



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Γ. ΝΑΚΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕ
ΠΡΗΝΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ,
ΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ
ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ**

**ΕΛΕΟΝΩΡΑ ΚΩΣΤΑΝΤΗ
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000336980

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



Αρ. ερω.: 1103 / 2003





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Γ. ΝΑΚΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕ
ΠΡΗΝΗ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ,
ΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ
ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ**

**ΕΛΕΟΝΩΡΑ ΚΩΣΤΑΝΤΗ
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006





REPUBLIC OF INDIA
MINISTRY OF HEALTH
GOVERNMENT OF INDIA

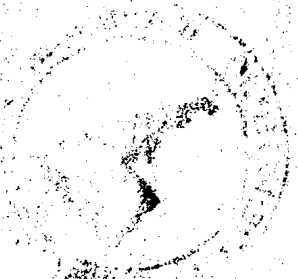
GOVERNMENT OF INDIA
MINISTRY OF HEALTH

THE NATIONAL BUREAU OF INVESTIGATION
AND CONTROL OF DISEASES
AND THE NATIONAL BUREAU OF
ENTOMOLOGICAL RESEARCH

GOVERNMENT OF INDIA
MINISTRY OF HEALTH

GOVERNMENT OF INDIA

GOVERNMENT OF INDIA



“Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα”
Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



Ημερομηνία αίτησης: 3-7-1998

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 371^α/22-12-1998

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μπουραντάς Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γουδέβενος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής 476^α/27-5-2002

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Νάκος Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 29-1-1999

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 592^α/24-10-2006

Γουδέβενος Ιωάννης,	Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωνσταντόπουλος Σταύρος	Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μιχάλης Λάμπρος,	Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπουραντάς Κωνσταντίνος ,	Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αργυροπούλου Μαρία,	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκος Γεώργιος,	Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας



Κουλούρας Βασίλειος

Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Επίκουρος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής

Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 22-11-2006

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΓΓΑΛΑ

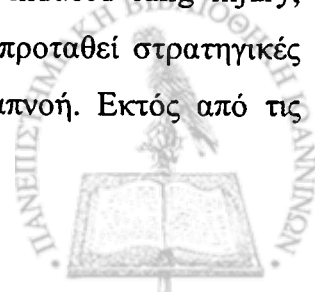


ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, υπό την άμεση καθοδήγηση και επίβλεψη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής. Η επιτροπή αποτελούνταν, αρχικά από τον κύριο Κωνσταντόπουλο Σταύρο, Καθηγητή Παθολογίας-Πνευμονολογίας, τον κύριο Γουδέβενο Ιωάννη, Καθηγητή Παθολογίας-Καρδιολογίας και τον κύριο Μπουραντά Κων/νο, Καθηγητή Παθολογίας-Αιματολογίας. Αργότερα η επιτροπή απαρτιζόταν από τον κύριο Νάκο Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας, τον κύριο Κωνσταντόπουλο Σταύρο, Καθηγητή Παθολογίας-Πνευμονολογίας και τον κύριο Γουδέβενο Ιωάννη, Καθηγητή Παθολογίας-Καρδιολογίας.

Η διατριβή χωρίζεται σε δύο ενότητες. Τμήμα της πρώτης ενότητας έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* με τίτλο *Effect of the Prone Position on Patients with Hydrostatic Pulmonary Edema Compared with Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and Pulmonary Fibrosis*, *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 2000;161:360–368. Τμήμα της δεύτερης ενότητας έχει επίσης εγκριθεί προς δημοσίευση στο ανώτερο περιοδικό με τίτλο *Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury*, *AJRCCM Articles in Press*. Published on April 27, 2006 as doi: 10.1164/rccm.200506-899OC. Επίσης έχουν γίνει ανακοινώσεις στο 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας στην Αθήνα τον Οκτώβριο του 1999 και στο 6th State of the Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care, στην Αθήνα τον Απρίλιο του 2002, ενώ η πρηνής θέση αποτέλεσε θέμα ομιλίας μου στο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο για Εξειδικευόμενους, που οργάνωσε η Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας, στο ΠΠΓΝ Ιωαννίνων στις 31 Ιανουαρίου-2 Φεβρουαρίου 2003. Τέλος, μέρος των αποτελεσμάτων από το δεύτερο μέρος έχουν ήδη ανακοινωθεί σε μορφή περίληψης στο 10th State of the Art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care, στην Αθήνα τον Απρίλιο του 2006.

Η εξασφάλιση ικανοποιητικής οξυγόνωσης στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που υποστηρίζονται με μηχανικό αερισμό, αποτελεί σημαντική θεραπευτική πρόκληση. Ο στόχος αυτός πολλές φορές συνδυάζεται με τη χρησιμοποίηση υψηλών κυψελιδικών πιέσεων που επιδεινώνουν την πνευμονική βλάβη ή/και επιβραδύνουν την ίαση. Κατά συνέπεια, η θεραπεία του ARDS εστιάζεται στη διατήρηση επαρκούς παροχής οξυγόνου και την πρόληψη της πνευμονικής βλάβης που προκαλείται από τη μηχανική αναπνοή (*ventilator-induced lung injury*, VILI), μέχρι να υποστραφεί η υποκείμενη παθολογία του πνεύμονα. Έχουν προταθεί στρατηγικές μηχανικού αερισμού που προστατεύουν τον πνεύμονα από τη μηχανική αναπνοή. Εκτός από τις



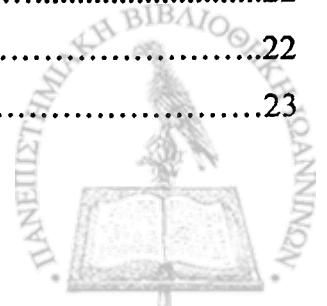
συμβατικές μεθόδους, έχουν μελετηθεί και άλλες μέθοδοι βελτίωσης της οξυγόνωσης, όπως είναι η εξωπνευμονική ανταλλαγή των αερίων, η ενδοτραχειακή εμφύσηση αέρα (tracheal gas insufflation, TGI), η μηχανική αναπνοή με τη χρήση υγρού (liquid ventilation), η εισπνοή μονοξειδίου του αζώτου ή προστακυκλίνης και η πρηνής θέση. Όσον αφορά στην πρηνή θέση, τα τελευταία 20 χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες για την επίδραση των αλλαγών της θέσης του σώματος στην οξυγόνωση. Συγκεκριμένα, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι η πρηνή θέση βελτιώνει την οξυγόνωση των ασθενών με ARDS. Όμως, δεν ανταποκρίνονται θετικά όλοι οι ασθενείς σε αυτό τον απλό χειρισμό, ενώ δεν έχει διευκρινισθεί, ακόμα, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ευθύνεται για αυτή την ποικιλία της ανταπόκρισης. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για το πού, πότε και πώς χρησιμοποιείται η πρηνή θέση. Επίσης, με εξαίρεση το ARDS, δεν υπάρχουν δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, που να αναφέρονται στη χρήση της πρηνούς θέσης σε άλλες κλινικές οντότητες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η έρευνα της επίδρασης της πρηνούς θέσης στην αντιμετώπιση κλινικών καταστάσεων που επηρεάζουν δραματικά την οξυγόνωση και την έκβαση των ασθενών στη ΜΕΘ.

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης της διατριβής μου θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που βοήθησαν στην εκπόνησή της. Αρχικά, στις οικογένειες των ασθενών που με προθυμία έδωσαν τη συγκατάθεσή τους στη συμμετοχή των βαρέως πασχόντων συγγενών τους στη μελέτη. Αναζήτησαν μαζί μας μια καλύτερη προοπτική στην έκβαση των ασθενών. Στον Αναπληρωτή Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας και δάσκαλό μου, κύριο Γεώργιο Νάκο, για την έμπρακτη συμπαράσταση και την άριστη καθοδήγησή του σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της παρούσας διατριβής, αλλά και για την επιστημονική γνώση και ερευνητική εμπειρία που μου μετέδωσε. Στον Καθηγητή Πνευμονολογίας, κύριο Σταύρο Κωνσταντόπουλο, για την ένθερμη υποστήριξη του σε κάθε επίπεδο. Η επιστημονική του αρτιότητα καθώς και η αγάπη του για κάθε ερευνητική προσπάθεια αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα στην περάτωση αυτής της διδακτορικής διατριβής. Στον Καθηγητή Καρδιολογίας, κύριο Γουδέβενο Ιωάννη, για τη συμμετοχή του στο σχεδιασμό της παρούσας μελέτης και την κριτική επεξεργασία των συμπερασμάτων. Στον Καθηγητή Αιματολογίας, κύριο Κων/νο Μπουραντά για την ουσιαστική του βοήθεια, απότοκο της πολύτιμης ερευνητικής του εμπειρίας. Στην γιατρό Ακτινολόγο, κυρία Ευγενία Σβάρνα, που με τις άριστες επιστημονικές και τεχνικές γνώσεις και την άψογη επαγγελματική της συμπεριφορά συνετέλεσε καθοριστικά στην άρτια διεξαγωγή του απεικονιστικού μέρους της μελέτης. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους συναδέλφους-γιατρούς στη ΜΕΘ κυρία Ευτυχία Γαλιάτσου, κύριο Βασίλειο Κουλούρα, κύριο Αθανάσιο Κιτσάκο και κύριο Αθανάσιο Παπαθανασίου, καθώς και τη φίλη μου και φυσικοθεραπεύτρια της ΜΕΘ, κυρία Δήμητρα Καστάνη για τη πολύτιμη βοήθεια και συμπαράστασή τους στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

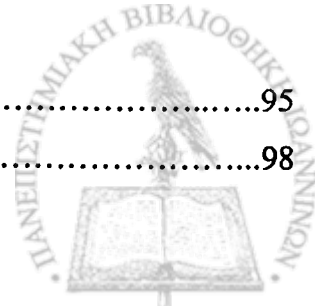
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	I
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	III
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
1. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	3
Παθοφυσιολογία και διαφορική διάγνωση.....	3
A. Ανεπαρκής παροχή οξυγονωμένου αίματος.....	3
A1. Παράγοντες που ρυθμίζουν την ανταλλαγή του οξυγόνου.....	5
A2. Οξυγόνωση και στρατηγικές βελτίωσης.....	6
A3. Αιμοσφαιρίνη και στρατηγικές βελτίωσης των παραμέτρων της.....	7
A4. Καρδιακή παροχή και στρατηγικές βελτίωσης.....	9
A5. Κριτική παροχή οξυγόνου.....	12
B. Μηχανιστική προσέγγιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας..	13
B1. Υποξαιμική ανεπάρκεια έναντι ανεπάρκειας αερισμού	13
B2. Διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων στους πνεύμονες.....	15
B3. Διαταραχές της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος.....	16
B4. Κλινική παρουσίαση και θεραπευτικοί στόχοι.....	17
B5. Περιεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια.....	19
B6. Καταστάσεις υποάρδευσης που οδηγούν σε τύπου IV αναπνευστική ανεπάρκεια.....	19
Γ. Αναπνευστικοί μύες: άσκηση και κόπωση στην αναπνευστική ανεπάρκεια.....	21
Γ1. Ανάπαυση των κοπωμένων αναπνευστικών μυών.....	22
Γ2. Άσκηση των αναπνευστικών μυών μετά την ανάπαυση.....	22
Γ3. Αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό.....	23



2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ.....	25
A. Περιγραφή και ορισμοί.....	25
Ορισμοί από την American European Consensus Conference.....	26
B. Επιδημιολογία.....	27
Επίπτωση.....	27
Θνητότητα.....	27
Απώτερη νοσηρότητα.....	29
Προδιαθεσικές αιτίες.....	30
Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ALI και ARDS.....	31
Παράγοντες που καθορίζουν την έκβαση του ARDS.....	31
Γ. Παθολογία και παθοφυσιολογία.....	32
Δ. Παθογένεση.....	36
Φλεγμονώδεις κυτοκίνες.....	37
Ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και οξειδωτικό stress.....	38
Μηχανισμός πήξης και ινωδόλυση.....	39
Κάθαρση του κυψελιδικού οιδήματος.....	40
Παραγωγή ινώδους και μηχανισμοί αποκατάστασης.....	42
Ε. Διάγνωση του ALI και του ARDS.....	43
Κλινική εικόνα και διαφορική διάγνωση.....	43
Ακτινογραφία θώρακα και υπολογιστική τομογραφία (CTscanning)θώρακα	44
Υπερηχογράφημα καρδιάς	45
Δεξιός καθετηριασμός της καρδιάς.....	46
Βρογχοκυψελιδική έκπλυση (bronchoalveolar lavage).....	46
ΣΤ. Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος στο ARDS: παθοφυσιολογία.....	48
Ενδοτικότητα.....	48
Αντίσταση.....	52
Ζ. Θεραπευτική προσέγγιση του ARDS.....	53
A. Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.....	54
1. Στόχοι και προτεραιότητες της στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα.....	57
2. Πνευμονική βλάβη που προκαλείται από τη μηχανική αναπνοή (ventilator induced lung injury, VILI).....	58



3. Συνιστώμενη προσέγγιση για τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (evidence synthesis).....	63
Συμβατικές μέθοδοι της στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα από το μηχανικό αερισμό.....	63
Εναλλακτικές μέθοδοι της στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα από το μηχανικό αερισμό.....	69
B. Φαρμακευτική θεραπεία.....	72
Μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO).....	72
Επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων (surfactant).....	74
Προσταγλανδίνες.....	75
Κορτικοστεροειδή.....	75
Αντιοξειδωτικά.....	76
Κετοконаζόλη (Ketoconazole).....	76
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.....	77
Πεντοξυφυλλίνη (Pentoxifylline).....	77
Αντιενδοτοξίνες και αντικυτοκίνες.....	77
Αντιβιοτικά.....	77
Γ. Συμπεράσματα-περίληψη.....	79
3. ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ (PRONE POSITION).....	85
A. Φυσιολογικές επιδράσεις της πρηνούς θέσης.....	86
1. Φυσιολογία της διαβάθμισης του μεγέθους των κυψελίδων, του κυψελιδικού αερισμού και της αιμάτωσης.....	86
Διαβάθμιση του μεγέθους των κυψελίδων στην ύπτια θέση.....	86
Κατανομή του κυψελιδικού αερισμού στην ύπτια θέση.....	90
Κατανομή της αιμάτωσης στην ύπτια θέση.....	91
Διαβάθμιση του μεγέθους των κυψελίδων στην πρηνή θέση.....	91
Κατανομή του κυψελιδικού αερισμού στην πρηνή θέση.....	93
Κατανομή της αιμάτωσης στην πρηνή θέση.....	93
2. Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και πνευμονικοί όγκοι στην πρηνή θέση.....	95
3. Μηχανισμοί βελτίωσης της οξυγόνωσης στην πρηνή θέση.....	98



Αύξηση των πνευμονικών όγκων.....	98
Ανακατανομή της αιμάτωσης.....	98
Επιστράτευση των ραχιαίων περιοχών του πνεύμονα και περισσότερο ομοιογενή κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης.....	99
B. Πνευμονική βλάβη από τον αναπνευστήρα (ventilator-induced lung injury) και πρηγής θέση.....	101
Γ. Πρηγής θέση και ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα.....	103
Δ. Προβλήματα που επηρεάζουν την απάντηση στην πρηγή θέση.....	105
<i>Μορφολογία του πνεύμονα.....</i>	<i>105</i>
<i>Μηχανικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος.....</i>	<i>106</i>
<i>Χρόνος.....</i>	<i>106</i>
<i>Αιτιολογία.....</i>	<i>106</i>
Ε. Ενδείξεις, αντενδείξεις και επιπλοκές της πρηγούς θέσης.....	108
ΣΤ. Επίδραση της πρηγούς θέσης στην έκβαση των ασθενών.....	110
Ζ. Αναπάντητα ερωτήματα για την πρηγή θέση.....	112
Η. Συμπεράσματα-περίληψη.....	115
 4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	 119
 <u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
 1. Η επίδραση της πρηγούς θέσης στους ασθενείς με υδροστατικό πνευμονικό οίδημα σε σύγκριση με τους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS) και πνευμονική ίνωση.	 125
 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	 127
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	135
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	147
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	153
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	157
ABSTRACT.....	159



2. Η πρηγής θέση αυξάνει την επιστράτευση και εμποδίζει την υπερδιάταση στην οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury).....	161
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	163
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	169
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	189
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	193
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	195
ABSTRACT.....	197
3. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	199



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΩΝ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να προσδιορίσει τις ανάγκες των εκπαιδευτικών στην κατάρτιση και να προτείνει λύσεις για την κάλυψή τους. Η μελέτη βασίζεται σε έρευνα που διεξήγαγε το Ινστιτούτο Τεχνολογικών Εκπαιδευτικών Σπουδών (ΙΤΕ) και αφορά τους εκπαιδευτικούς της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν ότι οι εκπαιδευτικοί έχουν συγκεκριμένες ανάγκες σε θέματα όπως η ενημέρωση, η ανάπτυξη δεξιοτήτων και η εφαρμογή καινοτομικών μεθόδων διδασκαλίας. Η μελέτη προτείνει την υλοποίηση προγραμμάτων κατάρτισης που θα καλύπτουν αυτές τις ανάγκες, με έμφαση στην πρακτική εφαρμογή και στην αλληλεπίδραση με τους συναδέλφους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το Γενικό Μέρος της μελέτης περιλαμβάνει την εισαγωγή, τον σκοπό, το αντικείμενο, την οριοθέτηση, την ερευνητική μεθοδολογία, τον ορισμό των όρων, την ανάλυση των δεδομένων και τα συμπεράσματα. Η εισαγωγή παρουσιάζει την σημασία της κατάρτισης των εκπαιδευτικών στην σύγχρονη κοινωνία και τον ρόλο της στην ανάπτυξη της παιδείας. Ο σκοπός της μελέτης είναι να προσδιορίσει τις ανάγκες των εκπαιδευτικών στην κατάρτιση και να προτείνει λύσεις για την κάλυψή τους. Το αντικείμενο της μελέτης αφορά τις ανάγκες των εκπαιδευτικών στην κατάρτιση, με έμφαση στην ενημέρωση, στην ανάπτυξη δεξιοτήτων και στην εφαρμογή καινοτομικών μεθόδων διδασκαλίας. Η οριοθέτηση της μελέτης ορίζει τα όρια της έρευνας, τόσο σε όρους περιεχομένου όσο και σε όρους χωροχρόνου. Η ερευνητική μεθοδολογία περιγράφει τις διαδικασίες που ακολουθήθηκαν για την διεξαγωγή της έρευνας, από την επιλογή του δείγματος μέχρι την ανάλυση των δεδομένων. Ο ορισμός των όρων διευκρινίζει τη σημασία των κλειδών όρων που χρησιμοποιούνται στην μελέτη. Η ανάλυση των δεδομένων παρουσιάζει τα αποτελέσματα της έρευνας, με έμφαση στις ανάγκες των εκπαιδευτικών στην κατάρτιση. Τα συμπεράσματα της μελέτης προτείνουν την υλοποίηση προγραμμάτων κατάρτισης που θα καλύπτουν αυτές τις ανάγκες, με έμφαση στην πρακτική εφαρμογή και στην αλληλεπίδραση με τους συναδέλφους.

Το Γενικό Μέρος της μελέτης περιλαμβάνει την εισαγωγή, τον σκοπό, το αντικείμενο, την οριοθέτηση, την ερευνητική μεθοδολογία, τον ορισμό των όρων, την ανάλυση των δεδομένων και τα συμπεράσματα. Η εισαγωγή παρουσιάζει την σημασία της κατάρτισης των εκπαιδευτικών στην σύγχρονη κοινωνία και τον ρόλο της στην ανάπτυξη της παιδείας. Ο σκοπός της μελέτης είναι να προσδιορίσει τις ανάγκες των εκπαιδευτικών στην κατάρτιση και να προτείνει λύσεις για την κάλυψή τους. Το αντικείμενο της μελέτης αφορά τις ανάγκες των εκπαιδευτικών στην κατάρτιση, με έμφαση στην ενημέρωση, στην ανάπτυξη δεξιοτήτων και στην εφαρμογή καινοτομικών μεθόδων διδασκαλίας. Η οριοθέτηση της μελέτης ορίζει τα όρια της έρευνας, τόσο σε όρους περιεχομένου όσο και σε όρους χωροχρόνου. Η ερευνητική μεθοδολογία περιγράφει τις διαδικασίες που ακολουθήθηκαν για την διεξαγωγή της έρευνας, από την επιλογή του δείγματος μέχρι την ανάλυση των δεδομένων. Ο ορισμός των όρων διευκρινίζει τη σημασία των κλειδών όρων που χρησιμοποιούνται στην μελέτη. Η ανάλυση των δεδομένων παρουσιάζει τα αποτελέσματα της έρευνας, με έμφαση στις ανάγκες των εκπαιδευτικών στην κατάρτιση. Τα συμπεράσματα της μελέτης προτείνουν την υλοποίηση προγραμμάτων κατάρτισης που θα καλύπτουν αυτές τις ανάγκες, με έμφαση στην πρακτική εφαρμογή και στην αλληλεπίδραση με τους συναδέλφους.



1. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αναπνευστική ανεπάρκεια (ΑΑ) είναι η αδυναμία επαρκούς αερισμού ή παροχής ικανής ποσότητας οξυγόνου στο αίμα και τα συστηματικά όργανα. Απαιτεί άμεση αντιμετώπιση με έλεγχο του αεραγωγού και της μηχανικής της αναπνοής, σταθεροποίηση της κυκλοφορίας και ταυτόχρονη διαφοροδιαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Η πρόοδος στις μεθόδους αντιμετώπισης και το monitoring στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση της παθοφυσιολογίας των ζωτικών λειτουργιών, γεγονός που οδηγεί στην πρόιμη τιτλοποίηση της θεραπείας.

A. ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗ ΟΞΥΓΟΝΩΜΕΝΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Σε συνθήκες ΑΑ ο μεταβολισμός εκτρέπεται σε αναερόβιο, είτε λόγω ανεπαρκούς παροχής οξυγόνου στα συστηματικά όργανα είτε λόγω αδυναμίας των ιστών να αποσπάσουν οξυγόνο από το αίμα¹ Στον ατμοσφαιρικό αέρα, το αρτηριακό αίμα φεύγει από τη φυσιολογική κυψελίδα με μερική πίεση οξυγόνου (partial pressure of oxygen, P_{aO_2}) 100 mmHg. Όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι 15 g % , η συγκέντρωση του αρτηριακού οξυγόνου (arterial oxygen content, C_{aO_2}) είναι περίπου 20 ml/100 ml αίματος, ενώ ~ 0,3 ml είναι σε διαλελυμένη μορφή. Συνεπώς, μια καρδιακή παροχή (cardiac output, Q_T) ~ 5 L/min μεταφέρει ~ 1000 ml/ min οξυγόνου στους ιστούς (transport of oxygen, Q_{O_2}). Ο μεταβολισμός των ιστών (oxygen consumption, V_{O_2}) αποσπά 250 ml/ min, με αποτέλεσμα να επιστρέφει στους πνεύμονες 5 L/min μικτό φλεβικό αίμα με 750 ml/ min O_2 ή συγκέντρωση O_2 του μικτού φλεβικού (mixed venous oxygen content, C_{vO_2}) 15 ml/ 100 ml αίματος. Άρα, η φυσιολογική απόδοση του οξυγόνου είναι (extraction fraction – EF):

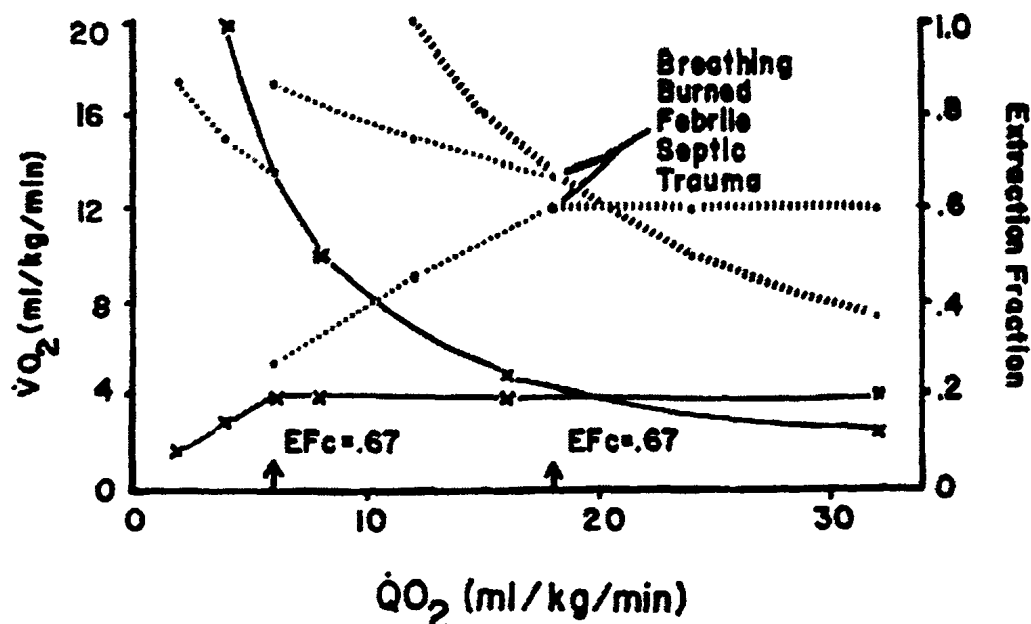
$$EF = V_{O_2} / Q_{O_2} = (C_{aO_2} - C_{vO_2}) / C_{aO_2} = 0,25$$

Επειδή αυτή η συγκέντρωση O_2 αντιστοιχεί σε κορεσμό 75% (15/20), η μερική πίεση O_2 στο μικτό φλεβικό αίμα (mixed venous P_{O_2} , P_{vO_2}) είναι 40 mmHg, όπως υπολογίζεται από την καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης σε συνθήκες φυσιολογικού pH, P_{CO_2} και θερμοκρασίας. Η εικόνα 1 δείχνει τη σχέση V_{O_2} και EF προς Q_{O_2} , για βάρος σώματος 65 kg: $V_{O_2} = 4$ ml/ kg /min και $Q_{O_2} = 16$ ml/ kg /min.

Σε πολλές περιπτώσεις ΑΑ, η μεταφορά O_2 στους ιστούς μειώνεται λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής, αιμοσφαιρίνης, ή κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O_2 .



Το κύριο αποτέλεσμα της ανεπαρκούς μεταφοράς O_2 του αίματος (Q_{O_2}) είναι η χαμηλή P_{vO_2} . Επειδή η P_{vO_2} προσεγγίζει την P_{O_2} των γειτονικών ιστικών τριχοειδών, αποτελεί την οδηγό πίεση διάχυσης του O_2 από τα τριχοειδή στα κύτταρα. Όταν η P_{vO_2} μειωθεί σημαντικά, η διάχυση του O_2 μειώνεται προκειμένου να διατηρηθεί ο αερόβιος μεταβολισμός, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αναερόβιων συνθηκών και παραγωγή γαλακτικού οξέος.² Συνεπώς, η χαμηλή P_{vO_2} και η αύξηση του γαλακτικού (ή η μείωση του pH με σταθερή τιμή P_{aCO_2}) είναι δείκτες ιστικής υποξίας. Αυτή αντιμετωπίζεται με αύξηση της CaO_2 (αυξάνοντας την αιμοσφαιρίνη ή τον κορεσμό του O_2) και της καρδιακής παροχής.



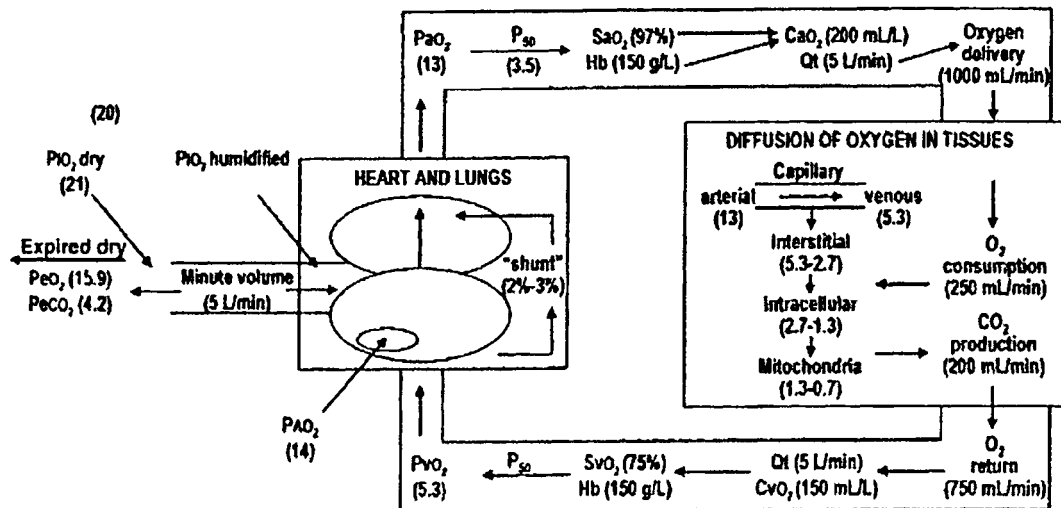
Εικόνα 1. Η κατανάλωση του O_2 (V_{O_2} , αριστερή τεταγμένη) εξαρτάται από την παροχή οξυγόνου (Q_{O_2} , τεταγμένη) όταν η χαμηλή Q_{O_2} υπερβαίνει τα όρια της φυσιολογικής απόδοσης του οξυγόνου (EF, δεξιά τεταγμένη). Στους ασθενείς με φυσιολογικό μεταβολισμό ($V_{O_2} = 4 \text{ ml/kg/min}$), η V_{O_2} διατηρείται καθώς η Q_{O_2} μειώνεται από 16 σε 6 ml/kg/min (συνεχής υπερβολική γραμμή που σημαίνεται με x). Κάτω από αυτή την κριτική Q_{O_2} (Q_{O_2c}), η V_{O_2} μειώνεται λόγω του αναερόβιου μεταβολισμού και οδηγεί σε γαλακτική οξέωση, γιατί η ιστική απόδοση του O_2 δεν μπορεί να αντισταθμιστεί από τη χαμηλή Q_{O_2} (διακεκομμένη γραμμή που αποκλίνει από τη συνεχή υπερβολική γραμμή της EF στο κριτικό όριο EF [$EFC = 0.67$]). Όταν η V_{O_2} μειώνεται στο τριπλάσιο (διακεκομμένες γραμμές που περιέχουν τους κλειστούς κύκλους) από διάφορες καταστάσεις που δρουν στους βαρέως πάσχοντες (έργο της αναπνοής, εγκαύματα, πυρετός, σήψη, τραύμα), η EF τριπλασιάζεται για κάθε τιμή της Q_{O_2} , και η εξάρτηση της παροχής από την κατανάλωση του οξυγόνου αρχίζει σε μια τιμή Q_{O_2} τρεις φορές μεγαλύτερη από εκείνη του ασθενούς με φυσιολογική V_{O_2} , ανεξάρτητα από τη φυσιολογική $EFC = 0.67$. Συνεπώς, η Q_{O_2} πρέπει να αυξηθεί μαζί με την V_{O_2} για να διατηρηθεί ο αερόβιος μεταβολισμός, ή η V_{O_2} πρέπει να μειωθεί.

Σε πολλούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς, συνυπάρχουν δυο ή τρεις παράγοντες χαμηλής μεταφοράς οξυγόνου. Κατά συνέπεια η αντιμετώπιση της υποξαιμίας πρέπει να προσανατολίζεται στην βελτιστοποίηση των αιτιολογικών παραμέτρων (καρδιακή παροχή, συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και κορεσμός σε O_2).³



Α1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Η αναπνοή είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει την ανταλλαγή του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ ενός ζώντος οργανισμού και του περιβάλλοντός του.⁴ Η εικόνα 2, δείχνει ένα σχηματικό διάγραμμα της φυσιολογικής μεταφοράς των αερίων σε υγιή ενήλικα και απεικονίζει την αλληλεπίδραση του πνεύμονα, της καρδιάς του αίματος των τριχοειδών και των ενδοκυττάρων μιτοχονδρίων στη διαδικασία της αναπνοής.⁵



Εικόνα 2. Η μεταφορά των αερίων σε υγιή ενήλικα που αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα ($F_{I_{O_2}}$ 0,21), σε φυσιολογική βαρομετρική πίεση (101kPa). Οι τιμές εντός των παρενθέσεων αντιστοιχούν σε φυσιολογικό ενήλικα 70 kg. Η μερική πίεση του οξυγόνου στον ξηρό, υγρό, και κυψελιδικό αέρα είναι 21,3 kPa, 20 kPa, και 14,7 kPa, αντιστοίχα.

Συνομογραφίες: Hb: hemoglobin, C_{vO_2} : mixed venous oxygen content, P_{eCO_2} : mixed expired P_{CO_2} , P_{eO_2} : mixed expired P_{O_2} , P_{iO_2} : inspired P_{O_2} , P_{50} : P_{O_2} at which 50% of the hemoglobin is saturated. Used with permission from Treacher et al.⁵

Μετά την πρόσληψη του O_2 από τον πνεύμονα με την εισπνοή και την παθητική διάχυση στο αρτηριακό αίμα, η παροχή O_2 (oxygen delivery, D_{O_2}) στη συνέχεια εξαρτάται από την ικανότητα του αίματος να μεταφέρει O_2 , δηλαδή την περιεχόμενη αιμοσφαιρίνη και την κινητική αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης. Η συνολική και η περιοχική D_{O_2} στους ιστούς εξαρτάται επίσης από την επαρκή Q_T και τον τοπικό έλεγχο της αιματικής ροής στα τελικά όργανα.

$$D_{O_2} = Q_T \times Ca_{O_2} = Q_T \times (1,34 \times Hb \times Sa_{O_2}) \times 10$$

Το O_2 διαχέεται από τα τριχοειδή στα κύτταρα, όπου χρησιμοποιείται σε ιστικό επίπεδο. Ταυτόχρονα, μετά την ανταλλαγή του O_2 και του CO_2 , ακολουθεί απομάκρυνση του CO_2 από το αίμα στις κυψελίδες, όπου και εκπνέεται. Αναπνευστική ανεπάρκεια και ανεπαρκής D_{O_2} μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας σε οποιοδήποτε επίπεδο των "αναπνευστικών συσκευών". Η μείωση της D_{O_2} και η αύξηση V_{O_2} οδηγεί σε ελάττωση του κορεσμού σε O_2 του μικτού φλεβικού αίματος (venous oxygen saturation, S_{vO_2}), αρτηριακό αποκορεσμό και ανεπαρκή παροχή O_2 στους ιστούς.⁶

Α2. ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η κυψελιδική πίεση του O_2 οδηγεί τη διάχυση του O_2 στο αρτηριακό αίμα, η οποία μετράται κλινικά σαν P_{aO_2} . Η μεταφορά του O_2 και η αποβολή του CO_2 ελαττώνεται αν υπάρχει καταστροφή των κυψελίδων ή βλάβη των αναπνευστικών μυών, των καρωτιδικών σωματίων ή του κέντρου της αναπνοής. Η οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury, ALI) και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS) προκαλούν υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια.⁷

Η αρτηριακή υποξαιμία μπορεί να οφείλεται σε κυψελιδικό υποαερισμό, ύπαρξη φραγμού στη διάχυση, όπως στο πνευμονικό οίδημα, ή σε διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης (V/Q mismatch). Αυτό προκύπτει ή από ανεπαρκή αερισμό αιματούμενων κυψελίδων ή από υποάρδευση καλά αεριζόμενων και είναι το συχνότερο αίτιο σημαντικού αποκορεσμού.

Η αρτηριακή υποξαιμία καθορίζεται κυρίως από το P_{aO_2} και το S_{aO_2} . Άλλα μέτρα αξιολόγησης της ιστικής οξυγόνωσης είναι η κλινική εκτίμηση, το pH, το γαλακτικό οξύ, η σχέση D_{O_2}/V_{O_2} , οι μεταβολές του P_{CO_2} , το γαστρικό pH, και το S_{VO_2} .⁸ Εντούτοις, υπάρχουν παραδείγματα που δείχνουν ότι αυτές οι μετρήσεις δεν είναι πάντα κατάλληλες. Το P_{aO_2} , αν και χρησιμοποιείται συχνά για την εκτίμηση της ανταλλαγής του O_2 , δεν παρέχει επαρκείς πληροφορίες για τη D_{O_2} . Ένα χαμηλό P_{aO_2} γενικά δηλώνει V/Q mismatch, αλλά ένα φυσιολογικό P_{aO_2} δεν σημαίνει απαραίτητα ότι υπάρχει ομοιογένεια V/Q. Ο λόγος P_{AO_2}/P_{aO_2} αντιπροσωπεύει την επάρκεια πρόσληψης του O_2 από τις κυψελίδες στο αίμα και είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης των διαταραχών V/Q. Σε περίπτωση που η υποξαιμία οφείλεται σε διαταραχές V/Q, ένας καλός δείκτης της οξυγόνωσης είναι ο λόγος P_{aO_2}/F_{IO_2} . Οι τιμές του P_{aO_2} και του S_{aO_2} μπορεί επίσης να είναι φυσιολογικές στον βαρέως πάσχοντα ασθενή που έχει αναιμία ή χαμηλή Q_T , με συνέπεια αυτές οι παράμετροι να μην ανιχνεύουν την ύπαρξη ιστικής υποξίας. Στις καταστάσεις αυτές, όταν το S_{VO_2} είναι χαμηλό, αποτελεί καλύτερο δείκτη της ιστικής οξυγόνωσης.

