις περιπτώσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε  $p < 0.05$ . Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS v. 19.0

#### 4.0 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας συμπεριλήφθησαν συνολικά 14 ασθενείς, 12 άνδρες και 2 γυναίκες, ηλικίας 35 έως 86 ετών και μέσης ηλικίας 70,36±13,19, οι οποίοι, κατά την ώρα που πραγματοποιούνταν η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία, ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί και χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα αερισμού και οξυγόνωσης.

Στον πίνακα 3 και 4 είναι συγκεντρωμένα τα αποτελέσματα των παραμέτρων που καταμετρήθηκαν.

**Πίνακας 3** Αποτελέσματα μετρήσεων των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, (mean±SD), μεταξύ μηδενικής PEEP και 5cmH<sub>2</sub>O PEEP. Η τελευταία στήλη αντιστοιχεί στο p της κάθε παραμέτρου μεταξύ μηδενικής PEEP και PEEP=5cmH<sub>2</sub>O, n=14. Δεν υπάρχει καμιά στατιστικά σημαντική μεταβολή σε όλες τις παραμέτρους μετά εφαρμογή PEEP=5cmH<sub>2</sub>O

PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	0	5	p 0-5
SV (ml)	85,574±29,34	84,893±16,47	0,558
EF (%)	51,415±10,67	55,8±12,07	0,070
E (m/sec)	0,7337±0,15	0,7172±0,139	1,000
A (m/sec)	0,751±0,154	0,7526±0,179	0,558
E/A	1,023±0,378	1,0039±0,357	1,000
E/E'	8,45±3,8	8,486±3,43	1,000
St (cm/sec)	10,86±3,8	10,72±3,54	0,558
TAPSE (cm)	2,876±0,643	2,621±0,506	0,142
MPI	0,4974±0,266	0,6886±0,4	0,558
IVA (m/sec <sup>2</sup> )	2,2692±0,93	2,5586±1,007	0,392
ET (msec)	259,27±17,47	238,713±20,29	0,070
Ecc Ind S	0,8858±0,126	0,8975±0,096	0,392
Ecc Ind D	0,9±0,07	0,94±0,06	0,142
EDA (cm <sup>2</sup> )	21,372±5,01	20,107±3,79	0,558
ESA (cm <sup>2</sup> )	10,792±3,87	10,185±2,93	0,331
FAC	0,504±0,073	0,495±0,095	0,771

**Πίνακας 4** Αποτελέσματα μετρήσεων των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων, (mean±SD), μεταξύ μηδενικής PEEP και 10cmH<sub>2</sub>O PEEP. Η τελευταία στήλη αντιστοιχεί στο p της κάθε παραμέτρου μεταξύ μηδενικής PEEP και PEEP=10cmH<sub>2</sub>O, n=14. Στις περισσότερες παραμέτρους υπάρχει στατιστικά σημαντική μεταβολή αυτών μετά εφαρμογής PEEP=10cmH<sub>2</sub>O, σε σχέση με μηδενική PEEP

PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	0	10	p 0-10
SV (ml)	85,574±29,34	74,131±31,9	0,0050
EF (%)	51,415±10,67	58,043±9,3	0,0111
E (m/sec)	0,7337±0,15	0,6177±0,104	0,0083
A (m/sec)	0,751±0,154	0,726±0,133	0,4102
E/A	1,023±0,378	0,8786±0,23	0,0446
E/E'	8,45±3,8	8,263±3,54	0,3189
St (cm/sec)	10,86±3,8	8,7±2,9	0,0005
TAPSE (cm)	2,876±0,643	2,385±0,556	0,0063
MPI	0,4974±0,266	0,7321±0,7	0,1350
IVA (m/sec <sup>2</sup> )	2,2692±0,93	2,8536±1,628	0,0460
ET (msec)	259,27±17,47	229,34±31,22	0,0020
Ecc Ind S	0,8858±0,126	0,9074±0,124	0,1912
Ecc Ind D	0,9±0,07	0,99±0,08	0,0460
EDA (cm <sup>2</sup> )	21,372±5,01	18,87±4,15	0,0054
ESA (cm <sup>2</sup> )	10,792±3,87	9,88±3,03	0,0617
FAC	0,504±0,073	0,48±0,082	0,3298

Μετά την εφαρμογή PEEP=5cmH<sub>2</sub>O, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις παραμέτρους που καταγράψαμε.

Με την εφαρμογή PEEP =10 cmH<sub>2</sub>O παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές, σε σχέση με PEEP=0, στις περισσότερες παραμέτρους. Αναλυτικότερα:

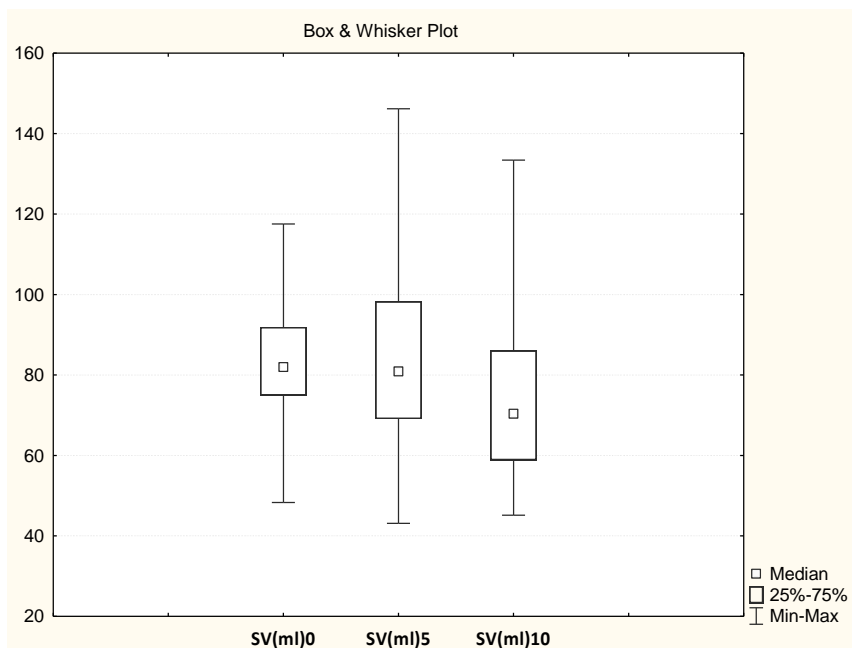
- Στο SV της αριστερής κοιλίας το οποίο μεταβλήθηκε από 85,574±29,34ml σε 74,131±31,9ml (Σχ. 2).
- Στο EF της αριστερής κοιλίας, το οποίο μεταβλήθηκε από 51,415±10,67% 58,043±9,3%(Σχ. 3)

- Στο κύμα E το οποίο μεταβλήθηκε από  $0,7337 \pm 0,15$  m/sec σε  $0,6177 \pm 0,104$  m/sec και στο λόγο E/A της διαμιτροειδικής ροής, από  $1,023 \pm 0,378$  σε  $0,8786 \pm 0,23$  (Σχ. 4 και 5 αντίστοιχα)
- Στη συστολική ταχύτητα του τριγωνχινικού δακτυλίου (St) από  $10,86 \pm 3,8$  cm/sec, μειώθηκε σε  $8,7 \pm 2,9$  cm/sec (Σχ. 6)
- Στη μετατόπιση του τριγωνχινικού δακτυλίου κατά τη συστολή (TAPSE), από  $2,876 \pm 0,643$  cm μειώθηκε σε  $2,385 \pm 0,556$  cm, (Σχ. 7)
- Στο χρόνο ισοογκαιμικής επιτάχυνσης της δεξιάς κοιλίας (IVA), από  $2,2692 \pm 0,93$  m/sec<sup>2</sup> αυξήθηκε σε  $2,8536 \pm 1,628$  m/sec<sup>2</sup> (Σχ. 8)
- Στο χρόνο εξώθησης ET της πνευμονικής αρτηρίας από  $259,27 \pm 17,47$  msec σε  $229,34 \pm 31,22$  msec (Σχ. 9)
- Στο Eccentricity index της αριστερής κοιλίας στο τέλος της διαστολής (EcclndD), από  $0,9 \pm 0,07$  αυξήθηκε σε  $0,99 \pm 0,08$  (Σχ. 10)
- Στην τελοδοιαστολική επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας (EDA), όπου από  $21,372 \pm 5,01$  cm<sup>2</sup> μειώθηκε σε  $18,87 \pm 4,15$  cm<sup>2</sup> (Σχ. 11)

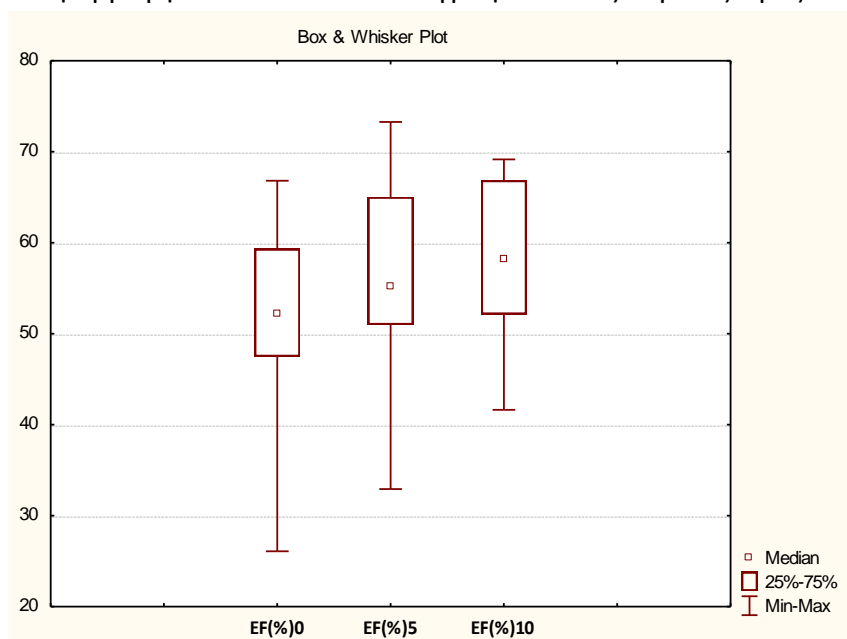
Στην παράμετρο MPI της δεξιάς κοιλίας, δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική μεταβολή, φαίνεται όμως πως υπάρχει μια τάση αύξησης αυτής, όσο αυξάνει η PEEP (Σχ. 12), όπως και για την τελοσυστολική επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας (ΤΣΕ), καταγράφεται μια τάση προς μείωση αυτής (οριακά δεν είναι στατιστικά σημαντική  $p=0,06$ ), όσο αυξάνει η PEEP (Σχ. 13).

Οι παράμετροι FAC της δεξιάς κοιλίας (Σχ. 14), το Ecclnd της αριστερής κοιλίας στο τέλος της συστολής (Σχ. 15), το κύμα A (Σχ. 16) και ο λόγος E/E' της διαμιτροειδικής ροής (Σχ. 17), δεν μεταβάλλονται με την εφαρμογή PEEP.

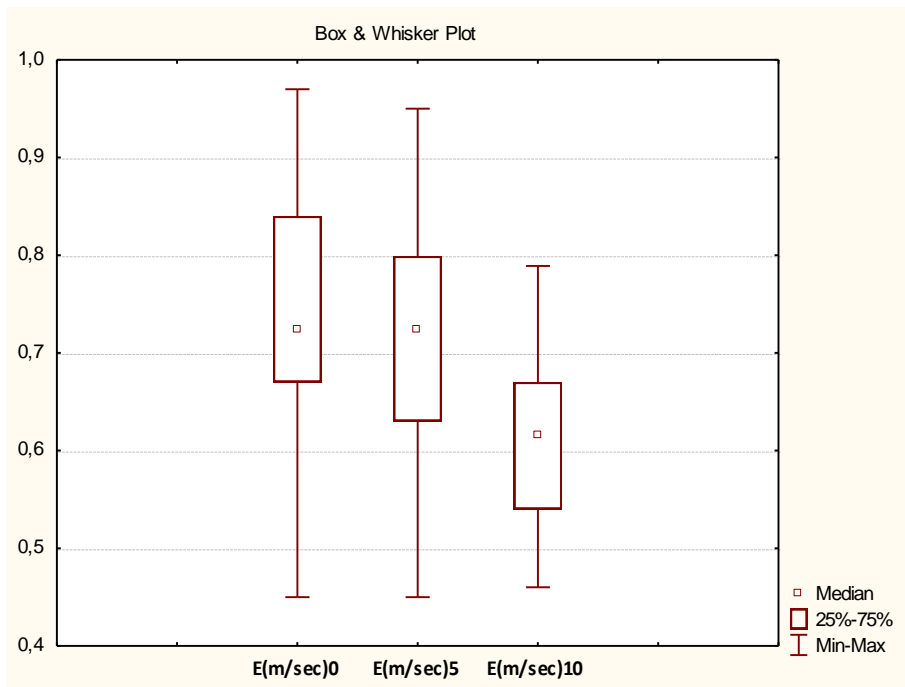
Τέλος δεν καταγράφηκαν μεταβολές στις τιμές της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού, μετά εφαρμογής των συγκεκριμένων επιπέδων PEEP.



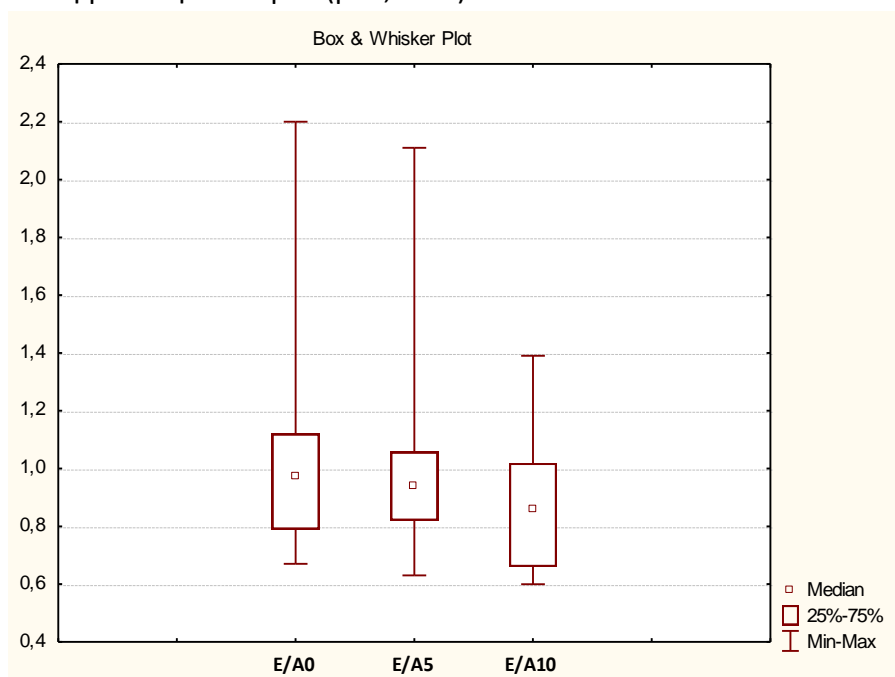
**Σχήμα 2** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του SV (ml) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές του SV σε σχέση με μηδενική PEEP( $p=0,558$ ). Αντίθετα σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε σημαντική μείωση των τιμών( $p=0,005$ ). Υπάρχει μία περίπτωση ασθενούς όπου το SV αυξήθηκε μετά εφαρμογή PEEP και αυτό καταγράφεται στις ακραίες τιμές.