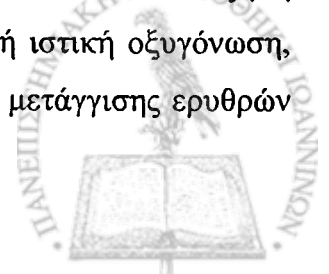
Το οξυγόνο μπορεί να χορηγηθεί με επεμβατικό ή μη επεμβατικό τρόπο. Στην προσπάθεια βελτίωσης της οξυγόνωσης πρέπει να δίνεται προσοχή στην πιθανότητα τοξικότητας από το οξυγόνο. Στους βαρέως πάσχοντες, οι αυξημένες συγκεντρώσεις F_{IO_2} μειώνουν τη ζωτική χωρητικότητα και αυξάνουν την κυψελιδο-τριχοειδική διαπερατότητα.⁹ Πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη δυνατή συγκέντρωση F_{IO_2} που επιτυγχάνει ικανοποιητική οξυγόνωση. Γενικά, το F_{IO_2} πρέπει να είναι $< 0,60$.¹⁰ Αν υπάρχουν διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης, η χορήγηση O_2 διορθώνει την υποξαιμία. Στην περίπτωση όμως του "αληθούς shunt", όταν το ποσοστό του μικτού φλεβικού αίματος που παρακάμπει τα πνευμονικά τριχοειδή ξεπερνά το 30%, η αύξηση του F_{IO_2} δεν βελτιώνει την P_{aO_2} .⁵

Προτεραιότητα στο μηχανικό αερισμό δεν είναι πλέον η ανταλλαγή του οξυγόνου και η βελτιστοποίηση του D_{O_2} , αλλά η στρατηγική προστασίας του πνεύμονα.¹⁰ Οι στόχοι των παλιών σε σχέση με τις νέες στρατηγικές δεν είναι τελείως διαφορετικοί, εφόσον υπάρχει στενή σύνδεση μεταξύ του λειτουργικού πνευμονικού ιστού και της επάρκειας ανταλλαγής του οξυγόνου.¹¹ Οι κύριες τεχνικές προστασίας του πνεύμονα στο μηχανικό αερισμό περιλαμβάνουν τη χρησιμοποίηση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων και την εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP). Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επεμβατικός μηχανικός αερισμός. Λιγότερο συνήθεις, αλλά δυναμικά υποσχόμενες στρατηγικές, είναι η πρηνής τοποθέτηση του ασθενούς, η επιτρεπόμενη υπερκαπνία (permissive hypercapnia), και ο υψίσυχνος αερισμός (high-frequency ventilation), που επιτρέπει τη χορήγηση μικρότερων αναπνεόμενων όγκων ενώ διατηρείται ο κατά λεπτόν αερισμός.

A3. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ

Το δεύτερο συστατικό της D_{O_2} που μπορεί να δυσλειτουργεί στον ασθενή με αναπνευστική ανεπάρκεια, είναι η ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο. Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας αιμοσφαιρίνης είναι το κύριο συστατικό της Ca_{O_2} . Στους βαρέως πάσχοντες η αναιμία είναι συχνή και ποικίλης αιτιολογίας, όπως αιμορραγία λόγω τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης, λοίμωξη, διατροφικές ανεπάρκειες και ελαττωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης.^{12,13,14} Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, η αιμοσφαιρίνη μπορεί να πέσει από τη βασική τιμή των 11g/dL στα 8-10 g/dL.¹⁵ Το βέλτιστο επίπεδο αιμοσφαιρίνης στους βαρέως πάσχοντες και πώς επιτυγχάνεται αποτέλεσε αντικείμενο ενδιαφέροντος και διαφωνίας στις δύο εργασίες-ορόσημο των Freudenberg και Carson¹⁶ και Hebert και συν.¹⁷ Ένας παράγοντας που επιπλέκει την πρόβλεψη της "βέλτιστης αιμοσφαιρίνης" είναι το προφίλ της αποδέσμευσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη, το οποίο μεταβάλλεται συχνά κατά τη διάρκεια της παραμονής των ασθενών στη ΜΕΘ. Η σύνδεση του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη επηρεάζεται από τη θερμοκρασία, το pH και τα ανόργανα φωσφορικά των ερυθρών αιμοσφαιρίων (δηλ. το 2,3-diphosphoglycerate). Η οξέωση και η αυξημένη θερμοκρασία μειώνουν τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ιστικής οξυγόνωσης. Αντίθετα, η δράση της υποφωσφαταιμίας στο 2,3-DPG μετακινεί την καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά.

Θεωρητικά, η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων θα έπρεπε να αυξάνει την αιμοσφαιρίνη και να βελτιώνει τη D_{O_2} στους βαρέως πάσχοντες. Υπάρχουν όμως πολλές μελέτες^{18,19,20,21} που δείχνουν ότι οι μεταγγίσεις δεν βελτιώνουν την ιστική οξυγόνωση, ούτε την έκβαση των ασθενών. Η αύξηση των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης είναι παράγοντας-κλειδί για την επαρκή ιστική οξυγόνωση, αλλά η πλειονότητα των στοιχείων δείχνει ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της μετάγγισης ερυθρών

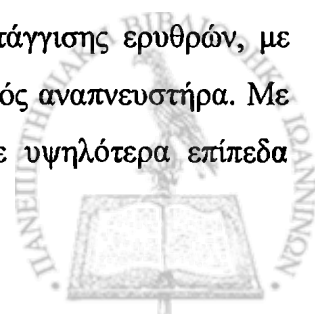


αιμοσφαιρίων στη D_{O_2} , V_{O_2} , ή την επιβίωση δεν ξεπερνά τους κινδύνους από τη χορήγησή τους. Στη διεθνή βιβλιογραφία, η πιο συχνή παραπομπή στο ερώτημα της αποτελεσματικότητας των μεταγγίσεων είναι μελέτη των Hebert και συν,¹⁷ η οποία, σε μια καλά σχεδιασμένη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, έδειξε ότι η πολιτική της ελεύθερης μετάγγισης δεν βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με εκείνη της περιορισμένης μετάγγισης, με εξαίρεση την υποομάδα των ασθενών με σοβαρή καρδιακή νόσο. Ο Sprahn²² ανακοίνωσε πρόσφατα, ότι "δεν υπάρχει ένας μαγικός αριθμός αιμοσφαιρίνης" στον οποίο θα πρέπει να γίνονται μεταγγίσεις. Το Κολλέγιο των Αμερικανών Παθολόγων (College of American Pathologists) συνιστά μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων όταν το extraction fraction > 50%, η P_{vO_2} < 25 mmHg, και υπάρχει μείωση του V_{O_2} < 50% της βασικής τιμής.²³

Μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι το αίμα που χορηγείται στη ΜΕΘ συνήθως φυλάσσεται κατά μέσο όρο 21 ημέρες.¹⁵ Όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος συντήρησης, τόσο το αίμα χάνει το 2,3-DPG, γεγονός που αυξάνει τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο και εμποδίζει τη ικανότητα αποδέσμευσής του. Η κυτταρική μεμβράνη των παλαιότερων ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι λιγότερο ελαστική, με αποτέλεσμα μικροθρομβώσεις και επιδείνωση της ιστικής υποξίας. Παρά αυτές τις κλινικές και παθοφυσιολογικές παρατηρήσεις που θα έπρεπε να αποθαρρύνουν την ελεύθερη μετάγγιση ερυθρών, μια πρόσφατη μελέτη των Cogwin και συν¹⁵ σε βαρέως πάσχοντες (από τους οποίους το 32% είχαν βασική διάγνωση αναπνευστική ανεπάρκεια), έδειξε ότι ακόμη οι μεταγγίσεις χορηγούνται ακόμη συχνά.

Οι στρατηγικές των μεταγγίσεων αξιολογήθηκαν τελευταία σε μια μετανάλυση²⁴ που συμπεριελάμβανε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό από τη μελέτη των Cogwin και συν.¹⁵ Στη μελέτη αυτή,¹⁵ βρέθηκε ότι οι ασθενείς που βρίσκονταν σε μηχανικό αερισμό ελάμβαναν συχνότερες μεταγγίσεις από εκείνους που ήταν εκτός αναπνευστήρα (49% vs 33%, $p < 0.0001$) [mean \pm SD], και οι μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν τη μετάγγιση (8.7 ± 1.7 g/dL) σε σχέση με εκείνους εκτός μηχανικού αερισμού (8.2 ± 1.7 g/dL, $p < 0.0001$). Τα δεδομένα αυτά δείχνουν μια *a priori* αντίληψη τμήματος των Εντατικολόγων ότι η διατήρηση υψηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης είναι ευεργετική για τους ασθενείς σε μηχανικό αερισμό. Όμως, η οι μεταγγίσεις σε αυτούς τους ασθενείς δεν συσχετιζόνταν με καλύτερη έκβαση.

Υπάρχουν μερικές μελέτες^{25,26,27} που υποστηρίζουν ότι η επιτυχής προσπάθεια αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Εν τούτοις, μια μετανάλυση της υποομάδας σε μηχανική αναπνοή που μελέτησαν οι Cogwin και συν²⁸ έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες της ελεύθερης και της περιορισμένης μετάγγισης ερυθρών, με εξαίρεση τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και τον αριθμό των ημερών εκτός αναπνευστήρα. Με βάση το παρόν στοιχείο, δεν θεωρείται δικαιολογημένη η επιθετική και σε υψηλότερα επίπεδα



αιμοσφαιρίνης μετάγγιση των ασθενών σε μηχανικό αερισμό σε σχέση με εκείνους εκτός αναπνευστήρα.

Η χορήγηση ερυθροποιητίνης εξετάστηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που περιλάμβανε 1.302 βαρέως πάσχοντες ασθενείς.²⁹ Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, χωρίς όμως σημαντική επίδραση στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, την παραμονή στο νοσοκομείο, ή τη θνητότητα στο διάστημα των 28 ημερών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που να εξετάζουν το ερώτημα αν η αύξηση της αιμοσφαιρίνης με την ερυθροποιητίνη βελτιώνει τη D_{O_2} και την έκβαση του συγκεκριμένου πληθυσμού των ασθενών σε μηχανικό αερισμό.

A4. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΠΑΡΟΧΗ ΚΑΙ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ

Η επαρκής D_{O_2} στις περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας, εκτός από τη βελτιστοποίηση της οξυγόνωσης και των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, προϋποθέτει τη διατήρηση ικανής καρδιακής παροχής (Q_T). Δεδομένου ότι η στεφανιαία κυκλοφορία διαθέτει περιορισμένα αποθέματα οξυγόνου και αποσπά το 60-75% που της αποδίδεται, για να λειτουργήσει φυσιολογικά απαιτεί συνεχή ανατροφοδότηση με οξυγόνο.¹⁶ Στους βαρέως πάσχοντες, η δυσλειτουργία της καρδιάς αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες θνητότητας,³⁰ ενώ περίπου το 40% των ασθενών της ΜΕΘ έχουν σοβαρή καρδιακή νόσο.³¹ Η καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να οφείλεται σε υποκείμενη οργανική νόσο της καρδιάς. Στην περίπτωση αυτή η D_{O_2} στην στεφανιαία κυκλοφορία είναι ανεπαρκής, ενώ μπορεί να ενισχύεται από αναιμία, υπενδοκάρδια ισχαιμία λόγω υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου από κυκλοφορούσες κιτοκίνες, ακατάλληλο ενδαγγειακό όγκο, ή συνδυασμό παραγόντων.³²

Στην προσπάθεια ανάνηψης του shock, χορηγούνται υγρά, αγγειοσυσπαστικά, αγγειοδιασταλτικά και ινóτροπα φάρμακα, συχνά σε συνδυασμό, με στόχο τη βελτίωση της Q_T και της D_{O_2} . Οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και σε μηχανικό αερισμό, είναι συχνά ασταθείς αιμοδυναμικά, με χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, μειωμένη Q_T και μικρή αποβολή ούρων. Η απόφαση για το είδος και την ποσότητα των χορηγούμενων υγρών (κολλοειδή vs κρυσταλλοειδή) πρέπει να σταθμίζει το όφελος σε σχέση με τους κινδύνους. Όσον αφορά στην επιλογή του είδους του υγρού ανάνηψης, οι ερευνητές της μελέτης "The Saline vs Albumin Fluid Evaluation"³³ ανακοίνωσαν πρόσφατα τα αποτελέσματα από μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου σε όλους τους ασθενείς και στην υποομάδα εκείνων με αναπνευστική ανεπάρκεια, η θνητότητα και η έκβαση ήταν η ίδια είτε ελάμβαναν 4% αλβουμίνη ή 0,9% χλωριονατριούχο ορό.

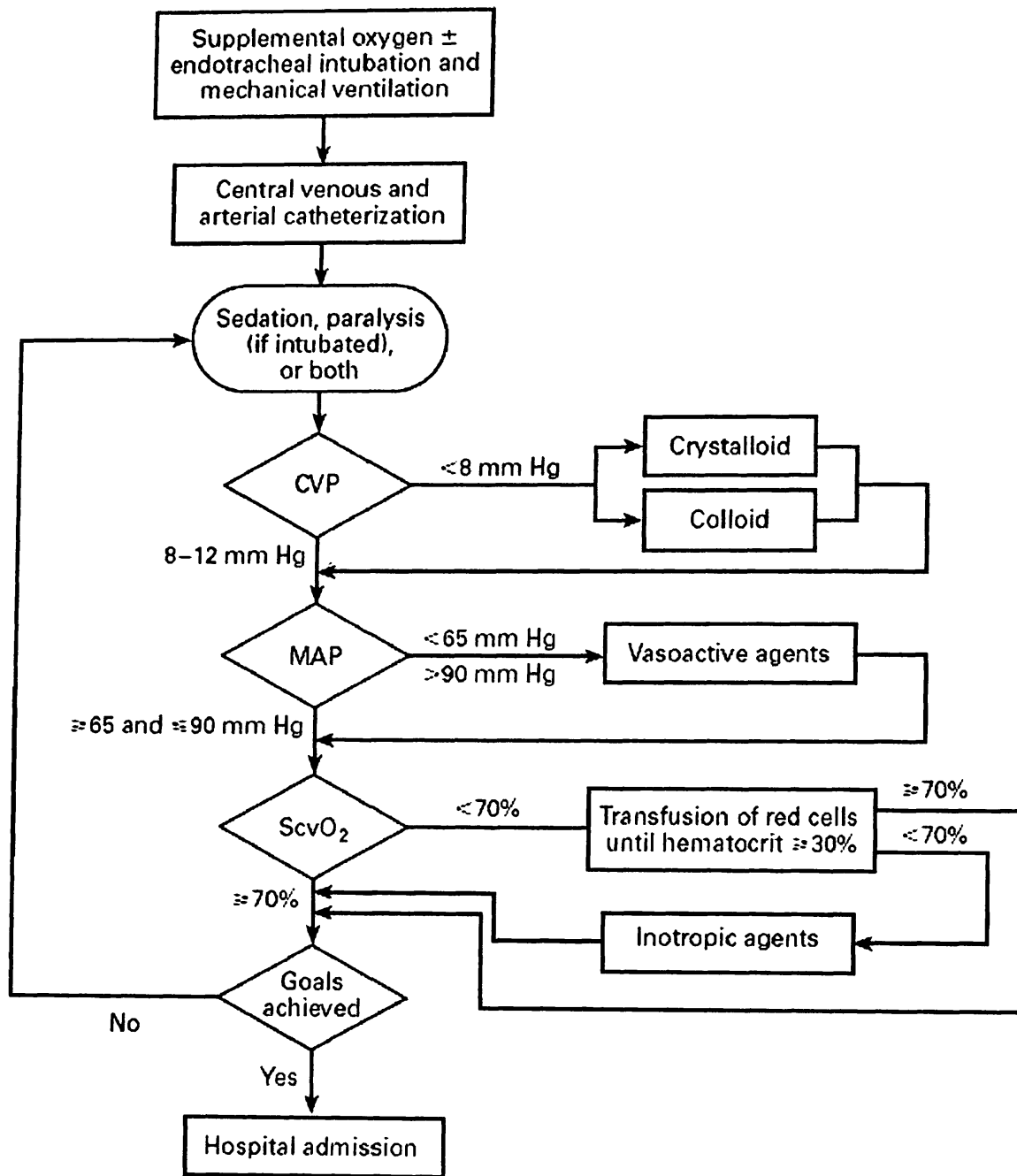
Η τελωδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, που μετράται έμμεσα με δεξιό καθετηριασμό σαν πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας, μπορεί να δίνει πληροφορίες για την προοδευτική



αύξηση της Q_T ως αποτέλεσμα της φόρτισης όγκου. Παρά ταύτα, το κέρδος από τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας είναι αμφιλεγόμενο. Σε συνθήκες φλεγμονής, η διαπερατότητα του ενδοθηλίου των τριχοειδών μπορεί να αυξηθεί, με αποτέλεσμα η πίεση που αντιστοιχεί στη δημιουργία οιδήματος υπολογίζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια από παρακλίνιες μετρήσεις της πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών σε σχέση με την πίεση ενσφήνωσης.³⁴ Η μέτρηση ή η ανάλυση του διαγράμματος της αρτηριακής πίεσης σφυγμού, έχει επίσης προταθεί σαν μέτρο πρόβλεψης των ασθενών που θα ανταποκριθούν στη φόρτιση όγκου με αύξηση της Q_T .³⁵

Σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν απαντούν στη χορήγηση υγρών, συχνά χρησιμοποιούνται οι ινότροποι παράγοντες ντοπαμίνη και ντομπουταμίνη (κυρίως β_1 -αγωνιστές). Στη μελέτη των Rivers και συν,³⁶ ερευνήθηκαν τα αποτελέσματα της έγκαιρης-προσανατολισμένης στο στόχο-θεραπείας (early goal-directed therapy) σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock, σε συνδυασμό με ένα πρωτόκολλο (εικ.3) χορήγησης κρυσταλλοειδών, αγγειοσυσπαστικών και ντοπαμίνης. Χρησιμοποιήθηκε συνεχές monitoring της CVP και του κεντρικού SvO_2 ($ScvO_2$), με συγκεκριμένους αιμοδυναμικούς στόχους: CVP 8-12 mmHg, μέση αρτηριακή πίεση 65-90 mmHg, και $ScvO_2$ 70%. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν βάσει του πρωτοκόλλου τις πρώτες 6 ώρες είχαν σημαντικά καλύτερη έκβαση (ενδονοσοκομειακή θνητότητα, συστηματική επάρκεια των οργάνων, φυσιολογικοί δείκτες DO_2), σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν τη συνήθη θεραπεία. Αν και η μελέτη αναφέρεται στο σηπτικό shock και όχι ειδικά στους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, η σημαντική μείωση της θνητότητας με αυτή την επιθετική μέθοδο προσέγγισης είναι αξιοσημείωτη και θα μπορούσε επίσης να εφαρμοσθεί και για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.





Εικόνα 3. Πρωτόκολλο early goal-directed therapy σε ασθενείς με σηπτικό shock.³⁶

Συντομογραφίες: MAP: mean arterial pressure, ScvO₂: central venous oxygenation. Used with permission from Rivers et al.³⁶

A5. ΚΡΙΤΙΚΗ ΠΑΡΟΧΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Η D_{O_2} στην οποία η V_{O_2} καθίσταται εξαρτώμενη από την προσφορά (supply-depended) ονομάζεται κριτική παροχή οξυγόνου (critical D_{O_2}). Είναι το σημείο εκείνο που η παραγωγή ενέργειας στα κύτταρα περιορίζεται από την προσφορά οξυγόνου. Οι Ronco και συν,³⁷ έκαναν ανεξάρτητες μετρήσεις της D_{O_2} και V_{O_2} σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με και χωρίς σήψη, και ανέφεραν ότι η κριτική D_{O_2} ήταν περίπου 4 mL O_2 /kg/min. Η τιμή αυτή ήταν πολύ μικρότερη σε σύγκριση με άλλες προηγούμενες που χρησιμοποιούσαν εξαρτημένες μεταβλητές για αναισθητοποιημένους ασθενείς ή ασθενείς της ΜΕΘ. Αν και αρχικά ενθαρρυντικές, οι προοπτικές μελέτες³⁸ που αξιολογούσαν την αύξηση της D_{O_2} , απέτυχαν να δείξουν κάποιο όφελος. Σε μια μελέτη από τους Gattinoni και συν,³⁸ οι υπερφυσιολογικές αιμοδυναμικές τιμές και η αυξημένη μεταφορά οξυγόνου σε ασθενείς με ARDS, δεν επέφεραν καμία διαφορά στη θνητότητα σε σύγκριση με εκείνους που διατήρησαν φυσιολογική D_{O_2} . Σοβαρές μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν αυτό το απογοητευτικό εύρημα. Τα σημαντικά αποτελέσματα των Rivers και συν³⁶ σε σηπτικούς ασθενείς, δείχνουν ότι η αποτυχία αυτών των πρώτων δοκιμασιών θα μπορούσε να οφείλεται στο λανθασμένο χρόνο της θεραπείας, δεδομένου ότι οι περισσότερες εφαρμόζονταν μετά την παρέλευση 24 ωρών από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.



B. ΜΗΧΑΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**B1. ΥΠΟΞΑΙΜΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΑΕΡΙΣΜΟΥ**

Υπάρχουν τέσσερις παθοφυσιολογικοί τύποι ΑΑ με ιδιαίτερο παθογενετικό μηχανισμό¹ (Πίνακας 1).

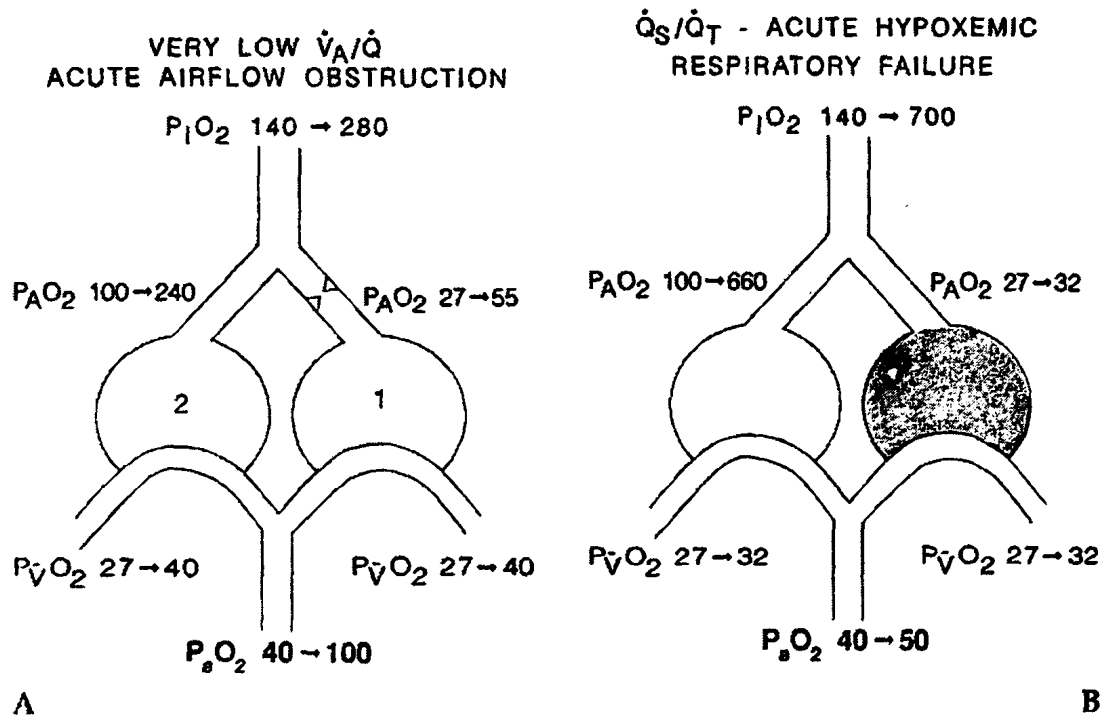
ΠΙΝΑΚΑΣ 1
ΜΗΧΑΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

	Τύπος I, Οξεία Υποξαιμική	Τύπος II, Ανεπάρκεια αερισμού	Τύπος III, Περιεγχειρητική	Τύπος IV, Shock
Μηχανισμός	Q _s /Q _T	V _A	Ατελεκτασία	Υποάρδευση
Αιτιολογία	Κατάληψη των κυψελίδων από υγρό	1. Κεντρική ώση 2. Νευρομυϊκή σύναψη 3. Έργο αναπνοής / νεκρός χώρος	1. FRC 2. CV	1. Καρδιογενές 2. Υποβολαιμικό 3. Σηπτικό
Κλινικές καταστάσεις	1. ARDS 2. Καρδιογενές πνευμονικό οίδημα 3. Πνευμονία 4. Κυψελιδική αιμορραγία	1. Υπερδοσολογία κατασταλτικών / κάκωση του ΚΝΣ 2. Μυασθένεια Gravis, πολυριζίτιδα / πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, τέτανος / κουράριο 3. Άσθμα / COPD, πνευμονική ίνωση, κυφοσκλίωση	1. Ύπτια θέση / παχυσαρκία, ασκίτης / περιτονίτιδα, χειρουργείο στην άνω κοιλία, αναισθησία 2. Ήλικία / κάπνισμα, κατάληψη με υγρό, βρογχόσπασμος, εκκρίσεις	1. Έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονική υπέρταση 2. Αιμορραγία, αφυδάτωση, επιπωματισμός 3. Ενδοτοξιναιμία, μικροβιαμία

Συνομογραφίες: Q_s/Q_T: intrapulmonary shunt, ενδοπνευμονικό shunt, V_A: alveolar ventilation, κυψελιδικός αερισμός, FRC: functional residual capacity, λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, CV: closing volume, όγκος σύγκλεισης, ARDS: acute respiratory distress syndrome, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Το ενδοπνευμονικό shunt (intrapulmonary shunt - Q_s/Q_T) προκαλεί υποξία ανθεκτική τη χορήγηση οξυγόνου και μείωση της PaO₂ στην τύπου I ή οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια.^{2,39} Η ανεπάρκεια του κυψελιδικού αερισμού (alveolar ventilation, V_A) οδηγεί σε κατακράτηση CO₂ και αρτηριακή υπερκαπνία σε συνδυασμό με μείωση της PaO₂ . Η υποξία αυτή διορθώνεται εύκολα με τη

χορήγηση οξυγόνου στην τύπου II ή ανεπάρκεια αερισμού.^{1,2,40} Η εικόνα 4 δείχνει τους διαφορετικούς μηχανισμούς αυτών των δυο κοινών διαταραχών στην ανταλλαγή του οξυγόνου στους πνεύμονες.²



Εικόνα 4. Η επίδραση της χορήγησης του οξυγόνου στο $P_{A_{O_2}}$ σε δύο καταστάσεις: (A) οξεία απόφραξη της ροής του αέρα και (B) κατάληψη των αεροχώρων με υγρό στην οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Κάθε ένα από τα δύο σχήματα αποτελεί ένα μοντέλο πνεύμονα δύο διαμερισμάτων, όπου κάθε αεροχώρος αιματώνεται από το μισό μικτό φλεβικό αίμα με P_{O_2} ($P_{V_{O_2}}$) 27 mmHg σε συνθήκες ατμοσφαιρικού αέρα, δηλαδή $F_{I_{O_2}}$ 0.21. Η οξεία απόφραξη της ροής του αέρα προκαλεί υποξαιμία, που βελτιώνεται εύκολα με τη χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου. Η υποξαιμία στην οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι περισσότερο ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου και απαιτεί συμπληρωματική θεραπεία.

A. Επειδή ο αεροχώρος μετά την απόφραξη δέχεται μειωμένο αερισμό, όλο το περιεχόμενο οξυγόνο του απορροφάται και η κυψελιδική $P_{A_{O_2}}$ πλησιάζει την τιμή της $P_{V_{O_2}}$ (27mmHg). Αντίθετα, επειδή η $P_{A_{O_2}}$ στις καλά αεριζόμενες κυψελίδες είναι αρκετά υψηλότερη (100 mmHg), το αίμα που περνά από εκεί είναι πλήρως κορεσμένο ($S_{O_2} = 100\%$). Όταν αυτό το αίμα αναμειχθεί με το αίμα από την αποφραγμένη κυψελίδα ($S_{O_2} = 50\%$), το αίμα που προκύπτει ($S_{a_{O_2}} = 75\%$) έχει πολύ χαμηλή P_{O_2} (40 mmHg). Αυξάνοντας το $F_{I_{O_2}}$ σε 0.4 ($P_{O_2} = 280$ mmHg), αυξάνεται και το οξυγόνο που αερίζει την αποφραγμένη μονάδα και το $P_{A_{O_2}}$ (55 mmHg). Έτσι, το αίμα από την αποφραγμένη μονάδα ($S_{O_2} = 90\%$) αναμειγνύεται με το αίμα από τις καλά αεριζόμενες κυψελίδες, το οποίο επίσης περιέχει περισσότερο διαλυμένο οξυγόνο, με αποτέλεσμα $S_{a_{O_2}} \sim 100\%$ και $P_{a_{O_2}} \sim 100$ mmHg. Η αύξηση του $P_{a_{O_2}}$ συσχετίζεται με την αύξηση του $P_{V_{O_2}}$ (από 27 σε 40 mmHg).

B. Στον ατμοσφαιρικό αέρα, η ανταλλαγή του οξυγόνου γίνεται όπως περιγράφεται στο A, γιατί το μισό από το μικτό φλεβικό αίμα περνά από την κυψελίδα που είναι γεμάτη με υγρό, όπου δεν μπορεί να γίνει απορρόφηση του οξυγόνου. Έτσι, το $P_{a_{O_2}}$ είναι 40 mmHg και το $P_{V_{O_2}}$ 27mmHg. Η αύξηση του $F_{I_{O_2}}$ σε 1.0, αυξάνει το διαλυμένο οξυγόνο στο πλήρως κορεσμένο αίμα που περνά από τις καλά αεριζόμενες κυψελίδες, περίπου 2 mL/dL, αλλά το οξυγόνο ακόμη δεν μπορεί να απορροφηθεί από την κυψελίδα που είναι γεμάτη με υγρό. Κατά συνέπεια, το $P_{a_{O_2}}$ αυξάνει ελαφρά (από 40 σε 50 mmHg), όπως παρόμοια αύξηση παρουσιάζει και το $P_{V_{O_2}}$ (από 27 σε 32 mmHg).



B2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Η αιτία της υποκαπνίας (ανεπάρκεια V_A) είναι συχνά ανεξάρτητη από την αιτία υποξαιμίας¹ και κατά συνέπεια η θεραπεία της υπερκαπνίας (αύξηση του V_A) είναι διαφορετική από εκείνη της υποξαιμίας (αύξηση του F_{IO_2} , θετική τελοεκπνευστική πίεση, positive end-expiratory pressure, PEEP).

Η κεντρική καταστολή της αναπνευστικής ώσης ή βλάβη στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης μειώνει τον κυψελιδικό αερισμό (minute ventilation, V_E) και το CO_2 που παράγεται σε ηρεμία κάθε λεπτό ($V_{CO_2} = 250 \text{ ml/min}$) προστίθεται στον μειωμένο V_A (φυσιολογικά $\sim 4\text{L/min}$), με αποτέλεσμα την αύξηση της κυψελιδικής και της αρτηριακής μερικής πίεσης του CO_2 :

$$P_{ACO_2} = Pa_{CO_2} = k \times V_{CO_2} / V_A$$

Δεδομένου ότι η πίεση ενός αερίου στους πνεύμονες είναι προϊόν του κλάσματος του αερίου (F_g) και της ξηρής βαρομετρικής πίεσης ($P_{bar} - P_{H_2O}$), η παραπάνω εξίσωση γίνεται :

$$P_{ACO_2} = (250 / 4000) \times 713 \times 0,86 = \text{περίπου } 40 \text{ mmHg.}$$

Ο μειωμένος V_A οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης οξυγόνου (V_{O_2}) από απορρόφηση και ήπια κυψελιδική υποξία :

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - Pa_{CO_2} / R, \text{ όπου } R = V_{CO_2} / V_{O_2},$$

Η επακόλουθη αρτηριακή υποξαιμία διορθώνεται με μικρές αυξήσεις στο κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (F_{IO_2}). Στα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από απόφραξη της ροής^{40,41,42} ή στις περιοριστικές νόσους του πνεύμονα,⁴³ ο V_A μειώνεται ανεξάρτητα από τον φυσιολογικό ή αυξημένο V_E . Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μεγάλος αριθμός κυψελίδων με φτωχή αιμάτωση δέχονται υπερβολικό αερισμό (μονάδες με υψηλό V_A / Q) με αποτέλεσμα να αυξάνεται η σχέση του νεκρού χώρου προς τον αναπνεόμενο όγκο ($V_{DS}/V_T = [Pa_{CO_2} - P_{ECO_2}] / Pa_{CO_2}$). Συνεπώς, όταν ένας ασθενής έχει ανάγκη από μεγάλο V_E για να διατηρήσει μια φυσιολογική Pa_{CO_2} , οι αιτίες είναι μια μη φυσιολογική αύξηση του V_{CO_2} , ή του V_{DS}/V_T ή και των δυο. Στις περιπτώσεις με απόφραξη της ροής ή περιορισμό, η υποξαιμία οφείλεται στην ύπαρξη κυψελίδων που αερίζονται φτωχά σε σχέση με την αιμάτωση τους (μονάδες με χαμηλό V_A / Q) και μάλιστα επιδεινώνεται λόγω του μειωμένου οξυγόνου στο μίκτο φλεβικό αίμα^{2,40,41,42,43}. Και στην προκειμένη κατάσταση ήπιες αυξήσεις του F_{IO_2} διορθώνουν την υποξαιμία (εικόνα 4, panel A). Αντιθέτως, η υποξαιμία που οφείλεται στο αυξημένο shunt (Q_S/Q_T), δεν διορθώνεται ούτε με $F_{IO_2}=1$. Αυτή η ανθεκτική υποξαιμία συχνά συνδυάζεται με αυξημένο V_E και V_A και συνεπώς ελαττωμένο Pa_{CO_2} ¹.