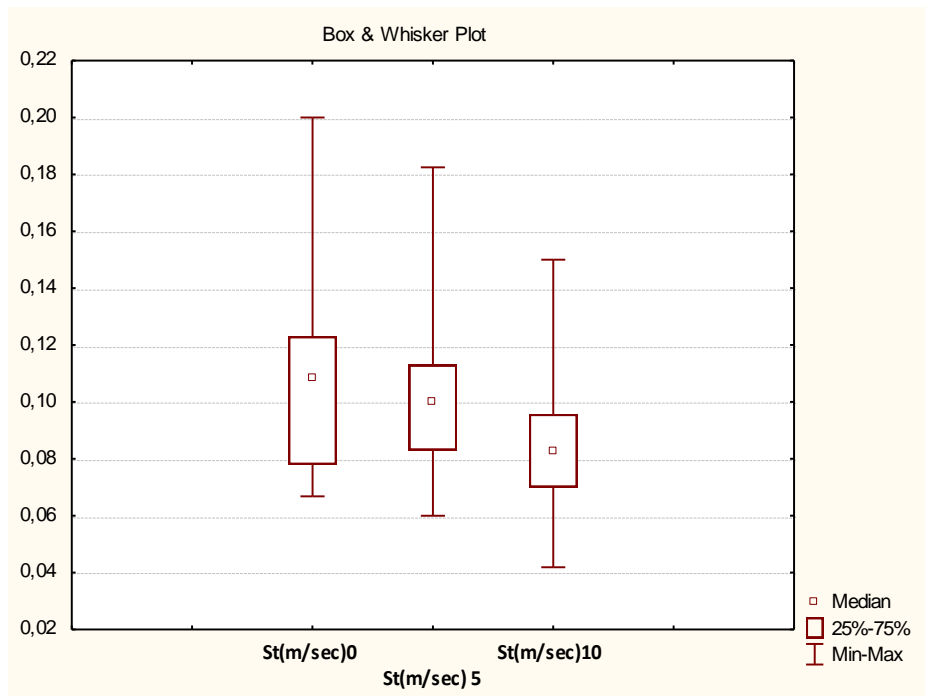
**Σχήμα 3** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του EF(%) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές του EF σε σχέση με μηδενική PEEP( $p=0,07$ ). Σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε σημαντική μείωση των τιμών( $p=0,0111$ ). Καταγράφεται ομοιόμορφη αύξηση του EF με την εφαρμογή PEEP



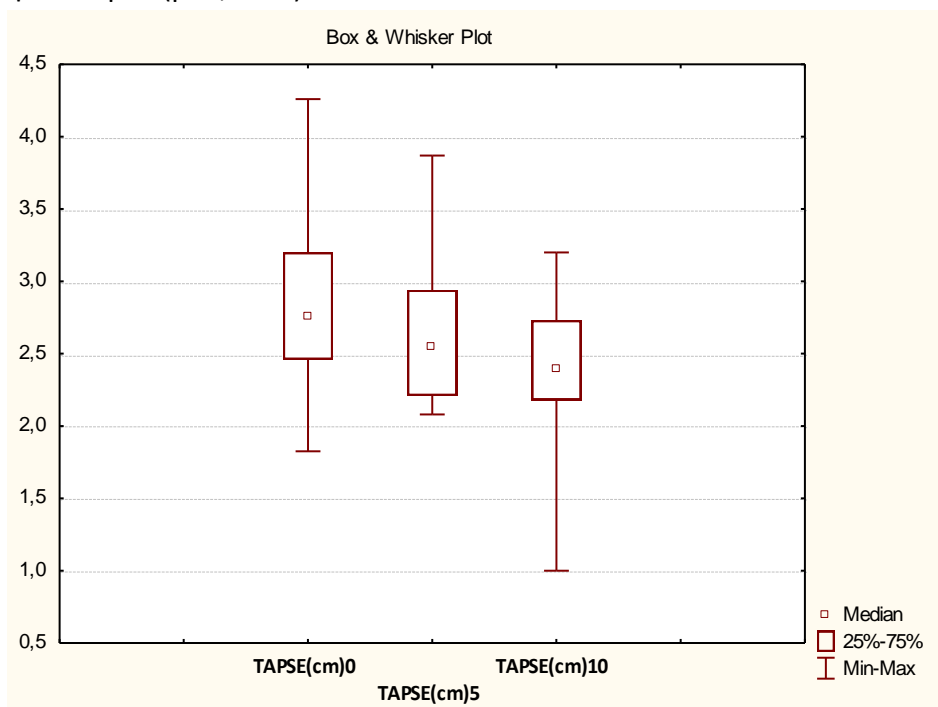
**Σχήμα 4** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του κύματος E (m/sec) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές του E σε σχέση με μηδενική PEEP( $p=1$ ). Αντίθετα σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε σημαντική μείωση των τιμών( $p=0,0083$ ).



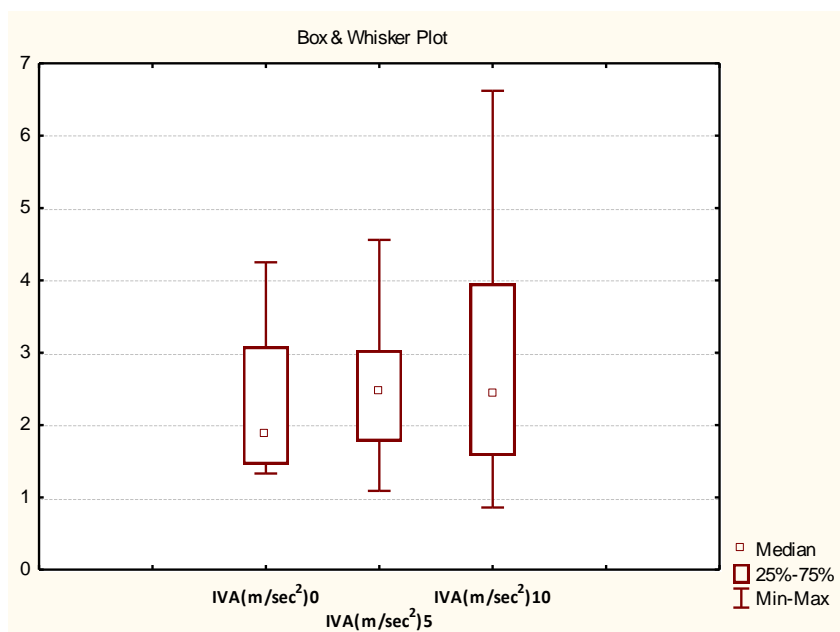
**Σχήμα 5** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του λόγου E/A αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές του E/A σε σχέση με μηδενική PEEP( $p=1$ ). Σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε οριακά σημαντική μείωση των τιμών( $p=0,0446$ ).



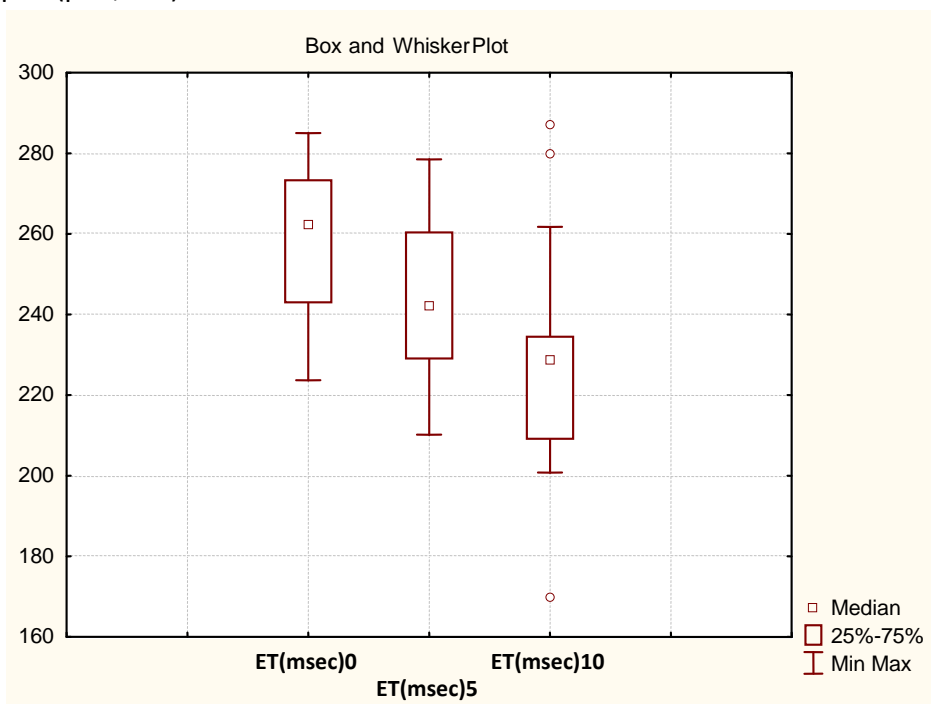
**Σχήμα 6** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών της St(m/sec) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές της St σε σχέση με μηδενική PEEP(p=0,558). Αντίθετα σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε σημαντική μείωση των τιμών(p=0,0005).



**Σχήμα 7** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών της TAPSE(cm) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές της TAPSE σε σχέση με μηδενική PEEP(p=0,142). Αντίθετα σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε σημαντική μείωση των τιμών(p=0,0063).

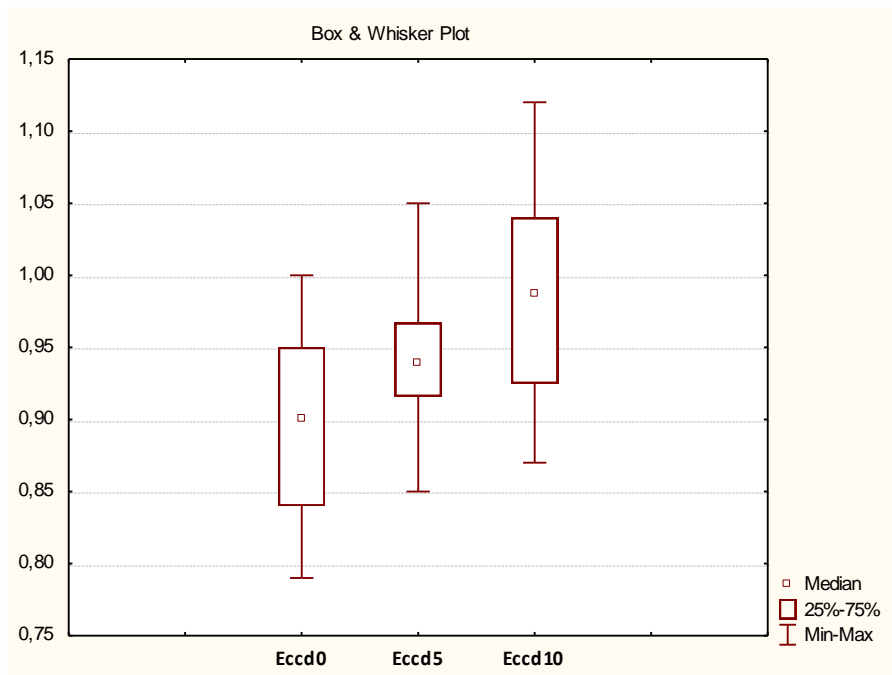


**Σχήμα 8** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών της IVA ( $m/sec^2$ ) αρχικά σε PEEP 0  $cmH_2O$ , και στη συνέχεια σε PEEP 5  $cmH_2O$  και 10  $cmH_2O$ . Σε PEEP=5 $cmH_2O$  δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές της IVA σε σχέση με μηδενική PEEP( $p=0,392$ ). Σε 10 $cmH_2O$  PEEP καταγράφηκε οριακά σημαντική μείωση των τιμών( $p=0,046$ ).

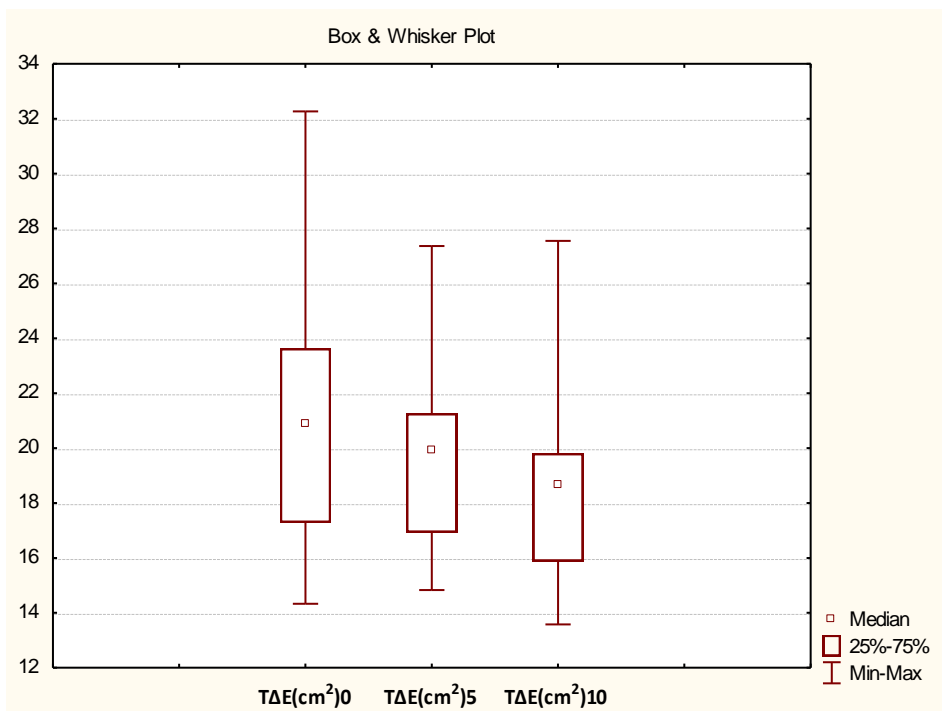


**Σχήμα 9** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του ET (msec) αρχικά σε PEEP 0  $cmH_2O$ , και στη συνέχεια σε PEEP 5  $cmH_2O$  και 10  $cmH_2O$ . Σε PEEP=5 $cmH_2O$  δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές του ET σε σχέση με μηδενική PEEP( $p=0,07$ ). Αντίθετα σε 10 $cmH_2O$  PEEP καταγράφηκε σημαντική μείωση των τιμών( $p=0,002$ ).

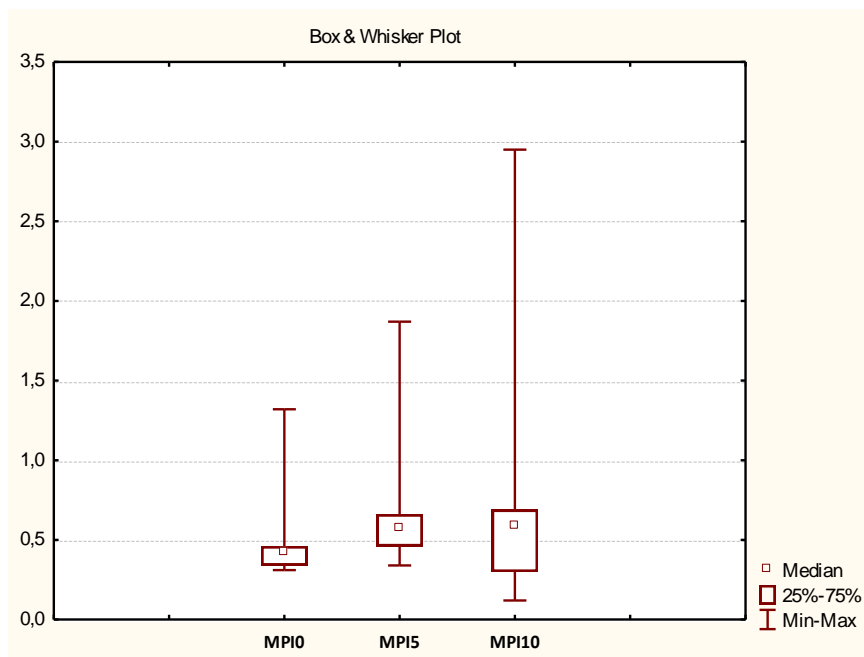




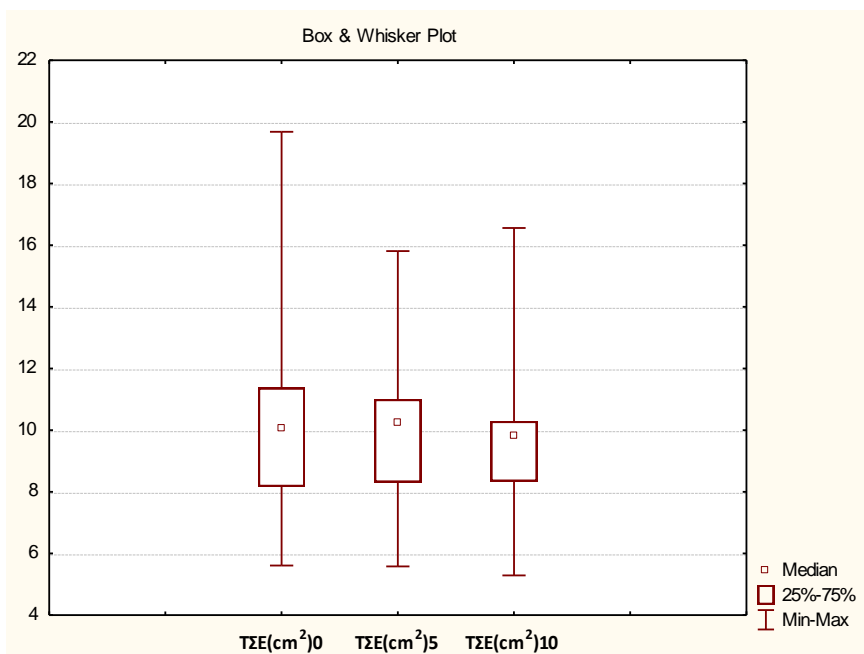
**Σχήμα 10** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του EccInd D αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή σε σχέση με μηδενική PEEP(p=0,142). Αντίθετα σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε οριακά σημαντική μείωση των τιμών(p=0,046).



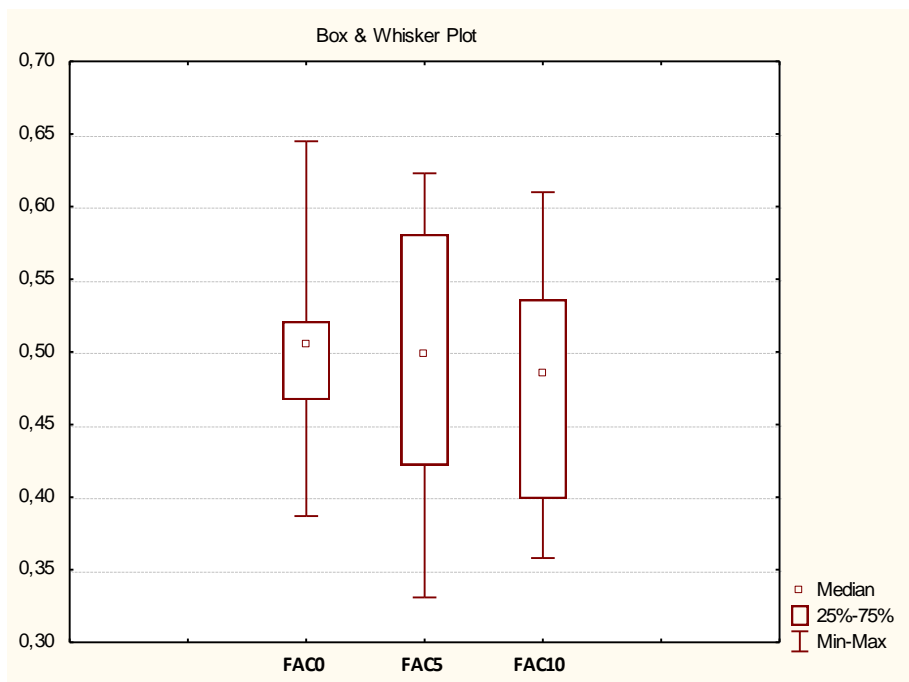
**Σχήμα 11** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών της TΔE (cm<sup>2</sup>) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Σε PEEP=5cmH<sub>2</sub>O δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές της TΔE σε σχέση με μηδενική PEEP(p=0,558). Αντίθετα σε 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε σημαντική μείωση των τιμών(p=0,0054).



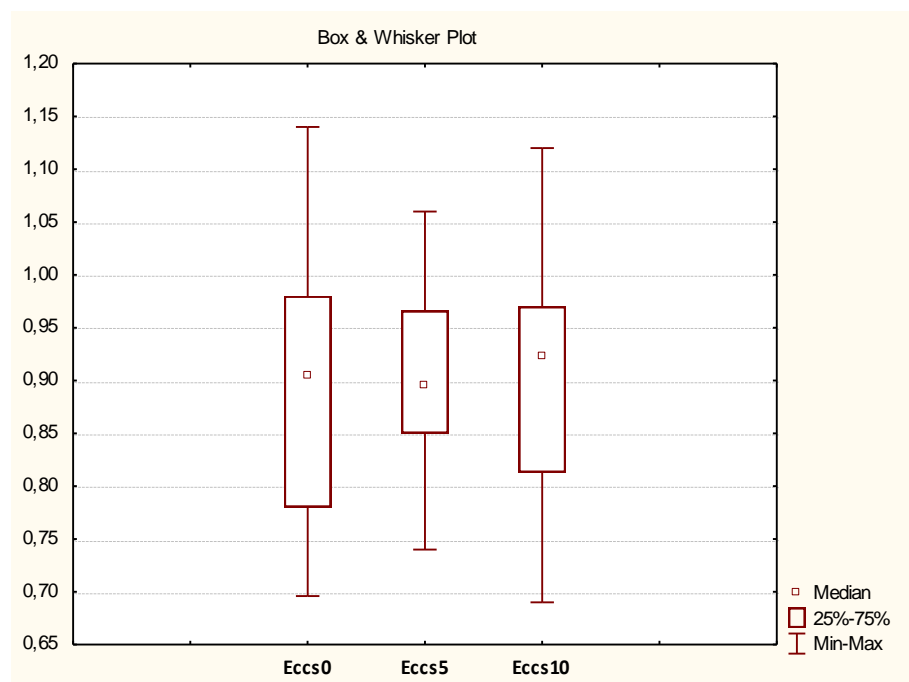
**Σχήμα 12** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών της MPI αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές της MPI μετά εφαρμογή 5 και 10cmH<sub>2</sub>O PEEP σε σχέση με μηδενική PEEP (p=0,558 και p=0,135 αντίστοιχα) , ωστόσο καταγράφεται μια τάση προς αύξηση των τιμών μετά από εφαρμογή PEEP.



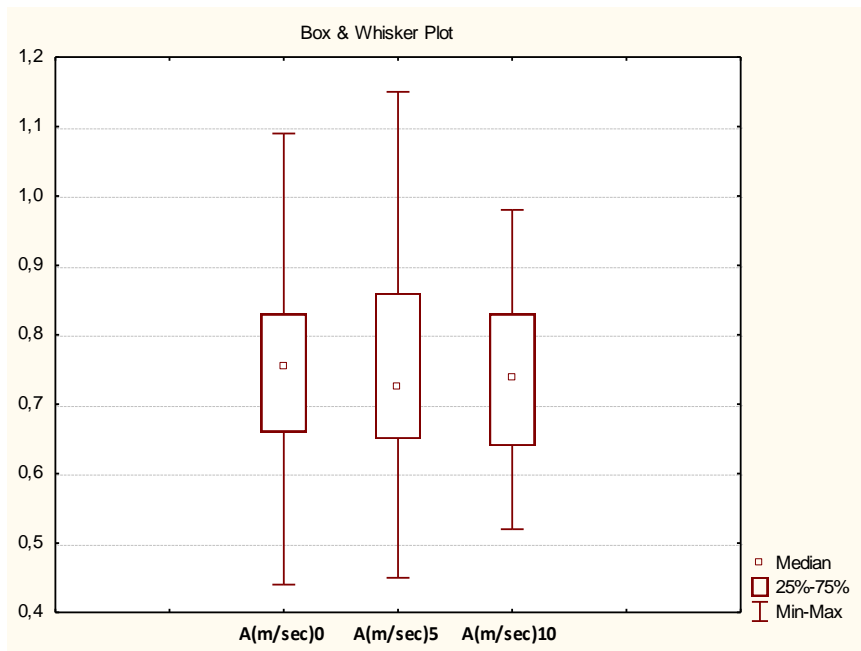
**Σχήμα 13** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών της ΤΣΕ(cm<sup>2</sup>) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στις τιμές της ΤΔΕ μετά εφαρμογή 5cmH<sub>2</sub>O PEEP (p=0,331). Σε PEEP 10cmH<sub>2</sub>O οριακά δεν είναι σημαντική η μείωση των τιμών (p=0,617)



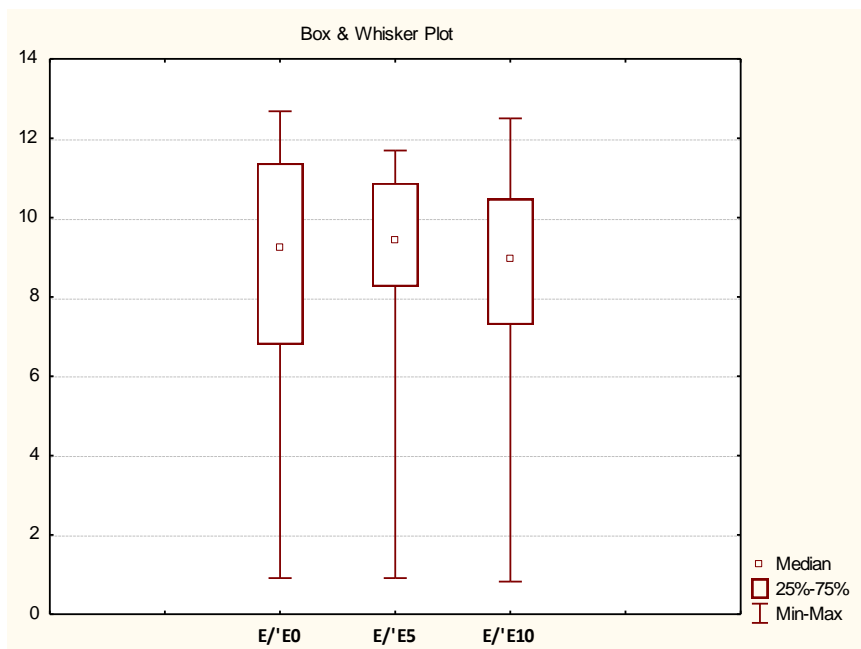
**Σχήμα 14** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του δείκτη FAC αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Δεν καταγράφηκαν μεταβολές στις τιμές του δείκτη FAC μετά εφαρμογή PEEP ( $p=0,771$  και  $p=0,3298$  αντίστοιχα).



**Σχήμα 15** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του EccIndS αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Καμιά μεταβολή στο EccIndS μετά την εφαρμογή PEEP ( $p=0,392$  και  $p=0,1912$  αντίστοιχα).



**Σχήμα 16** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του κύματος A(m/sec) αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Αμετάβλητες παρέμειναν οι τιμές του κύματος A της διαμιτροειδικής ροής με την εφαρμογή PEEP (p=0,558 και p=0,41 αντίστοιχα).



**Σχήμα 17** Σχηματική παράσταση σε Box& Whisker Plot των τιμών του λόγου E/E' αρχικά σε PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O, και στη συνέχεια σε PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O και 10 cmH<sub>2</sub>O. Δεν καταγράφονται μεταβολές με την εφαρμογή PEEP (p=1 και p=0,3189 αντίστοιχα).

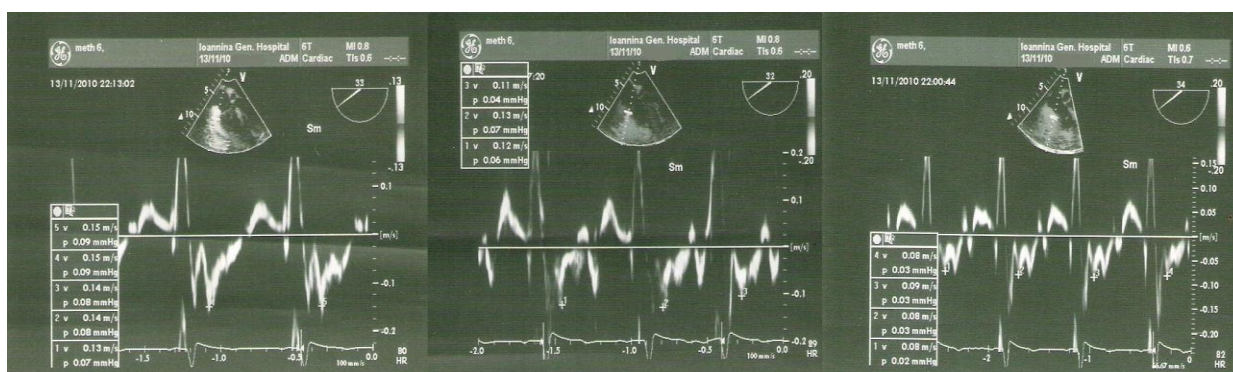
## 5.0 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κυριότερα αποτελέσματα της έρευνάς μας είναι ότι η εφαρμογή PEEP σε επίπεδα των 5cmH<sub>2</sub>O δεν προκαλεί σημαντική μεταβολή στη δομή και λειτουργία της δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Αντίθετα σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, το αποτέλεσμα εφαρμογής PEEP 10cmH<sub>2</sub>O, στη δομή και λειτουργία της καρδιάς είναι σύνθετο και περιλαμβάνει μεταβολές στο προφορτίο και το μεταφορτίο τόσο των δεξιών όσο και των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων<sup>322</sup>. Είναι γνωστό και αποδεκτό πλέον, πως η εφαρμογή PEEP προκαλεί διάταση των πνευμόνων, αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης με αποτέλεσμα τη μείωση της πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας<sup>323</sup> και αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων<sup>324</sup>. Η μείωση της πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας επέρχεται λόγω μειωμένης φλεβικής επιστροφής, λόγω περιορισμού της ικανότητας διάτασης των καρδιακών κοιλοτήτων, από την αύξηση της υπεζωκοτικής πίεσης και παράλληλα της περικαρδιακής πίεσης<sup>1,325</sup>. Δηλαδή, με την αύξηση της PEEP μπορεί να αυξηθεί η ελαστικότητα της αριστερής και της δεξιάς κοιλία<sup>326-328</sup>. Ελαστικότητα είναι η τάση ενός σώματος να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση, μετά από οποιαδήποτε παραμόρφωσή του. Η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, επέρχεται από τη διάταση των πνευμόνων, η οποία σταματά την κυκλοφορία σε κάποια μικρά πνευμονικά αγγεία και μεταβάλλει τη συνολική διάμετρο των πνευμονικών αγγείων<sup>329</sup>. Συνέπεια των προηγούμενων είναι η μείωση του προφορτίου και αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, αντίστοιχα.