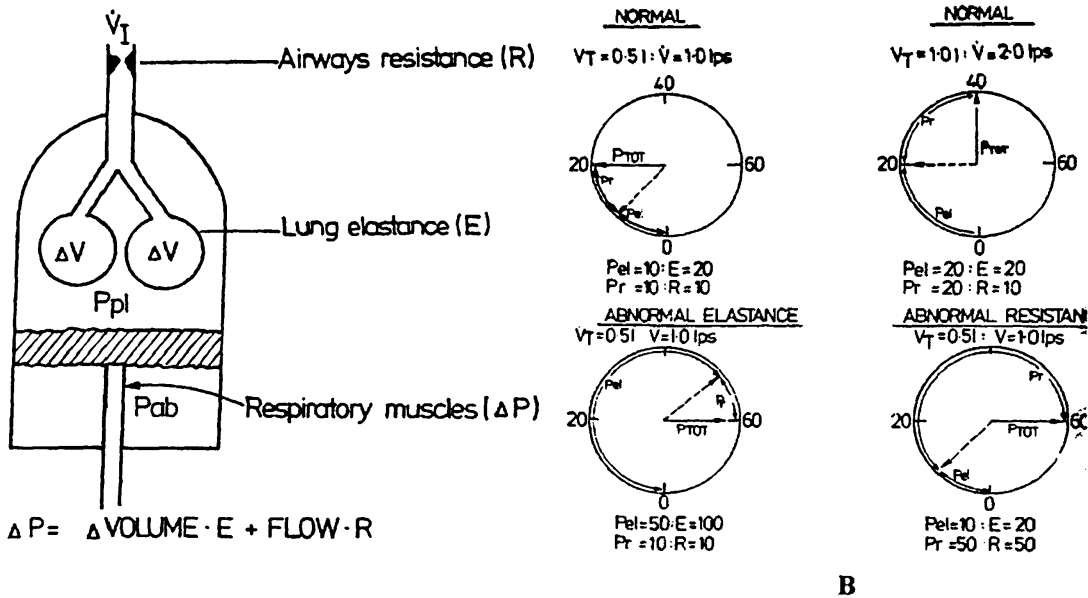


B3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι δυο κλασσικοί τύποι αναπνευστικής ανεπάρκειας προκαλούν διαφορετικές διαταραχές στη μηχανική της αναπνοής (εικ.4), ενώ έχουν κοινούς μηχανισμούς που οδηγούν στη δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών και την κόπωση.¹ Η σχηματική παράσταση του φυσιολογικού αναπνευστικού συστήματος (εικ. 5) δείχνει ότι η αυτόματη αναπνοή είναι αποτέλεσμα της πίεσης (ΔP) που αναπτύσσουν οι αναπνευστικοί μύες για να εκπύξουν τους πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα (ΔV) ενάντια στην elastance και να οδηγήσουν τη ροή του αέρα (inspiratory flow) ώστε να ξεπεράσει την αντίσταση (resistance, R) των αεραγωγών. Όταν η R αυξάνεται, όπως στην οξεία-επί χρόνιας αναπνευστική ανεπάρκεια ή το status asthmaticus,^{1,44} η ΔP που απαιτείται για την εισπνοή συχνά ξεπερνά τη δύναμη των αναπνευστικών μυών, με αποτέλεσμα κόπωση. Ένας τέτοιος ασθενής που βρίσκεται σε μηχανικό αερισμό, η peak pressure (P_{peak}) που παράγεται κατά το άνοιγμα των αεραγωγών αυξάνει πολύ πάνω από τη φυσιολογική τιμή (περίπου 20 cm H₂O στην εικ. 5B, πάνω αριστερά) στην τιμή των 60 cm H₂O (εικ. 5B, κάτω δεξιά) και όμως ακόμη η τελοεισπνευστική παύση επιτρέπει στην πίεση των αεραγωγών να επιστρέψει στη φυσιολογική ελαστική πίεση ($P_{el} = 10$ cm H₂O στα ίδια panels), γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η πίεση της αντίστασης (resistive pressure, $P_r = P_{peak} - P_{el}$) έχει αυξηθεί πέντε φορές πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 10 cm H₂O της P_{el} . Αντίθετα, όταν οι αεροχώροι γεμίζουν με οιδηματικό υγρό, πύον, ή αίμα στις περιπτώσεις της οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, ο αναπνεόμενος όγκος μοιράζεται σε μικρότερο αριθμό αεριζόμενων κυψελίδων, με αποτέλεσμα υπερδιάταση και αύξηση της P_{el} και P_{peak} .^{1,45,46} Στο κάτω αριστερό τμήμα της εικ. 5B, η P_{peak} αυξάνεται στα 60 cm H₂O, γιατί η τελοεισπνευστική πίεση αυξήθηκε στα 50 cm H₂O. Τη στιγμή αυτή της αυξημένης elastance, η P_r ($P_{peak} - P_{el}$) είναι φυσιολογική.

Η μεγάλη αύξηση στην πίεση του αναπνευστήρα αντικατοπτρίζει το αυξημένο φορτίο των αναπνευστικών μυών κατά την αυτόματη αναπνοή, που σε συνδυασμό με ταχύπνοια, αποκορεσμό του οξυγόνου και οξέωση στην οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, οδηγεί σε κόπωση των αναπνευστικών μυών.^{1,45,46,47}





Εικόνα 5. Α. Μηχανικά χαρακτηριστικά του αναπνευστικού συστήματος. Η εισπνευστική ροή (V_I) χορηγείται μέσα από έναν αεραγωγό με αντίσταση (R) σε ένα μοντέλο πνεύμονα δύο διαμερισμάτων, οι μονάδες του οποίου έχουν elastance (E) και διατείνονται από τον χορηγούμενο όγκο (V). Στο μηχανικό αερισμό θετικής πίεσης, η διάταση του πνεύμονα αυξάνει την πίεση μεταξύ του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος (υπεζωκοτική πίεση, pleural pressure, P_{pl}) προκειμένου να αυξηθεί ο όγκος του θωρακικού τοιχώματος. Το διάφραγμα μετακινείται προς τα κάτω (πιστόνι) και αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση (P_{ab}). Κατά την αυτόματη αναπνοή, οι αναπνευστικοί μύες (P) έλκουν το πιστόνι προς τα κάτω, προκειμένου να ελαττωθεί η P_{pl} και να γίνει η εισπνοή του V μέσα από την R . Σε κάθε περίπτωση, $\Delta P = \text{elastic pressure} + \text{resistive pressure}$, $\Delta P = (V \times E) + (V_I \times R)$.

Β. Σχηματική παράσταση της πίεσης που καταγράφεται από τον αναπνευστήρα, η οποία επεξηγεί πώς μετρώνται η ελαστική πίεση (elastic pressure, P_{el}) και η πίεση της αντίστασης (resistive pressure, P_r) και πώς υπολογίζονται η E και η R . Τα δύο ανώτερα σχήματα δείχνουν ένα σύστημα με φυσιολογικές μηχανικές ιδιότητες, για ένα φυσιολογικό αναπνεύσιμο όγκο και ροή (αριστερά) και για ένα μεγάλο αναπνεύσιμο όγκο και ροή (δεξιά). Τα δύο κατώτερα σχήματα δείχνουν μη φυσιολογική elastance (αριστερά) και resistance (δεξιά).

B4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Οι διαφορές στη μηχανική του αναπνευστικού και την ανταλλαγή των αερίων στους πνεύμονες στην οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια και την αναπνευστική ανεπάρκεια προκαλούν σημαντικές διαφορές στην κλινική εικόνα των ασθενών με τύπου I και τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια (πίνακας 1). Στον τύπο II, ο ελαττωμένος κυψελιδικός αερισμός οφείλεται σε μείωση της αναπνευστικής ώσης (π.χ. υπερδοσολογία κατασταλτικών φαρμάκων ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση), ή βλάβη στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης (π.χ. μυασθένεια Gravis, σύνδρομο Guillain-Barre, πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, τέτανος, ή μυοχαλαρωτικά φάρμακα). Στους ασθενείς αυτούς η κλινική και η ακτινολογική εξέταση του θώρακα είναι συχνά φυσιολογική. Κυψελιδικός υποαερισμός επίσης συμβαίνει συχνά σε νοσήματα του αναπνευστικού που χαρακτηρίζονται από απόφραξη της ροής και "σπατάλη" του αερισμού (wasted ventilation): το P_{aCO_2} αυξάνει παρά την αύξηση της

αναπνευστικής ώσης από το ΚΝΣ, τη φυσιολογική νευρομυϊκή σύναψη και τον αυξημένο κυψελιδικό αερισμό (π.χ. status asthmaticus, οξεία-επί-χρονίας αναπνευστική ανεπάρκεια, περιοριστική νόσος του πνεύμονα). Συριγμός (wheezing), χρησιμοποίηση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, και υπερδιάταση των πνευμόνων είναι κοινά κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά στην οξεία-επί-χρονίας αναπνευστική ανεπάρκεια και το άσθμα^{40,41,48,49} Μουσικοί ήχοι (crackles) και τυπικές διάμεσες σκιάσεις χωρίς παρουσία πύκνωσης στους αεροχώρους, παρατηρούνται σε περιπτώσεις πνευμονικής ίνωσης.⁴³ Η κλινική εικόνα σε αυτές τις κατηγορίες της αναπνευστικής ανεπάρκειας τύπου II είναι τελείως διαφορετική από εκείνες της τύπου I, όπου η κυάνωση, η ταχύπνοια και η ανθεκτική υποξαιμία οδηγούν στην πρώιμη αναγνώριση της πλήρωσης των αεροχώρων με υγρό τόσο με τις κλινικές, όσο και τις ακτινολογικές εξετάσεις.³ Στη διαφορική διάγνωση της αιτίας αύξησης του ενδοπνευμονικού shunt (Q_S/Q_T) περιλαμβάνονται το καρδιογενές ή το πνευμονικό οίδημα από αυξημένη διαπερατότητα,⁵⁰ η πνευμονία και η κυψελιδική αιμορραγία,⁵¹ που κάθε μια έχει συγκεκριμένη αιτιολογία και θεραπεία.

Ενώ στους δυο τύπους της αναπνευστικής ανεπάρκειας εφαρμόζονται τα ίδια διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα, οι στόχοι της υποστηρικτικής θεραπείας είναι τελείως διαφορετικοί. Η θεραπεία στους ασθενείς με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια έχει τέσσερις στόχους: (1) σταθεροποίηση του ασθενούς στον αναπνευστήρα με το μικρότερο δυνατό αναπνευστικό έργο, (2) αερισμός με τον μικρότερο ικανό αναπνεύσιμο όγκο που προκαλεί κατάλληλη μείωση του CO_2 , (3) προσθήκη της μικρότερης ικανής PEEP με την οποία επιτυγχάνεται κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ~90%, με τη χορήγηση μη τοξικού F_{IO_2} , και (4) θεραπεία του καρδιαγγειακού και αντιμετώπιση του πνευμονικού οιδήματος, ώστε να ελαττωθούν κατά το δυνατό οι αντιστάσεις στην πνευμονική κυκλοφορία και να αυξηθεί η καρδιακή παροχή και η μεταφορά οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς. Στην τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια, οι ασθενείς με καταστολή της ώσης από το ΚΝΣ ή βλάβη στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης, αντιμετωπίζονται με μηχανικό αερισμό και προσθήκη ελάχιστου συμπληρωματικού οξυγόνου. Στόχοι είναι η πρόληψη πιθανής ατελεκτασίας και η αντιμετώπιση της υποάρδευσης μέχρι την αποκατάσταση της νευρολογικής βλάβης. Οι ασθενείς με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων υποστηρίζονται με βρογχοδιασταλτική αγωγή και κατάλληλες ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα που ελαττώνουν την ενδογενή PEEP (intrinsic PEEP), μέχρι οι αντιστάσεις των αεραγωγών να ελαττωθούν ικανά ώστε οι αναπνευστικοί μύες να επιτυγχάνουν ικανό αερισμό, ανεξάρτητα από τον αναπνευστήρα. Ένας κύριος λόγος που χρειάζεται να αναγνωρισθεί η αιτία του αυξημένου αναπνευστικού έργου, είναι για να αντιμετωπίσουμε τον απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα των ασθενών με τύπου I ή II αναπνευστική ανεπάρκεια, σαν τον καθρέφτη του αιτιολογικού παράγοντα της αναπνευστικής ανεπάρκειας (δηλαδή, μια συστηματική προσέγγιση με



στόχο την αναστροφή των παραγόντων που αυξάνουν το αναπνευστικό φορτίο και μειώνουν τη δύναμη των αναπνευστικών μυών).

B5. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η ατελεκτασία κατά την περιεγχειρητική περίοδο αποτελεί τον κύριο μηχανισμό πρόκλησης της τύπου III ή περιεγχειρητικής αναπνευστικής ανεπάρκειας.^{52,53} Γενικά, η παθολογική μηχανική της κοιλιακής χώρας μειώνει τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (functional residual capacity, FRC)^{54,55,56} κάτω από τον αυξημένο όγκο σύγκλεισης (closing volume, CV),^{54,57,58} με συνέπεια την προοδευτική σύμπτωση των εξαρτώμενων (dependent) πνευμονικών μονάδων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι τύπου I ή II αναπνευστική ανεπάρκεια ή και οι δυο. Έτσι, η αναγνώριση της ατελεκτασίας σαν ιδιαίτερος μηχανισμός πρόκλησης αναπνευστικής ανεπάρκειας, βοηθά στην πρόληψη της σύμπτωσης των πνευμόνων, με την προσπάθεια μείωσης των ανεπιθύμητων κλινικών συνθηκών που οδηγούν σε ελάττωση της FRC και των καταστάσεων που προκαλούν τη σύγκλειση των αεραγωγών σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους. Επειδή πολλοί από τους ανώτερους μηχανισμούς υπάρχουν και στην τύπου I ή II αναπνευστική ανεπάρκεια, οι μέθοδοι αντιμετώπισης της ατελεκτασίας πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια.

B6. ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΥΠΟΑΡΔΕΥΣΗΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΤΥΠΟΥ IV ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών σε μηχανικό αερισμό δεν ανήκει σε καμία από τις τρεις κατηγορίες τύπου I, II, ή III αναπνευστικής ανεπάρκειας. Αυτοί είναι οι ασθενείς που διασωληνώθηκαν και υποστηρίχθηκαν με μηχανικό αερισμό κατά τη διάρκεια ανάνηψης από μια κατάσταση υποάρδευσης. Έτσι, η τύπου IV αναπνευστική ανεπάρκεια συνήθως οφείλεται σε καρδιογενές, υποβολαιμικό, ή σηπτικό shock χωρίς να συνυπάρχουν προβλήματα από το αναπνευστικό σύστημα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ταχύπνοια και παθολογικό πρότυπο αναπνοής⁵⁹ ο μηχανικός αερισμός βοηθά στη σταθεροποίηση της ανταλλαγής των αερίων και μειώνει την υποκλοπή της ελαττωμένης καρδιακής παροχής από τους αναπνευστικούς μύες, μέχρι ο μηχανισμός της υποάρδευσης αναγνωρισθεί και αποκατασταθεί.^{47,59,60} Ο απογαλακτισμός από τον αναπνευστήρα στην τύπου IV αναπνευστική ανεπάρκεια είναι απλός: όταν το shock αποκατασταθεί, επανέρχεται η αυτόματη αναπνοή και ακολουθεί αποσωλήνωση. Να σημειωθεί ότι στις περιπτώσεις με τύπου I, II, ή III αναπνευστική ανεπάρκεια που συνυπάρχει μια κατάσταση υποάρδευσης, οι αιτίες της μειωμένης

Γ. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΙ ΜΥΕΣ: ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΚΟΠΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Όταν οι αναπνευστικοί μύες, όπως και οι άλλες κύριες μυϊκές ομάδες του σώματος, υφίστανται αυξημένο έργο οδηγούνται σε κόπωση.^{47,61,62} Αυτό εξηγεί το γιατί οι ασθενείς με σοβαρή απόφραξη της ροής ή πλήρωση των αεροχώρων με υγρό τελικά σταματούν να αναπνέουν, και γιατί η αποδέσμευση από το μηχανικό αερισμό και η αυτόματη αναπνοή δεν είναι δυνατή μέχρι το φορτίο των αναπνευστικών μυών ελαττωθεί, οι αναπνευστικοί μύες δυναμώσουν, ή και τα δυο. Όμως, αν και αυτό αποτελεί χρήσιμο παράδειγμα για την αντιμετώπιση των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια, η κόπωση είναι εξαιρετικά δύσκολο να αναγνωρισθεί στην κλινική πράξη.

Ένας αδρός κανόνας είναι ότι η αυτόματη αναπνοή θεωρείται επαρκής όταν η κάθε μια αναπνευστική προσπάθεια είναι μικρότερη από το ένα τρίτο της μέγιστης δυνατής.^{61,62} Φυσιολογικά, με δεδομένο ότι η μέγιστη αρνητική εισπνευστική πίεση (maximum negative inspiratory pressure, MIP) στο επίπεδο της FRC ξεπερνά τα 100 cm H₂O και το έργο της αυτόματης αναπνοής είναι μικρότερο από 10 cm H₂O, οι αναπνευστικοί μύες διαθέτουν σημαντικά αποθέματα μέχρι να υποστούν κόπωση. Αντίθετα, οι ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, έχουν συχνά τιμές MIP <30 cm H₂O, ενώ το φορτίο των αναπνευστικών μυών, όπως μετράται από την πίεση που παράγεται από τον αναπνευστήρα κατά τη διάρκεια της κάθε αναπνοής, ξεπερνά τα 30 cm H₂O.^{44,45,46} Αυτές οι τιμές προβλέπουν την άμεση κόπωση των αναπνευστικών μυών στην αυτόματη αναπνοή, μια υπόθεση που εύκολα επιβεβαιώνεται σε τέτοιους ασθενείς που αναπνέουν γρήγορα και ανεπαρκώς όταν βγουν εκτός αναπνευστήρα.⁶³

Άλλος τρόπος μέτρησης της μέγιστης εισπνευστικής προσπάθειας είναι η ζωτική χωρητικότητα (vital capacity, VC). Ένας αδρός οδηγός είναι ότι όταν η VC είναι τρεις φορές τον αναπνεόμενο όγκο (V_T) που απαιτείται για να διατηρηθεί ευκαπνία και φυσιολογικό pH, η κόπωση των αναπνευστικών μυών είναι απίθανη.

Ένα αντίστοιχο εναλλακτικό μέτρο του αναπνευστικού φορτίου είναι ο κατά λεπτόν αερισμός (minute ventilation, V_E) που χρειάζεται για να διατηρηθεί φυσιολογικό PaCO₂ και pH. Οι παράγοντες που αυξάνουν την παραγωγή CO₂, το νεκρό χώρο, ή προκαλούν μεταβολική οξέωση, οδηγούν σε αυξημένες ανάγκες αερισμού και επακόλουθη κόπωση των αναπνευστικών μυών. Σημεία κόπωσης είναι η ταχύπνοια (συχνότητα αναπνοών > 35/min), η παράδοξη αναπνευστική κίνηση (η αρνητική υπεζωκοτική πίεση κατά την εισπνοή έλκει το κοπωμένο διάφραγμα κεφαλικά, με αποτέλεσμα την εισολκή του κοιλιακού τοιχώματος), και η ανεξήγητη υπνηλία ή βυθιότητα του ασθενούς.^{47,62}



Συνεπώς, η εκτίμηση της ικανότητας για αυτόματη αναπνοή περιλαμβάνει μετρήσεις των MIP, VC, V_T, και V_E, καθώς και άμεση παρατήρηση των αναπνευστικών κινήσεων.^{64,65}

Γ1. ΑΝΑΠΑΥΣΗ ΤΩΝ ΚΟΠΩΜΕΝΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Η αντιμετώπιση της κόπωσης των αναπνευστικών μυών είναι η ανάπαυση αυτών, που θα πρέπει να εξισορροπείται με ένα λογικό πρόγραμμα εξάσκησης. Τα αντικειμενικά κριτήρια πιστοποίησης της κόπωσης δεν προσδιορίζουν τον κατάλληλο χρόνο μετάπτωσης από την ανάπαυση στην άσκηση. Κατά συνέπεια, πολλοί γιατροί εφαρμόζουν εμπειρικές κατευθυντήριες γραμμές με βάση τη συνολική εικόνα του ασθενούς. Για παράδειγμα, στην τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια, η σταθεροποίηση του καρδιαγγειακού και του αναπνευστικού επαυξάνεται με την ανάπαυση των αναπνευστικών μυών κατά τις πρώτες έξι ώρες μετά τη διασωλήνωση λόγω σοβαρής υποξαιμίας. Κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, οι οξέως εξαντλημένες αποθήκες γλυκογόνου των αναπνευστικών μυών ξαναγεμίζουν και το συσσωρευμένο γαλακτικό οξύ ή άλλοι μεταβολίτες αποβάλλονται.^{59,60,66} Αυτή είναι η κατάλληλη στιγμή για την έναρξη του προγράμματος εξάσκησης των αναπνευστικών μυών. Αντιθέτως, οι ασθενείς με οξεία-επί χρόνιας-υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια που παρουσίασαν κόπωση των αναπνευστικών μυών για μεγαλύτερη χρονική περίοδο, μπορεί να χρειάζονται ανάπαυση έως 72 ώρες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλοί ασθενείς που είναι σε μηχανικό αερισμό, συχνά έχουν αυξημένο έργο αναπνέοντας ενεργητικά ενάντια στον αναπνευστήρα.⁶⁷ Αυτό ανακαλύπτεται εύκολα από την κλινική εξέταση σε συνδυασμό με την πίεση στον αναπνευστήρα, η οποία πρέπει να αυξάνει στην έναρξη καθεμιάς εισπνοής που χορηγείται από τον αναπνευστήρα. Σε πολλούς ασθενείς, η πίεση των αεραγωγών είναι ίση ή μικρότερη από το μηδέν, γεγονός που δηλώνει ενεργητική εισπνοή του ασθενούς. Το μέγεθος και η διάρκεια της εισπνευστικής προσπάθειας μπορεί να εκτιμηθεί από την πτώση της κεντρικής φλεβικής πίεσης ή της πίεσης ενσφήνωσης με κάθε εισπνοή. Στην περίπτωση που υπάρχει ένδειξη ανάπαυσης των αναπνευστικών μυών, τα μέτρα περιορισμού της αναπνευστικής προσπάθειας του ασθενούς περιλαμβάνουν την αύξηση της εισπνευστικής ροής, του κατά λεπτόν αερισμού, ή ακόμη και καταστολή και φαρμακευτική παράλυση.⁶¹

Γ2. ΑΣΚΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΑΥΣΗ

Μόλις ο ασθενής με την αναπνευστική ανεπάρκεια σταθεροποιηθεί στον αναπνευστήρα, πρέπει να ακολουθήσει η απόφαση εάν υπάρχει ανάγκη ανάπαυσης των αναπνευστικών μυών ή να



ξεκινήσει ένα πρόγραμμα άσκησης στους ασθενείς εκείνους που δεν υπάρχει ή δεν αναμένεται κόπωση.

Στόχος του προγράμματος άσκησης είναι η αύξηση του τόνου, της ισχύος και της συνεργασίας των αναπνευστικών μυών.^{47,68} Η αποτελεσματικότητα του προγράμματος όσον αφορά στην αύξηση του τόνου και της ισχύος, εκτιμάται με την καθημερινή μέτρηση της MIP και της ζωτικής χωρητικότητας. Η συνεργασία αξιολογείται με την παρατήρηση που επιβεβαιώνει ότι οι αναπνευστικές προσπάθειες του ασθενούς αλληλεπιδρούν με τον αναπνευστήρα με τρόπο που είναι άνετος για τον ασθενή. Ο στόχος είναι να γίνουν οι κατάλληλες ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα, ώστε η χορηγούμενη αναπνοή να έχει όγκο και συχνότητα μέσα σε ένα εύρος που θα περίμενε κανείς για τον συγκεκριμένο ασθενή εκτός του αναπνευστήρα. Υπάρχουν αρκετά διαφορετικά μοντέλα μηχανικού αερισμού που στοχεύουν στην αύξηση του τόνου, της ισχύος και της συνεργασιμότητας κατά τη διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα.⁶⁰

Γ3. ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

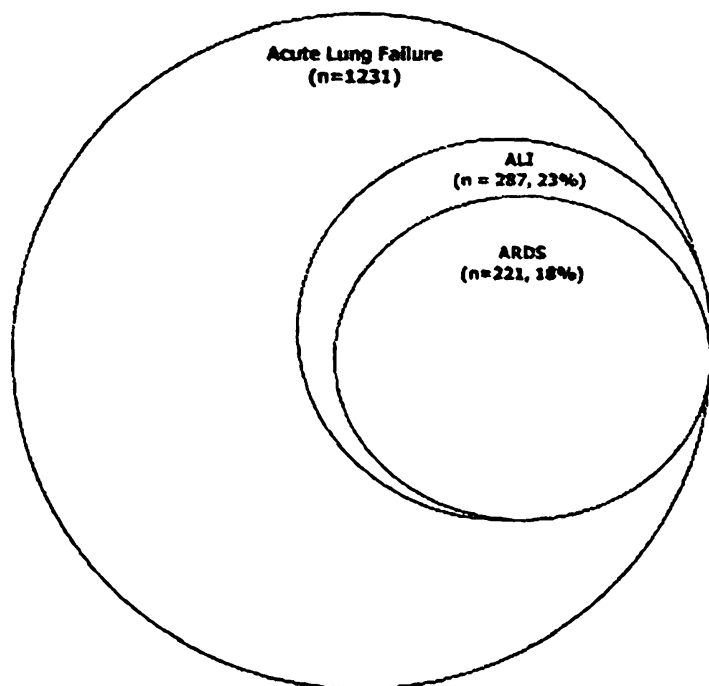
Στόχος της θεραπείας των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια είναι η ταχύτερη δυνατή αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα. Το μοντέλο του μηχανικού αερισμού που χρησιμοποιείται, αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου προγράμματος που σκοπεύει στην αποκατάσταση πολλών παραγόντων που μπορούν να διορθωθούν προκειμένου να γίνει επιτυχής απογαλακτισμός από τον αναπνευστήρα. Η αποδέσμευση από το μηχανικό αερισμό περιλαμβάνει μετρήσεις και προσπάθεια αύξησης των τιμών της MIP και VC, με ταυτόχρονη μέτρηση και μείωση του αναπνευστικού φορτίου.⁶⁸ Ο γενικός κανόνας είναι ότι οι αιτιολογικοί παράγοντες της αναπνευστικής ανεπάρκειας πρέπει να αναγνωρισθούν και να διορθωθούν.



2. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ

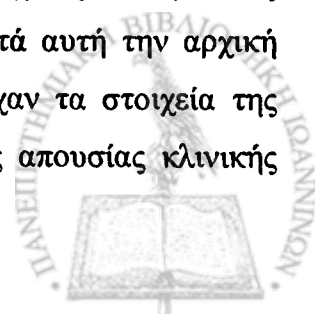
A. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

Η οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury, ALI) και η σοβαρότερη μορφή του, το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS), είναι μια από τις συνηθισμένες αιτίες οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας που παρατηρούνται στη ΜΕΘ (εικ. 6).⁶⁹ Το ALI και το ARDS προσβάλλουν 50.000-150.000 ασθενείς το χρόνο στις ΗΠΑ.^{70,71} Παρά την πρόοδο της μηχανικής υποστήριξης και τη βελτίωση των μη αναπνευστικών θεραπευτικών μέτρων στις ΜΕΘ, η θνητότητα παραμένει υψηλή (~25%-50%, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και την εφαρμοζόμενη στρατηγική του μηχανικού αερισμού).



Εικόνα 6. Διάγραμμα που δείχνει τους σχετικούς αριθμούς των ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (ARF), ALI, και ARDS. Αν και το ARDS αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού με ALI, το ALI είναι ένα μικρό κλάσμα των ασθενών με ARF. (Από Luhg και συν.⁶⁹)

Η πρώτη περιγραφή του ARDS έγινε το 1967 από τους Ashbaugh και συν., σαν ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζονταν από δύσπνοια οξείας έναρξης, σοβαρή υποξαιμία, διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις και ελαττωμένη ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος.⁷² Μετά αυτή την αρχική αναφορά, διάφοροι συγγραφείς χρησιμοποίησαν πολλούς ορισμούς που περιείχαν τα στοιχεία της οξείας έναρξης, υποξαιμίας, διάχυτων διηθημάτων στην ακτινογραφία και της απουσίας κλινικής



συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το 1988, οι Murray και συν. πρότειναν τη χρησιμοποίηση της κλίμακας LIS (Lung Injury Score) προκειμένου να αξιολογείται η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος και οι πιέσεις που εφαρμόζονται με το μηχανικό αερισμό.⁷³ Η κλίμακα LIS συνδύαζε τα εξής στοιχεία: βαρύτητα των διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακα, βαθμός της υποξαιμίας, ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος και εφαρμοζόμενη PEEP.

ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΠΟ ΤΗΝ AMERICAN EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE

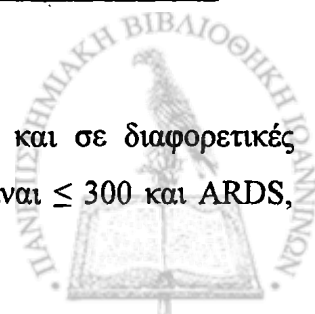
Το 1994, η πρώτη American European Consensus Conference (AECC) δημοσίευσε τους ορισμούς του ALI και του ARDS: οξεία έναρξη, ακτινογραφία θώρακα με αμφοτερόπλευρες διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις, φτωχή συστηματική οξυγόνωση και απουσία στοιχείων υπέρτασης του αριστερού κόλπου (Πίνακας 2).⁷⁴

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ AMERICAN EUROPEAN CONSENSUS CONFERENCE ΓΙΑ ΤΟ ALI ΚΑΙ ΤΟ ARDS

<i>Κλινική μεταβλητή</i>	<i>Κριτήρια ALI</i>	<i>Κριτήρια ARDS</i>
Έναρξη	Οξεία	Οξεία
Υποξαιμία	$Pa_{O_2}/FI_{O_2} \leq 300\text{mmHg}$	$Pa_{O_2}/FI_{O_2} \leq 200\text{mmHg}$
Ακτινογραφία θώρακα	Διάχυτες διηθήσεις με εικόνα πνευμονικού οιδήματος.	Διάχυτες διηθήσεις με εικόνα πνευμονικού οιδήματος.
Μη καρδιακή αιτία	Απουσία κλινικής ένδειξης υπέρτασης του αριστερού κόλπου ή, αν μετράται, πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας $\leq 18\text{ mmHg}$.	Απουσία κλινικής ένδειξης υπέρτασης του αριστερού κόλπου ή, αν μετράται, πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας $\leq 18\text{ mmHg}$.

Ο λόγος Pa_{O_2}/FI_{O_2} επιλέχθηκε για να μετρά την υποξαιμία, ακόμη και σε διαφορετικές συγκεντρώσεις FI_{O_2} . Το σύνδρομο ονομάζεται ALI, όταν ο λόγος Pa_{O_2}/FI_{O_2} είναι ≤ 300 και ARDS,



όταν είναι ≤ 200 . Η AECC επέλεξε τον όρο ALI, προκειμένου να αναγνωρίσει τους ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμα στάδια του ARDS και εκείνους που μπορεί να έχουν μια μορφή οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας που είναι πιο ήπια σε σχέση με το ARDS.

B. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

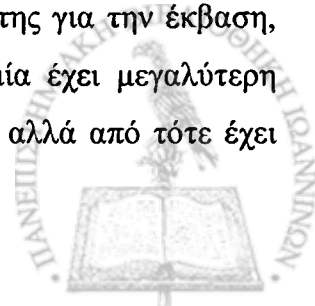
ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η ασυμφωνία στους ορισμούς, οι αποκλίσεις στην εφαρμογή των ορισμών της AECC στις διάφορες μελέτες και οι διαφορές ανάμεσα στις ομάδες υψηλού κινδύνου (όπως σήψη, τραύμα, χειρουργική επέμβαση), εμπόδισαν την ακριβή εκτίμηση της επίπτωσης του ALI και του ARDS.

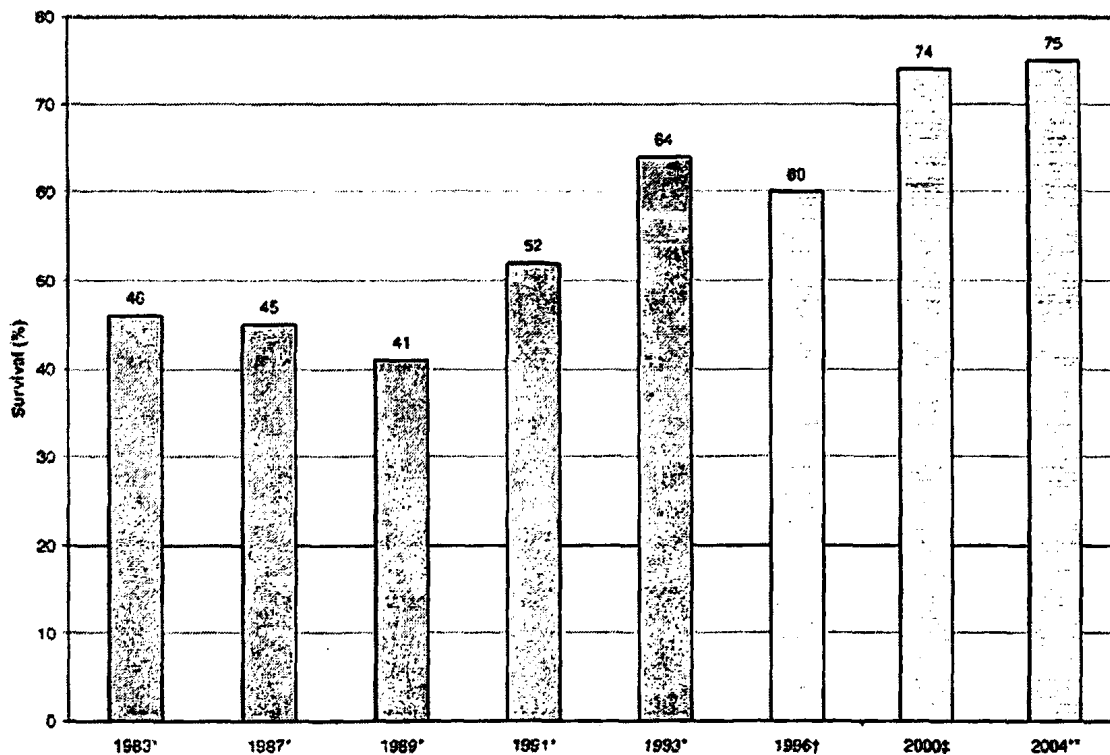
Το 1977 οι National Institutes of Health (NIH) διοργάνωσαν ένα workshop.⁷⁵ Ανάμεσα στα θέματα που συζητήθηκαν, η υπολογιζόμενη επίπτωση του ARDS στις ΗΠΑ ήταν 150.000 περιπτώσεις το χρόνο. Το πραγματικό όμως μέγεθος έχει αξιολογηθεί τώρα περισσότερο συστηματικά και υπολογίζεται ότι κυμαίνεται σε ένα εύρος από 15.000-200.000 περιπτώσεις το χρόνο.⁷¹ Μια πρόσφατη αναφορά των Luhg και συν. εξηγεί τη δυσκολία όσον αφορά στην ακριβή εκτίμηση.⁶⁹ Οι ερευνητές αυτοί μελέτησαν τους ασθενείς που χρειάζονταν μηχανικό αερισμό για περισσότερο από 24 ώρες, και βρήκαν ότι για κάθε έναν ασθενή με διάγνωση ARDS υπήρχαν περίπου 10 άλλοι ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Αυτή η τελευταία ομάδα είναι πολύ σημαντική από άποψη δημόσιας υγείας, αλλά περιγράφεται φτωχά. Είναι πιθανό, οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης οφείλεται στις δυσκολία τυποποίησης της ακτινολογικής διάγνωσης^{71,76}

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Η πρόοδος στον εξοπλισμό των ΜΕΘ, το καλά εκπαιδευμένο προσωπικό και η διαθεσιμότητα αξιόπιστων αναπνευστήρων θετικής πίεσης, επέτρεψαν στους ασθενείς να ζούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και κατά συνέπεια να έχουν την ευκαιρία της επούλωσης της βλάβης του πνεύμονα και της επιβίωσης.⁷² Η επιβίωση από το ALI ποικίλλει ευρέως και εξαρτάται από την ηλικία, τα συνυπάρχοντα χρόνια νοσήματα, και τις δυσλειτουργίες εξωπνευμονικών οργάνων, όπως shock και ηπατική ανεπάρκεια. Οι νεώτερης ηλικίας ασθενείς με τραύμα έχουν την καλύτερη έκβαση.^{77,78} Παραδόξως, το αρχικό μέγεθος της υποξαιμίας είναι φτωχός προγνωστικός δείκτης για την έκβαση, εκτός αν η υποξαιμία είναι σοβαρή ($PaO_2/FiO_2 < 50$).⁷⁹ Η εμμένουσα υποξαιμία έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία.^{79,80} Πριν δύο δεκαετίες, η θνητότητα του ALI ήταν 50-70%, αλλά από τότε έχει



σημειωθεί μεγάλη βελτίωση^{77,81,82} (εικ. 7). Πιθανά αυτό οφείλεται στην πρόοδο της υποστηρικτικής θεραπείας που μείωσε τις εξωπνευμονικές δυσλειτουργίες και βελτίωσε την αντιμετώπισή τους.⁸³ Στις πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες, η θνητότητα εντός 28 ημερών είναι 25-30%, ενώ οι ανασκοπήσεις αναφέρονται σε ένα εύρος θνητότητας 35-40%.⁸⁴ Μερικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η θνητότητα του ARDS που επιμένει πάνω από 1-2 εβδομάδες είναι πολύ μικρότερη από ό,τι υπολογίζονταν παλιότερα και κυμαίνεται λίγο κάτω από 30%.^{85, 86, 87} Η μελέτη The Acute Lung Injury Verification of Epidemiology (ALIVE) παρέχει τα πλέον νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα από μια πολυκεντρική προοπτική έρευνα, που περιελάμβανε 78 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας από 10 Ευρωπαϊκές χώρες.⁸⁸ Η θνητότητα των ασθενών ALI στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο ήταν 45,8% και 54,7%, αντίστοιχα.