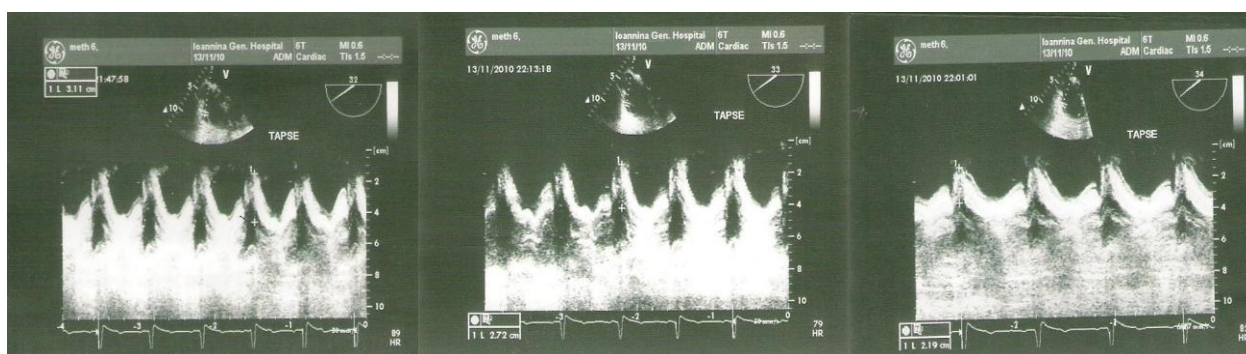
### **Συζήτηση αποτελεσμάτων εφαρμογής PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O στη δεξιά κοιλία**

Στην έρευνα μας παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της μέγιστης ταχύτητας και της μέγιστης μετατόπισης του τριγωνικού δακτυλίου (St και TAPSE αντίστοιχα), αποτελέσματα, σύμφωνα με τα οποία θα μπορούσε να ειπωθεί ότι επηρεάζεται αρνητικά και η συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία τιμές του St <11,5cm/sec, συσχετίζονται με συστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (κλάσμα εξώθησης δεξιάς κοιλίας(RVEF)<50%), με μια

ευαισθησία και ειδικότητα της τάξης του 90% και 85% αντίστοιχα<sup>330,331</sup>. Άλλη μελέτη αναφέρει πως τιμές <10cm/sec αυξάνουν την υποψία μη φυσιολογικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας<sup>332</sup> (Εικ. 11). Η TAPSE (φυσιολογικές τιμές >15mm) έχει καλό συσχετισμό με το EF της δεξιάς κοιλίας και μας παρέχει πληροφορίες για την λειτουργία του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας κατά τον επιμήκη άξονα<sup>333,334</sup>, ενώ μπορεί να επηρεαστεί από το προφορτίο<sup>332</sup> (Εικ. 12). Στην εργασία μας η πτώση της St ήταν κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ η μεταβολή της TAPSE αν και μειώθηκε σημαντικά παρέμεινε εντός των φυσιολογικών επιπέδων.



**Εικόνα 11** Μέτρηση της St σε 0/5/10cmH<sub>2</sub>O PEEP. Είναι εμφανής η μείωση με την εφαρμογή PEEP (14,2/12/8,25cm/sec αντίστοιχα)

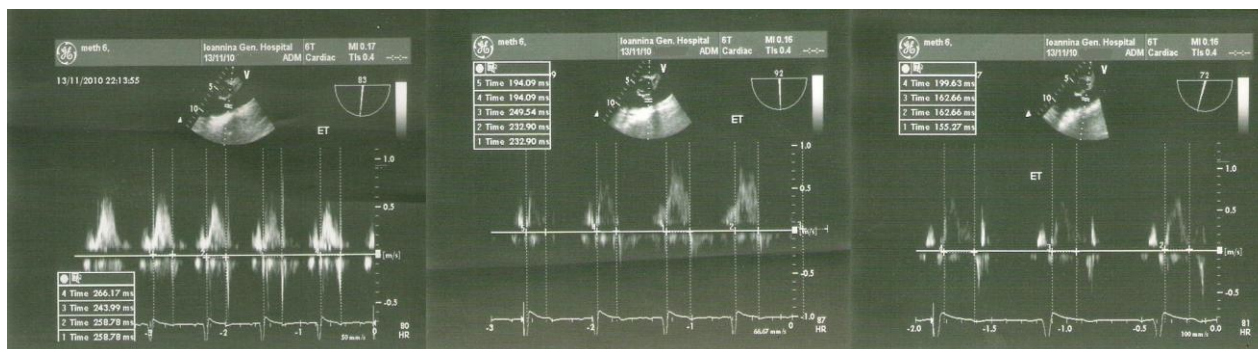


**Εικόνα 12** Μέτρηση της TAPSE σε 0/5/10cmH<sub>2</sub>O PEEP. Με την αύξηση της PEEP μειώνεται η TAPSE (31,1/27,2/21,9mm αντίστοιχα)

Στην έρευνά μας καταγράφηκε μείωση της τελοδιαστολικής επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας, ενώ παράλληλα καταγράφεται μια τάση μείωσης της τελοσυστολικής επιφάνειας αυτής, κάτι που αντανακλάται και στο δείκτη FAC της δεξιάς κοιλίας, ο οποίος δεν μεταβλήθηκε με την

εφαρμογή PEEP. Ο δείκτης αυτός (FAC) φαίνεται πως έχει καλό συσχετισμό με το RVEF<sup>333</sup>. Επίσης, καταγράφηκε οριακά στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου ισοογκαιμικής επιτάχυνσης του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας (IVA,  $p=0,046$ ), με φυσιολογικές τιμές στο ιστικό Doppler  $1,4-3\text{m/sec}^2$ <sup>332</sup>. Η IVA, φαίνεται, πως αντανακλά τη συσταλτική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και επηρεάζεται λιγότερο από το προφορτίο και το μεταφορτίο<sup>330,335</sup>, ενώ μελέτες έδειξαν πως τιμές  $>1,1\text{m/sec}^2$ , συσχετίζονται πολύ καλά με MRI EF της δεξιάς κοιλίας  $>45\%$  (90% ευαισθησία και ειδικότητα)<sup>333</sup>. Συσχετίζεται αναλογικά με τη συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας<sup>336,337,338</sup>. Τα αποτελέσματα του δείκτη FAC και κυρίως της IVA δείχνουν ότι η εφαρμογή  $10\text{cmH}_2\text{O}$  PEEP δεν επηρεάζει αρνητικά τη σύσπαση της δεξιάς κοιλίας. Είναι ευρέως αποδεκτό, πως το κλάσμα εξώθησης της δε κοιλίας(RVEF) και οι παράμετροι που συσχετίζονται με αυτό, μπορούν να επηρεαστούν από το προφορτίο και ενδεχομένως να μη προσδιορίζουν με ικανοποιητική συσχέτιση τη συσταλτικότητα της δε κοιλίας<sup>332</sup>. Επομένως, η πτώση της St και της TAPSE μετά εφαρμογής  $10\text{cmH}_2\text{O}$  PEEP, σε συνδυασμό με τη μείωση της τελοδιαστολικής επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας, αντανακλά μια μείωση διάτασης της μυοκαρδιακής ίνας της δεξιάς κοιλίας λόγω της μειωμένης πλήρωσης αυτής και κατά συνέπεια επηρεασμένη συστολική απόδοση (νόμος Frank-Starling). Επομένως, από τα προηγούμενα φαίνεται ότι με την εφαρμογή  $10\text{cmH}_2\text{O}$  PEEP μειώνεται η πλήρωση της δεξιάς κοιλίας (έμμεση επίδραση στη συστολική απόδοση αυτής), χωρίς όμως να επηρεάζεται καθ' εαυτό η σύσπαση αυτής.

Στην έρευνά μας καταγράφηκε μείωση του χρόνου εξώθησης στον χώρο εξόδου της πνευμονικής αρτηρίας(ET) (Εικ. 13) και μια τάση αύξησης του MPI (φυσιολογικές τιμές με ιστικό Doppler  $<0,55$ )<sup>332</sup>. Η μείωση του ET έχει αντίστροφη συσχέτιση με τις πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία<sup>339</sup> ενώ η MPI συνήθως αυξάνεται σε ασθενείς με συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας<sup>332,333</sup> και σε αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία<sup>339</sup>. Οι τιμές της MPI, έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση<sup>339,340</sup>. Φαίνεται λοιπόν στην εργασία μας, πως υπάρχει μια αύξηση στις πιέσεις των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων μετά εφαρμογής  $10\text{cmH}_2\text{O}$  PEEP.



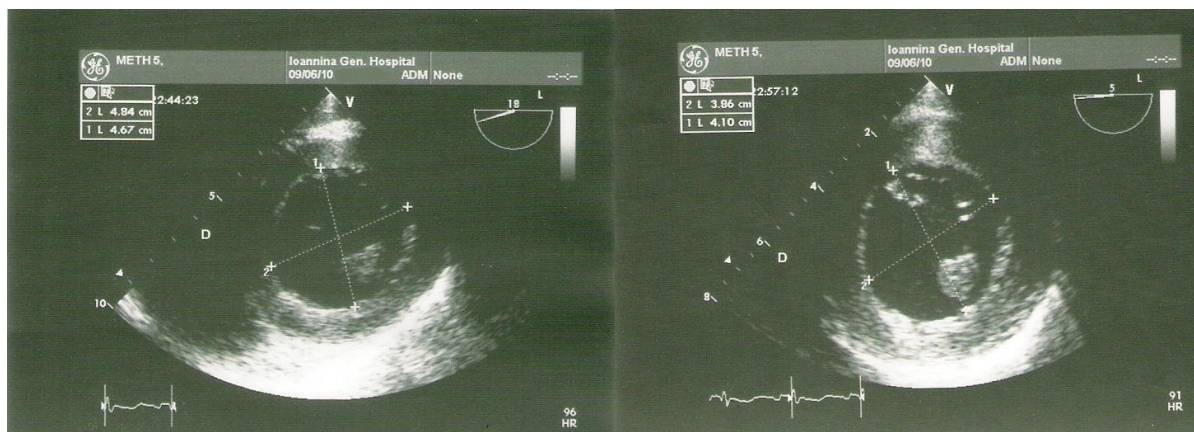
Εικόνα 13 Μέτρηση του ET σε 0/5/10cmH<sub>2</sub>O PEEP. Τιμές: 256,93/220,584/170,055msec αντίστοιχα

Η εφαρμογή PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O δεν επηρέασε τις τιμές του Eccentricity Index της αριστερής κοιλίας, στο τέλος της συστολής, αντίθετα στο τέλος της διαστολής καταγράφηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του δείκτη, αλλά με τιμές όμως που δεν ξεπερνούν το 1. Ο δείκτης αυτός βασίζεται στην αλληλεπίδραση των κοιλιών, έτσι μεταβολές στη δεξιά κοιλία μπορούν να επηρεάσουν τη μορφολογία της αριστερής κοιλίας διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Οι φυσιολογικές τιμές του Eccentricity Index είναι ίσες με το 1 τόσο στη συστολή όσο και στη διαστολή. Τιμές >1 στο τέλος της διαστολής υποδεικνύουν υπερφόρτιση όγκου της δε κοιλίας (Εικ. 14), ενώ τιμές >1 τόσο τελοδιαστολικά όσο και τελοσυστολικά παραπέμπουν σε υπερφόρτιση πίεσης της δε κοιλίας<sup>333,341</sup>. Τιμές <1 δεν αξιολογούνται. Στην εργασία μας, η αύξηση του Eccentricity Index τελοδιαστολικά δεν ξεπερνά το 1 για να μπορεί να αξιολογηθεί, και δεν είναι αντίθετο με την μείωση της τελοδιαστολικής επιφάνειας της δε κοιλίας, που καταγράψαμε. Ίσως η σημαντική αύξηση στις τιμές του να δηλώνει πως σε τιμές PEEP>10cmH<sub>2</sub>O, να αυξάνεται και αυτό σε τιμές >1, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά.

Τα αποτελέσματα της έρευνάς που αφορούν στις διαστάσεις και στη δομή της δεξιάς κοιλίας είναι εν μέρει σε συμφωνία με άλλες έρευνες<sup>327,342-344</sup>. Στην πραγματικότητα, δεν υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα γιατί ουσιαστικά η εφαρμογή PEEP μπορεί να έχει αντίθετες συνέπειες. Η αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (αύξηση μεταφορτίου), τείνει να μειώσει την εξώθηση και να αυξήσει τον τελοδιαστολικό όγκο της δεξιάς κοιλίας, ενώ η αύξηση



στην ελαστικότητα της δεξιάς κοιλίας τείνει να μειώσει τον τελοδιαστολικό της όγκο (μείωση προφορτίου). Έτσι, ανάλογα με ποια επίδραση υπερισχύει με την αύξηση των πιέσεων των αεραγωγών, στο μεταφορτίο ή το προφορτίο, θα επηρεάζεται και ο τελοδιαστολικός όγκος της δεξιάς κοιλίας, που αντικατοπτρίζεται εν μέρει, στην τελοδιαστολική επιφάνεια αυτής.



**Εικόνα 14** Μέτρηση του EccInD σε 0 και 10cmH<sub>2</sub>O PEEP. Τιμές: 0,96/1,06 αντίστοιχα. Μια περίπτωση ενός ασθενούς μας που ο δείκτης ήταν >1. Είναι εμφανής η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε PEEP=10cmH<sub>2</sub>O

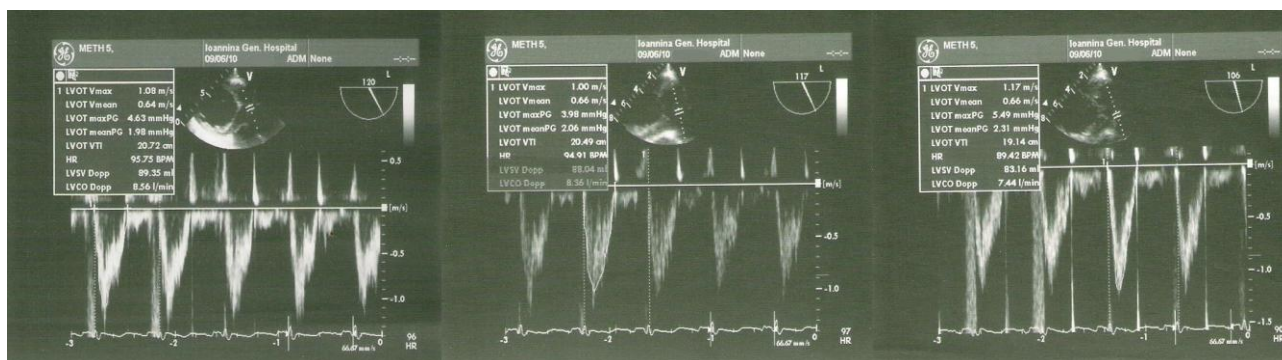
Στην μελέτη μας, φαίνεται, πως σε επίπεδα PEEP 10cmH<sub>2</sub>O, υπερισχύει η μείωση στο προφορτίο της δεξιάς κοιλίας παρότι φαίνεται πως υπάρχει μια αύξηση και στο μεταφορτίο αυτής. Από τη σταδιακή αύξηση του EccInD παράλληλα με την αύξηση της PEEP και τη μείωση του ET, είναι πιθανό πως σε επίπεδα PEEP>10cmH<sub>2</sub>O να αυξάνονται σημαντικά οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, με αποτέλεσμα να υπερτερούν οι επιδράσεις του αυξημένου μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, και επομένως την αύξηση των διαστάσεων αυτής και της μετατόπισης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά.

## Συζήτηση αποτελεσμάτων εφαρμογής PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O στην αριστερή κοιλία

Όσον αφορά στην αριστερή κοιλία, μετά εφαρμογή 5cmH<sub>2</sub>O PEEP, δεν καταγράψαμε σημαντική μεταβολή σε καμία από τις παραμέτρους που μελετήσαμε. Αντίθετα, μετά την εφαρμογή PEEP=10cmH<sub>2</sub>O, καταγράψαμε σημαντικές μεταβολές.

Από τη μελέτη της διαμιτροειδικής ροής, παρατηρήθηκε σημαντική πτώση του κύματος E και του λόγου E/A, χωρίς μεταβολή του κύματος A και του λόγου E/E'. Επομένως και το κύμα E' μειώνεται παράλληλα με το E αφού ο λόγος E/E' παραμένει αμετάβλητος. Το κύμα E αντιστοιχεί στην πρώιμη παθητική πλήρωση της αρ κοιλίας και επηρεάζεται από το προφορτίο, ενώ το A αντιστοιχεί στη πλήρωση που οφείλεται στη σύσπαση του αριστερού κόλπου<sup>345</sup>. Φυσιολογικά ο λόγος  $E/A > 1$ . Σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αρ κοιλίας, αυξάνει το κύμα E ενώ παράλληλα μειώνεται το E', με αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου  $E/E'$ <sup>346</sup>. Επίσης, ένα κύμα  $E < A$ , δηλώνει δυσλειτουργία στη χάλαση της αριστερής κοιλίας, ωστόσο αυτό μπορεί να εμφανιστεί και σε περιπτώσεις μειωμένου προφορτίου της αριστερής κοιλίας<sup>347,348</sup>. Τα αποτελέσματα της εργασίας μας δείχνουν πως μετά εφαρμογής PEEP=10cmH<sub>2</sub>O, η πτώση του E οφείλεται στο μειωμένο όγκο πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, χωρίς ουσιαστικά διαστολική δυσλειτουργία αυτής. Τελικό αποτέλεσμα του μειωμένου προφορτίου, είναι η μείωση του όγκου παλμού της αρ κοιλίας<sup>349</sup>, όπως και στην εργασία μας μετά εφαρμογής PEEP=10cmH<sub>2</sub>O (Εικ. 15). Αξιοσημείωτη είναι, η παράλληλη αύξηση του EF της αρ κοιλίας με την αύξηση της PEEP σε 10cmH<sub>2</sub>O. Είναι γνωστό πως  $EF = (EDV - ESV) / EDV$  ή  $EF = SV / EDV$  και επομένως  $SV = EF \times EDV$ . Από τη τελευταία σχέση του όγκου παλμού με το κλάσμα εξώθησης και τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας, φαίνεται πως μια μεγάλη μείωση στον τελοδιαστολικό όγκο, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου παλμού, παρά την αύξηση του EF, με την προϋπόθεση βέβαια η αύξηση του EF να είναι αναλογικά μικρότερη από τη μείωση του EDV. Έτσι στην μελέτη μας φάνηκε πως μετά εφαρμογής PEEP=10cmH<sub>2</sub>O, μειώνεται ο όγκος παλμού της αριστερής

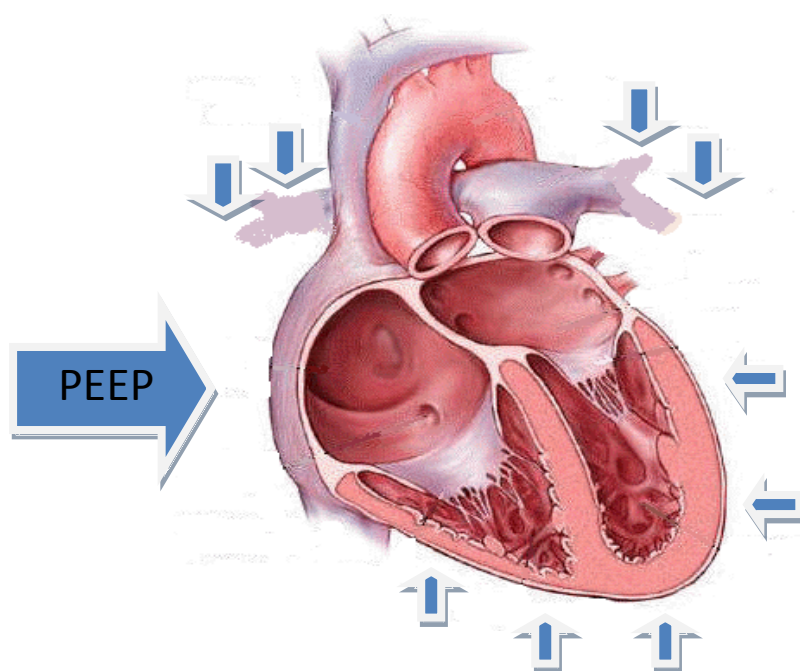
κοιλίας, γεγονός που δεν οφείλεται στη συσταλτική απόδοση αυτής αλλά στον μειωμένο όγκο πλήρωσης. Αντίθετα, η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας αυξάνεται, στην εργασία μας, με την εφαρμογή μετρίων τιμών PEEP, κάτι που έχει περιγραφεί και σε άλλες μελέτες<sup>322,350,351</sup>. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε μείωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας με την εφαρμογή PEEP<sup>322,352</sup>, είτε στην μηχανική συμπίεση που υφίσταται η καρδιά από τη διάταση των πνευμόνων<sup>351</sup>. Βέβαια η τελευταία περίπτωση γεννά το ερώτημα γιατί να μην αυξάνεται και η συσταλτικότητα της δεξιάς αντίστοιχα με αυτήν της αριστερής κοιλίας. Ουσιαστικά το ίδιο ισχύει και για τη δεξιά κοιλία, όμως, όπως φάνηκε στην εργασία μας, υπάρχει παράλληλη αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, οπότε η όποια θετική επίδραση στη συσταλτικότητα αυτής αναιρείται από την αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και στην ουσία είναι ο ίδιος ο μηχανισμός που περιγράψαμε και προηγουμένως που τελικά οδηγεί στη μείωση της πλήρωσης της δεξιάς κοιλίας λόγω αύξησης των ελαστικών δυνάμεων αυτής (μειωμένη πλήρωση αυτής), με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής παροχής.



Εικόνα 15 Μέτρηση του SV σε 0/5/10cmH<sub>2</sub>O PEEP. Τιμές: 89,35/88,04/83,16ml. Υπάρχει μικρή μείωση μετά εφαρμογής 10cmH<sub>2</sub>O PEEP.

Τέλος, αξίζει να σημειώσουμε πως οι όποιες αιμοδυναμικές συνέπειες της PEEP, εξαρτώνται άμεσα από τον ενδαγγειακό όγκο του ασθενούς και τον βαθμό διάτασης των πνευμόνων<sup>2,329,353</sup>.

Συμπερασματικά, μετά εφαρμογή PEEP=5cmH<sub>2</sub>O, δεν παρουσιάζεται καμιά σημαντική μεταβολή στη δομή και λειτουργία της καρδιάς συνολικά. Σε PEEP=10cmH<sub>2</sub>O, καταγράφηκαν μεταβολές και στη δομή και στη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, που οφείλονται κυρίως στη μείωση της πλήρωσης αυτής(μείωση του προφορτίου) και λιγότερο στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (αύξηση μεταφορτίου), με αποτέλεσμα την παράλληλη μείωση της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Η λειτουργία της αριστερής κοιλίας δεν επηρεάζεται αρνητικά, αντίθετα φαίνεται πως υπάρχει θετική επίδραση στη συσταλτικότητα αυτής. Τελικό αποτέλεσμα μετά εφαρμογής PEEP=10cmH<sub>2</sub>O, είναι η μείωση της καρδιακής παροχής (Εικ. 16).



**Εικόνα 16:** Η εφαρμογή PEEP προκαλεί διάταση των πνευμόνων. Η διάταση των πνευμόνων προκαλεί συμπίεση του περικαρδίου με αποτέλεσμα αύξηση της περικαρδιακής πίεσης και συμπίεση των ενδοπνευμονικών αγγείων με αποτέλεσμα τη σύμπτωση κάποιων ενδοπνευμονικών αγγείων. Η αύξηση της περικαρδιακής πίεσης προκαλεί αύξηση της ελαστικότητας των κοιλιών. Δηλαδή, για τη δεξιά κοιλία αυτό σημαίνει μείωση της πλήρωσης αυτής (↓ προφορτίου) και μείωση της ακτίνας αυτής (↓ μεταφορτίου). Όμως παράλληλα η συμπίεση των ενδοπνευμονικών αγγείων προκαλεί αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (↑ μεταφορτίου δεξιάς κοιλίας). Οπότε, στη μελέτη μας μετά εφαρμογής 10cmH<sub>2</sub>O PEEP, υπάρχει αντιρρόπηση των επιδράσεων στο μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας και κυριαρχεί η επίδραση στο προφορτίο αυτής. Όσον αφορά την αριστερή κοιλία υπάρχει μείωση του προφορτίου αυτής λόγω μείωσης του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας και αύξηση της συσταλτικότητας αυτής (↑ ελαστικότητας, ↓ μεταφορτίου). Λόγω της μεγαλύτερης, αναλογικά, μείωσης του προφορτίου της ΑΚ σε σχέση με την αύξηση της συσταλτικότητας αυτής, επέρχεται τελικά μείωση της καρδιακής παροχής.

## 6.0 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η θετική τελο-εκπνευστική πίεση (PEEP) βελτιώνει την οξυγόνωση ασθενών με αναπνευστική δυσχέρεια, μπορεί όμως να επιδράσει αρνητικά στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Σκοπός της εργασίας μας είναι να μελετήσουμε την επίδραση χαμηλών και μέτριων επιπέδων PEEP, στη δομή και λειτουργία της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 14 ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό (ελεγχόμενης πίεσης). Για την πραγματοποίηση της εργασίας χρησιμοποιήσαμε εκτενή διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη (M-mode, two-dimensional, Doppler, tissue Doppler) και ελέγχθηκαν συνολικά 16 παράμετροι. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν αρχικά σε 0 PEEP, στη συνέχεια 10 λεπτά μετά την εφαρμογή PEEP=5cmH<sub>2</sub>O και 10 λεπτά μετά εφαρμογή PEEP=10cmH<sub>2</sub>O PEEP.

Αποτελέσματα: Μετά την εφαρμογή 5cmH<sub>2</sub>O PEEP δεν παρατηρήθηκε σε καμία παράμετρο στατιστικά σημαντική μεταβολή. Αντίθετα μετά εφαρμογή 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκαν σημαντικές μεταβολές στις περισσότερες παραμέτρους: στη συστολική ταχύτητα του τριγλωχινικού δακτυλίου(St) από 10,86±3,8cm/sec (mean±SD) σε PEEP = 0, σε 8,7±2,9 σε PEEP = 10 cmH<sub>2</sub>O, στην μετατόπιση του τριγλωχινικού δακτυλίου κατά τη συστολή(TAPSE) από 2,876±0,643cm σε 2,385±0,556cm, στην IVA της δεξιάς κοιλίας από 2,2692±0,93m/sec<sup>2</sup> σε 2,8536±1,628 m/sec<sup>2</sup>, στην περίοδο εξώθησης στον χώρο εξόδου της πνευμονικής αρτηρίας(ET) από 259,27±17,47msec σε 229,34±31,22msec, στην τελοδιαστολική επιφάνεια της δεξιάς κοιλίας(EDA) από 21,372±5,01cm<sup>2</sup> σε 18,87±4,15cm<sup>2</sup>, στο δείκτη εκκεντρικότητας (Eccentricity index) της αριστερής κοιλίας στο τέλος της διαστολής από 0,9±0,07 σε 0,99±0,08, στον όγκο παλμού(SV) της αριστερής κοιλίας από 85,574±29,34ml σε 74,131±31,9ml, στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας(EF) από 51,415% σε 40,67% σε 58,043±9,3%, του κύματος E από 0,7337±0,15m/sec σε 0,6177±0,104m/sec και του λόγου E/A από 1,023±0,378 σε 0,8786±0,23 της διαμυοειδικής

ροής. Επίσης, μετά εφαρμογή 10cmH<sub>2</sub>O PEEP καταγράφηκε μια τάση προς αύξηση στις τιμές του δείκτη μυοκαρδιακής απόδοσης MPI της δεξιάς κοιλίας και μια τάση μείωσης της τελοσυστολικής επιφάνειας(ESA) της δεξιάς κοιλίας. Στις υπόλοιπες παραμέτρους(FAC της δεξιάς κοιλίας, Eccentricity Index της αριστερής κοιλίας στο τέλος της συστολής, κύμα A και λόγος E/E' της διαμυτροειδικής ροής), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Συμπέρασμα: Από τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται πως μετά εφαρμογή 5cmH<sub>2</sub>O PEEP δεν παρουσιάζεται καμιά μεταβολή στη δομή και λειτουργία της καρδιάς. Αντίθετα, μετά την εφαρμογή 10cmH<sub>2</sub>O PEEP, παρουσιάζονται μεταβολές στη δομή και λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, που οφείλονται κυρίως στη μείωση πλήρωσης αυτής(μειωμένο προφορτίο) και λιγότερο στην αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων(αύξηση μεταφορτίου), ενώ η αριστερή κοιλία δεν επηρεάζεται αρνητικά, αντίθετα καταγράφηκε μια αύξηση στη συσταλτικότητα αυτής. Τελικό αποτέλεσμα μετά την εφαρμογή 10cmH<sub>2</sub>O PEEP είναι η μείωση της καρδιακής παροχής.

## 7.0 SUMMARY

Introduction: Positive end-expiratory pressure (PEEP) improves oxygenation in patients with respiratory distress, but it can also adversely affect cardiac function. The aim of this study was to determine how low and moderate levels of PEEP affect left and right ventricular structure and function.

Method: The study involved 14 patients under mechanical ventilation (pressure controlled). To perform the study, we used transesophageal echocardiography (M-mode, two-dimensional, Doppler, tissue Doppler) and 16 parameters were recorded. Measurements were performed initially with PEEP 0 cm H<sub>2</sub>O, then 10 minutes after applying PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O and 10 minutes after applying PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O.

Results: After applying PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O, there was no statistically significant change observed in any parameter. In contrast, after the application of PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O, significant changes in most parameters were recorded: Tricuspid annular systolic velocity (St) changed from 10,86±3,8 cm/sec (mean±SD) at PEEP 0 cm H<sub>2</sub>O to 8,7±2,9 at PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) changed from 2,876±0,643 cm to 2,385±0,556 cm, right ventricular myocardial acceleration during isovolumic contraction (IVA) from 2,2692±0,93m/sec<sup>2</sup> to 2,8536±1,628 m/sec<sup>2</sup>, pulmonary artery ejection time (ET) from 259,27±17,47 msec to 229,34±31,22 msec, right ventricular end-diastolic area (EDA) from 21,372±5,01 cm<sup>2</sup> to 18,87±4,15 cm<sup>2</sup>, left ventricular eccentricity index at end-diastole from 0,9±0,07 to 0,99±0,08, left ventricular Stroke Volume (SV) from 85,574±29,34 ml to 74,131±31,9 ml, left ventricular Ejection Fraction (EF) from 51,415±10,67% to 58,043±9,3%, early ventricular filling velocity (E wave) from 0,7337±0,15 m/sec to 0,6177±0,104 m/sec and E/A ratio of transmitral flow from 1,023±0,378 to 0,8786±0,23. After applying PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O, a trend towards an increase in MPI index of right ventricle and a decline in end systolic area (ESA) of the right ventricle were recorded. With respect to other parameters (Right ventricular Fractional Area Change – FAC, left ventricular eccentricity index at end-systole, A

wave and E/E' ratio of transmitral flow) no statistically significant differences were recorded.

Conclusion: From above, it appears that applying PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O has no effect in the structure and the function of the heart. In contrast, applying PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O effects the structure and the function of the right ventricle; this is mainly attributed to reduced filling of the heart (reduced preload) and to a lesser extent to increased pulmonary vascular resistance (increased afterload). The left ventricle is not adversely affected, instead there is an increase in contractility recorded. Applying PEEP 10 cm H<sub>2</sub>O results in reduction of cardiac output .