Εικόνα 7. Η επιβίωση των ασθενών με ARDS παρουσιάζει σταθερή αύξηση όπως φαίνεται από τις αναφορές των *Milberg, 1995⁷⁷, †Weidemann – surfactant, ‡ARDSNet – low tidal volume⁸¹, και **ARDSNet – lowPEEP¹¹².

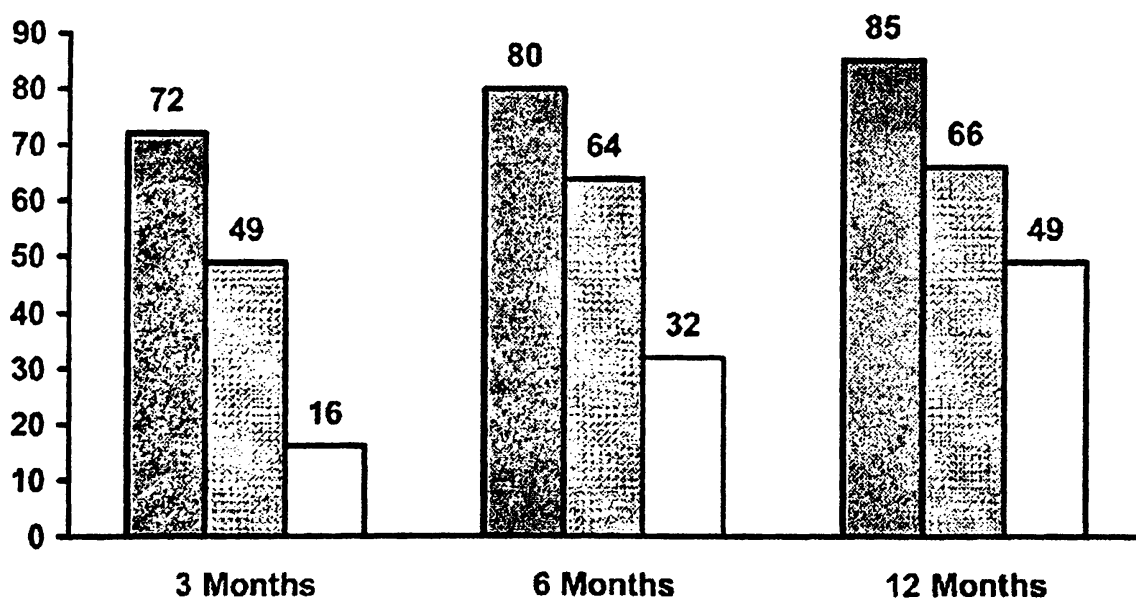
Ενώ η προβλεπόμενη θνητότητα των ασθενών με early ARDS έχει μελετηθεί καλά, δεν ισχύει τι ίδιο και για το late ARDS. Με βάση τα δεδομένα από το ARDSNet, φαίνεται ότι η επιβίωση των ασθενών με late ARDS είναι περίπου 26% και είναι παρόμοια με εκείνη του συνολικού πληθυσμού με ARDS.⁸⁵



ΑΠΩΤΕΡΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Στις δεκαετίες του 1970 και 1980 το ενδιαφέρον για τους επιζήσαντες από ARDS εστίαζονταν στην πιθανότητα εμμένουσας παθολογίας της πνευμονικής λειτουργίας, όπως η διαταραγμένη οξυγόνωση και η περιοριστική νόσος των πνευμόνων. Μελέτες που έγιναν στα τέλη του '80 και τις αρχές του '90 αποκάλυψαν ότι η λειτουργικότητα του πνεύμονα εμφανίζει σημαντική βελτίωση μέσα σε 6-12 μήνες.^{89, 90,91} Αναμένεται περαιτέρω βελτίωση σε αυτόν τον τομέα με την αυξανόμενη εφαρμογή των στρατηγικών προστασίας του πνεύμονα.⁹²

Είναι φανερό ότι τα νευροψυχιατρικά προβλήματα και η νευρομυϊκή αδυναμία είναι συχνά και πολλές φορές μόνιμα.^{86,93,94,95,96,97} Οι ερευνητές κατέστησαν σαφές ότι, δεδομένου ότι η θνητότητα φαίνεται να μειώνεται,⁷⁷ το ενδιαφέρον πρέπει συνεχώς να αυξάνεται προς την κατεύθυνση της πρόληψης της απώτερης ανικανότητας. Η επιμένουσα νευρομυϊκή αδυναμία και η μακροχρόνια, φαινομενικά μη αναστρέψιμη νοητική δυσλειτουργία μπορεί να είναι καταστροφικές (εικ. 8).



Εικόνα 8. Μετρήσεις της απώτερης ανικανότητας στους ασθενείς που επιβίωσαν από ARDS δείχνουν αργή και ατελή αποκατάσταση. Συμπιεγείς μπάρες: forced vital capacity (% predicted), ριγέ μπάρες: 6-minute walk (% predicted), λευκές μπάρες: επιστροφή στην εργασία (%). Από Herridge, et al 2003⁹²

Ο παλαιότερος κύριος στόχος της επιβίωσης από το ARDS φαίνεται πλέον απλοϊκός. Χωρίς αμφιβολία, οι κλινικές έρευνες για το ARDS στα επόμενα δέκα χρόνια θα εστιάζονται προς την κατεύθυνση της περισσότερο υψηλής ποιότητας έκβαση.⁹⁸



ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΕΣ ΑΙΤΙΕΣ

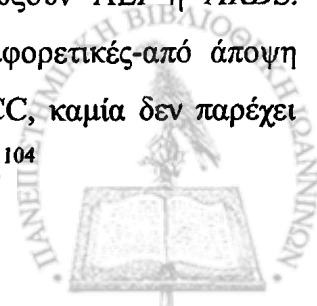
Το ALI και το ARDS είναι ένας "τελικός κοινός δρόμος" της αντίδρασης του πνεύμονα σε μια μεγάλη ποικιλία προδιαθεσικών αιτιών.⁹⁹ Μερικοί συγγραφείς κατέταξαν αυτές τις αιτίες ανάλογα με την ανατομική βλάβη του πνεύμονα: άμεση (πνευμονική) και έμμεση (εξωπνευμονική ή συστηματική).^{100,101} (πίν. 3) Οι δυο αυτοί τύποι ARDS έχουν διαφορές ως προς τους παθογενετικούς μηχανισμούς, τη μορφολογία και τη μηχανική του αναπνευστικού καθώς και την απάντηση στις στρατηγικές του μηχανικού αερισμού.^{102,103}

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

ΑΜΕΣΕΣ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΕΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ALI ΚΑΙ ARDS

<i>Άμεση προδιαθεσική αιτία</i>	<i>Έμμεση προδιαθεσική αιτία</i>
Εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου	Οξεία παγκρεατίτιδα
Μικροβιακή πνευμονία	Μετάγγιση προϊόντων του αίματος με transfusion-related acute lung injury (TRALI)
Τραύμα θώρακα με θλάση πνεύμονα	Μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη
Παρ' ολίγον πνιγμός	Απόρριψη πνευμονικού αλλομοσχεύματος
Πνευμονία από <i>pneumocystis carinii</i>	Σοβαρή σήψη και σηπτικό shock
Εισπνοή τοξικών ουσιών (καπνός, κοκαΐνη)	Φαρμακευτική δηλητηρίαση (ασπιρίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά)
Ιογενής πνευμονία	Τραύμα με πολλαπλά κατάγματα και σύνδρομο λιπώδους εμβολής

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες δεν προκαλούν σε όλους τους ασθενείς ALI/ARDS. Στην πραγματικότητα η επίπτωση του ALI/ARDS παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση. Ανάλογα με τον προδιαθεσικό παράγοντα, κυμαίνεται από ~10%-40%. Αν οι ασθενείς έχουν περισσότερους από έναν προδιαθεσικούς παράγοντες, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ALI ή ARDS. Μολονότι οι περισσότερες μελέτες για την επίπτωση του ARDS στις διαφορετικές-από άποψη κινδύνου-υποομάδες έγιναν πριν την τυποποίηση των ορισμών από την AECC, καμία δεν παρέχει πλήρη εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης ARDS στις συγκεκριμένες υποομάδες.¹⁰⁴



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ALI ΚΑΙ ARDS

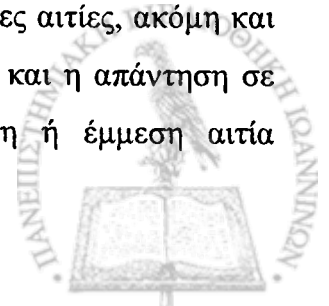
Ο λόγος που μερικοί ασθενείς με την ίδια προδιαθεσική αιτία αναπτύσσουν ARDS ενώ άλλοι όχι, δεν είναι γνωστός. Μια εξήγηση για αυτό είναι οι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου, όπως ο χρόνιος αλκοολισμός.¹⁰⁵ Επίσης μερικά άτομα μπορεί να έχουν γενετική προδιάθεση, ενώ άλλα έχουν κληρονομική προστασία ενάντια στο ALI ή ARDS.

Το ALI/ARDS εμφανίζεται σε ποικίλες πληθυσμιακές ομάδες. Μεταξύ αυτών, υπάρχουν ειδικές κλινικές καταστάσεις που επιδρούν τόσο στον κίνδυνο εμφάνισης, όσο και την έκβαση του τυχόν αναπτυσσόμενου ARDS.^{104,106,107} Οι κλινικές καταστάσεις που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ARDS είναι ο χρόνιος αλκοολισμός,³⁵ ο σακχαρώδης διαβήτης,¹⁰⁸ η υποπρωτεϊναιμία,¹⁰⁹ η ηλικία και το φύλο,¹¹⁰ η βαρύτητα της πνευμονικής βλάβης και της ευρύτερης κατάστασης του ασθενούς όπως υπολογίζεται από την κλίμακα ISS (Injury Severity Score) και το APACHE score (Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation),¹¹⁰ η υπερμετάγγιση προϊόντων του αίματος,¹¹⁰ και, πιθανά, το κάπνισμα.¹¹¹ Οι μηχανιστικές θεωρίες αυτών των παραγόντων κινδύνου αποτελούν αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας. Όλες οι παρατηρήσεις επισημαίνουν την ετερογένεια των ειδικών πληθυσμιακών υποομάδων όσον αφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης ALI και ARDS. Οι μελέτες σε ανθρώπους που ερευνούν τους γενετικούς και μοριακούς μηχανισμούς που προδιαθέτουν ή προφυλάσσουν από την εμφάνιση ALI και ARDS πρέπει να λάβουν υπόψιν αυτές τις πληθυσμιακές ομάδες, καθώς και τις διαφορές σε σχέση τους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΟΥ ARDS

Οι κλινικές μεταβλητές που σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα από το ALI/ARDS είναι η μεγάλη ηλικία, ο χαμηλός λόγος PaO_2/FiO_2 , η υψηλή plateau pressure (δηλαδή η ελαττωμένη ενδοτικότητα), η μεγάλη έκταση των πνευμονικών διηθήσεων, η χρόνια ηπατική νόσος, η δυσλειτουργία εξωπνευμονικού οργάνου, η βαρύτητα της γενικής κατάστασης, η υποπρωτεϊναιμία και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο πριν την ανάπτυξη του ARDS.^{69,80,105,112,113, 114,115,116,117} Τέλος, ένας ακόμη παράγοντας που αυξάνει τη θνητότητα, είναι η έκταση του ποσοστού του νεκρού χώρου, γεγονός που δείχνει την επίπτωση της απώλειας του πνευμονικού αγγειακού δικτύου στη βαρύτητα της νόσου.¹¹⁸

Οι διαφορετικές προδιαθεσικές αιτίες του ARDS έχουν διαφορετική πρόγνωση. Για παράδειγμα, το ARDS από τραύμα έχει καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τις άλλες αιτίες, ακόμη και μετά την προσαρμογή με βάση άλλες βασικές μεταβλητές όπως η ηλικία.¹¹⁷ Αν και η απάντηση σε συγκεκριμένους θεραπευτικούς χειρισμούς ποικίλλει ανάλογα με την άμεση ή έμμεση αιτία



πρόκλησης της πνευμονικής βλάβης,^{100, 101} ο μηχανικός αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους (low-tidal-volume ventilation) είναι το ίδιο αποτελεσματικός και στις δύο υποομάδες.¹¹⁹

Παρά την πρόοδο της θεραπείας, η θνητότητα που αναφέρουν κλινικές μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας κυμαίνεται από ~25%-50%. Η χαμηλότερη θνητότητα σχετίζεται με το μοντέλο μηχανικού αερισμού που χρησιμοποιεί χαμηλό αναπνεόμενο όγκο, το οποίο μειώνει επίσης και την τελο-εισπνευστική (plateau) πίεση. Αν και δεν υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που να διευκρινίζουν με σαφήνεια την αιτία θανάτου στους μη επιζήσαντες, παλιότερες εργασίες αναφέρουν ότι η πλειονότητα των θανάτων οφείλεται σε πολυοργανική ανεπάρκεια ή σήψη, ενώ η πρόοδος της αναπνευστικής ανεπάρκειας ευθύνεται για μικρό μόνο ποσοστό (~15%).^{120,121}

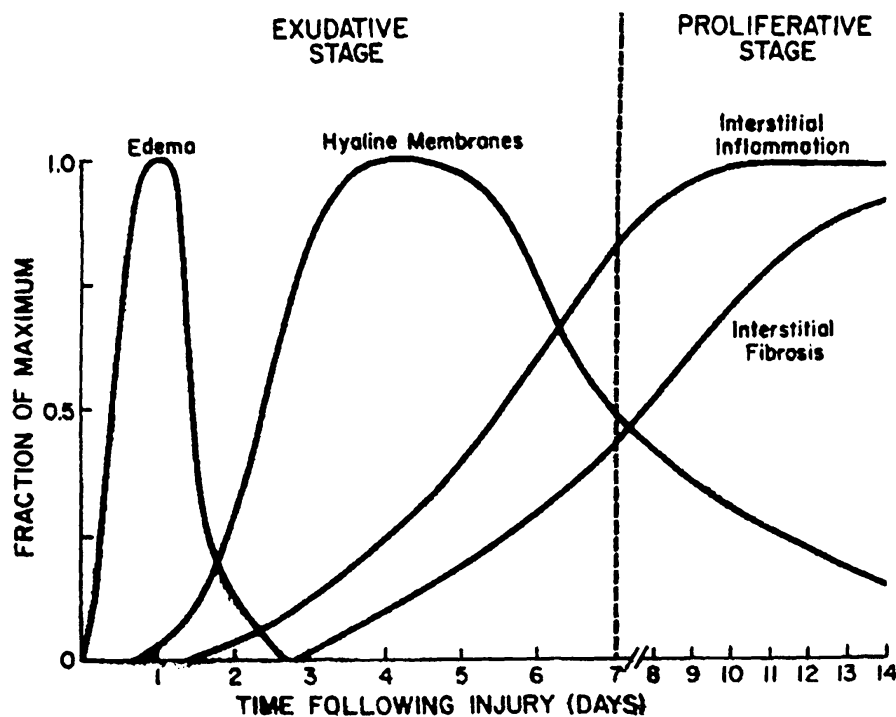
Το ALI/ARDS επηρεάζει την υγεία και την ποιότητα ζωής των επιζώντων μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Έχει περιγραφεί απώτερη λειτουργική, νευροψυχιατρική και νοητική δυσλειτουργία μετά το ALI/ARDS. Στο σύνολό τους, τα ελλείμματα αυτά αντιπροσωπεύουν μια σημαντική πλευρά της επίπτωσης του ARDS και της συσχετιζόμενης νοσηρότητας στο γενικό πληθυσμό.

Γ. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Στις περιπτώσεις ALI/ARDS διακρίνουμε την πρόιμη φάση και τα επακόλουθα γεγονότα.^{106,122,123} Με το οπτικό μικροσκόπιο οι πρόιμες αλλοιώσεις που αναγνωρίζονται περιλαμβάνουν διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα, συμφόρηση των πνευμονικών τριχοειδών και ενδοκυψελιδική αιμορραγία, με ελάχιστα στοιχεία κυτταρικής βλάβης (εικ. 9).

Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τα κύρια χαρακτηριστικά που καταγράφονται είναι εξοίδηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, διεύρυνση των μεσοκυττάρων συνδέσεων, αυξημένος αριθμός πινοκυτοτικών κυστιδίων και διάσπαση και απογύμνωση της βασικής μεμβράνης. Μπορεί να παρατηρηθεί διήθηση του διαμέσου ιστού με φλεγμονώδη κύτταρα (κυρίως στο ARDS λόγω σήψης ή τραύματος) και ενδοκυψελιδική συσσώρευση ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων. Το βασικό χαρακτηριστικό της πρόιμης εξιδρωματικής (*exudative*) φάσης της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (*diffuse alveolar damage, DAD*) είναι το πνευμονικό οίδημα και οι κλινικές του επιπτώσεις. Αυτός είναι και ο κατάλληλος χρόνος για την αποτελεσματική εφαρμογή θεραπευτικών μέτρων προκειμένου να ελαττωθεί ο ρυθμός παραγωγής του οιδηματικού υγρού. Το υγρό που συσσωρεύεται στις κυψελίδες λόγω αυξημένης διαπερατότητας της βασικής μεμβράνης είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες (εικόνα 10) και αποτελεί το διαφοροδιαγνωστικό σημείο του ALI/ARDS^{106,124,125}



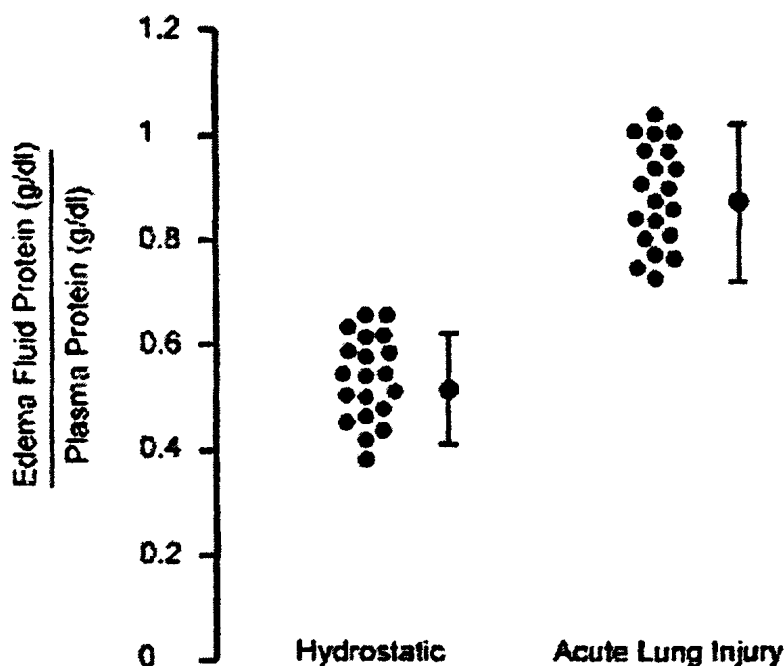


Εικόνα 9. Σχηματική αναπαράσταση της χρονικής εξέλιξης του ARDS. Στην πρώιμη φάση, η οξεία πνευμονική βλάβη χαρακτηρίζεται από διαταραχή της διαπερατότητας των τριχοειδών, διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα, που ακολουθείται από τη δημιουργία υαλίνης μεμβράνης. Από την 7^η ως τη 10^η ημέρα αναπτύσσεται η παραγωγική φάση, με έντονη φλεγμονή του διάμεσου ιστού και των κυψελίδων και πολλαπλασιασμό των κυττάρων, που ακολουθείται από ίνωση. (Από Katzenstein AA, Askin FB: Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Diseases, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1990).

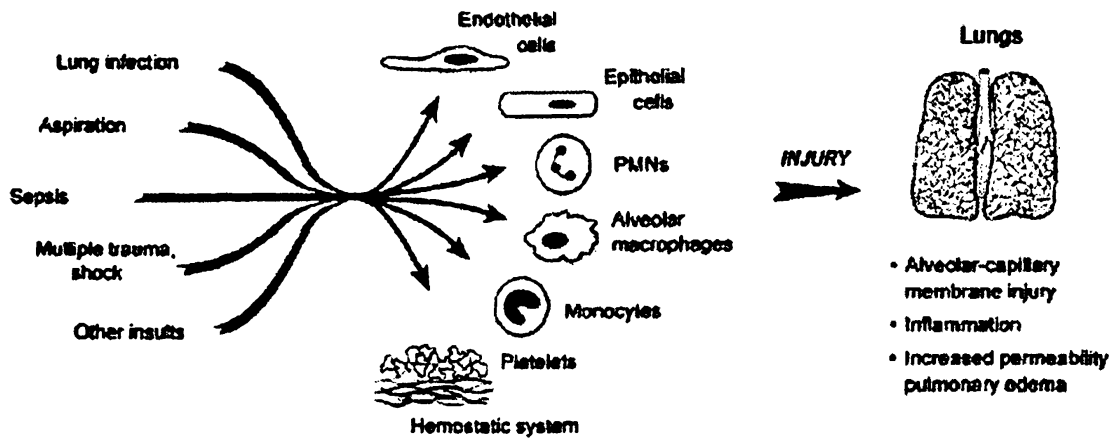
Τις επόμενες ημέρες ακολουθεί ο σχηματισμός υαλίνης μεμβράνης μέσα στις κυψελίδες. Οι υαλοειδείς μεμβράνες αποτελούνται από συμπυκνωμένη ινική και πρωτεΐνες του πλάσματος. Η ενδοκυψελιδική ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους, ενώ η βλάβη της τριχοειδο-κυψελιδικής μεμβράνης προκαλεί εξίδρωση και εναπόθεση πρωτεϊνών του πλάσματος μέσα στις κυψελίδες. Ο αριθμός των φλεγμονωδών κυττάρων αυξάνεται στο διάμεσο ιστό. Καθώς η διαδικασία του DAD εξελίσσεται, παρατηρείται εκτεταμένη νέκρωση των κυττάρων τύπου I του κυψελιδικού επιθηλίου. Η απώλεια της ακεραιότητας του επιθηλίου στο ALI/ARDS οδηγεί σε πολλές συνέπειες: (1) Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο επιθηλιακός φραγμός είναι λιγότερο διαπερατός σε σχέση με τον ενδοθηλιακό. Έτσι, η βλάβη του επιθηλίου οδηγεί σε είσοδο υγρού στις κυψελίδες. (2) Η απώλεια της ακεραιότητας του επιθηλίου και η καταστροφή των κυττάρων τύπου II, εμποδίζει τη μετακίνηση του οιδηματικού υγρού από τον κυψελιδικό χώρο. (3) Η καταστροφή των κυττάρων τύπου II μειώνει την παραγωγή και την απορρόφηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant), και προκαλεί τις χαρακτηριστικές ανωμαλίες αυτού. (4) Η απώλεια του επιθηλιακού φραγμού μπορεί να οδηγήσει σε σηπτικό shock στους ασθενείς με βακτηριακή πνευμονία, και (5) Αν η καταστροφή του κυψελιδικού επιθηλίου είναι σοβαρή, και οι ασθενείς με ALI και ARDS δεν ανανήψουν ή πεθάνουν στην πρώτη εβδομάδα της νόσου, ακολουθεί η *όψιμη (late)* φάση του ARDS. Η *όψιμη* φάση

χαρακτηρίζεται από επούλωση των βλαβών. Παρατηρείται στις 7-10 ημέρες από την έναρξη της βλάβης και μπορεί να καταλήξει σε εκτεταμένη πνευμονική ίνωση. Το στάδιο αυτό ονομάζεται παραγωγική (*proliferative*) ή ινωδοπαραγωγική (*fibroproliferative*) φάση. Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II πολλαπλασιάζονται κατά μήκος των κυψελιδικών διαφραγμάτων, ενώ μεγάλος αριθμός ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών μεταναστεύουν, μέσω χασμάτων της βασικής μεμβράνης, στο κυψελιδικό εξίδρωμα. Στο σημείο αυτό, το υγρό στον πνεύμονα είναι σε πολύ μικρή ποσότητα.

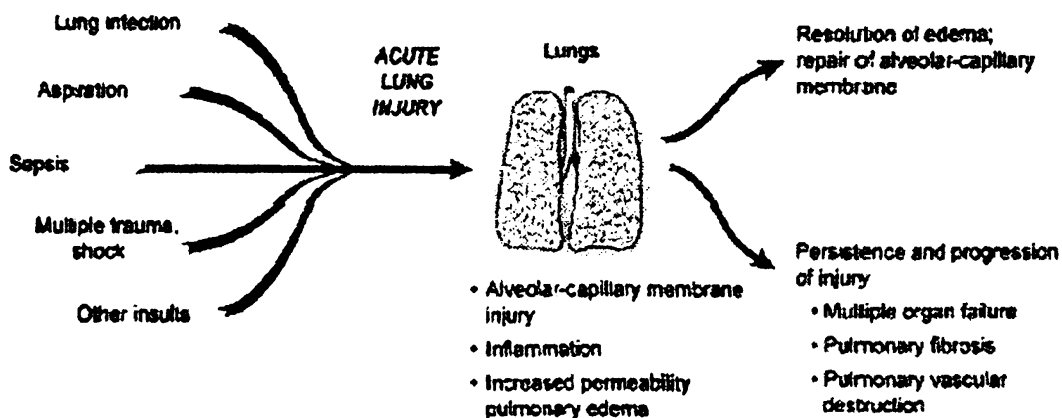
Οι μεταβολές στην κλινική εικόνα του ARDS βαίνουν παράλληλα με τις μεταβολές στην παθολογία του ARDS (εικ. 11, 12)¹²⁶ Μια μελέτη αναφέρει ότι οι ασθενείς στην όψιμη φάση του ARDS έχουν τυπικά μεγάλο νεκρό χώρο, ανάγκη για υψηλό κατά λεπτόν αερισμό, πνευμονική υπέρταση, ελαφρά βελτιωμένο ενδοπνευμονικό shunt που απαντά λιγότερο στην PEEP και μειωμένη ενδοτικότητα του πνεύμονα.¹²⁷



Εικόνα 10. Το πνευμονικό οίδημα αυξημένης διαπερατότητας είναι το διαφοροδιαγνωστικό σημείο του ALI/ARDS. Η σχέση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης στο οίδηματικό υγρό και στο πλάσμα καθορίζει αν το υγρό είναι διίδρωμα, όπως στο υδροστατικό πνευμονικό οίδημα (< 0,65) ή εξίδρωμα, όπως στο οίδημα αυξημένης διαπερατότητας (> 0,65). Από Matthay και συν.¹²⁵



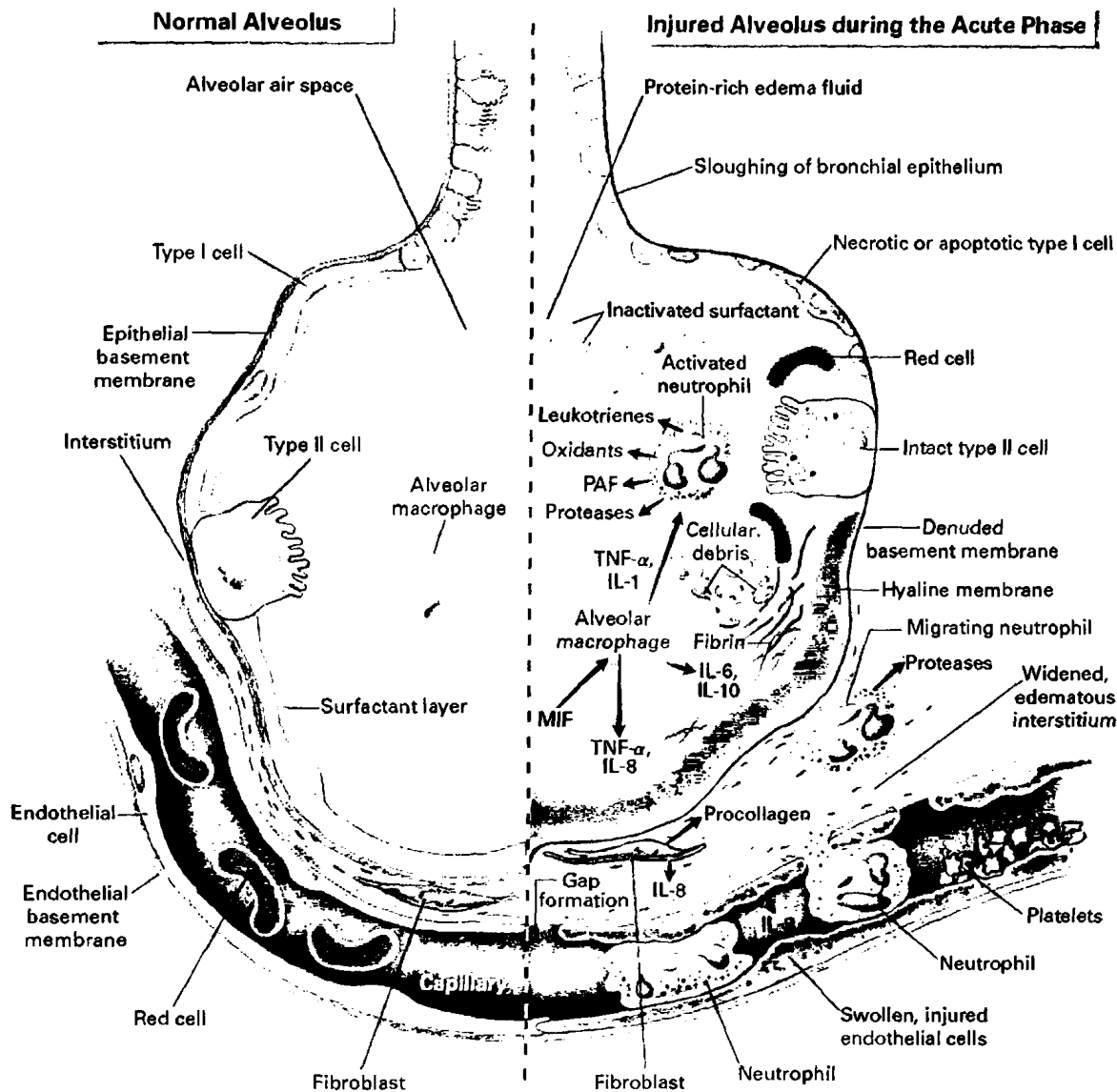
Εικόνα 11. Πρώιμη φάση ALI/ARDS. Ποικιλία άμεσων και έμμεσων αιτιών προκαλεί ALI. Οι αρχικές κλινικές περιγραφές αναγνωρίζουν σαν βασική επιπλοκή το πνευμονικό οίδημα. Επόμενες μελέτες εντοπίζουν την φλεγμονώδη βλάβη της κυψελιδο-τριχοειδικής μεμβράνης, σαν τον κεντρικό παθογενετικό μηχανισμό. Τα δραστικά κύτταρα-κλειδιά, τα μόρια, και οι μηχανισμοί που οδηγούν σε απορρύθμιση των φλεγμονωδών και αιμοστατικών οδών δεν είναι πλήρως καθορισμένα. Από Zimmerman GA και συν. ¹²⁶ PMNs: neutrophils polymorphonuclear cells, πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα.



Εικόνα 12. Η φυσική εξέλιξη του ARDS περιλαμβάνει λύση και αποκατάσταση ή επιμονή και πρόοδο της διαδικασίας. Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν λύση του ALI/ARDS με πλήρη ή μερική αποκατάσταση της κυψελιδικής λειτουργίας ή, σε άλλους ασθενείς, επιμονή και εξέλιξη της πνευμονικής βλάβης, που οδηγεί σε πολυοργανική δυσλειτουργία, ινωτική κυψελιδίτιδα, πνευμονική υπέρταση και θάνατο. Οι γενετικοί, κυτταρικοί και ιατρογενείς παράγοντες που συμβάλλουν στη διαφορετική εξέλιξη είναι βασικά άγνωστοι. Από Zimmerman GA και συν. ¹²⁶

1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός στενά συνδεδεμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ALI και του ARDS (εικ. 13).¹⁰⁶



Εικόνα 13. Φυσιολογικές κυψελίδες (αριστερά) και κυψελίδες σε ALI/ARDS (δεξιά). Στην οξεία φάση του ARD παρατηρείται επικάλυψη των επιθηλιακών κυττάρων των βρογχιολίων και κυψελίδων και σχηματισμός υαλίνων μεμβρανών πλούσιων σε πρωτεΐνες, πάνω στην απογυμνωμένη βασική μεμβράνη. Τα ουδετερόφιλα προσκολλώνται στο τραυματισμένο ενδοθήλιο των τριχοειδών και, μέσω του διάμεσου ιστού, φέρονται μέσα στις κυψελίδες, που είναι γεμάτες με υγρό πλούσιο σε πρωτεΐνες. Στις κυψελίδες ένα μακροφάγο εκκρίνει κυτοκίνες, όπως ιντερλευκίνες -1, -6, -8, και -10, οι οποίες δρουν τοπικά και διεγείρουν τη χημειοταξία και την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Η IL-1 μπορεί επίσης να διεγείρει την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας από τους ινοβλάστες. Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν μεσολαβητικές ουσίες, πρωτεϊνάση λευκοτριένια και άλλες φλεγμονώδεις ουσίες, όπως ο παράγων PAF (platelet-activating factor). Στο κυψελιδικό υγρό υπάρχει επίσης, ένας αριθμός αντιφλεγμονωδών μεσομεσολαβητών, όπως ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, ο υδατοδιαλυτός υποδοχέας του TNF, αυτοαντισώματα έναντι της IL-8 και κυτοκίνες, όπως οι IL-10 και IL-11. Η είσοδος υγρού πλούσιου σε πρωτεΐνη μέσα στις κυψελίδες οδηγεί στην απενεργοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα. MIF: macrophage inhibitory factor. Από Ware LB, Matthay MA.¹⁰⁶



Φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης και του συμπληρώματος, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων λεμφοκυττάρων, πρωτεϊνάσες, λευκοτριένια και εικοσανοειδή έχουν προταθεί ότι συμμετέχουν στην εκδήλωση των πρώιμων σταδίων του ALI/ARDS.^{106,107,127} Η συνεχιζόμενη φλεγμονώδης και οξειδωτική βλάβη, οι παράγοντες που ενέχονται στην απόπτωση, η απορρόφηση του οιδηματικού υγρού, η ίνωση και η αποκατάσταση είναι, πιθανά, σημαντικά στοιχεία για τη λύση και τις όψιμες φάσεις του ALI/ARDS.^{106,107,128}

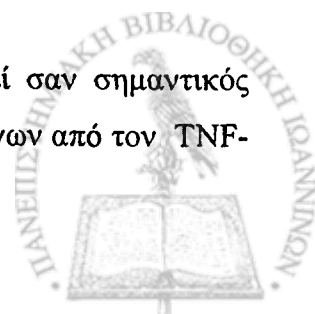
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Οι κυτοκίνες είναι μικρές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην απάντηση του ξενιστή στην εισβολή ενός βλαπτικού παράγοντα (host defense response), συνδεόμενες σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Πολλά είδη κυττάρων παράγουν κυτοκίνες σαν απάντηση σε ποικιλία ερεθισμάτων. Οι κυτοκίνες, από τελειολογική άποψη, είναι ευεργετικές για τον ξενιστή κατά τη διαδικασία της απάντησης στο βλαπτικό ερέθισμα. Εντούτοις, όταν η φλεγμονώδης διαδικασία βρεθεί εκτός ελέγχου, συμμετέχουν στην εξέλιξη των διαφόρων νοσολογικών σταδίων, συμπεριλαμβανομένου και του ALI/ARDS.^{128, 129}

Δύο κύριες φλεγμονώδεις κυτοκίνες πρώιμης φάσης είναι ο παράγων *TNF-a* (tumor necrosis factor-a) και η *ιντερλευκίνη-1* (interleukin-1, IL-1), η παραγωγή των οποίων αυξάνεται σε συνθήκες υποξίας. Οι κυτοκίνες αυτές έχουν όμοια δράση στην έναρξη και την εξέλιξη της φλεγμονής.^{129,130,131} Η δράση τους περιλαμβάνει: (1) επιστράτευση, διαφοροποίηση, ενίσχυση και συσσώρευση των μακροφάγων στο πνευμονικό παρέγχυμα, (2) διέγερση άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως οι *ιντερλευκίνες-6* και *-8* (IL-6, IL-8), και (3) προσκόλληση των ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο (εικ. 10).