## 8.0 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jardin F., Vieillard-Baron, Λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και αερισμός θετικής πίεσης στην κλινική πράξη: από τις αιμοδυναμικές παραμέτρους στις αναπνευστικές ρυθμίσεις. Στο « Εφαρμοσμένη Φυσιολογία στην Εντατική Θεραπεία» των Pinsky M. , Brochard L. , Mancebo J. , 2006. Μετάφραση-επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Ν. Καπραβέλος – Χ. Ιασωνίδου, εκδόσεις Ροτόντα 2008.
2. T. Luecke and P. Pelosi : Positive end-expiratory pressure and cardiac output. Crit. Care 2005, 9: 607-621.
3. P. Dorinsky, M. Whitcomb: The effect of PEEP on cardiac output. Chest 1983, 84: 210-216.
4. Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E, et al. : Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. N. Engl J Med 1970, 283: 1430-36.
5. Toungh TJ, Saharia P, Mitzner WA, Permutt S, Cameron JL. : The beneficial and harmful effects of positive end-expiratory pressure. Surg Gynecol and Obst 1978, 147: 518-24.
6. Powers SR, Mannal R, Neclerio M, English M, Marr C, Leather R, et al.: Physiologic consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. Ann Surg 1973, 178: 265-71
7. Kanarek DJ, Shannon DC, : Adverse effect of positive end-expiratory airway pressure on pulmonary perfusion and arterial oxygenation.: Am Rev Respir Dis 1975, 112: 457-9
8. Romand JA, Shi W, Pinsky MR: Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. Chest 1995, 108: 1041-48.
9. Cournand A, Motley HL, Werko L, Richards D: Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man.: Am J Physiol 1948, 152:162-74.
10. Pinsky M : Pulmonary artery occlusion pressure. Intens Care Med 2003, 29:19-22.
11. Pinsky M: Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure. Intens Care Med 2003, 29: 175-78.
12. Jardin F Ventricular interdependence: How does it impact on hemodynamic evaluation in clinical practice? Intens Care Med 2003, 29: 361-63.
13. Lobato E, Muehlschlegel J: Transesophageal Echocardiography in the Intensive Care Unit, in “A Practical Approach to Transesophageal Echocardiography”, A. Perrino, Jr & Scott T. Reeves, LWW second edition 2008.
14. Γκιάλα Μ. : Στοιχεία του κυκλοφορικού συστήματος. “Αναισθησιολογία”, Μ Γκιάλα, University Studio Press, Θεσ/νίκη 2006
15. Αποστολάκη Μ : Στοιχεία φυσιολογίας του ανθρώπου, τόμος Β', τεύχος Ι, Εκδοτικός Οίκος Αδελφών Κυριακίδη, Θεσ/νίκη 1994.
16. Τούτουζα Π: Καρδιακή λειτουργία. “Καρδιολογία”, Τούτουζας Π, Εκδόσεις Μαρία Παρισιάνου, Αθήνα 1999.

17. Γουδέβενος Ι, Παπαζάχος Γ, Πέτσας Α, Σιαμόπουλος Κ, Τσόλας Ο: Παθοφυσιολογία κυκλοφορικού συστήματος. “Βασικές Αρχές Παθοφυσιολογίας”, Μουτσόπουλος Χ, Εμμανουήλ Δ, Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1991.
18. Schechter E: Λειτουργία του Μυοκαρδίου - συστολική και διαστολική λειτουργία. “Παθοφυσιολογία”, Kaufman C, McKee P. Μετάφραση-Επιμέλεια Κ. Χαραλαμπίδου, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου 2003
19. Guyton & Hall: Ιατρική Φυσιολογία. 11<sup>η</sup> Έκδοση. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Ανωγειανάκης Γ, Ευαγγέλου Α, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου 2008.
20. Jardin F: Αλληλεξάρτηση των κοιλιών: πως επιδρά στην αιμοδυναμική εκτίμηση στην κλινική πρακτική. Στο « Εφαρμοσμένη Φυσιολογία στην Εντατική Θεραπεία» των Pinsky M. , Brochard L. , Mancebo J. , 2006. Μετάφραση-επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Ν. Καπραβέλος – Χ. Ιασιωτίδου, εκδόσεις Ροτόντα 2008.
21. Stoelting R, Hillier S: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4<sup>th</sup> Edition, LWW 2006
22. Haddad F, Hunt S, Rosenthal D, Murphy D: Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of Right Ventricle. Circulation 2008;117;1436-1448
23. Santamore WP, Dell’Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Prog Cardiovasc Dis 1998;40:289-308
24. Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J JR. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. Am J Physiol 1967;213:711-718
25. Πατρώνης Ρ, Φίλος Κ, Παπαδόπουλος Γ: Φυσιολογία του αναπνευστικού. “Περιεχειρητική Ιατρική”, Παπαδόπουλος Γ, Φίλος Κ, Ιατρού Χ, Βρετζάκης Γ, Εκδόσεις Εφύρα, Ιωάννινα 2004.
26. Σκούμπας Ν: Αναπνευστικό Σύστημα. “Στοιχεία Περιεχειρητικής Ιατρικής”, Ν. Μπαλαμούτσος, University Studio Press, Θεσ/νίκη 2002
27. Wilson W, Benumof J: Physiology of the airway. In “Benumof’s Airway Management” C.A.Hagberg, 2<sup>nd</sup> Edition, Mosby 2007
28. Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN: Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall. Med Thorac 1962;19:239
29. West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribution of blood flow in isolated lung: Relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol 1964;19:713
30. Hedenstierna G: Respiratory physiology. In “Miller’s Anesthesia” R.D.Miller, 7<sup>th</sup> Edition, Churchill Livingstone 2010
31. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party “Standardization of Lung Function

- Tests." European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40
32. Appadu B.L, Hanning C.D: Respiratory physiology. In "Fundamentals of Anaesthesia", T. Smith, C. Pinnock, T. Lin, 3<sup>rd</sup> Edition Cambridge University Press 2009
  33. Fessler HE. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur Respir J.*, 1997; 10: 226-237
  34. Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG. Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol* 1954; 179: 261-267
  35. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35:123-129
  36. Greene AS, Shoukas AA. Changes in canine cardiac function and venous return curves by the carotid baroreflex. *Am J Physiol* 1986; 251: H288-H296
  37. Brunner MJ, Shoukas AA, MacAnespie CL. The effect of carotid sinus baroreceptor reflex on blood flow and volume redistribution in the total systemic vascular bed of the dog. *Circ Res* 1981; 48: 274-285
  38. Caldini P, Pemutt S, Waddell JA, Riley RL. Effect of epinephrine on pressure, flow and volume relationships in the systemic circulations of dogs. *Circ Res* 1974; 34: 606-623
  39. Shoukas AA, Sagawa K. Carotid sinus baroreceptor reflex control of total systemic vascular capacity. *Circ Res* 1974; 33: 22-33
  40. Greenway CV, Seaman KL, Innes IR. Norepinephrine on venous compliance and unstressed volume in cat liver. *Am J Physiol* 1985; 248: H468-H476
  41. Paul CM van den Berg, Michael R Pinsky. Systems approach to heart-lung interactions. *The Netherlands Journal of Medicine* 2000; 57: 113-131
  42. Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K, editors. Cardiovascular interaction in cardiac contraction and the pressure-volume relationship. Oxford University Press 1988, pp 232-98
  43. Scharf SM, Ingram RH Jr.: Influence of abdominal pressure and sympathetic vasoconstriction on the cardiovascular response to positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:661-70.
  44. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S.: Mechanism of reduced LV afterload by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 1988;65:1244-50.
  45. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB, Alderman EL.: Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979;301:453-9.
  46. Peters J, Fraser C, Stuart RS, Baumgartner W, Robotham JL.: Negative intrathoracic pressure decreases independently left ventricular filling and emptying. *Am J Physiol* 1989;257:H120-31.
  47. Peters J, Kindred MK, Robotham JL.: Transient analysis of cardiopulmonary interactions. II. Systolic events. *J Appl Physiol* 1988;64:1518-26.

48. Wise RA, Robotham JL, Bromberger-Barnea B, Permutt S.: Effect of PEEP on left ventricular function in right-heart-bypassed dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981;51:541-6
49. HOWELL JB, PERMUTT S, PROCTOR DF, RILEY RL.: Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol* 1961;16:71-6
50. Permutt S, Riley RL: Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J Appl Physiol* 1963; 18:924-932
51. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, Permutt S.: Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 1985;58:954-63
52. Beyar R, Hausknecht MJ, Halperin HR, Yin FC, Weisfeldt ML.: Interaction between cardiac chambers and thoracic pressure in intact circulation. *Am J Physiol* 1987;253:H1240-52.
53. Janicki JS, Weber KT.: The pericardium and ventricular interaction, distensibility, and function. *Am J Physiol* 1980;238:H494-503
54. Lloyd TC Jr.: Mechanical cardiopulmonary interdependence. *J Appl Physiol: Respir Environ Exerc Physiol* 1982;52:333-9.
55. Takata M, Robotham JL.: Ventricular external constraint by the lung and pericardium during positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:872-5.
56. Mitzner W, Goldberg H.: Effects of epinephrine on resistive and compliant properties of the canine vasculature. *J Appl Physiol* 1975;39:272-80
57. Takata M, Wise RA, Robotham JL.: Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* 1990; 69:1961-72
58. Takata M, Robotham JL.: Effects of inspiratory diaphragmatic descent on inferior vena caval venous return. *J Appl Physiol* 1992;72:597-607
59. Singh I, Pinsky M: Heart-Lung Interactions, in "Mechanical Ventilation", Papadakos P - Lachmann B, Saunders Elsevier 2008.
60. Marino P: Μηχανικός Αερισμός. Στο «Μονάδα Εντατικής Θεραπείας». 3<sup>η</sup> Έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δ. 2009.
61. Hess D, Kackmarek R: Μηχανική Αναπνοή-Βασικές Αρχές. Επιμέλεια Ρούσσος Χ. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 1999.
62. Μπαλτόπουλος Γ, Μυριανθεύς Π: Μηχανική Υποστήριξη της Αναπνοής. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2005.
63. Navalesi P, Maggiore SM: Positive End-Expiratory Pressure. In, Tobin M: principles & practice of Mechanical Ventilation. 2<sup>nd</sup> Edition, McGraw-Hill, 2006.
64. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi AQ: Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1069-76
65. Burchardi H: New strategies in mechanical ventilation for acute lung injury. *Eur Respir J* 1996;9:1063-72.
66. Navalesi P, Hernandez P, Wongs A, Laporta D, Goldberg P, Gottfried SB: Proportional assist ventilation in acute respiratory failure: effects on

- breathing pattern and inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1330-8.
67. Cereda M, Foti G, Musch G, Sparacino ME, Pesenti A.:Positive end-expiratory pressure prevents the loss of respiratory compliance during low tidal volume ventilation in acute lung injury patients. *Chest* 1996;109:480-5.
  68. 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.: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
  69. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU.:A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429-35.
  70. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK.:Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971;284:1333-40.
  71. Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB.:Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:281-9
  72. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ.:Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825-30.
  73. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, Modell JH, Dannemiller FJ, Klein EF, Hodges M.:High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest* 1975;67:156-63.
  74. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson RS, Lowenstein E, Laver MB.: Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology* 1975;42:45-55.
  75. Suter PM, Fairley B, Isenberg MD.: Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975;292:284-9.
  76. Apuzzo JL, Wiess MH, Petersons V, Small RB, Kurze T, Heiden JS.: Effect of positive end expiratory pressure ventilation on intracranial pressure in man. *J Neurosurg* 1977;46:227-32.
  77. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J.: Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981;50:643-9.
  78. Petersen GW, Baier H.: Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *Crit Care Med* 1983;11:67-9.
  79. Dorinsky PM, Hamlin RL, Gadek JE.: Alterations in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation.*Crit Care Med* 1987;15:106-13.
  80. Haider M, Schad H, Mendler N.:Thoracic duct lymph and PEEP studies in anaesthetized dogs. I. Lymph formation and the effect of a thoracic duct fistula on lymph flow.*Intensive Care Med* 1987;13:183-91.
  81. Pingleton SK.:Complications of acute respiratory failure.*Am Rev Respir Dis* 1988;137:1463-93.

82. Arvidsson D, Almquist P, Haglund U.: Effects of positive end-expiratory pressure on splanchnic circulation and function in experimental peritonitis. *Arch Surg* 1991;126:631-6.
83. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA: Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:978-82.
84. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP.: Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981;304:387-92.
85. Macklem PT.: Hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:1-2.
86. Katz JA, Ozanne GM, Zinn SE, Fairley HB.: Time course and mechanisms of lung-volume increase with PEEP in acute pulmonary failure. *Anesthesiology* 1981;54:9-16.
87. Rose DM, Downs JB, Heenan TJ.: Temporal responses of functional residual capacity and oxygen tension to changes in positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1981;9:79-82.
88. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, Rossi GP, Rossi F, Baglioni S, Bassi F, et al.: Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986;12:137-42.
89. East TD, in't Veen JC, Pace NL, McJames S.: Functional residual capacity as a noninvasive indicator of optimal positive end-expiratory pressure. *J Clin Monit* 1988;4:91-8.
90. Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ: Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1444-50.
91. Dellacà RL, Aliverti A, Pelosi P, Carlesso E, Chiumello D, Pedotti A, Gattinoni L.: Estimation of end-expiratory lung volume variations by optoelectronic plethysmography. *Crit Care Med* 2001;29:1807-11.
92. Gilston A.: The effects of PEEP on arterial oxygenation. An examination of some possible mechanisms. *Intensive Care Med* 1977;3:267-71.
93. McMahon SM, Halprin GM.: Modification of intrapulmonary blood shunt by end- expiratory pressure application in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1971;59:27S+.
94. Pesenti A, Riboni A, Marcolin R, Gattinoni L.: Venous admixture ( $Q_{va}/Q$ ) and true shunt ( $Q_s/Q_t$ ) in ARF patients: effects of PEEP at constant  $FIO_2$ . *Intensive Care Med*. 1983;9:307-11.
95. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Teisseire B, Brun-Buisson C.: Redistribution of pulmonary blood flow induced by positive end-expiratory pressure and dopamine infusion in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:39-44.
96. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L.: Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1172-8.

97. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD.: Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *Chest* 1978;73:158-62.
98. Katz JA, Marks JD.: Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1985;63:598-607.
99. Smith TC, Marini JJ.: Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1988;65:1488-99.
100. Appendini L, Purro A, Gudjonsdottir M, Baderna P, Patessio A, Zanaboni S, Donner CF, Rossi A.: Physiologic response of ventilator-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease to proportional assist ventilation and continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1510-7.
101. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A.: Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 1995;21:871-9.
102. Appendini L, Purro A, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Spada E, Donner CF, Rossi A.: Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator-dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1301-9.
103. Moller JT, Johannessen NW, Berg H, Espersen K, Larsen LE.: Hypoxaemia during anaesthesia--an observer study. *Br J Anaesth* 1991;66:437-44.
104. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB: Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med* 1963;269:991-6.
105. Rehder K, Knopp TJ, Sessler AD, Didier EP.: Ventilation-perfusion relationship in young healthy awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979;47:745-53.
106. Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, Brismar B, Strandberg A, Berg B, Hedenstierna G.: Chronic obstructive pulmonary disease and anaesthesia: formation of atelectasis and gas exchange impairment. *Eur Respir J* 1991;4:1106-16.
107. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G.: Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet* 1995;345:1387-91.
108. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H.: Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1987;66:157-67.
109. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G.: Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:154-8.
110. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G.: Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;66:423-32.
111. Hedenstierna G, Rothen HU.: Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it. *J Clin Monit Comput* 2000;16:329-35.

112. Heneghan CP, Bergman NA, Jones JG.: Changes in lung volume and (PAO<sub>2</sub>-PaO<sub>2</sub>) during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1984;56:437-45.
113. Milic-Emili J, Henderson JA, Dolovich MB, Trop D, Kaneko K.: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol* 1966 ;21:749-59.
114. Don H.: The mechanical properties of the respiratory system during anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1977;15:113-36.
115. Don HF, Wahba WM, Craig DB.: Airway closure, gas trapping, and the functional residual capacity during anesthesia. *Anesthesiology* 1972;36:533-9.
116. Hedenstierna G, McCarthy G, Bergström M.: Airway closure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1976;44:114-23.
117. Gilmour I, Burnham M, Craig DB.: Closing capacity measurement during general anesthesia. *Anesthesiology* 1976;45:477-82.
118. Juno J, Marsh HM, Knopp TJ, Rehder K.: Closing capacity in awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;44:238-44.
119. Bergman NA, Tien YK.: Contribution of the closure of pulmonary units to impaired oxygenation during anesthesia. *Anesthesiology* 1983;59:395-401.
120. Dueck R, Prutow RJ, Davies NJ, Clausen JL, Davidson TM.: The lung volume at which shunting occurs with inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:854-61.
121. Hirshman CA, Bergman NA.: Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;65:30-42
122. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G.: Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;81:681-6.
123. Milic-Emili J, Robatto FM, Bates JH.: Respiratory mechanics in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;65:4-12
124. Thilenius OG.: Effect of anesthesia on response of pulmonary circulation of dogs to acute hypoxia. *J Appl Physiol* 1966;21:901-4.
125. Sykes MK, Loh L, Seed RF, Kafer ER, Chakrabarti MK.: The effect of inhalational anaesthetics on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary vascular resistance in the perfused lungs of the dog and cat. *Br J Anaesth* 1972;44:776-88
126. Bjertnaes LJ.: Hypoxia-induced vasoconstriction in isolated perfused lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21:133-47
127. Tusman G, Böhm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B.: Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:8-13.
128. Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn DR, Magnusson L.: Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2003;97:1835-9.
129. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG.: Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1039-52.



130. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG.: Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1039-52.
131. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernández C, Rodriguez-Roisin R.: Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:26-31.
132. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A.: Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985;55:296-300.
133. Räsänen J, Väisänen IT, Heikkilä J, Nikki P.: Acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and respiratory failure. The effects of continuous positive airway pressure. *Chest* 1985;87:158-62.
134. Väisänen IT, Räsänen J.: Continuous positive airway pressure and supplemental oxygen in the treatment of cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1987;92:481-5.
135. Lapinsky SE, Mount DB, Mackey D, Grossman RF.: Management of acute respiratory failure due to pulmonary edema with nasal positive pressure support. *Chest* 1994;105:229-31.
136. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD.: Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995;107:1379-86.
137. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E.: Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996;109:179-93.
138. Takeda S, Takano T, Ogawa R.: The effect of nasal continuous positive airway pressure on plasma endothelin-1 concentrations in patients with severe cardiogenic pulmonary edema. *Anesth Analg* 1997;84:1091-6.
139. Hoffmann B, Welte T.: The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 1999;25:15-20.
140. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, Gayol S, Tournoud C, Zaehring M, Jaeger A, Sauder P.: Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema (ACPE). *Intensive Care Med* 1999;25:21-8.
141. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guérin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L.: Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:2352-60.
142. Guntupalli KK: Acute pulmonary edema. *Cardiol Clin* 1984;2:183-200
143. L'Her E, Duquesne F, Girou E, et al.: Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* 2004;30:882-8
144. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, Drinkwine JH, Hill NS.P: Randomized, prospective trial of bilevel versus

- continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997;25:620-8.
145. Bredenberg CE, Kazui T, Webb WR.: Experimental pulmonary edema: the effect of positive end-expiratory pressure on lung water. *Ann Thorac Surg* 1978;26:62-7.
  146. Malo J, Ali J, Wood LD.: How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;57:1002-10.
  147. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23
  148. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Matar N, Milic-Emili J.: Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:544-51.
  149. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB.: Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972;51:2315-23.
  150. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, et al.: Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
  151. Koutsoukou A, Bekos B, Sotiropoulou C, Koulouris NG, Roussos C, Milic-Emili J.: Effects of positive end-expiratory pressure on gas exchange and expiratory flow limitation in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:1941-9.
  152. Brandolese R, Broseghini C, Polese G, Bernasconi M, Brandi G, Milic-Emili J, Rossi A.: Effects of intrinsic PEEP on pulmonary gas exchange in mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J* 1993;6:358-63.
  153. Burns D, West TA, Hawkins K, O'Keefe GE.: Immediate effects of positive end-expiratory pressure and low and high tidal volume ventilation upon gas exchange and compliance in patients with acute lung injury. *J Trauma* 2001;51:1177-81.
  154. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, De Marchi L, Villa F, Pesenti A.: Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* 2000;26:501-7
  155. Lim CM, Jung H, Koh Y, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD.: Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient. *Crit Care Med* 2003;31:411-8.
  156. Luecke T, Roth H, Joachim A, Herrmann P, Deventer B, Weisser G, Pelosi P, Quintel M.: Effects of end-inspiratory and end-expiratory pressures on alveolar recruitment and derecruitment in saline-washout-induced lung injury- a computed tomography study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:82-92.

157. Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L.: Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:795-801.
158. Mergoni M, Martelli A, Volpi A, Primavera S, Zuccoli P, Rossi A.: Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:846-54.
159. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ.: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT Scan ARDS Study Group. *Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med* 2000;26:1215-27.
160. Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T, Dambrosio M, Milic-Emili J.: Volume-pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: "occlusion" versus "constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:19-27.
161. Ranieri VM, Mascia L, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R.: Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:710-20.
162. Richard JC, Brochard L, Vandelet P, Breton L, Maggiore SM, Jonson B, Clabault K, Leroy J, Bonmarchand G.: Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003;31:89-92.
163. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L.: Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1609-13.
164. Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan AC.: The open lung during small tidal volume ventilation: concepts of recruitment and "optimal" positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1999;27:1946-52.
165. Schreiter D, Reske A, Stichert B, Seiwerts M, Bohm SH, Kloeppe R, Josten C: Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. *Crit Care Med* 2004;32:968-75.
166. Shah DM, Newell JC, Dutton RE, Powers SR Jr.: Continuous positive airway pressure versus positive end-expiratory pressure in respiratory distress syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:557-62.
167. Valta P, Takala J, Eissa NT, Milic-Emili J.: Does alveolar recruitment occur with positive end-expiratory pressure in adult respiratory distress syndrome patients? *J Crit Care* 1993;8:34-42.
168. Petty TL, Ashbaugh DG.: The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60:233-9.
169. Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, Lescot B, Parquin F.: Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1231-5.

170. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU.: Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:235-41.
171. Beltrame F, Lucangelo U, Gregori D, Gregoretto C.: Noninvasive positive pressure ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:109-14.
172. Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell'Utri D, Lappa A, Rosa G, Gasparetto A.: Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med* 1998;24:1283-8.
173. Covelli HD, Weled BJ, Beekman JF.: Efficacy of continuous positive airway pressure administered by face mask. *Chest* 1982;81:147-50.
174. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A.: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-44
175. Greenbaum DM, Millen JE, Eross B, Snyder JV, Grenvik A, Safar P.: Continuous positive airway pressure without tracheal intubation in spontaneously breathing patients. *Chest* 1976;69:615-20
176. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP.: Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-7.
177. Hurst JM, DeHaven CB, Branson RD.: Use of CPAP mask as the sole mode of ventilatory support in trauma patients with mild to moderate respiratory insufficiency. *J Trauma* 1985;25:1065-8.
178. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S.: Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989;95:865-70.
179. Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM.: Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* 1999;115:173-7.
180. Smith RA, Kirby RR, Gooding JM, Civetta JM.: Continuous positive airway pressure (CPAP) by face mask. *Crit Care Med* 1980;8:483-5.
181. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH.: The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest* 1998;113:1339-46.
182. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Gertner J, Millet H, Herman B.: Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1993;103:907-13.
183. East TD, in't Veen JC, Jonker TA, Pace NL, McJames S.: Computer-controlled positive end-expiratory pressure titration for effective oxygenation without frequent blood gases. *Crit Care Med* 1988;16:252-7.
184. Ralph DD, Robertson HT, Weaver LJ, Hlastala MP, Carrico CJ, Hudson LD.: Distribution of ventilation and perfusion during positive end-expiratory pressure in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:54-60.

185. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P.: Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imaging* 1988;3:59-64.
186. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L.: Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:131-40.
187. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini JJ.: Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:122-30.
188. Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG.: Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980;77:636-42.
189. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, Panigada M, Bottino N, Tredici S, Eccher G, Gattinoni L.: Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999;91:1221-31.
190. Valta P, Takala J, Eissa NT, Milic-Emili J.: Effects of PEEP on respiratory mechanics after open heart surgery. *Chest* 1992;102:227-33
191. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacomini M, Pesenti A.: Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:531-7.
192. Dyhr T, Laursen N, Larsson A.: Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:717-25.
193. Koutsoukou A, Koulouris N, Bekos B, Sotiropoulou C, Kosmas E, Papadima K, Roussos C.: Expiratory flow limitation in morbidly obese postoperative mechanically ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1080-8.
194. D'Angelo E, Calderini E, Tavola M, Bono D, Milic-Emili J.: Effect of PEEP on respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1992;73:1736-42.
195. D'Angelo E, Tavola M, Milic-Emili J.: Volume and time dependence of respiratory system mechanics in normal anaesthetized paralysed humans. *Eur Respir J* 2000;16:665-72.
196. Sigurdsson S, Svantesson C, Larsson A, Jonson B.: Elastic pressure-volume curves indicate derecruitment after a single deep expiration in anaesthetised and muscle-relaxed healthy man. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:980-4.
197. Musch G, Foti G, Cereda M, Pelosi P, Poppi D, Pesenti A.: Lung and chest wall mechanics in normal anaesthetized subjects and in patients with COPD at different PEEP levels. *Eur Respir J* 1997;10:2545-52.
198. Fahy BG, Barnas GM, Flowers JL, Nagle SE, Agarwal M.: Effects of PEEP on respiratory mechanics are tidal volume and frequency dependent. *Respir Physiol* 1997;109:53-64.

199. Dechman GS, Chartrand DA, Ruiz-Neto PP, Bates JH.: The effect of changing end-expiratory pressure on respiratory system mechanics in open- and closed-chest anesthetized, paralyzed patients. *Anesth Analg* 1995;8:279-86.
200. Westbrook PR, Stubbs SE, Sessler AD, Rehder K, Hyatt RE.: Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. *J Appl Physiol* 1973;34:81-6.
201. Cohendy R, Ripart J, Eledjam JJ.: The effect of positive end-expiratory pressure on respiratory resistive properties in anaesthetized paralysed humans. *Eur Respir J* 1994;7:286-91.
202. Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E, Pontoppidan H.: Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1970;283:1430-6.
203. Ramachandran PR, Fairley HB.: Changes in functional residual capacity during respiratory failure. *Can Anaesth Soc J* 1970;17:359-69.
204. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E.: Acute respiratory failure in the adult. 3. *N Engl J Med* 1972;287:799-806
205. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E.: Acute respiratory failure in the adult. 2. *N Engl J Med* 1972;287:743-52.
206. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E.: Acute respiratory failure in the adult. 1. *N Engl J Med* 1972;287:690-8
207. Petty TL, Silvers GW, Paul GW, Stanford RE.: Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1979;75:571-4.
208. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M.: Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:730-6.
209. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS.: Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.
210. Webb HH, Tierney DF.: Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:556-65.
211. Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI.: Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration.: *Am Rev Respir Dis* 1990;142:311-5.
212. Argiras EP, Blakeley CR, Dunnill MS, Otremski S, Sykes MK.: High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs.: *Br J Anaesth* 1987;59:1278-85.
213. Colmenero-Ruiz M, Fernández-Mondéjar E, Fernández-Sacristán MA, Rivera-Fernández R, Vazquez-Mata G. PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:964-70.
214. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.

215. McCann UG 2nd, Schiller HJ, Carney DE, Gatto LA, Steinberg JM, Nieman GF.: Visual validation of the mechanical stabilizing effects of positive end-expiratory pressure at the alveolar level. *J Surg Res* 2001;99:335-42.
216. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK.: Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1988;14:538-46.
217. Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B.: Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:313-20.
218. Woo SW, Hedley-Whyte J.: Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lung over inflation. *J Appl Physiol* 1972;33:14-21.
219. Lachmann B.: Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;18:319-21
220. Mead J, Takishima T, Leith D.: Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596-608
221. Marini JJ.: Ventilator-induced airway dysfunction? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:806-7
222. Faridy EE.: Effect of ventilation on movement of surfactant in airways. *Respir Physiol* 1976;27:323-34.
223. Wyszogrodski I, Kyei-Aboagye K, Taeusch HW Jr, Avery ME.: Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1975;38:461-6.
224. Faridy EE, Permutt S, Riley RL.: Effect of ventilation on surface forces in excised dogs' lungs. *J Appl Physiol* 1966;21:1453-62.
225. Verbrugge SJ, Böhm SH, Gommers D, Zimmerman LJ, Lachmann B.: Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br J Anaesth* 1998;80:360-4.
226. Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, Dawson RH, Froese AB.: Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J Appl Physiol* 1994;77:1355-65.
227. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Marini JJ.: Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med* 1997;25:1733-43.
228. Verbrugge SJ, Sorm V, van 't Veen A, Mouton JW, Gommers D, Lachmann B.: Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med* 1998;24:172-7.
229. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS.: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61.
230. 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. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
231. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS.: Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000;284:43-4
  232. Spec-Marn A, Tos L, Kremzar B, Milic-Emili J, Ranieri VM.: Oxygen delivery-consumption relationship in adult respiratory distress syndrome patients: the effects of sepsis. *J Crit Care* 1993;8:43-50.
  233. Russell JA, Ronco JJ, Lockhat D, Belzberg A, Kiess M, Dodek PM.: Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in nonsurvivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:659-65
  234. Steltzer H, Krafft P, Fridrich P, Hiesmayr M, Hammerle AF.: Right ventricular function and oxygen transport patterns in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 1994;49:1039-45.
  235. Brienza A, Dambrosio M, Bruno F, Lagioia V, Marucci M, Belpiede G, Giuliani R.: Right ventricular ejection fraction measurement in moderate acute respiratory failure (ARF). Effects of PEEP. *Intensive Care Med* 1988;14:478-82.
  236. Pinsky M, Vincent JL, De Smet JM.: Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:25-31.
  237. Lloyd TC Jr.: Effect of oleic acid injury on lung-heart interaction during ventricular filling. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;52:1519-23.
  238. Berry AJ, Geer RT, Marshall C, Wu WH, Zbuzek VM, Marshall BE.: The effect of long-term controlled mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure on renal function in dogs. *Anesthesiology* 1984;61:406-15.
  239. Venus B, Mathru M, Smith RA, Pham CG, Shirakawa Y, Sugiura A.: Renal function during application of positive end-expiratory pressure in swine: effects of hydration. *Anesthesiology* 1985;62:765-9.
  240. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, Hadj Aissa O, Benzoni D, Vincent M, Gharib C, Motin J.: Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology* 1983;58:136-41.
  241. Andrivet P, Adnot S, Sanker S, Chabrier PE, Macquin-Mavier I, Braquet P, Brun-Buisson C.: Hormonal interactions and renal function during mechanical ventilation and ANF infusion in humans. *J Appl Physiol* 1991;70:287-92.
  242. Gammanpila S, Bevan DR, Bhudu R.: *Br J Anaesth* 1977;49:199-205. Effect of positive and negative expiratory pressure on renal function.
  243. Hemmer M, Suter PM.: Treatment of cardiac and renal effects of PEEP with dopamine in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1979;50:399-403.
  244. Jacob LP, Chazalet JJ, Payen DM, Villiers SM, Boudaoud S, Teillac P, Pruna AS, Idatte JM, Eurin BG.: Renal hemodynamic and functional effect of PEEP



- ventilation in human renal transplantations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:103-7.
245. Järnberg PO, de Villota ED, Eklund J, Granberg PO.: Effects of positive end-expiratory pressure on renal function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978;22:508-14.
  246. Kaczmarczyk G, Vogel S, Krebs M, Bünger H, Scholz A.: Vasopressin and renin-angiotensin maintain arterial pressure during PEEP in nonexpanded, conscious dogs. *Am J Physiol* 1996;271:R1396-402.
  247. Kaukinen S, Eerola R.: Positive end expiratory pressure ventilation, renal function and renin. *Ann Clin Res* 1979;11:58-62.
  248. Kharasch ED, Yeo KT, Kenny MA, Buffington CW.: Atrial natriuretic factor may mediate the renal effects of PEEP ventilation. *Anesthesiology* 1988;69:862-9.
  249. Andrivet P, Adnot S, Brun-Buisson C, Chabrier PE, Darmon JY, Braquet P, Lemaire F.: Involvement of ANF in the acute antidiuresis during PEEP ventilation. *J Appl Physiol* 1985 1988;65:1967-74.
  250. Payen DM, Brun-Buisson CJ, Carli PA, Huet Y, Leviel F, Cinotti L, Chiron B.: Hemodynamic, gas exchange, and hormonal consequences of LBPP during PEEP ventilation. *J Appl Physiol* 1985 1987;62:61-70.
  251. Shirakami G, Magaribuchi T, Shingu K, Suga S, Tamai S, Nakao K, Mori K: Positive end-expiratory pressure ventilation decreases plasma atrial and brain natriuretic peptide levels in humans. *Anesth Analg* 1993;77:1116-21.
  252. Rossaint R, Krebs M, Förther J, Unger V, Falke K, Kaczmarczyk G.: Inferior vena caval pressure increase contributes to sodium and water retention during PEEP in awake dogs. *J Appl Physiol* 1985 1993;75:2484-92.
  253. Ramamoorthy C, Rooney MW, Dries DJ, Mathru M.: Aggressive hydration during continuous positive-pressure ventilation restores atrial transmural pressure, plasma atrial natriuretic peptide concentrations, and renal function. *Crit Care Med* 1992;20:1014-9.
  254. Leithner C, Frass M, Pacher R, Hartter E, Pesl H, Woloszczuk W.: Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure decreases release of alpha-atrial natriuretic peptide. *Crit Care Med* 1987;15:484-8.
  255. Payen DM, Farge D, Beloucif S, Leviel F, De La Coussaye JE, Carli P, Wirquin V.: No involvement of antidiuretic hormone in acute antidiuresis during PEEP ventilation in humans. *Anesthesiology* 1987;66:17-23.
  256. Boemke W, Krebs MO, Djalali K, Bünger H, Kaczmarczyk G.: Renal nerves are not involved in sodium and water retention during mechanical ventilation in awake dogs. *Anesthesiology* 1998;89:942-53.
  257. Christensen G, Bugge JF, Ostensen J, Kiil F.: Atrial natriuretic factor and renal sodium excretion during ventilation with PEEP in hypervolemic dogs. *J Appl Physiol* 1985 1992;72:993-7.
  258. Farge D, De la Coussaye JE, Beloucif S, Fratacci MD, Payen DM.: Interactions between hemodynamic and hormonal modifications during PEEP-induced antidiuresis and antinatriuresis. *Chest* 1995;107:1095-100.
  259. Fewell JE, Bond GC.: Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive-pressure ventilation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:574-8.