Στις κλινικές μελέτες, το πλέον πειστικό στοιχείο για τη συμμετοχή του *TNF-a* και της *IL-1*, προέρχεται από τη άμεση μέτρηση αυτών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (bronchoalveolar lavage, BAL) ή το υγρό του πνευμονικού οιδήματος. Σε ασθενείς με ARDS και τα δύο υγρά περιέχουν αυξημένες συγκεντρώσεις *TNF-a* και *IL-1*.^{132,133,134} Επίσης, μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι στο ARDS ο κύριος διαβιβαστής που ανιχνεύεται στο BAL, είναι η *IL-1*.¹³⁵ Νεώτερες μελέτες υποστηρίζουν ότι σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός του ARDS είναι η διαταραχή στην ισορροπία ανάμεσα στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες και των υποδοχέων τους.¹³⁶ Οι *TNF-a* και *IL-1* όχι μόνο παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρώιμη παθογένεση και τον κίνδυνο ανάπτυξης ALI/ARDS, αλλά και τα σταθερά αυξημένα επίπεδα αυτών στο πλάσμα και το BAL συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου.^{130,137}

Μια άλλη *ιντερλευκίνη*, η *ιντερλευκίνη-6* (IL-6), έχει επίσης απομονωθεί σαν σημαντικός διαβιβαστής στην πνευμονική βλάβη. Η *IL-6* είναι προϊόν διέγερσης των μακροφάγων από τον *TNF-*



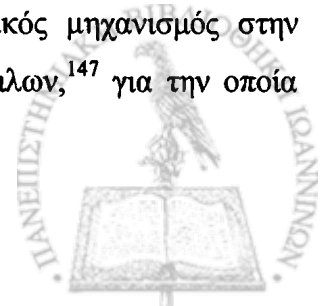
α και την IL-1 και έχει ποικίλες λειτουργίες. Στην οξεία πνευμονική βλάβη, αποτελεί και αυτή μια από τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, αφού ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα στη σήψη και το ARDS. Από την άλλη πλευρά, εργαστηριακές έρευνες έχουν δείξει ότι η IL-6 διαθέτει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Όπως και με τους TNF-α και IL-1, επίμονα αυξημένα επίπεδα IL-6 συνδέονται με υψηλό κίνδυνο θανάτου από ARDS.¹³⁸ Στην τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη του ARDSNet που συνέκρινε το μηχανικό αερισμό με χαμηλούς και υψηλούς αναπνεόμενους όγκους, η ομάδα στην οποία εφαρμόζονταν η στρατηγική προστασίας του πνεύμονα είχε χαμηλότερη θνητότητα και κατακόρυφη πτώση της συγκέντρωσης της IL-6 μετά τις πρώτες 72 ώρες, σε σχέση με την ομάδα των υψηλότερων αναπνεόμενων όγκων.⁸¹ Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε τον αερισμό με χαμηλό και υψηλό αναπνεόμενο όγκο στο early ARDS, η πρώτη ομάδα είχε χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών διαβιβιστών (TNF-α, IL-1, και IL-6) στο BAL και το πλάσμα μετά τις πρώτες 36 ώρες.¹³⁸ Έτσι, αν και ο ακριβής μηχανισμός που η IL-6 συμμετέχει σαν μεσολαβητής στην πνευμονική βλάβη, δεν είναι γνωστός, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην κλινική εμφάνιση του ALI/ARDS.

Η *ιντερλευκίνη-10* (IL-10) είναι μια ισχυρή αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη, που παράγεται από τα μονοκύτταρα και τα T και B λεμφοκύτταρα. Αναστέλλει φλεγμονώδη μόρια, μεταξύ των οποίων και τους TNF-α και IL-1. Χαμηλά επίπεδα IL-10 στο αίμα και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη ARDS¹³⁸,¹³⁹ και αυξημένη θνητότητα των ασθενών με εγκατεστημένο ARDS.¹⁴⁰

Οι *chemokines* είναι μικρά πολυπεπτίδια που παράγονται από ορισμένα κύτταρα σαν απάντηση σε μια ποικιλία φλεγμονωδών διαβιβαστών. Δρουν τοπικά, ρυθμίζοντας την ανοσολογική απάντηση των λευκοκυττάρων. Η περισσότερο μελετημένη chemokine στο ARDS είναι η *ιντερλευκίνη-8* (IL-8), η οποία ευθύνεται για τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων. Σε μια ποικιλία μοντέλων πνευμονικής βλάβης, η αναστολή της IL-8 μέσω αντισωμάτων, οδήγησε σε ύφεση της βλάβης. Η IL-8 έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων στο BAL των ασθενών με ARDS, καθώς και με αυξημένη θνητότητα.^{130,141,142,143}

ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΩΤΙΚΟ STRESS

Στην πρώιμη φάση του ARDS παρατηρείται μετανάστευση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων στους αεροχώρους.¹⁴⁴ Το BAL των ασθενών με ARDS παρουσιάζει επικράτηση των ουδετερόφιλων, ενώ κατά τη φάση της αποκατάστασης παρατηρείται προοδευτική λύση της ουδετεροφιλίας.^{145,146} Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι ένας σημαντικός μηχανισμός στην πρώιμη φάση του ARDS είναι η επιδείνωση της απόπτωσης των ουδετερόφιλων,¹⁴⁷ για την οποία



βασικό ρόλο παίζουν τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα ενεργοποίησης των κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF).^{148,149}

Τα ουδετερόφιλα που συσσωρεύονται στις κυψελίδες και το διάμεσο χώρο μεσολαβούν στην απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (reactive oxidant species, ROS) και τη ανάπτυξη οξειδωτικού stress. Το οξειδωτικό stress είναι η απώλεια της ισορροπίας ανάμεσα στα ενδογενώς παραγόμενα οξειδωτικά και αντιοξειδωτικά. Τα ROS παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του οργανισμού, αλλά είναι πολύ ασταθή και αντιδρούν γρήγορα με τις περιβάλλουσες πρωτεΐνες, DNA και λιπίδια, οδηγώντας σε μοριακή καταστροφή.

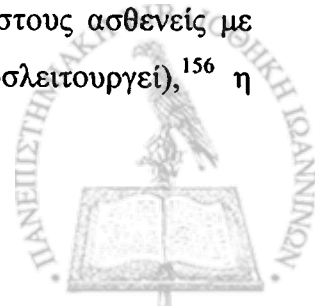
Μια ευρέως αποδεκτή άποψη είναι ότι το εκσεσημασμένο οξειδωτικό stress είναι ο κύριος πρώιμος παράγοντας που συμβάλλει στην παθογένεση της οξείας πνευμονικής βλάβης.^{150,151,152} Τα ROS παράγονται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπυρηνικά κύτταρα (PMN) ή από το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών και συμβάλλουν στην έναρξη και την ανάπτυξη του ARDS.

Κλινικές μελέτες όσον αφορά στα αυξημένα επίπεδα ROS στο ALI/ARDS, παρουσίασαν τα εξής ευρήματα: αυξημένη συγκέντρωση υπεροξειδίου του υδρογόνου στον εκπνεόμενο αέρα ασθενών με ARDS, ελαττώμενα επίπεδα γλουταθειόνης και αυξημένες συγκεντρώσεις νιτροτυροσίνης και χλωροτυροσίνης στο BAL σε ARDS, αυξημένα επίπεδα υποξανθίνης και παραγώγων της οξείδωσης των λιπιδίων στο πλάσμα, καθώς και αυξημένη συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό ασθενών με ARDS. Μερικά από αυτά τα ευρήματα δεν είναι ειδικά για το ARDS, αλλά αν συναθροισθούν, αποτελούν ισχυρό στοιχείο για το ρόλο του οξειδωτικού stress στην παθογένεση του ARDS.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΗΞΗΣ ΚΑΙ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

Η ιστοπαθολογική εικόνα της πρώιμης φάσης του ARDS χαρακτηρίζεται από διάχυτη εναπόθεση ινικής στις κυψελίδες και το σχηματισμό ναλοειδών μεμβρανών. Στο BAL των ασθενών με ARDS παρατηρείται μια κλίση της ισορροπίας του μηχανισμού πήξης και λύσης του θρόμβου προς την πλευρά του πηκτικού σκέλους.^{153,154} Επίσης, υπάρχουν σημαντικές διασυνδέσεις μεταξύ της ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης και του καταρράκτη της φλεγμονής. Για παράδειγμα, οι TNF-α και IL-1, δρουν σε συνεργασία και οδηγούν σε μια προπηκτική κατάσταση με την επίδρασή τους στον ιστικό παράγοντα, τη θρομβοβουλίνη και τον αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor).

Με δεδομένη την αποτελεσματικότητα της χορήγησης της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C στη θεραπεία της σήψης,¹⁵⁵ καθώς και την παρατήρηση ότι η θνητότητα μειώθηκε στους ασθενείς με σοβαρή σήψη και πνευμονική δυσλειτουργία (σαν μοναδικό όργανο που δυσλειτουργεί),¹⁵⁶ η



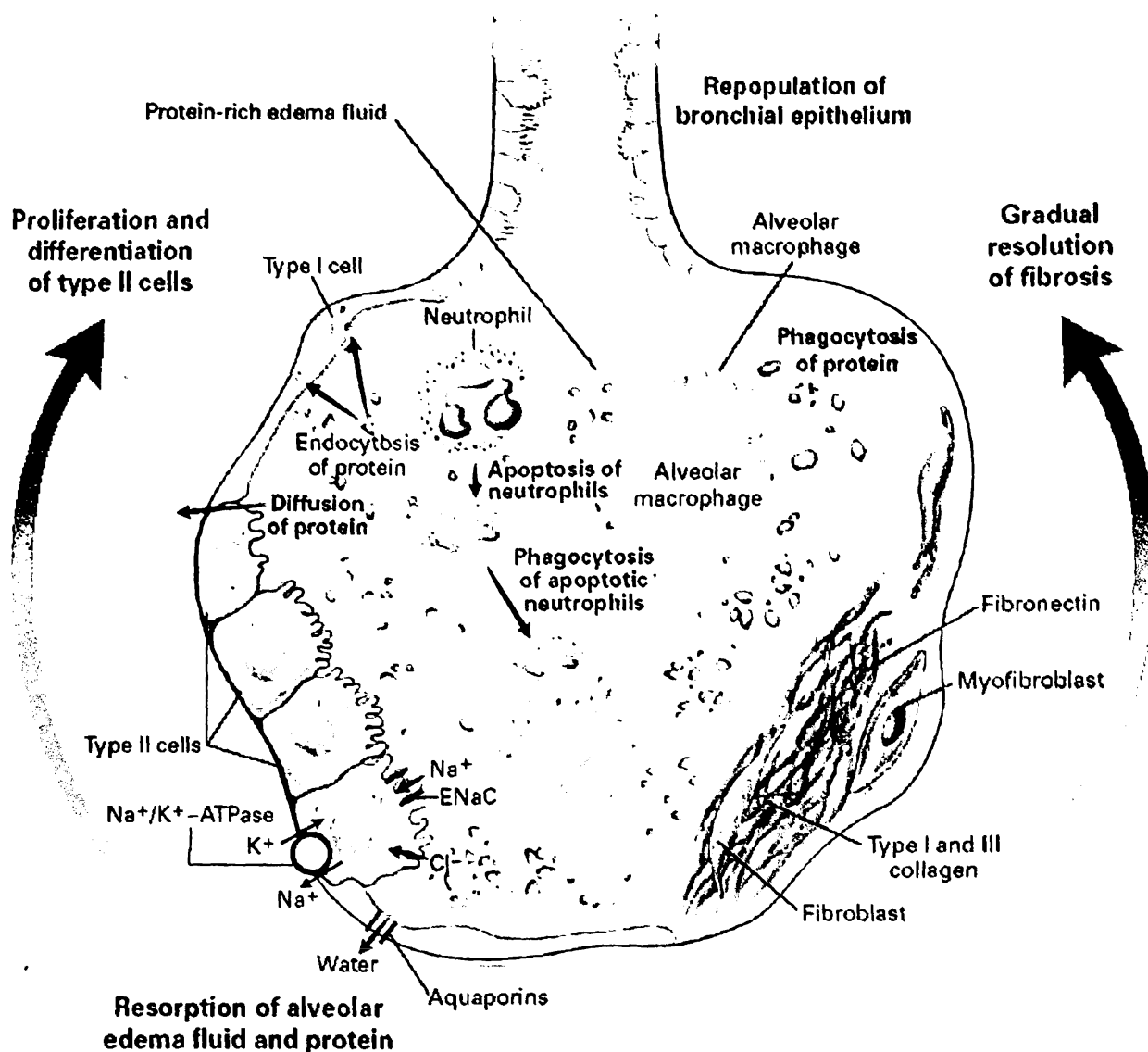
μελλοντική έρευνα πρέπει να στραφεί προς την κατεύθυνση της ανεύρεσης θεραπευτικών χειρισμών για τη διόρθωση των ανωμαλιών της πήξης και της ινωδόλυσης στο ALI/ARDS.

ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΟΥ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟΥ ΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν την ενεργητική μεταφορά του νατρίου και του νερού από τους απομακρυσμένους αεροχώρους του πνεύμονα μέσω του κυψελιδικού επιθηλίου.¹²⁵ (εικ. 14). Αυτή η διαδικασία ρυθμίζεται από τους διαύλους νατρίου που εδράζονται κυρίως στα κυψελιδικά κύτταρα τύπου I, σαν απάντηση στη διέγερση από κατεχολαμίνες.^{157,158} Επίσης, υπάρχουν νεώτερα στοιχεία που υποστηρίζουν το δυνητικό ρόλο του CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) στη μεταφορά του κυψελιδικού υγρού. Τέλος, η ροή του υγρού μπορεί να μεταβάλλεται σε συνθήκες υποξίας¹⁵⁹ και από τις ενεργές ρίζες του αζώτου και του οξυγόνου.

Στο ALI/ARDS, το πνευμονικό επιθήλιο έχει υποστεί βλάβη, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η μεταφορά του υγρού. Κλινικές μελέτες σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, έδειξαν επιδείνωση της μεταφοράς του υγρού στο ARDS, σε σχέση με το υδροστατικό πνευμονικό οίδημα, καθώς και μειωμένη θνητότητα των ασθενών στους οποίους το κυψελιδικό υγρό μπορούσε να απομακρυνθεί ταχέως.^{160,161} Αν αυτά τα ευρήματα είναι αποτέλεσμα της διάσπασης του κυψελιδικού επιθηλίου ή αντιπροσωπεύουν ένα στοιχείο δυνητικά θεραπεύσιμο (όπως με β-αδρενεργικούς αγωνιστές), αποτελεί αντικείμενο τρέχουσας έρευνας.





Εικόνα 14. Μηχανισμοί λύσης του ALI/ARDS. Στην αριστερή πλευρά της κυψελίδας, το κυψελιδικό επιθήλιο έχει αναδιαμορφωθεί με τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων τύπου II. Στη βάση της κυψελίδας φαίνεται η απορρόφηση του οίδηματικού υγρού, με το νάτριο και το χλώριο να έχουν μεταφερθεί μέσω της βασικής μεμβράνης των κυττάρων τύπου II. Το νάτριο μεταφέρεται με τους επιθηλιακούς διαύλους νατρίου (ENaC) και μέσω της βασικής μεμβράνης των κυττάρων τύπου II, με την αντλία νατρίου (Na^+/K^+ -ATPase). Η οδός μεταφοράς του χλωρίου δεν είναι γνωστή. Το νερό μεταφέρεται μέσω διαύλων νερού, (aquaporins), που βρίσκονται κυρίως στα κύτταρα τύπου II. Κάποια ποσότητα νερού μπορεί επίσης να μετακινηθεί με μια παρακντάρια οδό. Οι υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες καθαίρονται κυρίως με παρακντάρια διάχυση και, λιγότερο, με ενδοκύττωση από τα επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων. Τα μακροφάγα απομακρύνουν τις μη-υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες και τα ουδετερόφιλα με μηχανισμό φαγοκυττάρωσης. Στη δεξιά πλευρά της κυψελίδας, φαίνεται η σταδιακή αναδιαμόρφωση και η λύση του κυψελιδικού και του διάμεσου κοκκιωματώδους ιστού, καθώς και της ίνωσης. Από Ware LB, Matthay MA.¹⁰⁶

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΙΝΩΔΟΥΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Αν και υπάρχει αλληλοεπικάλυψη της εξιδρωματικής και της φλεγμονώδους φάσης, η όψιμη φάση του ARDS χαρακτηρίζεται από συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας και κυττάρων στο διάμεσο και τον κυψελιδικό χώρο, που οδηγεί σε καταστροφή της αρχιτεκτονικής των κυψελίδων.^{122,123} Η ανάνηψη από το ARDS απαιτεί λύση αυτής της φάσης της ιστικής βλάβης-αποκατάστασης με κάποιου βαθμού φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα. Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ARDS έδειξαν ότι η κυψελίδα αρχίζει να αποκαθίσταται κάτω από συνθήκες συνεχιζόμενης φλεγμονής.¹³⁰ Επίσης, η πρόδρομος ουσία του κολλαγόνου, PCP III (type III procollagen peptide), που υπάρχει στο οίδηματικό υγρό κατά την πρώιμη φάση του ARDS, μπορεί να διαφοροποιείται μεταξύ των ασθενών που θα έχουν μεγαλύτερη ή βραχύτερη διάρκεια του συνδρόμου. Αυτό δείχνει ότι η παραγωγή ινώδους αρχίζει πρώιμα στην εξέλιξη της πνευμονικής βλάβης. Ένα άλλο στοιχείο για την προγνωστική σημασία της παραγωγής ινώδους στο ARDS, είναι το εύρημα ότι η μιτωτική δραστηριότητα των ινοβλαστών στο BAL είναι μικρότερη στους επιζήσαντες σε σχέση με τους θανόντες.¹⁶²

Στις φάσεις της παραγωγής ινώδους και αποκατάστασης παρατηρείται μια πολύπλοκη ισορροπία μεταξύ διαφορετικών growth factors, κυτοκινών και chemokines.¹²⁸ Πολλές έρευνες έχουν δείξει τη σημασία της ενεργοποίησης του παράγοντα TGF-β (transforming growth factor-β) στην παραγωγή ινώδους στον πνεύμονα. Ο TGF-β εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στην ανενεργό του μορφή, και στη συνέχεια ενεργοποιείται μέσω αλληλεπίδρασης με πληθώρα διαβιβαστών, όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (matrix metalloproteases, MMPs), πλασμίνη, όξινο περιβάλλον, α₂-μακροσφαιρίνη, και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.¹⁶³ Επίσης, ο TGF-β έχει εκτεταμένη αλληλεπίδραση με φλεγμονώδεις κυτοκίνες, chemokines και την ιντερφερόνη-γ όσον αφορά στη ρύθμιση της ίνωσης.

Άλλοι σημαντικοί ρυθμιστικοί παράγοντες στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης (remodeling) είναι οι πρωτεογλυκάνες και οι γλυκοσαμινογλυκάνες της εξωκυττάριας ουσίας και της κυτταρικής επιφάνειας, οι εξωκυττάριας πρωτεΐνες που προκαλούν την προσκόλληση των κυττάρων, οι MMPs και η ισορροπία μεταξύ του μηχανισμού πήξης και της ινωδολύσης (κυρίως μέσω της δράσης του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1, PAI-1).



E. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ALI ΚΑΙ ΤΟΥ ARDS

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι ασθενείς με αναπνευστική δυσχέρεια πρέπει να εκτιμούνται για την παρουσία ALI/ARDS σύμφωνα με τα κριτήρια τη επιτροπής American-European Consensus Conference.⁷⁴ Εκείνοι που πληρούν τα κριτήρια μπορεί να έχουν μια ποικιλία υποκείμενων νοσημάτων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου και, κατά συνέπεια, απρόβλεπτη κλινική εικόνα.

Οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν δύσπνοια οξείας έναρξης, εκσεσημασμένη ταχύπνοια και αυξημένο έργο αναπνοής. Υποξαιμία που είναι ανθεκτική στη χορήγηση υψηλών συγκεντρώσεων οξυγόνου, είναι το σημείο-κλειδί στην παρουσίαση του ALI/ARDS. Λόγω της φλεγμονώδους διήθησης του πνεύμονα, αναπτύσσονται διαταραχές στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης και αύξηση του ενδοπνευμονικού shunt. Ο νεκρός χώρος αυξάνεται, οδηγώντας στην ανάγκη αύξησης του κατά λεπτόν αερισμού προκειμένου να αντισταθμιστεί η άνοδος του P_{aCO_2} .

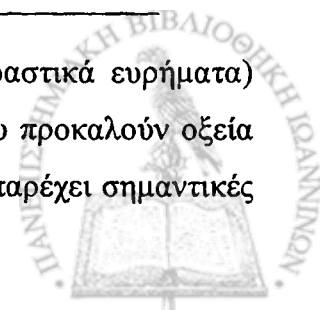
Η διαφορική διάγνωση της οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας φαίνεται στον πίνακα 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΥΠΟΞΑΙΜΙΚΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

-
- ALI/ARDS
 - Καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
 - Αμφοτερόπλευρη πνευμονία από εισρόφηση
 - Λοβώδης ατελεκτασία και των δύο κάτω λοβών
 - Σοβαρή ετερόπλευρη ατελεκτασία του κάτω λοβού, ιδιαίτερα όταν ο ασθενής λαμβάνει αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, που αμβλύνουν την υποξική αγγειοσύσπαση
 - Οξεία απώλεια του αερισμού του ένα πνεύμονα από πλήρη ή σχεδόν-πλήρη απόφραξη του κύριου βρόγχου (πχ. βύσμα βλέννης ή θρόμβος αίματος)
 - Απώλεια του αερισμού του ένα ή και των δύο πνευμόνων από μεγάλο πνευμοθώρακα ή πλευριτική συλλογή
 - Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία
 - Μαζική πνευμονική εμβολή
-

Τα κλινικά ευρήματα στο ARDS (πυρετός, ταχύπνοια, παθολογικά ακροαστικά ευρήματα) είναι μη ειδικά και είναι δυνατό να παρατηρηθούν και σε άλλες καταστάσεις που προκαλούν οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Η σειρά εγκατάστασης των συμπτωμάτων παρέχει σημαντικές



διαγνωστικές πληροφορίες. Το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα συνοδεύεται, συνήθως, από δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή βαλβίδας, παθολογικά ακροαστικά ευρήματα από την καρδιά, διαταραχές στο ΗΚΓράφημα και ενζυμική κίνηση ενδεικτική ισχαιμίας.

Το ALI/ARDS έχει συνήθως ένα τυπικό κλινικό πλαίσιο. Η πλειονότητα των περιπτώσεων ALI/ARDS οφείλεται σε σήψη, τραύμα, μετάγγιση παραγώγων αίματος και εισρόφηση. Λιγότερο συχνές αιτίες είναι η παγκρεατίτιδα, ο παρ' ολίγον πνιγμός, η πνευμονία, η λιπώδης εμβολή και η τοξικότητα από φάρμακα.

ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΑ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (CT- SCANNING)

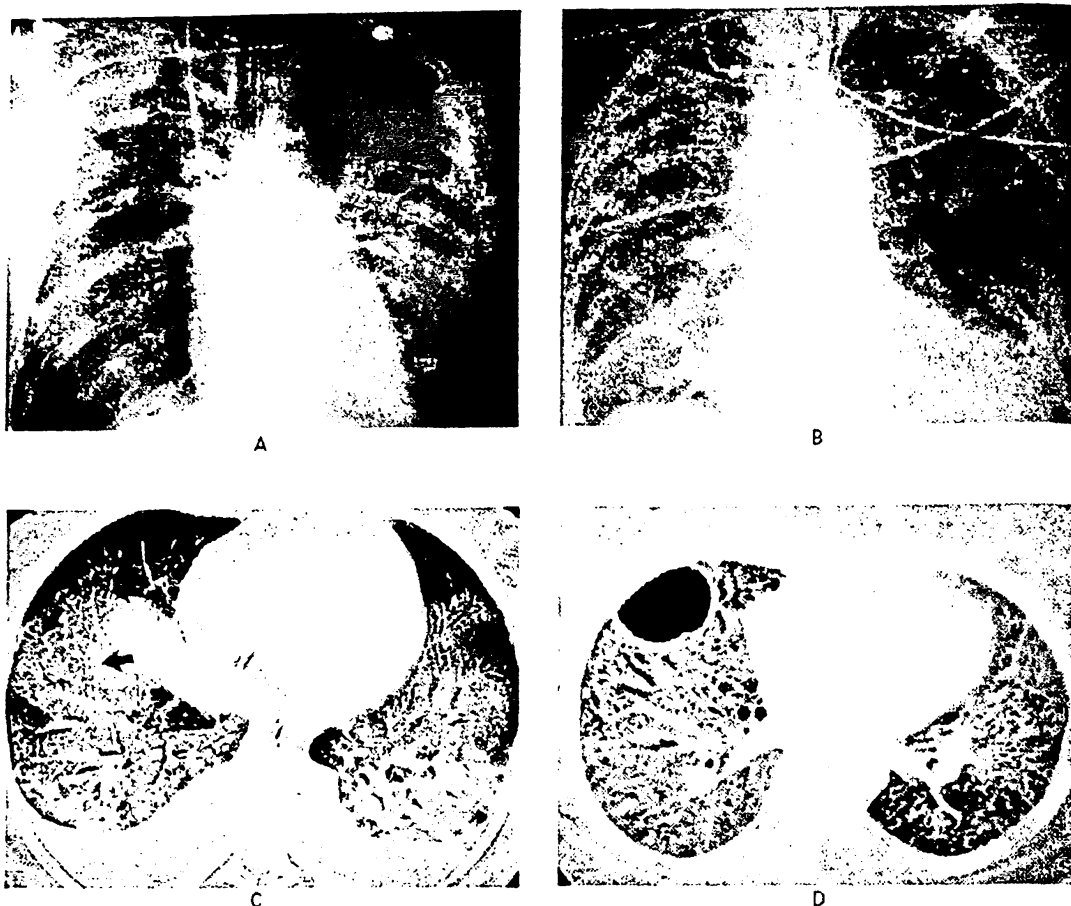
ΘΩΡΑΚΑ

Η ακτινογραφία θώρακα δεν έχει υψηλή ακρίβεια για τη διαφοροδιάγνωση του υδροστατικού από το πνευμονικό οίδημα αυξημένης διαπερατότητας.¹⁶⁴ (εικ. 15)

Τα κριτήρια που έχουν προταθεί για τη διάγνωση του υδροστατικού οιδήματος είναι: αύξηση του μεγέθους της καρδιακής σκιάς, διεύρυνση του καρδιαγγειακού μίσχου, αναστροφή της αγγείωσης, γραμμές Kerley B και κατανομή του οιδήματος κύρια στις κεντρικές ζώνες των πνευμόνων, πλησιέστερα προς τις πύλες και τα κάτω πνευμονικά πεδία. Η απουσία αυτών των ευρημάτων και η ύπαρξη διάσπαρτων ανομοιογενών (patchy) σκιάσεων με περιφερική κατανομή, βάζουν τη διάγνωση του ARDS. Όμως, όλα αυτά τα σημεία αλληλοεπικαλύπτονται και, στην καλύτερη περίπτωση, η διαγνωστική ακρίβεια της ακτινογραφίας θώρακα, χωρίς τη χρησιμοποίηση άλλων διαγνωστικών βοηθημάτων, δεν ξεπερνά το 60-80%.

Σημαντικό διαγνωστικό μέσο είναι η υπολογιστική τομογραφία (CT scanning) θώρακα. Στην οξεία φάση του ARDS παρατηρούνται πολλαπλές διάσπαρτες εστίες πύκνωσης με περιφερική κατανομή. Χαρακτηριστική είναι η κατανομή του οιδήματος που ακολουθεί τη βαρύτητα και εντοπίζεται στα κατωφερέστερα τμήματα, ανάλογα με τη θέση του ασθενούς (ύπτια, πρηνής). Σταθερό εύρημα είναι τα αεροβρογχόγραμμα, λόγω αυξημένης διαπερατότητας της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης, και η εικόνα "θολής υάλου" (ground glass), που στο 90% των περιπτώσεων συνοδεύεται από εικόνα διάμεσης ίνωσης του πνευμονικού ιστού. Τέλος, η υπολογιστική τομογραφία μπορεί να απεικονίσει διάφορες επιπλοκές του ARDS, όπως πνευμονικό απόστημα, πνευμοθώρακα και διάμεσο εμφύσημα, που συνήθως οφείλεται στο μηχανικό αερισμό και την εφαρμογή PEEP. (εικ. 15)

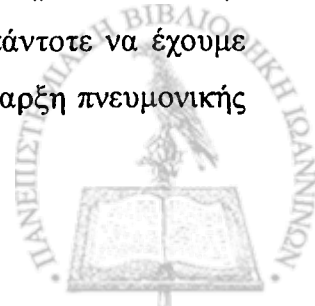




Εικόνα 15. Απλή ακτινογραφία και αξονική τομογραφία στην Οξεία ή Εξιδρωματική φάση, (A και C) και τη Παραγωγική φάση (B και D) του ARDS. *A*: Ακτινογραφία θώρακα άνδρα με ARDS λόγω σήψης, σε μηχανικό αερισμό. Υπάρχουν διάχυτες αμφοτερόπλευρες κυψελιδικές πυκνώσεις. *B*: Ακτινογραφία θώρακα άνδρα με ARDS υπό μηχανικό αερισμό επί 7 ημέρες. Υπάρχουν δικτυωτές πυκνώσεις σε αμφοτέρους τους πνεύμονες, που δηλώνουν την ανάπτυξη ινωτικής κυψελιδίτιδας. *C*: CT θώρακα κατά την οξεία φάση του ARDS. Τα κυψελιδικά διηθήματα είναι εντονότερα στις εξαρτώμενες, οπίσθιες ζώνες των πνευμόνων, ενώ είναι ελεύθερα τα ανώτερα πνευμονικά πεδία. Τα βέλη δείχνουν πάχυνση των μεσολοβίων διαστημάτων, σύμφωνη με την παρουσία πνευμονικού οιδήματος. Συχνό εύρημα είναι η παρουσία αμφοτερόπλευρων πλευριτικών συλλογών. *D*: CT θώρακα κατά τη φάση της ίνωσης. Υπάρχουν δικτυωτές πυκνώσεις και εικόνα "ground-glass" στους δύο πνεύμονες, ενώ μια μεγάλη bulla απεικονίζεται στο αριστερό άνω ημιθώρακιο. Από Ware LB, Matthay MA¹⁰⁶

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η υπερηχοκαρδιογραφία είναι χρήσιμη μη-επεμβατική πηγή πληροφοριών όσον αφορά στην εκτίμηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Διάταση της αριστερής κοιλίας, ανωμαλίες στην περιοχική ή συνολική κινητικότητα του τοιχώματος και ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, είναι ευρήματα που υποστηρίζουν τη διάγνωση του καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Υπερηχογραφικά φυσιολογικές διαστάσεις και λειτουργία της καρδιάς σε ασθενή με πνευμονικό οίδημα, θέτουν την υπόνοια αυξημένης διαπερατότητας των πνευμονικών αγγείων. Βέβαια, πρέπει πάντοτε να έχουμε υπόψιν, ότι προϋπάρχουσα κοιλιακή ή βαλβιδική δυσλειτουργία με ταυτόχρονη ύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης προδιαθέτει σε καρδιογενές πνευμονικό οίδημα.



ΛΕΞΙΟΣ ΚΑΘΗΤΗΡΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς με πνευμονικό οίδημα, αν και τα οφέλη από αυτή την επεμβατική τεχνική είναι αμφιλεγόμενα,^{165, 166,167} αφού υποστηρίζεται ότι συνεισφέρει στην κακή έκβαση.^{168,169}

Μια μελέτη υποστηρίζει ότι η χρησιμοποίηση του δεξιού καθετηριασμού σαν ρουτίνα, ήταν επικίνδυνη και οδήγησε σε 33% αύξηση του κινδύνου θανάτου όταν εφαρμόζονταν σε βαρέως πάσχοντες με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια.¹⁶⁹ Επίσης, πολλοί ερευνητές έδειξαν ότι οι γιατροί δεν κατανοούν καλά και δεν χειρίζονται άνετα τις πληροφορίες του καθετηριασμού.^{169,170,171}

Έτσι, μέχρι να ανακοινωθούν τα αποτελέσματα από τη τρέχουσα κλινική μελέτη του NIH NHLBI ARDSNet που εξετάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των καθετήρων της πνευμονικής αρτηρίας, ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός δεν συνιστάται σαν πράξη ρουτίνας σε ασθενείς με ALI/ARDS.

Εντούτοις, συνιστάται η χρησιμοποίηση επεμβατικών αιμοδυναμικών μεθόδων, συμπεριλαμβανομένου και του δεξιού καρδιακού καθετηριασμού, προκειμένου να δοθούν απαντήσεις σε συγκεκριμένα ερωτήματα όσον αφορά στη λειτουργικότητα της καρδιάς, την επάρκεια της ανάνηψης του ενδαγγειακού όγκου, το βαθμό του ενδοπνευμονικού shunt, και την επάρκεια της καρδιακής παροχής και του κορεσμού σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού ή κεντρικού φλεβικού αίματος. Η επιτροπή American European Consensus Conference όρισε σαν κριτήριο διαφοροδιάγνωσης του μη-καρδιογενούς από το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα την πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας, PCWP \leq 18 mmHg.

ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΗ ΕΚΠΛΥΣΗ (BRONCHOALVEOLAR LAVAGE)

Όταν η προδιαθεσική αιτία του ARDS δεν είναι γνωστή, συνιστάται βρογχοκυψελιδική έκπλυση (bronchoalveolar lavage, BAL) και μέτρηση του ποσοστού των ουδετερόφιλων και της συγκέντρωσης της ολικής πρωτεΐνης. Γενικά, το BAL μπορεί να γίνει με ασφάλεια στους περισσότερους ασθενείς με ALI/ARDS, με εξαίρεση εκείνους που έχουν πολύ μεγάλη υποξαιμία ή αιμοδυναμική αστάθεια.¹⁷²

Σε υγιείς ανθρώπους, τα ουδετερόφιλα αντιπροσωπεύουν ποσοστό < 5 % των κυττάρων του BAL, ενώ σε ασθενείς με ARDS φθάνουν μέχρι 80 %. Η επικράτηση των ουδετερόφιλων στο BAL βοηθά στη διαφοροδιάγνωση του ARDS από το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, όχι όμως και από την πνευμονία.



Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης στο BAL και το αίμα βοηθά στη διάκριση του ARDS από το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα:¹²⁵

πρωτεΐνη (υγρού οιδήματος/ορού) < 0,65 = υδροστατικό οίδημα

πρωτεΐνη (υγρού οιδήματος/ορού) > 0,65 = οίδημα αυξημένης διαπερατότητας

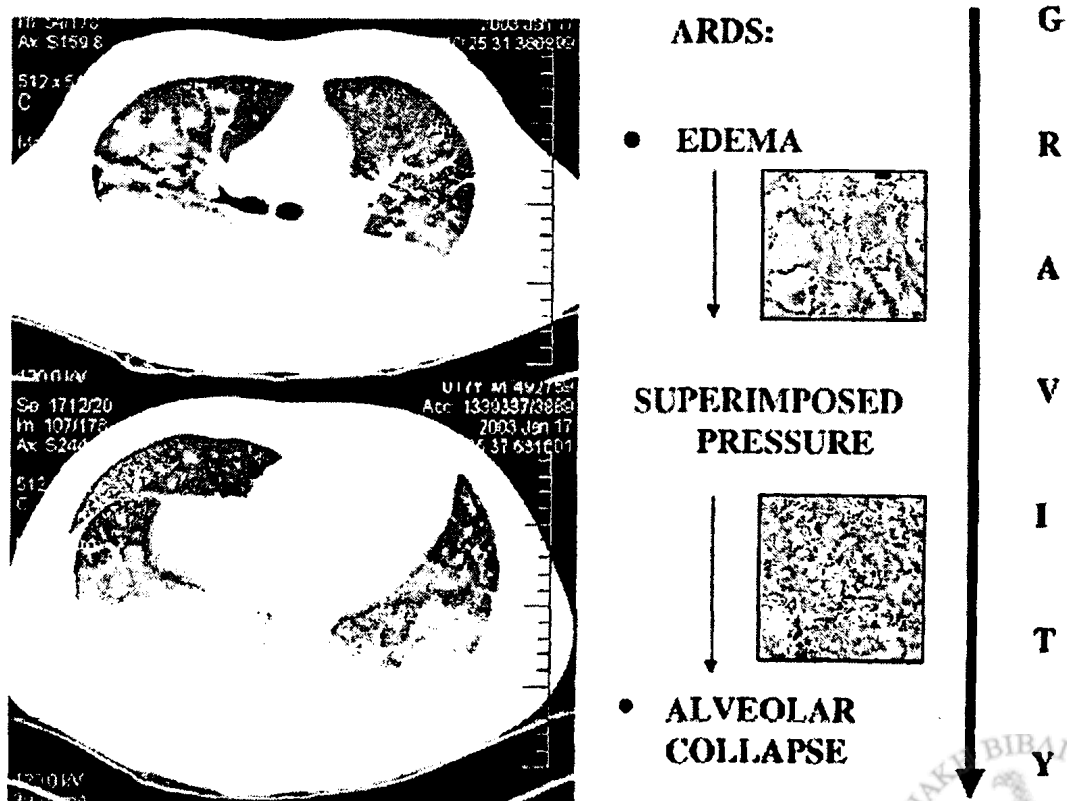


ΣΤ. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ARDS: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ενδοτικότητα του πνεύμονα (lung compliance, C_L) στο ARDS ελαττώνεται σημαντικά, ενώ αυξάνεται η αντίσταση των αεραγωγών (airway resistance, P_{aw}).

ΕΝΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ

Ο πνεύμονας στο ARDS αρχικά περιγράφηκε ως "stiff", υποδηλώνοντας ότι η βασική ελαστική κατασκευή του πνευμονικού παρεγχύματος στο ARDS μεταβάλλεται, σαν αποτέλεσμα της ίνωσης. Μετά από περίπου 20 χρόνια, έχει πλέον ξεκαθαρίσει ότι η ελαττωμένη compliance του αναπνευστικού συστήματος δεν οφείλεται σε ελάττωση της ελαστικότητας του πνεύμονα, αλλά κυρίως στην ελάττωση του όγκου του υγιούς πνεύμονα (baby lung). Η ειδική ενδοτικότητα (specific compliance), δηλαδή ο λόγος της compliance προς τον όγκο του αεριζόμενου πνεύμονα, είναι σχεδόν φυσιολογική στο ARDS και όμοια με εκείνη των υγιών ατόμων.¹⁷³ Η ελάττωση της ολικής C_L προκύπτει από το συνδυασμό διάμεσου πνευμονικού οιδήματος, συμπίεσης πνευμονικών μονάδων, απόφραξης των αεραγωγών και απενεργοποίησης του κυψελιδικού surfactant (εικ. 16).



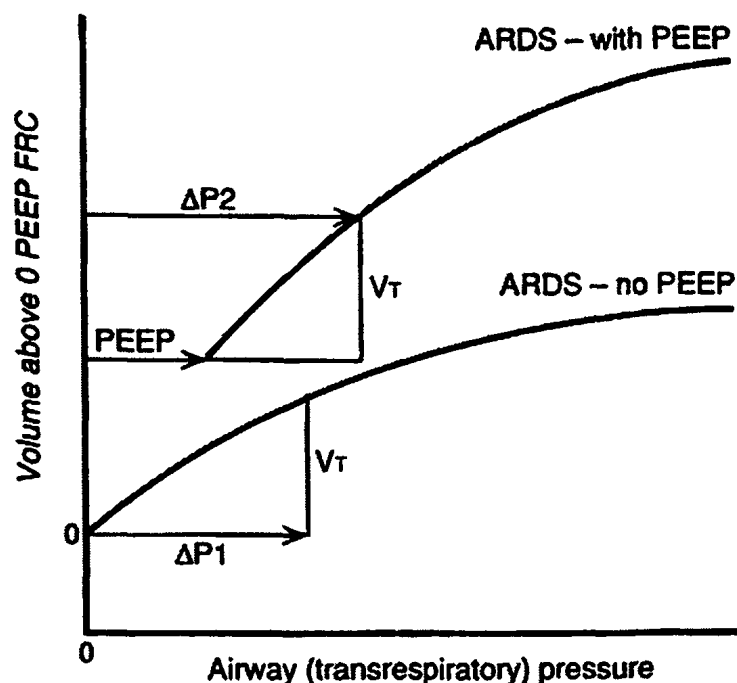
Εικόνα 16. Αξονική Τομογραφία θώρακα σε ARDS, που δείχνει ατελεκτασίες από συμπίεση στα εξαρτώμενα τμήματα του πνεύμονα.

Οι βλάβες του πνεύμονα στο ARDS είναι λιγότερο ομοιόμορφες από ότι πιστεύονταν παλαιότερα. Με τη χρησιμοποίηση της αξονικής τομογραφίας, το πνευμονικό παρέγχυμα στο ARDS διαιρείται σε τρεις ζώνες, ανάλογα με το βαθμό βλάβης της κάθε περιοχής: οι περισσότερες περιοχές είναι βεβλαμένες (D, diseased) και χωρίς αερισμό, άλλες συμμετέχουν κατά ένα ποσοστό στην ανταλλαγή των αερίων και θεωρούνται επιστρατεύσιμες (R, recruitable) και ένας μικρός αριθμός πνευμονικών μονάδων δέχεται τον κύριο όγκο του αερισμού (H, healthy).¹⁷³ Αυτές οι τελευταίες περιοχές έχουν φυσιολογική specific compliance, γεγονός που δείχνει ότι η βασική αιτία ελάττωσης της ολικής C_L είναι η υπερδιάταση αυτών των μικρών υγιών περιοχών, παρά η διάχυτη συμμετοχή ολόκληρου του πνεύμονα. Το εύρημα αυτό έχει μεγάλη σημασία για τη στρατηγική αερισμού με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους.

Ένα δεύτερο βήμα στην κατανόηση της μηχανικής του αναπνευστικού στο ARDS, είναι η αναγνώριση της σπυδασιότητας και του ρόλου της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος (chest wall compliance, C_{CW}). Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι C_{CW} μπορεί να παρουσιάζει μεγάλες μεταβολές στους ασθενείς με ARDS.^{174,175,176,177} Στην πραγματικότητα, σε ένα μεγάλο αριθμό αυτών των ασθενών, η ενδοκοιλιακή πίεση είναι πολύ αυξημένη, γεγονός που προκαλεί ελάττωση της C_{CW} .^{100,178} Αυτό σημαίνει ότι για την ίδια πίεση που ασκείται στο αναπνευστικό σύστημα, η διαπνευμονική πίεση (που είναι η πραγματική δύναμη που εκπτύσσει τον πνεύμονα) μπορεί να είναι τελείως διαφορετική, και είναι ανάλογη της υπεζωκοτικής πίεσης, η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από τη C_{CW} .¹⁷⁹

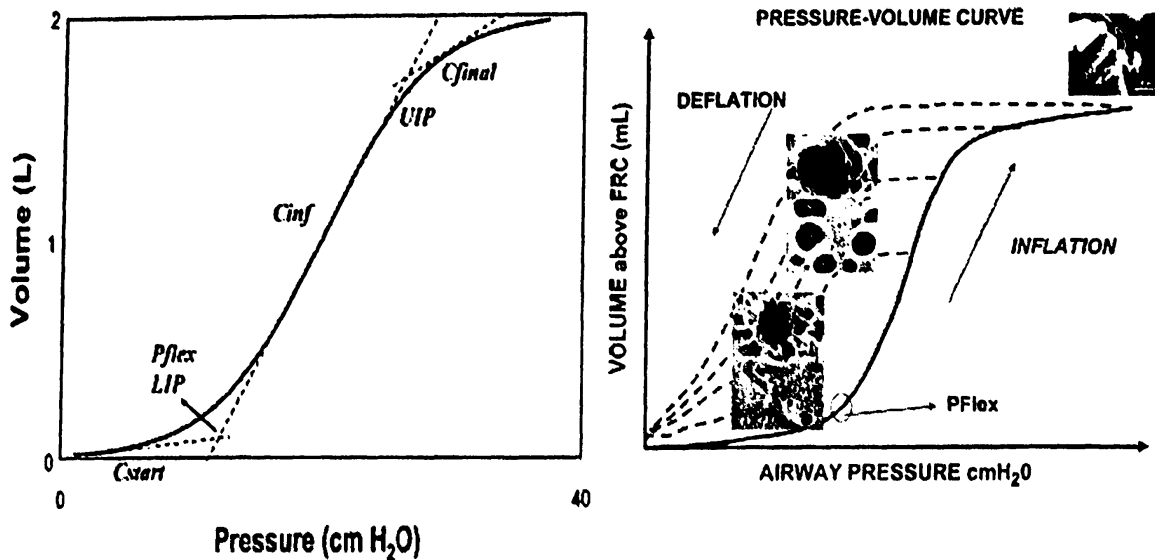
Η καμπύλη πίεσης-όγκου (pressure-volume, PV curve) στο ARDS είναι μετατοπισμένη προς τα κάτω και δεξιά. (εικ. 17). Οι πνεύμονες απαιτούν μεγαλύτερη πίεση για να διαταθούν και το έργο της αναπνοής είναι αυξημένο. Η αύξηση της C_L σημαίνει βελτίωση της νόσου ή επιστράτευση των ατελεκτατικών περιοχών, ιδιαίτερα με την προσθήκη PEEP. Η συνολική compliance του αναπνευστικού συστήματος (C_{RS}) μεταβάλλεται στο ARDS. Οι ασθενείς με εξωπνευμονική αιτία ARDS απαντούν καλύτερα στην PEEP, γεγονός που δείχνει στο άμεσο ARDS υπάρχουν βαρύτερες και λιγότερο ικανές προς επιστράτευση πυκνώσεις, ενώ στο έμμεσο, κυριαρχούν οι ατελεκτασίες.





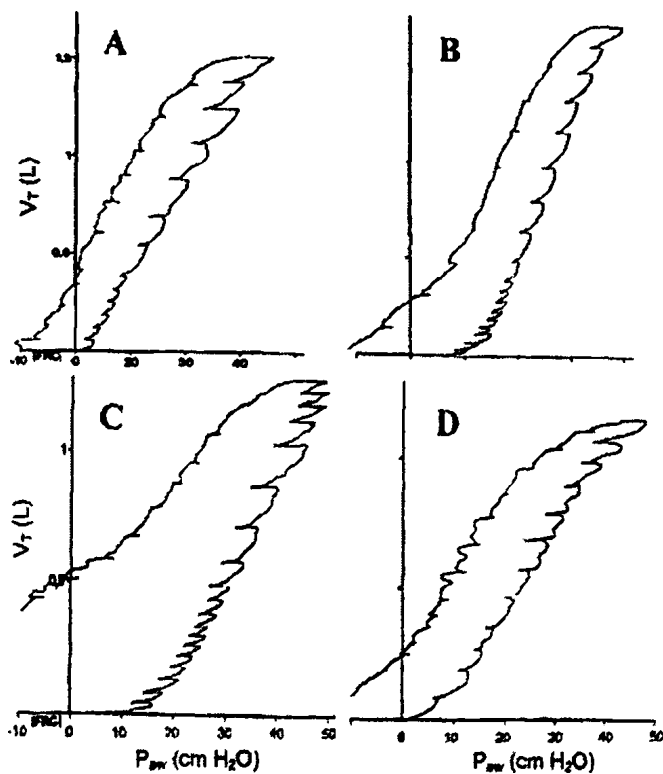
Εικόνα 17. Καμπύλες πίεσης-όγκου σε ένα υποθετικό αναπνευστικό σύστημα ασθενούς με ARDS. Η καμπύλη είναι επιπεδωμένη (ελαττωμένη C_{RS} , $C_{RS} = V_T/\Delta P1$). Με την προσθήκη PEEP, παρατηρείται μετατόπιση προς μια καμπύλη μεγαλύτερης compliance [$C_{RS} = V_T/(\Delta P2 - PEEP)$]. Η μεταβολή της C_{RS} αντιπροσωπεύει επιστράτευση των φτωχά αεριζόμενων ή μη αεριζόμενων πνευμονικών μονάδων και συνδέεται με βελτίωση της οξυγόνωσης και της ανταλλαγής των αερίων.

Η καμπύλη πίεσης-όγκου διαιρείται σε τμήματα που περιλαμβάνουν: μια αρχική ευθεία απάντηση του όγκου στην αύξηση της πίεσης, ένα κατώτερο σημείο κλίσης (lower inflexion point, LIP) μετά από το οποίο η compliance αυξάνεται, ένα ανώτερο σημείο κλίσης (upper inflexion point, UIP), και ακολουθεί μια άλλη περιοχή χαμηλής compliance (εικ.18). Οι διάφορες περιοχές της καμπύλης PV έχουν μεγάλη σημασία για την εκλογή της βέλτιστης PEEP και του κατάλληλου αναπνεόμενου όγκου. Τελευταία έχει βρεθεί σε θεωρητικές,¹⁸⁰ πειραματικές και κλινικές μελέτες,^{181,182} ότι η επιστράτευση των κυψελίδων στο ARDS είναι φαινόμενο που συμβαίνει σε ολόκληρη την καμπύλη PV.¹⁸³ Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, η καμπύλη recruitment-pressure αντιστοιχεί στο ποσοστό που μπορεί να επιστρατευθεί σε μια δεδομένη πίεση, δηλαδή, στο τμήμα του συνολικού ποσού του ιστού που μπορεί να επιστρατευθεί (συνήθως με πίεση 0-45cm H₂O) και όχι στο πραγματικό μέγεθος του ιστού που επιστρατεύθηκε.¹⁸⁴



Εικόνα 18. Η καμπύλη πίεσης-όγκου το αναπνευστικού συστήματος. C_{start}, αρχική compliance, που είναι ο λόγος των χορηγούμενων πρώτων 100 ml προς την αντίστοιχη πίεση, LIP και P_{flex}, κατώτερο σημείο κλίσης, που είναι η πίεση που αντιστοιχεί στο σημείο τομής των C_{start} και C_{inf}, C_{inf}, ευθύ τμήμα της καμπύλης κατά τη διάταση, UIP, ανώτερο σημείο κλίσης, που είναι το σημείο τομής των C_{inf} και C_{final}, C_{final}, τελική compliance, που είναι η compliance του τμήματος της καμπύλης PV, όπου η compliance μειώνεται τουλάχιστον 20% ή 10%. Από Gattinoni L, et al.¹⁸³

Οι μεταβολές της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος στο ARDS εξελίσσονται παράλληλα με την πορεία των μορφολογικών διαταραχών του πνεύμονα. (εικ. 19)¹⁸⁵ Στα πρώιμα στάδια (early exudative phase) του συνδρόμου (εικ. 19B) παρατηρείται μια μεγάλη υστέρηση, που υποδηλώνει τη δυνατότητα για επιστράτευση των κυψελίδων. Η αρχική εξιδρωματική φάση του ARDS παραμένει για μερικές ημέρες ακόμη (εικ. 19Γ), αλλά τώρα εμφανίζει ελαττωμένη compliance (μειωμένη κλίση της καμπύλης), λόγω του σχηματισμού υαλίνων μεμβρανών και συσσώρευσης κυττάρων στο διάμεσο χώρο (later exudative phase). Ακολουθεί η φάση της ίνωσης (early fibroproliferative phase), με μεγάλη ελάττωση της compliance και χωρίς την ύπαρξη σημαντικής υστέρησης, γεγονός που δηλώνει μικρότερη δυνατότητα επιστράτευσης (εικ.19Α). Ο τύπος στην εικ. 19Δ (ελαττωμένη compliance και μικρή δυνατότητα επιστράτευσης) παρατηρείται στο όψιμο ARDS και συνδέεται με υψηλή θνητότητα.¹⁸⁶



Εικόνα 19. Καμπύλες πίεσης-όγκου του αναπνευστικού συστήματος σε διάφορες φάσεις του ARDS.

A: Ελαττώμενη compliance και φτωχή υστέρηση (πρώιμη ινωτική φάση).

B: Σχεδόν φυσιολογική compliance με μεγάλη υστέρηση (πρώιμη εξιδρωματική φάση).

C: Ελαττωμένη compliance με μεγάλη υστέρηση (απώτερη εξιδρωματική φάση).

D: Ελαττωμένη compliance και φτωχή υστέρηση (απώτερη ινωτική φάση).

Από Matamis D, και συν.¹⁸⁷

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ

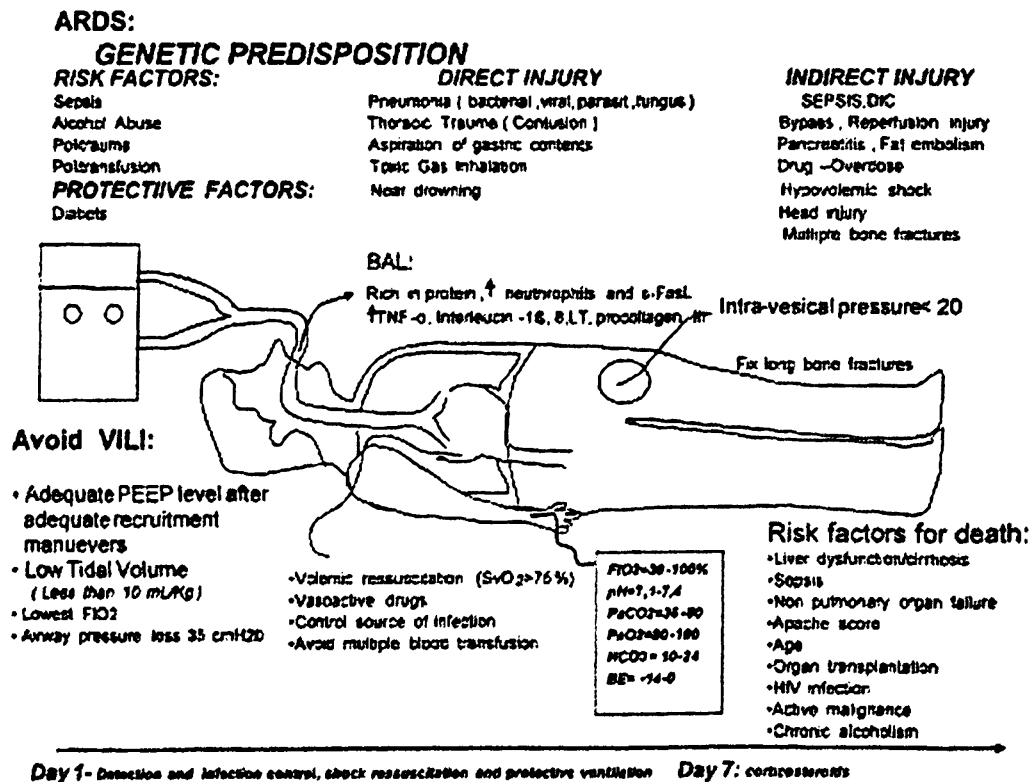
Στο ARDS το ποσοστό του αεριζόμενου πνεύμονα είναι ελαττωμένο (baby lung), ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται μια αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα λόγω της επίδρασης φλεγμονωδών διαβιβαστών. Επίσης η αντίσταση των αεραγωγών φυσιολογικά αυξάνεται σε περιοχές μειωμένης αιμάτωσης. Όλα αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων ροής καθώς και των ολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος. Οι αυξημένες αντιστάσεις οδηγούν σε αύξηση της πίεσης των αεραγωγών, διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων και αύξηση του έργου της αναπνοής.

Μέχρι πρόσφατα, πιστεύονταν ότι οι ασθενείς με ARDS, έχουν φυσιολογικές εκπνευστικές αντιστάσεις λόγω των υψηλών εκπνευστικών ροών. Σήμερα, θεωρείται αποδεκτό ότι στους ασθενείς με ARDS, όχι μόνο οι εισπνευστικές αλλά και οι εκπνευστικές αντιστάσεις είναι αυξημένες. Πραγματικά, η οδηγός εκπνευστική πίεση, δηλαδή η πίεση ελαστικής επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος είναι πολύ μεγαλύτερη στους ασθενείς με ARDS, και μάλιστα οι εκπνευστικές αντιστάσεις είναι μεγαλύτερες από τις εισπνευστικές. Αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη ενδογενούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (intrinsic PEEP, PEEP_i). Η ύπαρξη PEEP_i έχει σαν αποτέλεσμα περαιτέρω αύξηση του έργου της αναπνοής στους ασθενείς αυτούς, που ήδη είναι αυξημένο λόγω της μειωμένης compliance και των αυξημένων εισπνευστικών αντιστάσεων.



Z. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ARDS

Πρώμο βήμα-κλειδί στη θεραπεία των ασθενών με ALI/ARDS είναι η αναγνώριση και η θεραπεία της προδιαθεσικής αιτίας και οποιονδήποτε άλλων σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή συνυπαρχόντων νοσημάτων. Η μηχανική αναπνοή και τα άλλα υποστηρικτικά μέτρα των ασθενών με ARDS, είναι ανεπαρκή αν δεν συνοδεύονται από την προσπάθεια διάγνωσης και θεραπείας του αιτιολογικού παράγοντα. Επειδή το ARDS είναι ένα σύνδρομο που ορίζεται από μη ειδικά ακτινολογικά και φυσιολογικά κριτήρια, η διάγνωση του ARDS δεν είναι ισοδύναμη με τη διάγνωση του υποκειμένου προβλήματος (εικ.20)

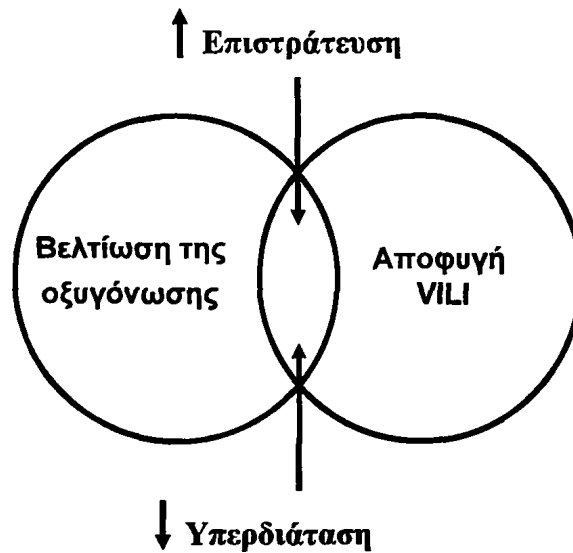


Εικόνα 20. ARDS: παράγοντες κινδύνου, παθοφυσιολογία, θεραπεία και πρόγνωση.

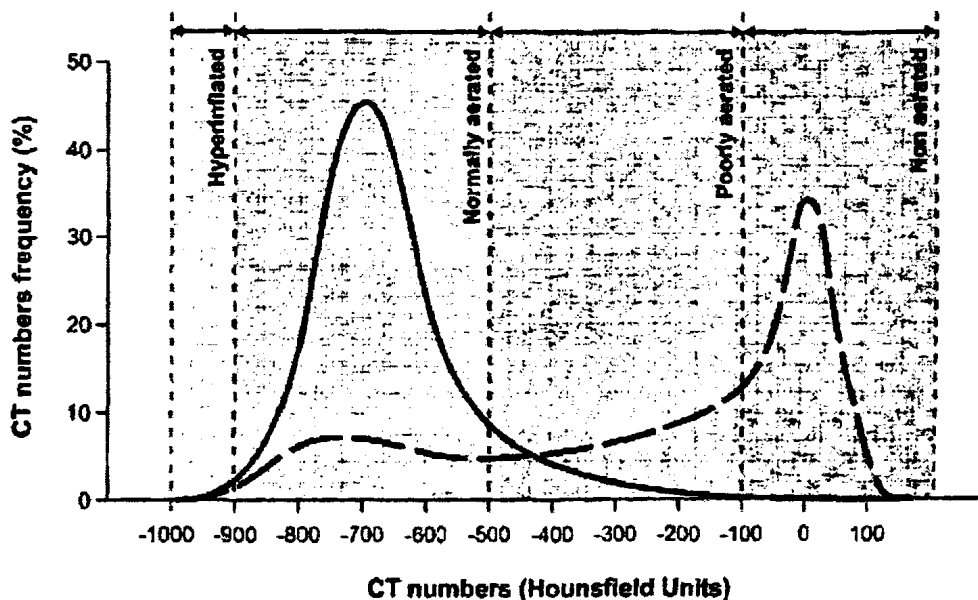
A. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Στόχοι της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής είναι η βελτίωση της οξυγόνωσης και η πρόληψη της πνευμονικής βλάβης που προκαλείται από τη μηχανική αναπνοή (ventilator-induced lung injury, VILI) (εικ. 21)

A



B



Εικόνα 21. A. Στόχοι της στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα B. Τα τμήματα του πνεύμονα, όπως υπολογίζονται με την Αξονική Τομογραφία, σε φυσιολογικές συνθήκες (συνεχής γραμμή) και σε τυπικό ALI/ ARDS (διακεκομμένη γραμμή). Από Gattinoni και συν¹⁸⁸

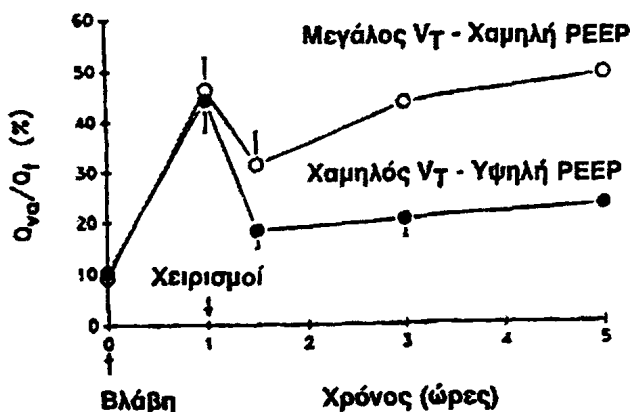
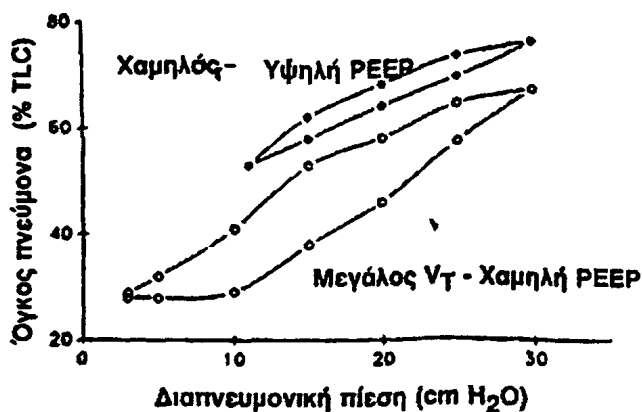
Η βασική αναπνευστική ανωμαλία στο ALI/ARDS είναι η υποξαιμία που είναι ανθεκτική στην οξυγονοθεραπεία. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη ενός μεγάλου ενδοπνευμονικού shunt, λόγω της

κατάληψης των κυψελίδων από υγρό και της ύπαρξης ατελεκτατικών κυψελίδων. Η διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης είναι υψηλής προτεραιότητας στόχος, τόσο των παραδοσιακών όσο και των νεώτερων στρατηγικών του μηχανικού αερισμού. Η προσθήκη ικανής PEEP μειώνει το ενδοπνευμονικό shunt και την ανάγκη χορήγησης τοξικών συγκεντρώσεων εισπνεομένου οξυγόνου. Η PEEP βελτιώνει την οξυγόνωση, μέσω επιστράτευσης των ατελεκτατικών κυψελίδων, με αποτέλεσμα την αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (functional residual capacity, FRC) στο τέλος της εκπνοής.^{11,187} Ταυτόχρονα, η PEEP προκαλεί την ανακατανομή του κυψελιδικού υγρού στο διάμεσο χώρο, γεγονός που οδηγεί επίσης σε βελτίωση της οξυγόνωσης.¹⁸⁸

Στόχος της οξυγόνωσης είναι μερική πίεση του αρτηριακού οξυγόνου, $PaO_2 > 55$ mmHg ή SaO_2 88-90% με χορηγούμενο οξυγόνο, $FiO_2 < 0,60$.

Αφού η αρτηριακή οξυγόνωση καθορίζεται εν μέρει από τη μέση πίεση των αεραγωγών, αρχικά χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα μηχανικής αναπνοής με σχετικά μεγάλους αναπνεόμενους όγκους (V_T 10-15 ml/kg βάρους σώματος). Αυτό όμως προκαλεί υπερδιάταση των αεριζόμενων κυψελίδων και εγκυμονεί κίνδυνο για βαρότραυμα. Έχει αποδειχθεί, αρχικά σε πειραματόζωα, ότι η χρήση υψηλών V_T προκαλεί βλάβες παρόμοιες με εκείνες του ARDS. Η προσθήκη PEEP προλαμβάνει, εν μέρει τουλάχιστον, τις βλάβες από τη μηχανική αναπνοή, εμποδίζοντας τη σύγκλιση των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής.^{189,190} Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν μεταβάλλει τις βασικές απόψεις για το μηχανικό αερισμό των ασθενών με ALI/ARDS. Η νέα στρατηγική συνίσταται στον περιορισμό του τελεισπνευστικού όγκου για την αποφυγή της υπερδιάτασης και στην εφαρμογή υψηλής PEEP για την αποφυγή της τελοεκπνευστικής σύγκλισης των κυψελίδων.(εικ. 22)





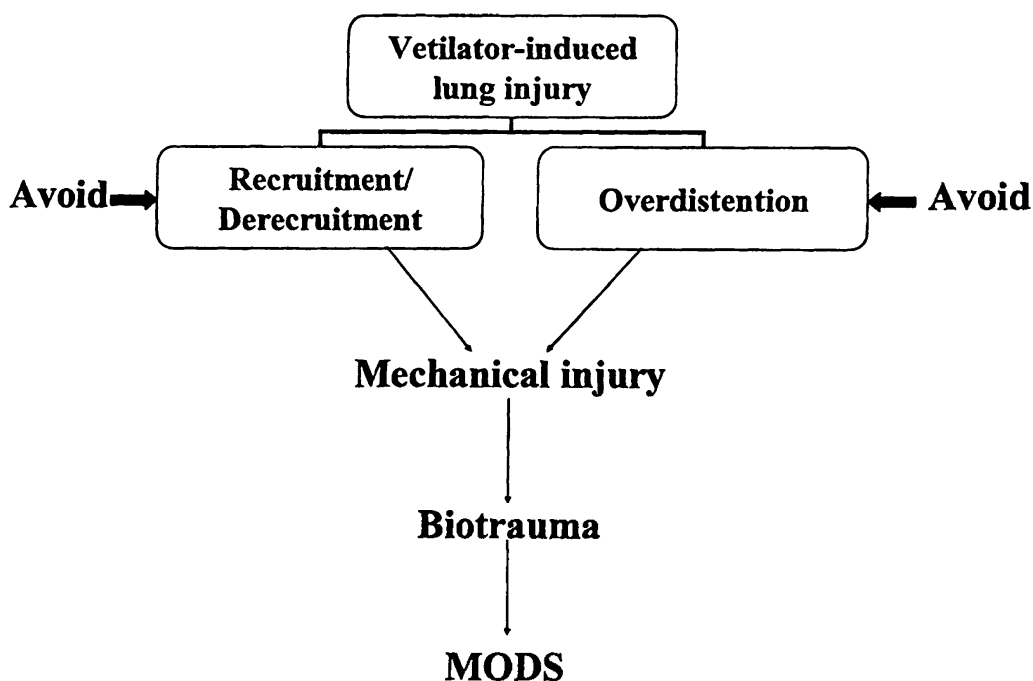
Εικόνα 22. Α. Καμπύλη πίεσης - όγκου πνευμόνων σκύλου μετά από εισρόφηση οξέος (2 ομάδες). Οι ανοικτοί κύκλοι αντιστοιχούν σε υψηλούς αναπνεόμενους όγκους και χαμηλή PEEP (3 cmH₂O), ενώ οι κλειστοί σε χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους και υψηλή PEEP (13 cmH₂O). Σημειώνεται ότι η αύξηση της PEEP κατά 10 cmH₂O προκάλεσε τόσο μεγάλη αύξηση του τελοσκηνυ-στικού πνευμονικού όγκου, ώστε ο αναπνεόμενος όγκος υποδιπλασιάστηκε για να διατηρηθεί ο τελοσκηνυστικός αναπνεόμενος όγκος και η διαπνευμονική πίεση σε παρόμοια επίπεδα.

Β. Η χρήση υψηλής PEEP και χαμηλών αναπνεόμενων όγκων (ανοικτοί κύκλοι) μείωσε περισσότερο το ενδοπνευμονικό shunt σε σχέση με τη χαμηλή PEEP και τους υψηλούς αναπνεόμενους όγκους (κλειστοί κύκλοι) και η μείωση αυτή συνεχίστηκε και τις επόμενες 5 ώρες του πειράματος. Αντίθετα στα ζώα που αερίζονταν με χαμηλή PEEP και υψηλούς αναπνεόμενους όγκους το shunt επανήλθε σταδιακά στις αρχικές τιμές. (Από: Corbridge TC, Wood LDH, et al. *Am Rev Resp Dis* 1990, 142:311/



1. ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η στρατηγική προστασίας του πνεύμονα κατά τον μηχανικό αερισμό έχει τον ίδιο στόχο όσον αφορά στην οξυγόνωση με τα παραδοσιακά μοντέλα. Δίνει όμως υψηλότερη προτεραιότητα στην προστασία από το VILI, από την προσπάθεια επίτευξης φυσιολογικού P_{CO_2} και pH^{191} (εικ. 23).

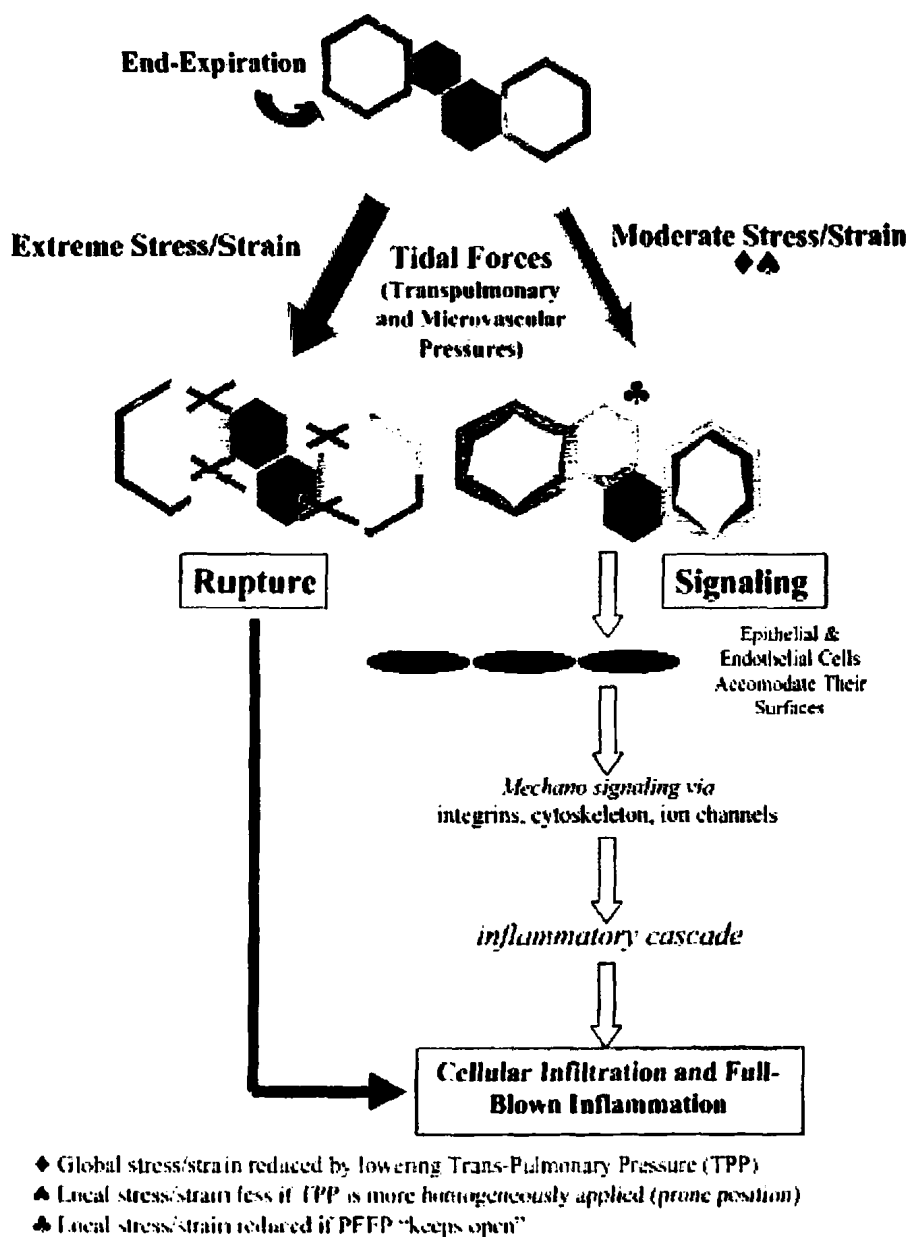


Εικόνα 23. Στρατηγική προστασίας του πνεύμονα και συνέπειες του VILI. Ο στόχος της στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα να ελαττώσει τον κίνδυνο του VILI, συχνά έρχεται σε αντίθεση με εκείνον του παραδοσιακού μοντέλου, που είναι η διατήρηση φυσιολογικού pH και P_{CO_2} με τη χορήγηση υψηλού κατά λεπτό αερισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης VILI μειώνεται με τη χρήση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων: από V_T 10-15 ml/kg βάρους σώματος, σε V_T 4-6 ml/kg. Ακόμη και αν η συχνότητα των αναπνοών είναι 35/μίν, τελικά ο κατά λεπτόν αερισμός είναι μικρός, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επιτρεπόμενη υπερκαπνία (permissive hypercapnia).



2. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΑΝΑΠΝΟΗ (VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY, VILI).

Το VILI είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που αρχίζει με την επανειλημμένη εφαρμογή μεγάλων δυνάμεων stress ή strain στον τνώδη σκελετό του πνεύμονα, τα μικρά αγγεία, τους τελικούς αεραγωγούς και τους ιστούς γύρω από τις κυψελίδες (εικ. 24).¹⁹²



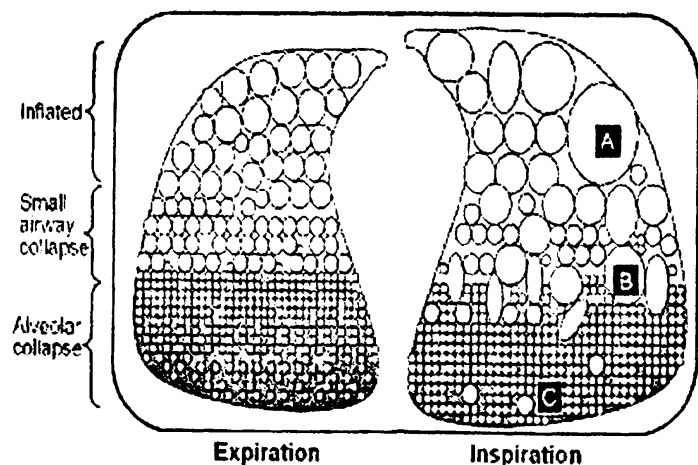
Εικόνα 24. Παθογένεση του VILI

Οι μηχανισμοί πρόκλησης VILI¹⁹³ περιλαμβάνουν: έκθεση σε μεγάλες πιέσεις διάτασης ή υπερδιάταση (barotrauma ή volutrauma),¹⁹⁴ επανειλημμένο άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων (atelectrauma),¹⁹⁵ και απελευθέρωση κυτοκινών σαν αποτέλεσμα μηχανικής διάτασης ή δράσης δυνάμεων διάσχισης (mechanotransduction) και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (biotrauma).¹⁹⁶ Οι πνεύμονες των ασθενών με ALI/ARDS είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην ανάπτυξη VILI, λόγω της

ετερογένειας των βλαβών, όπως δείχνουν οι μελέτες με αξονική τομογραφία:¹⁸⁸ μερικές περιοχές (συχνά εξαρτώμενες περιοχές) είναι ατελεκτατικές, με πύκνωση, λιγότερο ευένδοτες και κατά συνέπεια, λιγότερο διαθέσιμες για αερισμό, ενώ άλλες (συνήθως μη-εξαρτώμενες περιοχές), εμφανίζονται και συμπεριφέρονται φυσιολογικά. Η ετερογένεια των βλαβών οδήγησε στον όρο "baby lung", ο οποίος δηλώνει ότι στο ALI/ARDS ο πνευμονικός όγκος που διατίθεται για τον αερισμό είναι εξαιρετικά μειωμένος. Πρόκειται δηλαδή, για έναν λειτουργικά baby-sized πνεύμονα μέσα σε ένα adult-sized σώμα.^{197,198}

Συνεπώς, ο μηχανικός αερισμός μπορεί να οδηγήσει σε barotrauma ή volutrauma, όταν οι όγκοι και οι πιέσεις που προορίζονται για ολόκληρο τον πνεύμονα, χορηγούνται σε ένα μικρό τμήμα λειτουργικού πνεύμονα.

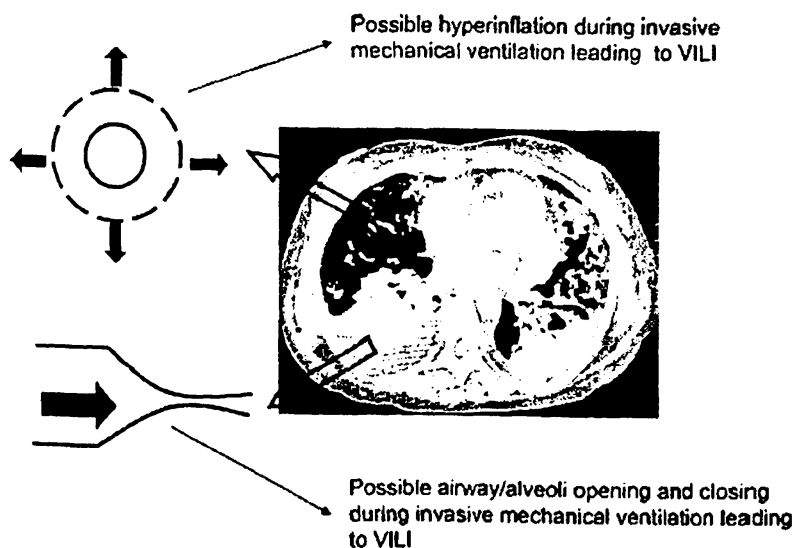
Επίσης, οι δυνάμεις διάσχισης (shear forces) που ασκούνται στο χώρο μεταξύ των ανοικτών και των κλειστών κυψελίδων προκαλούν atelectrauma (εικ.25). Και οι δύο αυτοί μηχανισμοί βλάβης οδηγούν σε απελευθέρωση κυτοκινών από τους πνεύμονες, οι οποίες έχουν συστηματικές δράσεις και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.^{196, 197}



Εικόνα 25.

(1) Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών της βλάβης από το μηχανικό αερισμό.

Οι εξαρτώμενες περιοχές έχουν φτωχό αερισμό στο τέλος της εκπνοής, λόγω σύνθλιψης από τις υδροστατικές πιέσεις. Στο τέλος την εισπνοής, οι ανοικτές κυψελίδες μπορεί να είναι εξαιρετικά διατεταμένες (A), μπορεί να αναπτύσσονται μεγάλες δυνάμεις stress στο όριο μεταξύ αεριζόμενων και μη-αεριζόμενων κυψελίδων (B), ενώ οι εξαρτώμενες κυψελίδες υφίστανται επανειλημμένο άνοιγμα και κλείσιμο, που οδηγεί σε ιστική καταστροφή.

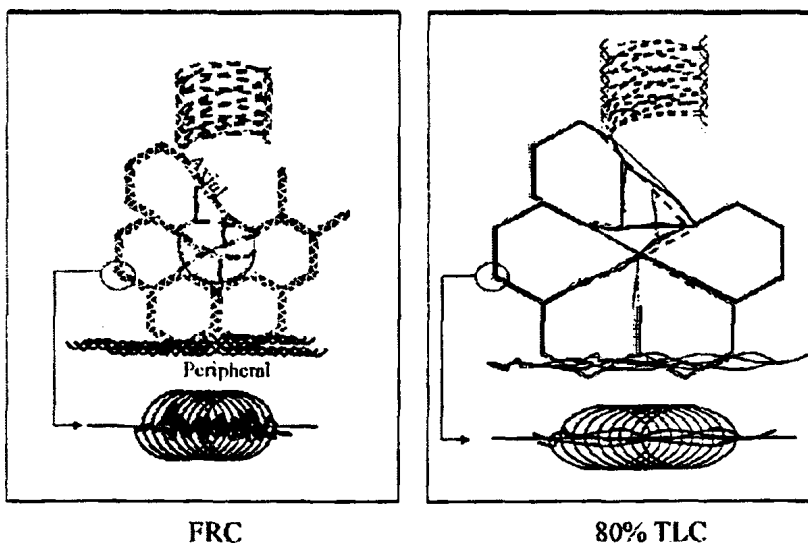


(2) Αξονική Τομογραφία θώρακα σε ARDS, που δείχνει τους μηχανισμούς πρόκλησης VILI:

υπερδιάταση στις μη-εξαρτώμενες περιοχές και επανειλημμένο άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων στις εξαρτώμενες περιοχές του πνεύμονα



Ο ινώδης σκελετός του πνεύμονα είναι η κατασκευή που δέχεται τις δυνάμεις που ασκούνται από το μηχανικό αερισμό. Ο σκελετός αποτελείται από δύο συστήματα ινών: ένα αξονικό σύστημα που εδράζεται στην πύλη και διατρέχει τους βρόγχους, καταλήγοντας στους κυψελιδικούς πόρους, και ένα περιφερικό σύστημα που βρίσκεται στον σπλαχνικό υπεζωκότα και εκτείνεται κεντρομόλα στα λοβίδια του πνεύμονα. Τα δύο συστήματα ενώνονται στο επίπεδο των κυψελίδων και σχηματίζουν τον σκελετό του πνεύμονα. Οι ανατομικές μονάδες του συστήματος αποτελούνται από διατάσιμες ίνες ελαστικής και μη-διατάσιμες ίνες κολλαγόνου, οι οποίες είναι "διπλωμένες" όταν ο πνεύμονας βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (εικ. 26, αριστερά). Τα πνευμονικά κύτταρα δεν δέχονται άμεσα τις δυνάμεις, αλλά συνδέονται με τον ινώδη σκελετό και αλλάζουν το σχήμα τους ανάλογα με τη διάταση αυτού. Τα όρια στη διάταση θέτουν οι μη-διατάσιμες ίνες κολλαγόνου. Όταν οι ίνες κολλαγόνου είναι πλήρως διατεταμένες, οι πνεύμονες φθάνουν το μέγιστο όγκο τους (total lung capacity, TLC), ενώ εμποδίζεται η περαιτέρω επιμήκυνση (εικ. 26, δεξιά). Αυτό αφορά όχι μόνο στο συνολικό όγκο του πνεύμονα, αλλά και κάθε μια πνευμονική μονάδα ξεχωριστά, η οποία έχει τη δική της "total regional maximal capacity."



Εικόνα 26. Διάταξη των ινών σε ένα λοβίδιο.

Φαίνεται η σχέση μεταξύ των ελαστικών ινών (έλασμα) και των ινών του κολλαγόνου (χορδή). Αριστερά: Φάση ηρεμίας (FRC), Δεξιά: 80% TLC. Από Weibel και συν²⁰⁵

Όταν ο αναπνευστήρας αναπτύσσει μια δύναμη, οι ίνες του σκελετού αναπτύσσουν μια ισοδύναμη και αντίθετη εσωτερική τάση. Η πίεση που εφαρμόζεται δεν είναι η πίεση των αεραγωγών (airway pressure, P_{aw}), αλλά η διαπνευμονική πίεση (transpulmonary pressure, P_L), δηλαδή $P_L = P_{aw} - P_{pl}$, P_{pl} : pleural pressure (υπεζωκοτική πίεση). Η τάση που ασκείται στις ίνες ονομάζεται "stress." Σε μια ελαστική κατασκευή, όπως αυτή του σκελετού του πνεύμονα, το stress συσχετίζεται με τη επιμήκυνση (DL) των ινών από την κατάσταση ηρεμίας (L_0), και καλείται "strain" (DL/L_0). Stress και strain, είναι οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος που συνδέονται ως εξής:

stress = $K \times \text{strain}$, όπου K είναι το είδος του υλικού κατά Young

Αν το stress ξεπεράσει την δυνατότητα των ινών του κολλαγόνου προς διάταση, αυτές σπάζουν και στον πνεύμονα αναπτύσσεται το κλασικό “barotrauma.” Όταν το strain, χωρίς να φθάνει τα επίπεδα της φυσικής ρήξης, είναι μη φυσιολογικό (volutrauma), τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά και τα επιθηλιακά κύτταρα που εδράζονται στο σκελετό του πνεύμονα διατείνονται σε μεγάλο βαθμό^{199,200,201,202} και ακολουθεί ενεργοποίηση των μηχανοποδοχέων, παραγωγή κυτοκινών, και ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (systemic inflammatory response syndrome, SIRS).^{203,204}

Stress και strain του “baby lung”

Ο “baby lung” είναι στην πραγματικότητα ο “μικρός” ανοιχτός πνεύμονας στο τέλος της εκπνοής. Μπορεί να αυξηθεί σε μέγεθος κατά τη διάρκεια της εισπνοής, από τις νεώτερες επιστρατευθείσες κυψελίδες, σύμφωνα με την καμπύλη recruitment-pressure και την κατανομή της πίεσης διάνοιξης (opening pressure). Ο “baby lung” δεν είναι υγιής, αλλά δέχεται αερισμό.

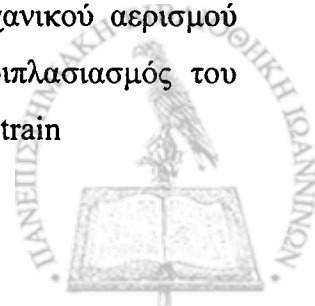
Με βάση όσα συζητήθηκαν παραπάνω, το VILI δεν είναι τίποτε άλλο από τη συνολική/περιοχική άσκηση εκσεσημασμένου stress και strain σε ένα “baby lung.” Όσο μικρότερο είναι το μέγεθος του “baby lung”, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης VILI. Το αδρό ισοδύναμο του stress στο σύνολο του πνεύμονα είναι η P_L , ενώ το ισοδύναμο του strain είναι η αλλαγή του μεγέθους του πνεύμονα από την κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή, ο λόγος του V_T προς τον όγκο του “baby lung” στο τέλος της εκπνοής (ZEEP):

$$P_L(\text{δηλ. stress}) = K \times [(V_T / \text{baby lung})] (\text{δηλ. strain})$$

Η σχέση μεταξύ stress και strain, δηλαδή το K , είναι η specific lung elastance ($E_{\text{spec}} = P_L / V_T \times \text{“baby lung”}$), η οποία είναι η πίεση στην οποία ο “baby lung”(τελοεκπνευστικός όγκος) διπλασιάζει το μέγεθός του, δηλαδή, όταν $V_T / \text{“baby lung”} = 1$.

Τα πράγματα περιπλέκονται με την προσθήκη PEEP. Η δράση της PEEP είναι διπλή. Από τη μια πλευρά, η PEEP μπορεί να υπερδιατείνει τις ήδη ανοιχτές κυψελίδες, αυξάνοντας έτσι το stress και το strain (ο αριθμητής της ανώτερης εξίσωσης αυξάνει). Από την άλλη, η PEEP μπορεί να διατηρήσει ανοιχτά νέα πνευμονικά τμήματα, αυξάνοντας τον υπολειπόμενο όγκο και τον τελοεκπνευστικό όγκο (ο παρονομαστής της εξίσωσης αυξάνει και το stress/strain μειώνεται).

Το τελικό αποτέλεσμα πρέπει να διερευνείται σε καθένα ασθενή ξεχωριστά, ο οποίος μπορεί να έχει ποικίλα ποσοστά επιστρατεύσιμου πνεύμονα. Τα ασφαλή όρια του μηχανικού αερισμού βασίζονται σε φυσιολογικά και ανατομικά δεδομένα. Στον υγιή πνεύμονα, ο διπλασιασμός του υπολειπόμενου όγκου συμβαίνει περίπου στο 80% της TLC, και σε αυτό το επίπεδο strain



($V_T/\text{end-expiratory lung volume}=1$) οι περισσότερες ίνες του κολλαγόνου είναι πλήρως διατεταμένες και η P_L ισοδυναμεί με την specific elastance, που φυσιολογικά είναι 12,5 cmH₂O. Η specific elastance στο "baby lung" είναι σχεδόν φυσιολογική.^{173,174} Έτσι, αν θεωρήσουμε τα ανώτερα όρια του φυσιολογικού strain μεταξύ 0.8 – 1 ως ασφαλή, η "ασφαλής" P_L δεν πρέπει να ξεπερνά τη specific elastance (περίπου 12–13 cmH₂O). Για να αποφύγουμε την ανάπτυξη VILI, με την εφαρμογή stress και strain εντός φυσιολογικών ορίων, πρέπει να χρησιμοποιούμε το λόγο $V_T/\text{"baby lung"}$, και όχι το λόγο V_T/kg .

Αν η Espec θεωρηθεί σταθερή ή μέσα σε στενά όρια στις περιπτώσεις ARDS, η γνώση είτε της P_L ή των διαστάσεων του "baby lung" θα μας επέτρεπε να διατηρούμε το stress και το strain σε φυσιολογικά όρια. Δυστυχώς, καμία από αυτές τις μεταβλητές εκτίμησης του βαθμού stress και strain δεν μετρούνται στην καθημερινή κλινική πράξη στις ΜΕΘ. Έτσι, έχουμε θεωρήσει την P_L σαν σταθερή τιμή, αλλά, στην πραγματικότητα, διαφοροποιείται κατά μήκος του κατακόρυφου άξονα του πνεύμονα. Στην ύπτια θέση, η κλίση της P_L είναι περισσότερο απότομη σε σχέση με την πρηνή.²⁰⁵ Αυτό σημαίνει ότι το strain και το stress κατανέμονται περισσότερο ομοιόμορφα στην πρηνή θέση και αυτός είναι ο λόγος της χρησιμοποίησής της στο ARDS, ανεξάρτητα από την ανταλλαγή των αερίων.^{206,207}



3. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ (EVIDENCE SYNTHESIS)

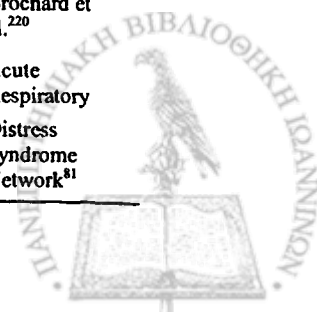
ΣΥΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Ένας μεγάλος αριθμός εναλλακτικών μεθόδων μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής έχει προταθεί κατά καιρούς, με ποικίλα αποτελέσματα όσον αφορά στη θεραπεία και την έκβαση των ασθενών με ALI/ARDS (πιν. 5).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

HISTORY OF ALTERNATIVE VENTILATORY STRATEGIES FOR ACUTE LUNG INJURY AND THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.

VENTILATORY STRATEGY	YEAR	TYPE OF STUDY	NO. OF PATIENTS	FINDINGS	STUDY
High levels of positive end-expiratory pressure	1975	Observational	28	High incidence of pneumothorax	Kirby et al. ²⁰⁸
Extracorporeal membrane oxygenation	1979	Phase 3 multicenter trial	90	No benefit	Zapol et al. ²⁰⁹
High-frequency jet ventilation	1983	Phase 3 singlecenter trial	309	No benefit	Carlson et al. ²¹⁰
Prophylactic positive endexpiratory pressure (8 cm of water)	1984	Phase 3 singlecenter trial	92	No benefit in patients at risk for the acute respiratory distress syndrome	Pepe et al. ²¹¹
Pressure controlled inverse-ratio ventilation	1994	Observational	9	Inconclusive, needs further study	Lessard et al. ²¹²
Extracorporeal removal of carbon dioxide	1994	Phase 3 singlecenter trial	40	No benefit	Morris et al. ²¹³
Liquid ventilation	1996	Observational	10	Probably safe, needs further study	Hirschl et al. ²¹⁴
High-frequency oscillatory ventilation	1997	Observational	17	Probably safe, needs further study	Fort et al. ²¹⁵
Prone positioning during ventilation	1997	Observational	13	Inconclusive, needs further study	Mure et al. ²¹⁶
Prone positioning during ventilation	2000	Observational	39	Inconclusive, needs further study	Nakos et al. ²¹⁷
"Open-lung" approach	1998	Phase 3 singlecenter trial	53	Decreased 28-day mortality but not in-hospital mortality (as compared with conventional ventilation)	Amato et al. ²¹⁸
Low tidal volumes	1998	Phase 3	120	No benefit in patients at risk for the acute respiratory distress syndrome	Stewart et al. ²¹⁹
Low tidal volumes	1998	Phase 3	116	No benefit	Brochard et al. ²²⁰
Low tidal volumes	2000	Phase 3	861	Decreased mortality by 22 percent (as compared with traditional tidal volumes)	Acute Respiratory Distress Syndrome Network ⁸¹



Οι συμβατικές μέθοδοι της στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα περιλαμβάνουν στρατηγικές που σχεδιάστηκαν με στόχο να μειώσουν την περαιτέρω πνευμονική βλάβη στους ασθενείς με ALI/ARDS, χρησιμοποιώντας ένα σταθερό μοντέλο μηχανικού αερισμού. Έχουν γίνει 5 τυχαιοποιημένες, με ομάδες ελέγχου, μελέτες (randomized controlled trials, RCT) και 3 μετα-αναλύσεις (πιν. 6), οι οποίες εκτίμησαν τη στρατηγική προστασίας του πνεύμονα σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους, χρησιμοποιώντας ποικίλα μοντέλα αερισμού προκαθορισμένου όγκου και πίεσης (volume- and pressure-limited).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

TRIALS OF VOLUME- AND PRESSURE-LIMITED VENTILATION IN ACUTE LUNG INJURY AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Study Participants	Source				
	ARDS Network ⁸¹ 2000	Amato et al, ²¹⁸ 1998	Brochard et al, ²²⁰ 1998	Stewart et al, ²¹⁹ 1998	Brower et al, ²²¹ 1999
No.	861	53	116	120	52
Mean age, y	52	35	57	59	49
Target intervention					
Tidal volume, mL/kg	6 vs 12 PBW	≤ 6 vs 12 ABW	6-10 vs 10-15 DBW	≤ 8 vs 10-15 IBW	≤ 8 vs 10-12 PBW
Plateau pressure, cm H ₂ O	≤ 30 vs ≤ 50	< 20 vs unlimited	25-30 vs ≤ 60	≤ 30 vs ≤ 50*	≤ 30 vs ≤ 45-55
Actual intervention†	6.2 vs 11.8	384 vs 768‡	7.1 vs 10.3	7.0 vs 10.7	7.3 vs 10.2
Tidal volume, mL/kg					
Plateau pressure, cm H ₂ O	25 vs 33	30 vs 37	26 vs 32	22 vs 27	25 vs 31
Outcomes mortality, %	31 vs 40 [§]	38 vs 71	47 vs 38 [¶]	50 vs 47 [#]	50 vs 46 [#]
P value	.00	.001	.38	.72	.61

Abbreviations: ABW, actual body weight; DBW, dry body weight; IBW, ideal body weight, calculated as 25 m²; PBW, predicted body weight, calculated as 50 plus 0.91 (height in centimeters minus 152.4) for men or 45.5 plus 0.91 (height in centimeters minus 152.4) for women.

*Represents peak inspiratory pressure rather than plateau pressure.

†Mean values at earliest recorded time point are reported and represent lung-protective vs control ventilation groups.

‡Tidal volume available in milliliters only.

§Mortality at hospital discharge or at 180 days.

||28-Day mortality.

¶60-Day mortality.

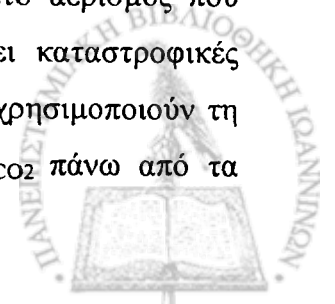
#In-hospital mortality.



Τρεις από τις RCT, με αριθμό μελετούμενων ασθενών από 52-120, δεν βρήκαν διαφορές στη θνητότητα μεταξύ των ομάδων.^{219,220,221} Στη μελέτη των Amato και συν.²¹⁸ χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες τιμές PEEP και χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment maneuvers), σε συνδυασμό με αερισμό προκαθορισμένου όγκου και πίεσης. Η μελέτη διεκόπη πρόωμα, με συμμετοχή 53 από τους 58 ασθενείς, λόγω της σημαντικής μείωσης της θνητότητας σε διάστημα 28 ημερών (28-day mortality). Εντούτοις, δεν υπήρξε σημαντική μείωση της θνητότητας μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, ενώ η υψηλή θνητότητα (71%) στην ομάδα ελέγχου θα μπορούσε να δικαιολογήσει τη διαφορά στην επιβίωση. Παρόλα αυτά, η μελέτη υποστηρίζει ισχυρά, ότι οι στρατηγικές μηχανικού αερισμού επηρεάζουν τη θνητότητα, ενώ ακολούθησαν επόμενες μελέτες που στηρίχτηκαν στα αποτελέσματα αυτής. Η μεγαλύτερη μελέτη πάνω στο μηχανικό αερισμό προκαθορισμένου όγκου και πίεσης διεξήχθη από το ARDSNetwork (ARDSNet).⁸¹ Η μελέτη συμπεριέλαβε 861 ασθενείς και έδειξε 9% απόλυτη μείωση της θνητότητας (31% vs 40%, $P=0,007$), όταν στους ασθενείς με ALI/ARDS χορηγούνταν χαμηλοί αναπνεόμενοι όγκοι (στόχος 6 ml/kg προβλεπόμενου βάρους σώματος, με εύρος 4-8 ml/kg, ανάλογα με την $P_{plateau}$ και το pH) και εφαρμόζονταν χαμηλές εισπνευστικές πιέσεις ($P_{plateau}$, που μετρούνταν με τελοεισπνευστική παύση επί 0,6 sec, ≤ 30 cm H₂O).

Έχουν γίνει 3 μετα-αναλύσεις^{222,223,224} από τις ανώτερες 5 κλινικές μελέτες.^{81, 218,219,220,221} Η πρώτη μετα-ανάλυση συμπέρανε ότι οι ομάδες ελέγχου των 2 μελετών, που παρουσίασαν αύξηση της επιβίωσης,^{81,218} δεν αντιπροσώπευαν την "καθορισμένη (standard) θεραπεία" και πιθανώς αυτό εξηγεί τη διαφορά στη θνητότητα.²²² Επίσης, οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι οι χαμηλοί αναπνεόμενοι όγκοι που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη του ARDSNet μπορεί να είναι επικίνδυνοι.²²² Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση κρίθηκε ότι έχει μεθοδολογικές ατέλειες,^{223,224,225} ενώ τα ευρήματά της έρχονται σε αντίθεση με 2 επόμενες μετα-αναλύσεις,^{223,224} που υποστηρίζουν ότι ο μηχανικός αερισμός προκαθορισμένου όγκου, ιδιαίτερα στην περίπτωση της αυξημένης $P_{plateau}$ (>30 cm H₂O), έχει βραχυπρόθεσμο όφελος όσον αφορά στην επιβίωση. Μια μετα-ανάλυση επίσης, συμπέρανε ότι η μείωση του αναπνεόμενου όγκου κάτω από ένα κριτικό επίπεδο ($<7,7$ ml/kg προβλεπόμενου βάρους σώματος) είχε θετικά αποτελέσματα.²²⁴

Σε πολλές περιπτώσεις, η στρατηγική προστασίας του πνεύμονα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του αρτηριακού CO₂, η οποία ονομάζεται *επιτρεπόμενη υπερκαπνία (permissive hypercapnia)*. Ο κλασικός στόχος της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής ήταν η επίτευξη και διατήρηση του PaCO₂ σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε ασθενείς όμως με σοβαρές πνευμονικές βλάβες, ο αυθαίρετος αυτός στόχος είχε σημαντικό κόστος: το VILI. Ο υψηλός κατά λεπτό αερισμός που απαιτείται για να διατηρηθεί το PaCO₂ σε φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα. Με τα μοντέλα μηχανικού αερισμού που χρησιμοποιούν τη στρατηγική προστασίας του πνεύμονα, επιτρέπεται η σταδιακή αύξηση της PaCO₂ πάνω από τα



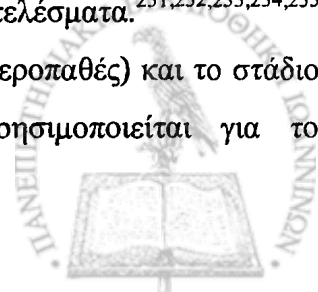
φυσιολογικά επίπεδα (μέχρι και 100 mmHg, σε ορισμένες περιπτώσεις). Όμως, ακόμη και πολύ υψηλά επίπεδα P_{aCO_2} φαίνεται ότι είναι πολύ καλά ανεκτά από τους κατεσταλμένους ασθενείς. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη γρήγορη και αποτελεσματική δράση κυτταρικών αντιρροπιστικών μηχανισμών, που προσπαθούν να διατηρήσουν σταθερό το ενδοκυττάριο pH. Η οξεία υπερκαπνική αναπνευστική οξέωση έχει σημαντικές ανεπιθύμητες επιπτώσεις στη λειτουργία των κυττάρων: κυτταρική μεταβολική δυσλειτουργία, μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, διαστολή των στεφανιαίων αγγείων και σύνδρομο υποκλοπής, συστηματική αγγειοδιαστολή, σύσπαση των πνευμονικών και νεφρικών αγγείων, αύξηση του αντανακλαστικού της πνευμονικής αγγειοσύσπασης, αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.^{226,227}

Είναι προφανές ότι η επιτρεπόμενη υπερκαπνία αντενδείκνυται σε ασθενείς με εγκεφαλικό οίδημα, τραύμα ή χωροκατακτική βλάβη του εγκεφάλου.

Το επίπεδο στο οποίο μια περισσότερο ελεγχόμενη υποξεία αύξηση του P_{aCO_2} δεν προκαλεί βλάβες, παραμένει άγνωστο.²²⁸ Στην πραγματικότητα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η επιτρεπόμενη υπερκαπνία είναι σχετικά καλοήθης.²²⁸ Προς το παρόν, υπάρχουν λίγα δεδομένα που να πληροφορούν για την ουδό της υπερκαπνίας, της οξέωσης, ή και των δύο και την αντιμετώπιση αυτής με αύξηση του αερισμού, μείωση της παραγωγής CO_2 , ή με τη χορήγηση διττανθρακικών. Οι ερευνητές της μελέτης ARDSNet χρησιμοποίησαν έναν πρωτόκολλο αντιμετώπισης της οξέωσης, αυξάνοντας την αναπνευστική συχνότητα (μέχρι 35/min, maximum), χορηγώντας διττανθρακικά, και αυξάνοντας τον αναπνεόμενο όγκο.

Άλλες σημαντικές συνέπειες του μηχανικού αερισμού που χρησιμοποιεί τη στρατηγική προστασίας του πνεύμονα, είναι η πιθανή επιδείνωση της οξυγόνωσης και η ανάγκη για αύξηση της καταστολής ή της αναλγησίας, σε σύγκριση με τα συμβατικά μοντέλα αερισμού. Στη μελέτη ARDSNet, οι ασθενείς παρουσίασαν επιδείνωση της οξυγόνωσης τις πρώτες ημέρες, αλλά βελτίωση της επιβίωσης. Επίσης, μια πρόσφατη ανάλυση τμήματος της μελέτης ARDSNet έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην καταστολή ή την αναλγησία μεταξύ της ομάδας που χρησιμοποιήθηκε στρατηγική προστασίας του πνεύμονα και εκείνης του συμβατικού αερισμού.²²⁹

Σημαντικά συστατικά στοιχεία του μηχανικού αερισμού με προστασία του πνεύμονα, είναι οι **υψηλότερες τιμές PEEP και οι χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment maneuvers, RM)**. Η επιστράτευση είναι μια δυναμική διαδικασία που προκαλεί επαναδιάνοιξη των κλειστών κυψελίδων με μια σκόπιμη αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης, η οποία επιτυγχάνεται με ποικίλους μηχανισμούς, όπως με μια παροδική υψηλή, συνεχή θετική πίεση (πχ. 40 cm H_2O επί 40 seconds).²³⁰ Μελέτες σε ανθρώπους που αξιολογούσαν αυτούς τους χειρισμούς είχαν διάφορα αποτελέσματα.^{231,232,233,234,235} Παράγοντες σημαντικοί για την απάντηση είναι ο τύπος (πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές) και το στάδιο (πρώιμο ή όψιμο) του ALI/ARDS, καθώς και η τεχνική που χρησιμοποιείται για το



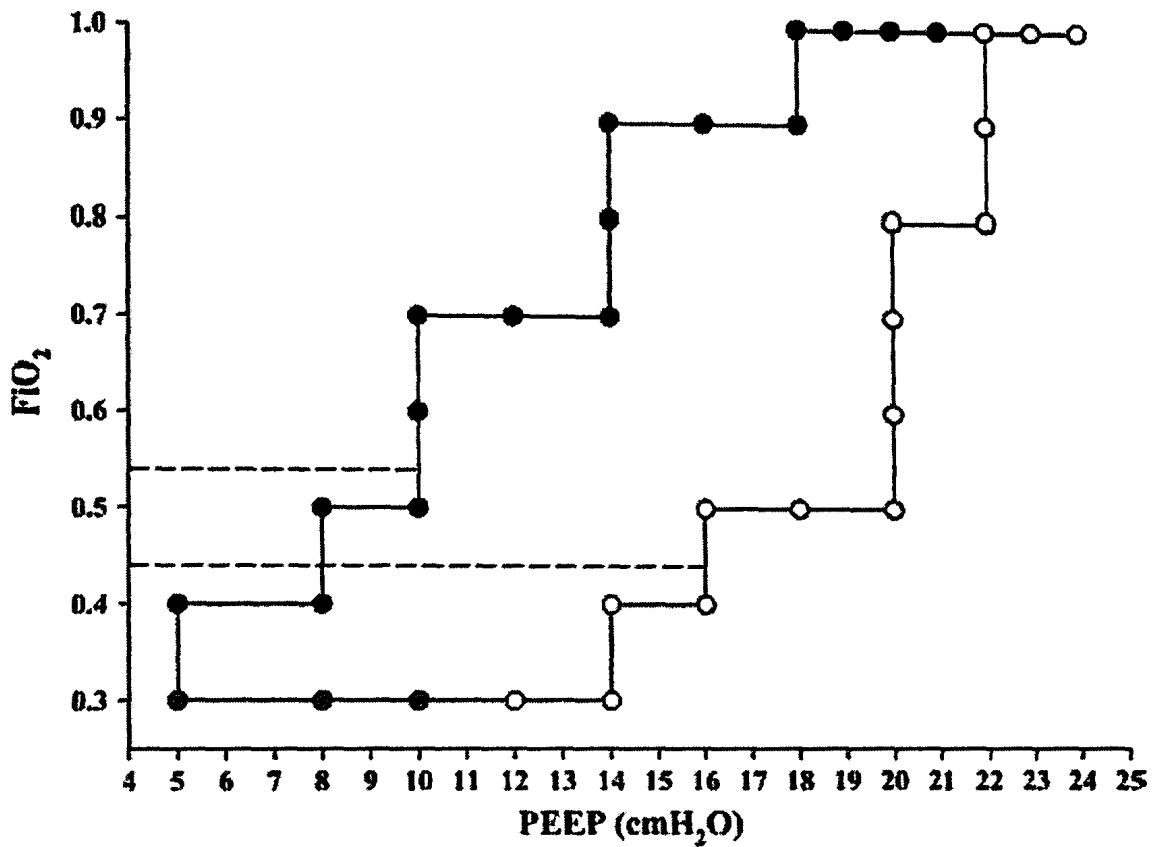
recruitment.^{100,102,236} Η βέλτιστη πίεση, διάρκεια και συχνότητα των RM δεν έχει ακόμη καθοριστεί και δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες. Βέβαια, η ασφαλής εφαρμογή των RM απαιτεί προσεκτική εκτίμηση. Συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο παροδικός αποκορεσμός και η υπόταση. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν barotrauma (πχ. πνευμοθώρακας), αρρυθμίες και μικροβιακή διασπορά (bacterial translocation).^{234,237}

Η μεμονωμένη δράση των υψηλότερων τιμών της PEEP και των RM δεν μπορούσε να καθοριστεί στο μικρό δείγμα της μελέτης των Amato και συν.²¹⁸ Το ARDSNet διεξήγαγε μια πολύ μεγαλύτερη μελέτη, γνωστή σαν ALVEOLI trial (εικ. 27).¹¹² Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε μοντέλα μηχανικού αερισμού προκαθορισμένου όγκου και πίεσης με προστασία του πνεύμονα, σε όλους τους μελετούμενους ασθενείς και αξιολόγησε την επίδραση της υψηλότερης PEEP (12-24 cm vs 5-24 cm H₂O) στη θνητότητα της εξεταζόμενης ομάδας. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν RM στους ασθενείς της ομάδας με την υψηλότερη PEEP, με την εφαρμογή πίεσης 35-40 cm H₂O επί 30 seconds. Μετά τους πρώτους 80 ασθενείς, οι RM επέφεραν μόνο μέτρια βελτίωση της οξυγόνωσης, χωρίς καμία διαφορά στην ανάγκη για υποστήριξη της οξυγόνωσης (PEEP ή FiO₂) και δεν συνεχίστηκαν στους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης.²³⁵ Η μελέτη σταμάτησε πρώιμα, λόγω κατάργησης πλέον της σκοπιμότητας, αφού συμπεριέλαβε 549 από τους 750 ασθενείς. Δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων (υψηλότερη, 25,1% vs χαμηλότερη, 27,5% PEEP, 95% confidence interval [CI], -3,6% ως 8,4%, P=0,47).