260. Mullins RJ, Dawe EJ, Lucas CE, Ledgerwood AM, Banks SM.: Mechanisms of impaired renal function with PEEP. *J Surg Res* 1984;37:189-96.
261. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J.: Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981;50:643-9.
262. Rossaint R, Jörres D, Nienhaus M, Oduah K, Falke K, Kaczmarczyk G.: Positive end-expiratory pressure reduces renal excretion without hormonal activation after volume expansion in dogs. *Anesthesiology* 1992;77:700-8.
263. Aibiki M, Koyama S, Ogli K, Shirakawa Y.: Reflex mechanisms for changes in renal nerve activity during positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1985 1988;65:109-15.
264. Kaczmarczyk G, Rossaint R, Altmann C, Falke K, Mohnhaupt R, Reinhardt HW.: ACE inhibition facilitates sodium and water excretion during PEEP in conscious volume-expanded dogs. *J Appl Physiol* 1985 1992;73:962-7.
265. Berendes E, Lippert G, Loick HM, Brüssel T.: Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on splanchnic oxygenation in humans. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:598-602.
266. Fujita Y.: Effects of PEEP on splanchnic hemodynamics and blood volume. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:427-31.
267. Sha M, Saito Y, Yokoyama K, Sawa T, Amaha K.: Effects of continuous positive-pressure ventilation on hepatic blood flow and intrahepatic oxygen delivery in dogs. *Crit Care Med* 1987;15:1040-3.
268. Steinberg S, Azar G, Love R, Lee R, Choe E, Flint L.: Dopexamine prevents depression of mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure in rats. *Surgery* 1996;120:597-601
269. Matuschak GM, Pinsky MR, Rogers RM.: Effects of positive end-expiratory pressure on hepatic blood flow and performance. *J Appl Physiol* 1987;62:1377-83.
270. Steinberg S, Azar G, Love R, Lee R, Choe E, Flint L.: Dopexamine prevents depression of mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure in rats. *Surgery* 1996;120:597-601
271. Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, Takala J.: Effect of positive end-expiratory pressure on splanchnic perfusion in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000;26:376-83.
272. Brienza N, Revelly JP, Ayuse T, Robotham JL.: Effects of PEEP on liver arterial and venous blood flows. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:504-10.
273. Cooper KR, Boswell PA.: Reduced functional residual capacity and abnormal oxygenation in patients with severe head injury. *Chest* 1983;84:29-35.
274. 63. Huseby JS, Pavlin EG, Butler J.: Effect of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure in dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;44:25-7.
275. Luce JM, Huseby JS, Kirk W, Butler J.: Mechanism by which positive end-expiratory pressure increases cerebrospinal fluid pressure in dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982 ;52:231-5.
276. Cooper KR, Boswell PA, Choi SC.: Safe use of PEEP in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1985 ;63:552-5.

277. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D.: Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med* 1997 ;25:1059-62.
278. Videtta W, Villarejo F, Cohen M, Domeniconi G, Santa Cruz R, Pinillos O, Rios F, Maskin B.: Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:93-7.
279. Huynh T, Messer M, Sing RF, Miles W, Jacobs DG, Thomason MH.: Positive end-expiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2002 ;53:488-92
280. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S.: Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 2001 ;32:2088-92.
281. Frost EA.: Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and compliance in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1977;47:195-200.
282. Liebman PR, Patten MT, Manny J, Shepro D, Hechtman HB: The mechanism of depressed cardiac output on positive end-expiratory pressure(PEEP). *Surgery* 1978, 83(5):594-598
283. Patten MT, Liebman PR, Manny J, Shepro D, Hechtman HB: Humorally mediated alterations in cardiac performance as a consequence of positive end-expiratory pressure. *Surgery* 1978, 84(2):201-205
284. Manny J, Grindlinger G, Mathe AA, Hechtman HB. Positive end-expiratory pressure, lung stretch, and decreased myocardial contractility. *Surgery* 1978, 84(1):127-133
285. Manny J, Patten MT, Liebman PR, Hechtman HB: The association of lung distension, PEEP and biventricular failure. *Ann Surg* 1978, 187(2):151-157
286. Dunham BM, Grindlinger GA, Utsunomiya T, Krausz MM, Hechtman HB, Shepro D: Role of prostaglandins in positive end-expiratory pressure-induced negative inotropism. *Am J Physiol* 1981, 241:H783-H788
287. Grindlinger GA, Manner J, Justice R, Dunham B, Shepro D, Hechtman HB: Presence of negative inotropic agents in canine plasma during positive end-expiratory pressure. *Circ Res* 1979, 45(4):460-467
288. Berglund JE, Halden E, Jakobson S, Landelius J: Echocardiographic analysis of cardiac function during high PEEP ventilation. *Intensive Care Med* 1994, 20:174-180
289. Berglund JE, Halden E, Jakobson S: The effect of PEEP ventilation on cardiac function in closed chest pigs. *Ups J Med Sci.* 1994;99(2):167-78
290. Berglund JE, Halden E, Jakobson S: Maintained cardiac output during PEEP ventilation in open chest pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 May;41(5):618-23.
291. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003, 348:1233-1241

292. Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY: Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2005, 99:171-185
293. Canada E, Benumoff JL, Tousdale FR: Pulmonary vascular resistance correlates in intact normal and abnormal canine lungs. *Crit Care Med* 1982, 10:719-723
294. Bouferrache K, Vieillard-Baron A: Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation and right ventricular function. *Cur Opin Crit Car* 2011, 17:30-35
295. Miranda DR, Klompe L, Cademartiri F, Haitsma J, Palumbo A, Takkenberg J, Lachmann B, Borgers A, Gommers D: The effect of open lung ventilation on right ventricular and left ventricular function in lung-lavaged pigs. *Crit Car* 2006, 10:R86
296. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T: Respiratory and hemodynamic changes during decremental open lung positive end expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2009, 13:R59
297. Marini J, Wheeler A: Positive End-Expiratory and Continuous Positive Airway Pressure, in "Critical Care Medicine", 3<sup>rd</sup> Edition, LWW, 2006.
298. Beaulieu Y, Marik PE: Bedside ultrasonography in the ICU. *Chest* 2005, 128: 881-95.
299. Vignon P, Mentec H, Terre S, et al: Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and Transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 1994, 106:1829-34.
300. Pearson AC, Castello R, Labovitz AJ: Safety and utility of transesophageal echocardiography in the critically ill patient. *Am Heart J* 1990, 119: 1083-89.
301. Hwang JJ, Shyu KG, Chen JJ, et al: Usefulness of transesophageal echocardiography in the critical care unit. *Chest* 1993, 104: 861-66.
302. Benjamin E, Griffin K, Leibowitz AB, et al: Goal-directed transesophageal echocardiography performed by intensivists to assess LV function: comparison with pulmonary artery catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:10-15.
303. Bouchard MJ, Denault A, Couture P, et al: Poor correlation between hemodynamic and Echocardiographic indexes of left ventricular performance in the operating room and intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:644-648.
304. Seward JB, Khandheria BK, Oh JK, et al: Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementation, and clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1988, 63: 649-80.
305. Daniel WG, Erbel R, Kasper W, et al: Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter study of 10,419 examinations. *Circulation* 1991, 83:817-21.
306. Heidenreich PA: Transesophageal echocardiography in the critical care patient. *Cardiol Clin* 2000, 18:789-805.
307. Meluzin J, Spiranova L, Hude P, et al: Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:435-444

308. Powers SR Jr, Mannal R, Neclerio M, English M, Marr C, Leather R, Ueda H, Williams G, Custead W, Dutton R.: Physiologic consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. *Ann Surg* 1973;178:265-72
309. Liebman PR, Patten MT, Manny J, Shepro D, Hechtman HB: The mechanism of depressed cardiac output on positive end-expiratory pressure (PEEP). *Surgery* 1978;83:594-8
310. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T: Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957;189:609-15
311. Scharf SM, Caldini P, Ingram RH Jr.: Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. *Am J Physiol* 1977 ;232:H35-43.
312. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald RD.: Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* 2000;88:926-32.
313. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S.: Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:19-24.
314. Peters J, Hecker B, Neuser D, Schaden W.: Regional blood volume distribution during positive and negative airway pressure breathing in supine humans. *J Appl Physiol* 1993;75:1740-7.
315. van den Berg PC, Jansen JR, Pinsky MR.: Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients. *J Appl Physiol* 2002;92:1223-31
316. Whittenberger JL, McGregor M, Berglund E, Borst HG: Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1960;15:878-82
317. Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J Jr.: Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 1967;213:711-8
318. Scharf SM, Brown R.: Influence of the right ventricle on canine left ventricular function with PEEP. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;52:254-9
319. Cassidy SS, Mitchell JH, Johnson RL Jr.: Dimensional analysis of right and left ventricles during positive-pressure ventilation in dogs. *Am J Physiol* 1982;242:H549-56
320. S Schuster, R Erbel, L S Weilemann, W Y Lu, B Henkel, S Wellek, H Schinzel, J Meyer: Hemodynamics during PEEP ventilation in patients with severe left ventricular failure studied by transesophageal echocardiography. *Chest* 1990, 97:1181-89
321. Rose MD, Downs JB, Heenan TJ: Temporal responses of functional residual capacity and oxygen tension to changes in positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1981, 9:79
322. Pinsky M: Cardiovascular Issues in Respiratory Care. *Chest* 2005, 128:592S-597S
323. Dambrosio M, Cinnella G, Brienza N, Ranieri VM, Giuliani R, Bruno F, Fiore T, Brienza A: Effects of positive end-expiratory pressure on right ventricular

- function in COPD patients during ventilator failure. *Intens Car Med* 1996, 22:923-932
324. Jardin F, Vieillard-Baron A: Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intens Car Med* 2007, 33:444-447
  325. Morgan B, Guntheroth W, Dillard D: Relationship of pericardial pressure to pleural pressure during quiet respiration and cardiac tamponade. *Circ Res* 1965, 26:493-498
  326. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP: Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981, 304:387-392
  327. Jardin F, Brun-Ney D, Hardy A, Aegerter Ph, Beauchet A, Bourdarias JP: Combined thermodilution and two dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular function during respiratory support with PEEP. *Chest* 1991, 99:162-168
  328. Vieillard-Baron A, Jardin F: Why protect the right ventricle in patients with acute respiratory distress syndrome? *Cur Opin Crit Car* 2003, 9:15-21
  329. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X: Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: Importance of the volume status. *Crit Care Med* 2010, 38:802-807
  330. Haddad F, Hunt S, Rosenthal D, Murphy D: Right ventricular function in cardiovascular disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging and Functional assessment of right ventricle. *Circulation* 2008, 117:1436-1448
  331. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, Kara T, Soucek M: Pulsed Doppler tissue imaging on the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001, 22:340-348
  332. Rudski L, Lai W, Afilalo J, Hua L, Handschumacher M, Chandrasekaran K, Solomon S, Louie E, Schiller N: 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
  333. 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 of Echocardiography* 2010, 11:81-96
  334. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM: Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984, 107:526-531
  335. Vogel M, Derrick G, White PA, Cullen S, Aichner H, Deanfield J, Rerington AN: Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial repair: a tissue Doppler and conductance catheter study. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:100-106
  336. Bayram NA, Ciftci B, Bayram H, Keles T, Durmaz T, Akcay M, Yeter E, Bozkurt E: Effects of continuous positive airway pressure therapy on right ventricular function assessment by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2008 Nov, 25:1071-8.

337. Vogel M, Derrick G, White PA, Cullen S, Aichner H, Deanfield J, Redington AN: Systemic ventricular function in patients with transposition of the great arteries after atrial repair: a tissue Doppler and conductance catheter study. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:100-6.
338. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G, Baumann G, Borges AC: Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2010, 8:3
339. Tei C, Dujardin K, Hodge D, Baile K, McGoon M, Tajik J, Seward J: Doppler Echocardiographic Index for Assessment of Global Right Ventricular Function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996, 9:838-847
340. Michaux I, Seeberger M, Schuman R, Skarvan K, Filipovic M: Feasibility of measuring Myocardial Performance Index of the Right Ventricle in Anesthetized Patients. *J Cardioth Vasc Anesth* 2010, 24:270-274 \*
341. 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
342. Santamore WP, Bove AA, Heckman JL: Right and left ventricular pressure volume response to positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol* 1984, 15:H114-9
343. Dhainaut JF, Devaux J, Monsallier J, Brunet F, Villemant D, Huyghebaert MF: Mechanism of decreased left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation. *Chest* 1986, 90:74-80
344. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP: Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular after loading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology* 1990, 72:966-970
345. Maestroni A, Aliberti S, Amir O, Milani G, Brambilla AM, Piffer F, Tardini F, Cosentini R: Acute effects of positive end-expiratory pressure on left ventricle diastolic function in healthy subjects. *Intern Emerg Med* 2009, 4:249-254
346. Oh J, Park S-J, Nagueh S: Established and Novel Clinical Applications of Diastolic Function Assessment by Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011, 4:444-455
347. Groban L, Dolinski S: Transesophageal Echocardiographic Evaluation of Diastolic Function. *Chest* 2005, 128:3652-3663
348. Djaiani GN, Shernan SK: Intraoperative assessment of diastolic function: utility of echocardiography. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003, 16:11-20
349. Caille V, Vieillard-Baron A: The right Ventricle During the Acute Respiratory Distress Syndrome Revisited by Echocardiography. *The Open Nuclear Med J* 2010, 2:119-124
350. Haney M, Johanson G, Haggmark S, Biber B: Myocardial Systolic Function Increases During Positive Pressure Lung Inflation. *Anesth Analg* 2005, 101:1269-74

351. Fellahi J-L, Valtier B, Beauchet A, Bourdarias J-P, Jardin F: Does Positive End-Expiratory Pressure Ventilation Improve Left Ventricular Function?: A Comparative Study by Transesophageal Echocardiography in Cardiac and Noncardiac Patients. *Chest* 1998, 114:556-562
352. Pinsky MR: The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med* 1997, 23:493-503
353. Franchi F, Faltoni A, Cameli M, Muzzi L, Lisi M, Cubattoli L, Cecchini S, Mondillo S, Biagiodi B, Taccone FS, Scolletta S: Influence of Positive End-Expiratory Pressure on Myocardial Strain Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Mechanically Ventilated Patients. *Biomed Research International* 2013:918548. Epub 2013 Aug 28.