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζει τη *χρησιμοποίηση της πρηνούς θέσης (prone position)* σαν σημαντικό επιβοηθητικό χειρισμό στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ARDS. Η βελτίωση της οξυγόνωσης στην πρηνή τοποθέτηση φαίνεται να οφείλεται στους εξής μηχανισμούς: 1) αύξηση της FRC, 2) μεταβολή της περιοχικής κίνησης του διαφράγματος, 3) ανακατανομή της αιμάτωσης και 4) καλύτερη παροχέτευση των βρογχικών εκκρίσεων.

Εκτενής ανάλυση της πρηνούς θέσης γίνεται στο ιδιαίτερο κεφάλαιο που ακολουθεί.





Εικόνα 27. Γραφική αναπαράσταση των συνδυασμών PEEP και FiO₂ που σχεδιάστηκαν στη μελέτη ALVEOLI trial. Κλειστοί κύκλοι: συνδυασμοί της στρατηγικής lower-PEEP. Ανοιχτοί κύκλοι: συνδυασμοί της στρατηγικής higher-PEEP. Γκριζοί κύκλοι: βήματα που αποκλείστηκαν από τη στρατηγική higher-PEEP (PEEP < 12 cmH₂O) αφού είχαν συμμετάσχει ήδη 171 ασθενείς. Στικτές γραμμές: μέση FiO₂ την 1^η ημέρα της θεραπείας: 0.54 ± 0.18 (lower-PEEP group) 0.44 ± 0.17 (higher-PEEP group).¹¹²

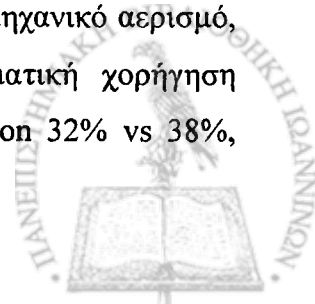
ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Εναλλακτικές μέθοδοι μηχανικού αερισμού, είναι η *μηχανική αναπνοή με υψηλή συχνότητα (high-frequency ventilation, HFV)*, που περιλαμβάνει *jet*, *ταλαντώσεις (oscillation)*, και *percussive ventilation*, το μοντέλο *airway pressure release ventilation*, η *ενδοτραχειακή εμφύσηση αέρα (tracheal gas insufflation, TGI)*, ο *αερισμός με ανάστροφη σχέση εισπνοής-εκπνοής (inverse-ratio ventilation)*, η *εξωσωματική οξυγόνωση (ECMO)* και η *μηχανική αναπνοή με τη χρήση υγρού (liquid ventilation)*, ο ακριβής ρόλος των οποίων δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

- Η *μηχανική αναπνοή με υψηλή συχνότητα (high-frequency ventilation, HFV)*, περιλαμβάνει *jet*, *ταλαντώσεις (oscillation)*, και *percussive ventilation*, όπου η χρησιμοποιούμενη συχνότητα είναι $>100/\text{min}$. Η HFV επιτρέπει την ανάπτυξη υψηλότερης μέσης πίεσης των αεραγωγών, γεγονός που μπορεί να βοηθά στην επιστράτευση. Επίσης, επιτρέπει τη σημαντική μείωση του αναπνεόμενου όγκου (1-3 ml/kg) και ελαττώνει έτσι, την εμφάνιση βλάβης από τον αναπνευστήρα (VILI).^{238,239}

- Ο αερισμός με μοντέλο *airway pressure release ventilation*, όχι μόνο επιτυγχάνει υψηλότερη μέση πίεση των αεραγωγών, αλλά επιτρέπει επίσης την αυτόματη αναπνοή, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων και της αιμοδυναμικής κατάστασης, καθώς και τη μείωση των απαιτήσεων για καταστολή.²⁴⁰

- Από τις εναλλακτικές μεθόδους μηχανικού αερισμού, μόνο ο *υψίσυχνος αερισμός με ταλαντώσεις (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV)*, έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες (RCT).²⁴¹ Σε μια μελέτη 148 ασθενών, που συνέκρινε τον HFOV με το συμβατικό μηχανικό αερισμό, όσον αφορά στα ανεπιθύμητα αποτελέσματα-κλειδιά (δηλαδή, διαφυγή αέρα, ανθεκτική υπόταση), δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Η θνητότητα μέσα σε διάστημα 30 ημερών παρουσίασε μια στατιστικά μη σημαντική μείωση στην ομάδα του HFOV (37% vs 52%, $P=0,10$). Το εύρημα αυτό πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, γιατί στο πρωτόκολλο του συμβατικού αερισμού δεν χρησιμοποιήθηκε η συνήθης στρατηγική προστασίας του πνεύμονα, όπως ορίζει η ARDSNet, καθώς επίσης, η μελέτη δεν σχεδιάστηκε με στόχο την εκτίμηση της θνητότητας. Μια δεύτερη μελέτη 61 ασθενών με ARDS, που συνέκρινε τον HFOV με το συμβατικό μηχανικό αερισμό, επίσης δεν σημείωσε σημαντικές διαφορές στη θνητότητα χωρίς συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου ή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (HFOV vs conventional ventilation 32% vs 38%,



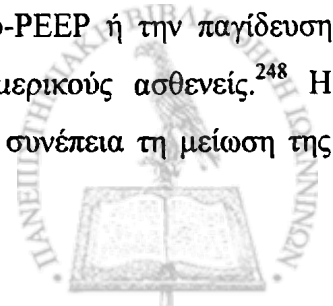
odds ratio, 0.80, 95% CI, 0,22-2,97, $P = 0,79$) ή σε άλλους ερευνοούμενους στόχους.²⁴² Εντούτοις, μια post hoc ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με τη σοβαρότερη υποξαιμία παρουσίαζαν μια τάση βελτίωσης με τη χρησιμοποίηση του HFOV.

- **Η ενδοτραχειακή εμφύσηση αέρα (tracheal gas insufflation, TGI)**, είναι μια ενδιαφέρουσα μέθοδος, κατά την οποία γίνεται εμφύσηση αέρα κοντά στην τρόπιδα, μέσω ενός τροποποιημένου ενδοτραχειακού σωλήνα. Η ροή του αέρα προκαλεί έκπλυση του CO₂ από την τραχεία (καθώς και, μέσω στροβίλων, από τους μικρότερους αεραγωγούς), με αποτέλεσμα τη μείωση του ανατομικού νεκρού χώρου.²⁴³ Η δράση της TGI στο PaCO₂, μειώνεται από την οξεία πνευμονική βλάβη αλλά, κατά ένα μέρος, εξισορροπείται με την αύξηση του PaCO₂ από την επιτρεπόμενη υπερκαπνία. Σε ασθενείς με ARDS, η εμφύσηση αέρα, μαζί με 100% εφυγρασμένο οξυγόνο, σε όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου και σε σταθερή ροή 4 L/min, μείωσε το PaCO₂ από 108 σε 84 mmHg.²⁴⁴

Η αποτελεσματικότητα της TGI εξαρτάται από: 1) τη σχέση ανατομικού/φυσιολογικού νεκρού χώρου, με την οποία είναι ανάλογη, 2) το γινόμενο του χρόνου εκπνοής και της ροής του αέρα, που καθορίζει τον όγκο έκπλυσης, και 3) την πυκνότητα του CO₂ στον ανατομικό νεκρό χώρο, που είναι ανάλογη της παραγωγής του CO₂ και αντιστρόφως ανάλογη του κυψελιδικού αερισμού.

Δυνητικοί κίνδυνοι από τη TGI είναι η διάβρωση της τραχείας, η τοξικότητα από το οξυγόνο, λόγω χορήγησης απροσδιόριστης συγκέντρωσης FiO₂, υπόταση ή barotrauma από την ανάπτυξη auto-PEEP (ροή αέρα αντίθετη προς την εκπνοή, που οδηγεί σε αύξηση των εκπνευστικών αντιστάσεων και δημιουργία auto-PEEP), ενώ ο χορηγούμενος αναπνεόμενος όγκος είναι μεγαλύτερος από εκείνον που ρυθμίστηκε στον αναπνευστήρα (αυξημένος κίνδυνος VILI).

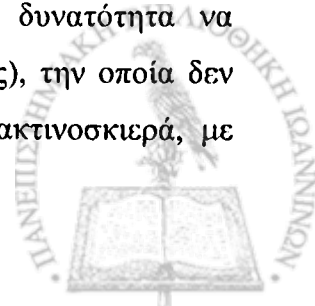
- **Ο αερισμός με ανάστροφη σχέση εισπνοής-εκπνοής (inverse-ratio ventilation, IRV)**, χρησιμοποιεί παρατεταμένο εισπνευστικό χρόνο, δηλαδή η σχέση εισπνοής/εκπνοής είναι >1. Συνήθως χρησιμοποιείται μοντέλο σταθερής πίεσης (PCV), αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μοντέλο σταθερού όγκου (VCV) με χαμηλή εισπνευστική ροή. Μερικοί ασθενείς με ARDS και υποξία ανθεκτική στα συμβατικά μοντέλα μηχανικής αναπνοής, παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης με την εφαρμογή IRV.^{245,246} Οι μηχανισμοί που προκαλούν τη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων, δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Φαίνεται όμως, ότι με τον IRV επιτυγχάνεται επιστράτευση των κυψελίδων με χαμηλότερες εισπνευστικές πιέσεις και περισσότερο ομοιόμορφη κατανομή του αερισμού.^{247,248} Αν και υπάρχει τάση η ευεργετική επίδραση του IRV να αποδίδεται στην ανάπτυξη auto-PEEP, υπάρχουν αναφορές που αποκλείουν την auto-PEEP ή την παγίδευση αέρα, σαν μηχανισμούς βελτίωσης της οξυγόνωσης, τουλάχιστον σε μερικούς ασθενείς.²⁴⁸ Η δημιουργία auto-PEEP και η αυξημένη μέση κυψελιδική πίεση έχουν σαν συνέπεια τη μείωση της



καρδιακής παροχής, που είναι και η σοβαρότερη επιπλοκή αυτού του μοντέλου. Μερικοί ερευνητές παρατήρησαν μια πολύ αργή (σε αρκετές ώρες), αλλά προοδευτική αύξηση της οξυγόνωσης.²⁴⁹ Ο IRV σε συνδυασμό με PCV αποτελεί μέρος της στρατηγικής "open lung" για το μηχανικό αερισμό των ασθενών με ARDS, με ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων και την εφαρμογή χαμηλής εισπνευστικής πίεσης.

- **Η εξωσωματική οξυγόνωση (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) και η εξωσωματική αποβολή CO₂ (extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂R),** είναι τεχνικές που επιτρέπουν τη σχετική "ανάπαυση" και προστασία των πνευμόνων από τις βλαβερές συνέπειες της μηχανικής αναπνοής. Η υπόθεση αυτή, όμως, δεν υποστηρίζεται από κλινικές μελέτες. Η πιο παλιά μελέτη πάνω στην ECMO που έγινε τη δεκαετία του 1970, δεν έδειξε βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ARDS.²⁰⁹ Σημειώνεται ότι στις μελέτες αυτές τα κριτήρια συμμετοχής ήταν αρκετά περιοριστικά, περιελάμβαναν ασθενείς με πολύ υψηλό δείκτη θνητότητας και έτσι ήταν εξαιρετικά δύσκολο να αναδειχθεί η διαφορά μεταξύ των ομάδων που συγκρίθηκαν. Στη διάρκεια της δεκαετίας του 1980, ακολούθησε βελτίωση της τεχνικής και μία δεύτερη σειρά μελετών που χρησιμοποιούσαν την ECMO ή τη ECCO₂R.^{250,251,252} Έχει περιγραφεί μεγάλος αριθμός τεχνικών, συμπεριλαμβανομένης και της φλεβοφλεβικής ECMO, με στόχο την απομάκρυνση του CO₂. Εντούτοις, η νεώτερη αναφορά στο θέμα της ECMO, σαν μέσο αντιμετώπισης των ασθενών με ARDS, επίσης απέτυχε να δείξει βελτίωση της θνητότητας.²⁵³ Παρά τα ανώτερα αποτελέσματα, μερικά εξειδικευμένα κέντρα συνεχίζουν να χρησιμοποιούν την ECMO σε ασθενείς με σοβαρό ARDS, βασιζόμενοι στην άποψή τους ότι αυτή αποτελεί σωτήριο θεραπευτικό μέτρο.²⁵⁴

- **Η μηχανική αναπνοή με τη χρήση υγρού (liquid ventilation),** υπόσχεται διάνοιξη των κλειστών κυψελίδων, προστασία από τη μηχανική αναπνοή και προαγωγή της επούλωσης των βλαβών. Ο συνδυασμός της χρήσης υγρού και συμβατικού μηχανικού αερισμού, ονομάζεται *partial liquid ventilation, PLV*. Τα υγρά που χρησιμοποιούνται είναι τα perfluorocarbons, όπου τόσο το O₂ όσο και το CO₂ έχουν μεγάλη διαλυτότητα. Έχουν γίνει μελέτες με perfluorocarbons που ενσταλάζονται στην τραχεία ενηλίκων και παιδιών με ARDS.^{214,255,256,257} Τα αποτελέσματα από τη χρήση στους ενήλικες²⁵⁸ και η πιο εκτενής εμπειρία από τη χρήση στα παιδιά, δείχνουν ότι αυτό το μοντέλο θεραπείας είναι ασφαλές και αποτελεσματικό, όσον αφορά στη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων. Το PLV μπορεί να επιτρέψει την οξυγόνωση ασθενών που θα ήταν δύσκολη με τα συμβατικά μοντέλα μηχανικού αερισμού, εν μέρει γιατί τα perfluorocarbons έχουν τη δυνατότητα να επιστρατεύουν τις εξαρτώμενες κυψελίδες (με την ιδιότητα της υδραυλικής στήλης), την οποία δεν διαθέτει η PEEP. Ένα πρακτικό πρόβλημα είναι ότι τα perfluorocarbons είναι ακτινοσκοπικά, με



αποτέλεσμα οι πνεύμονες να φαίνονται άσπροι, γεγονός που κάνει αδύνατη τη χρήση της απλής ακτινογραφίας στη διερεύνηση πιθανής λοίμωξης ή την παρακολούθηση της προόδου της ίασης. Προς το παρόν, τα perfluorocarbons διατίθενται μόνο για πειραματικούς λόγους.

B. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

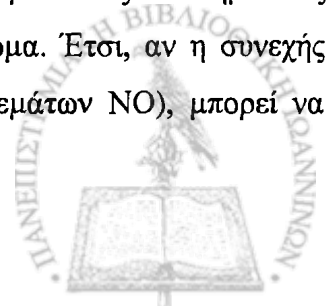
Η φαρμακευτική αγωγή του ALI/ARDS αποσκοπεί αφενός στη βελτίωση της οξυγόνωσης και αφετέρου στη θεραπεία ή τον περιορισμό της πνευμονικής βλάβης. Η βελτίωση της οξυγόνωσης μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, επιφανειοδραστικού παράγοντα και με εισπνεόμενες ή ενδοφλέβια χορηγούμενες προσταγλανδίνες. Για τον περιορισμό ή την αποφυγή της πνευμονικής βλάβης έχουν χορηγηθεί στεροειδή, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικοί παράγοντες.

Η χρήση αυτών των φαρμακευτικών παραγόντων στο ALI/ARDS είχαν μόνο περιορισμένη επιτυχία και απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO)

Το NO είναι ο τελικός διαβιβαστής στο μηχανισμό της χάλασης των λείων μυϊκών ινών. Ο διαβιβαστής αυτός, πριν την απομόνωσή του, είχε χαρακτηριστεί ως ο από το ενδοθήλιο προερχόμενος παράγοντας χάλασης (endothelium-derived relaxing factor, EDRF). Η σύνδεση του NO με την αιμοσφαιρίνη (Hb) σχηματίζει μεθαιμοσφαιρίνη και έτσι τερματίζεται η *in vivo* δραστηριότητά του. Η μεθαιμοσφαιριναιμία είναι η σοβαρότερη παρενέργεια του NO, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις. Ταυτόχρονα όμως, η ταχύτατη σύνδεση του NO με την Hb λόγω της μεγάλης χημικής τους συγγένειας, έχει σαν αποτέλεσμα την έλλειψη συστηματικών αιμοδυναμικών παρενεργειών, όταν χορηγείται με εισπνοή.

Το εισπνεόμενο NO έχει θεωρητικά σημαντικές θετικές επιδράσεις στο ARDS, αφού προκαλεί εκλεκτική αγγειοδιαστολή στα πνευμονικά αγγεία που τροφοδοτούν τις αεριζόμενες κυψελίδες. Έτσι η αιμάτωση εκτρέπεται προς τις περιοχές που αερίζονται καλά, με συνέπεια τη μείωση του shunt, τη βελτίωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης και επομένως βελτίωση της οξυγόνωσης. Η αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων συντελεί στη μείωση της πνευμονικής πίεσης. Η μείωση της πνευμονικής πίεσης γίνεται με πολύ μικρή δόση εισπνεόμενου NO (0.1 ppm), ενώ αντίθετα για τη βελτίωση της οξυγόνωσης απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις (1-10 ppm).²⁵⁹ Η εξαιρετικά γρήγορη απενεργοποίηση του NO, μέσω της σύνδεσής του με την Hb, ενώ αποτρέπει τις συστηματικές επιδράσεις, απαιτεί συνεχή χορήγηση του αερίου στο αναπνευστικό κύκλωμα. Έτσι, αν η συνεχής παροχή του NO διακοπεί (μεταφορά του ασθενούς, εξάντληση των αποθεμάτων NO), μπορεί να επέλθει απότομη και σοβαρή υποξαιμία και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.²⁶⁰

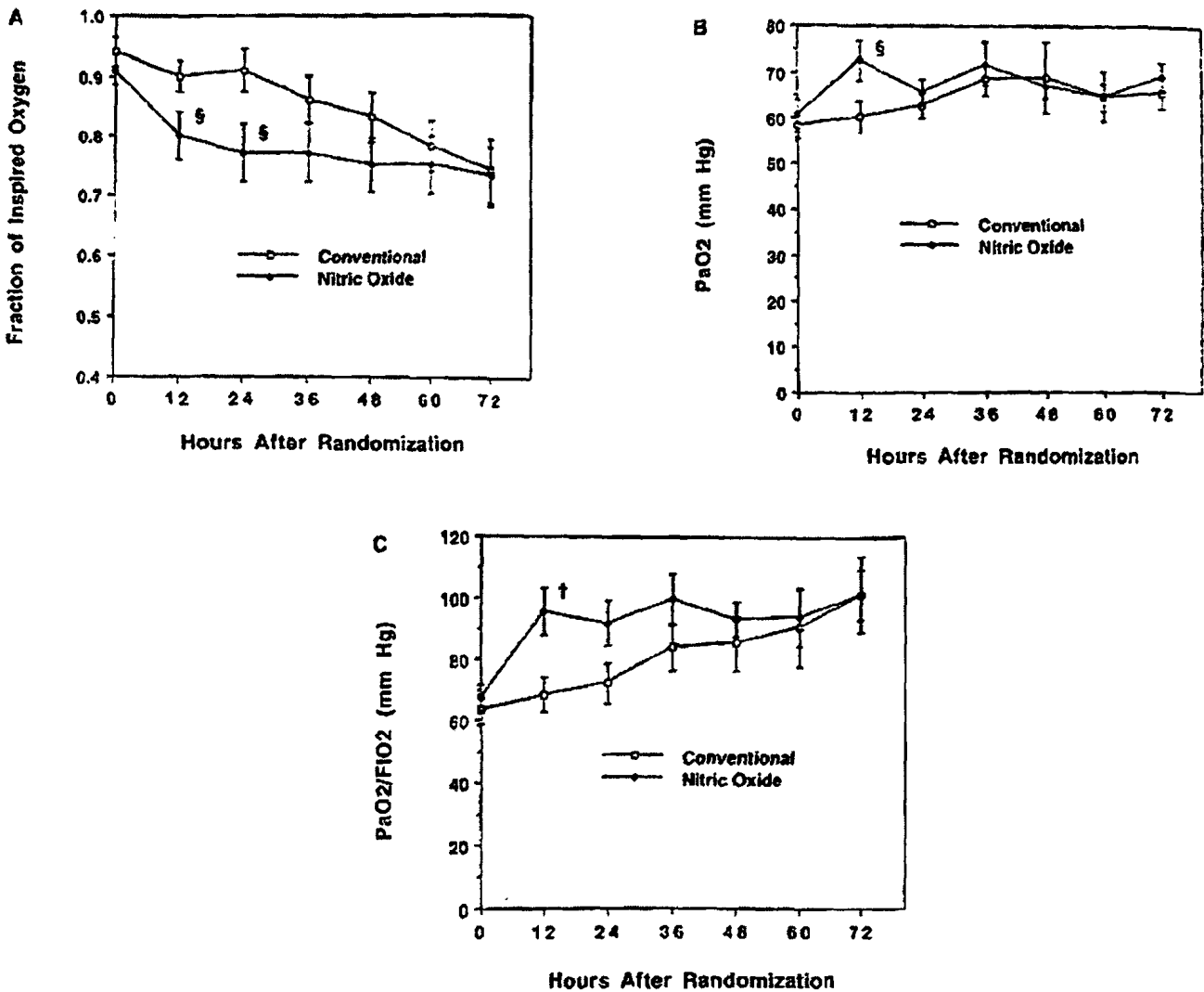


Η πρώτη ανακοίνωση για τη χρήση του NO στο ARDS έγινε το 1993 από τον Roissant και συν.²⁶¹ Η θεραπευτική χρησιμοποίηση του NO σε ασθενείς με ALI ή ARDS μελετήθηκε σε 6 randomized, placebo-controlled trials.^{262,263,264,265,266,267} Καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν έδειξε σταθερή βελτίωση της οξυγόνωσης (εικ.28). Μία μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από την Cochrane και συμπεριέλαβε 500 ασθενείς (80% ενήλικες), συμπέρανε ότι το εισπνεόμενο NO οδηγεί σε μια παροδική βελτίωση της οξυγόνωσης για διάστημα έως 72 ώρες, ενώ δεν βελτιώνει την επιβίωση (RR, 0.98, 95% CI, 0.66-1.44).²⁶⁸ Αφού αυτή η μελέτη ολοκληρώθηκε, ακολούθησε η δημοσίευση της μεγαλύτερης μελέτης για το εισπνεόμενο NO.²⁶⁷ Σε αυτή, 385 μη σηπτικοί ασθενείς με ALI ή ARDS έλαβαν, μετά από τυχαιοποίηση, είτε συνεχή χορήγηση μικρής δόσης (5 ppm) εισπνεόμενου NO ή placebo. Τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης συμφωνούν με εκείνα παλαιότερων ερευνών και δείχνουν μόνο παροδική βελτίωση της οξυγόνωσης, χωρίς σημαντική βελτίωση της θνητότητας (nitric oxide, 23% vs placebo 20%, $P=.54$). Δεν είναι διευκρινισμένος ο λόγος που ενώ η οξυγόνωση βελτιώνεται με το εισπνεόμενο NO, δεν συμβαίνει το ίδιο και με την επιβίωση.²⁶¹ Στο NO αποδίδονται και άλλες δράσεις εκτός εκείνης της πνευμονικής αγγειοδιαστολής.

Το NO όταν χορηγείται σε περιπτώσεις ALI/ARDS έχει ανοσοκατασταλτική δράση: μειώνει την επιστράτευση των ουδετερόφιλων και την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου στον πνεύμονα, μέσω μηχανισμών που είναι ανεξάρτητοι από την πνευμονική αγγειοδιαστολή. Το γεγονός αυτό είναι θετικό (όταν περιορίζει τη φλεγμονή), αλλά και καταστροφικό (όταν ελαττώνει την άμυνα του ασθενούς). Έχει επίσης βρεθεί ότι το NO έχει μερικές βλαπτικές δράσεις. Έχει αναφερθεί ότι μειώνει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Διασπά το DNA, ασκώντας έτσι μεταλλαξιογόνο δράση. Το NO αντιδρά ταχέως με το οξυγόνο στον πνεύμονα και σχηματίζει διοξείδιο του αζώτου, που έχει ερεθιστική δράση στον πνευμονικό ιστό. Επίσης, αντιδρά με το ανιόν του υπεροξειδίου και σχηματίζει νιτρικό υπεροξείδιο, που είναι κυτταροτοξικό και βλάπτει τη λειτουργικότητα του επιφανειοδραστικού παράγοντα. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η συνολική δράση του εισπνεόμενου NO ως προς την ενίσχυση ή την ίαση της πνευμονικής βλάβης είναι δοσοεξαρτώμενα.

Με τα σημερινά δεδομένα, δεν συνιστάται η χορήγηση NO σαν θεραπεία ρουτίνας στο ALI/ARDS





Εικόνα 28A-C. Τα αποτελέσματα της δράσης του NO στο ARDS είναι προσωρινά. Η εξέλιξη του FiO_2 (A) και PaO_2 (B) σε διάστημα 72 h μετά την τυχαιοποίηση. Και στις δύο ομάδες, το FiO_2 μειώθηκε σημαντικά μέσα στις 72 h ($p < 0.0001$). Κατά το διάστημα των 72 h, οι δύο ομάδες δεν είχαν σημαντικές διαφορές. Το PaO_2 παρέμεινε σταθερό μέσα στις 72 h. Τα δεδομένα προέρχονται από ασθενείς που συμπλήρωσαν 72 h θεραπείας ($n = 16$ για κάθε ομάδα). Οι τιμές εκφράζονται σε $mean \pm SEM$, § $p < 0.05$ vs συμβατική θεραπεία. (C) Η εξέλιξη της σχέσης PaO_2/FiO_2 σε διάστημα 72 h μετά την τυχαιοποίηση. Και στις δύο ομάδες, η σχέση PaO_2/FiO_2 αυξήθηκε σημαντικά μέσα στις 72 h ($p < 0.0005$). Κατά το διάστημα των 72 h, οι δύο ομάδες δεν είχαν σημαντικές διαφορές. Τα δεδομένα προέρχονται από ασθενείς που συμπλήρωσαν 72 h θεραπείας ($n = 16$ για κάθε ομάδα). Οι τιμές εκφράζονται σε $mean \pm SEM$, † $p < 0.01$ vs συμβατική θεραπεία. Από Michael JR και συν.²⁶³

Επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων (surfactant)

Σε ασθενείς με ARDS, ο επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων υφίσταται μεταβολές τόσο ποσοτικές, όσο και ποιοτικές και έτσι συμμετέχει στην παθογένεση του συνδρόμου.^{269,270} Οι διαταραχές του surfactant στο ARDS διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην δημιουργία ατελεκτασιών και την ανάπτυξη του πνευμονικού οιδήματος. Επίσης, αυξάνουν την ευαισθησία των ασθενών αυτών στις λοιμώξεις, λόγω του σημαντικού ρόλου του στην τοπική άμυνα των πνευμόνων. Η χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα σε ασθενείς με πρωτοπαθή έλλειψη surfactant, όπως στην αναπνευστική δυσχέρεια των νεογνών (IRDS), είναι αποτελεσματική: βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων και τη μηχανική του αναπνευστικού, ελαττώνει την ανάγκη για CPAP, και

μειώνει την επίπτωση του βαροτραύματος.^{271,272,273} Η πρώτη μεγάλη RCT σχετικά με τη χορήγηση surfactant στο ARDS έγινε από τους Anzueto A. και συν.,⁸² με απογοητευτικά αποτελέσματα: δεν σημειώθηκε βελτίωση από τη εισπνοή surfactant. Υπάρχουν, βέβαια, πολλά και σημαντικά ερωτήματα σχετικά με τη δοσολογία, τον τρόπο και το χρόνο χορήγησης, καθώς και τη σύσταση του χορηγούμενου επιφανειοδραστικού παράγοντα. Έτσι, η μελέτη αυτή δεν αποτέλεσε απόλυτη ένδειξη ενάντια στη χορήγηση εξωγενούς surfactant. Ακολούθησαν πολλές RCTs, με ποικίλα αποτελέσματα.^{274,275,276,277,278} Συνεχίζουν να εκπονούνται μεγάλες μελέτες φάσης III που δοκιμάζουν διάφορης σύστασης surfactant. Προς το παρόν, η χορήγησή του παραμένει σε πειραματικό στάδιο.

Προσταγλανδίνες

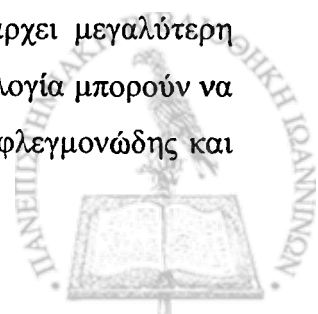
Η *προσταγλανδίνη E₁ (prostaglandin E₁, PGE₁)*, είναι παράγωγο του αραχιδονικού οξέως που εμποδίζει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Επίσης προκαλεί αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα συστηματική υπόταση και πνευμονική αγγειοδιαστολή, που σε ασθενείς με ARDS οδηγεί σε αύξηση του shunt. Αν και υπάρχουν πολλές μελέτες που έδειξαν βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων και της θνητότητας, μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με ARDS, δεν έδειξε βελτίωση της επιβίωσης.^{279,280}

Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, μελέτη που χρησιμοποίησε λιποσωμιακή PGE₁ σε 177 ασθενείς με ARDS, έδειξε βελτίωση της οξυγόνωσης σε μικρότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με την ομάδα placebo και μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού, χωρίς όμως βελτίωση της θνητότητας σε διάστημα 28-ημερών.²⁸¹ Συνεπώς, η λιποσωμιακή PGE₁, χορηγούμενη με ένα περισσότερο αποτελεσματικό τρόπο στα φλεγμονώδη κύτταρα-στόχο, μπορεί να υπόσχεται θεραπευτική αποτελεσματικότητα στο ARDS.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χορήγηση της *προστακυκλίνης I₂ (prostacyclin, PGI₂)* με εισπνοές. Η εισπνεόμενη PGI₂ έχει ελάχιστες επιπλοκές, προκαλεί εκλεκτική αγγειοδιαστολή των πνευμονικών αγγείων, όπως το NO, και υπόσχεται πολλά στην αντιμετώπιση του ARDS. Η χορήγηση της PGI₂ βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο και απαιτούνται κλινικές μελέτες για να φανεί αν υπερέχει του NO.²⁸²

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή μεταβάλλουν την ανοσολογική απάντηση του ασθενούς, αφού μειώνουν την κυτταρική ανοσία και την απελευθέρωση των κυτοκινών. Οι ιδιότητες αυτές θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες στην αντιμετώπιση του ARDS και της σήψης. Πιθανώς, δεν υπάρχει μεγαλύτερη διαφωνία στη θεραπευτική προσέγγιση του ARDS από το αν, τότε και σε ποια δοσολογία μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα κορτικοστεροειδή. Η δράση των κορτικοστεροειδών είναι αντιφλεγμονώδης και



αποιδηματική. Πολυάριθμες μελέτες για τη χρήση των κορτικοστεροειδών σε ανθρώπους σε κίνδυνο ανάπτυξης ARDS, απέτυχαν να δείξουν ευεργετικά αποτελέσματα.^{283,284,285,286,287} Παρά την έντονη αντιφλεγμονώδη δράση στις κυψελίδες, οι κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών στην πρώιμη φάση του ARDS δεν μεταβάλλει την εξέλιξη του συνδρόμου.²⁸⁷

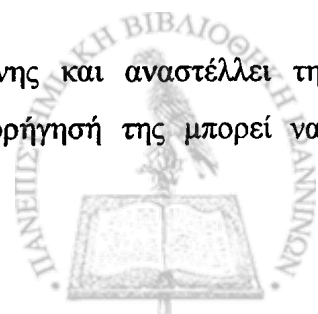
Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση των κορτικοστεροειδών σαν θεραπεία "διάσωσης" των ασθενών με επιμένον ARDS. Αν και αυτή η πρακτική χρησιμοποιείται στη θεραπεία της παραγωγικής φάσης, δεν είναι συνήθης η βιοψία και η ιστολογική επιβεβαίωση του σταδίου του συνδρόμου. Υπάρχουν μερικές μικρές μελέτες^{127,288,289} που δείχνουν κλινική βελτίωση από τη χορήγηση μέτριων ως μεγάλων δόσεων γλυκοκορτικοειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα, συμπεριλαμβανομένης και της μεταβολής της φλεγμονώδους απάντησης. Μια μικρή προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη²⁹⁰ που ακολούθησε έδειξε αντιφατικά αποτελέσματα: όταν οι ασθενείς αναλύονταν με βάση την τυχαιοποίηση, παρατηρούνταν σημαντική μείωση της θνητότητας, ενώ όταν αναλύονταν με βάση τη θεραπευτική αγωγή, δεν σημειώνονταν βελτίωση της επιβίωσης.²⁹¹ Το ARDSNet ολοκλήρωσε πρόσφατα μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη (Late Steroid Rescue Study, LaSRS), που αφορούσε στην αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων από τη χρήση της μεθυλπρεδνιζολόνης.⁸⁵ Τα πρώτα αποτελέσματα δεν έδειξαν καμιά διαφορά στη θνητότητα σε 28- ή 60-ημέρες, παρά τη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων, της αρτηριακής πίεσης και της διάρκειας του μηχανικού αερισμού στην ομάδα της μεθυλπρεδνιζολόνης. Συμπεράσματα για την αξία των κορτικοστεροειδών στο επιμένον ALI, αναμένονται με τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης, που μάλλον θα είναι αμφιλεγόμενα. Δεδομένου ότι μέχρι τώρα δεν υπάρχουν απόλυτες ενδείξεις για τη βελτίωση της θνητότητας, δεν συνιστάται η χρήση των κορτικοστεροειδών σαν θεραπεία ρουτίνας. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι τα στεροειδή ευθύνονται για απώτερη ανικανότητα των ασθενών με ARDS, γεγονός που εγείρει το θέμα της ασφάλειας όσον αφορά στη χρήση τους.⁹²

Αντιοξειδωτικά

Ακετυλοκυστεΐνη (Acetylcysteine): η ακετυλοκυστεΐνη είναι χημική ουσία που περιέχει θειόλη, έχει αντιοξειδωτική δράση (free oxygen scavenger) και είναι πρόδρομος ουσία της γλουταθειόνης. Η χορήγησή της όμως στο ARDS δεν βελτίωσε την ανταλλαγή των αερίων, την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση. Έτσι, η χρήση της ακετυλοκυστεΐνης δεν φαίνεται να έχει κανένα όφελος σε ασθενείς με ARDS και επομένως, δεν συνιστάται η χορήγησή της.²⁹²

Κετοконаζόλη (Ketoconazole)

Η κετοконаζόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της θρομβοξάνης και αναστέλλει τη βιοσύνθεση των λευκοτριενών. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η χορήγησή της μπορεί να



συμβάλλει στην πρόληψη της ανάπτυξης του ARDS. Η καθιέρωση όμως της χρήσης της σαν προληπτικού ή θεραπευτικού παράγοντα απαιτεί μεγάλες κλινικές μελέτες.²⁹³

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως η ιβουπροφαίνη (ibuprofen), προκαλούν αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών και αναστέλλουν την εξέλιξη της σήψης που προκαλείται πειραματικά. Οι κλινικές έρευνες όμως σε ασθενείς με σήψη δεν έδειξαν καμία ουσιαστική επίδραση. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση τους στο ARDS και επομένως δεν συνιστάται η χορήγησή τους.²⁹⁴

Πεντοξυφυλλίνη (Pentoxifylline)

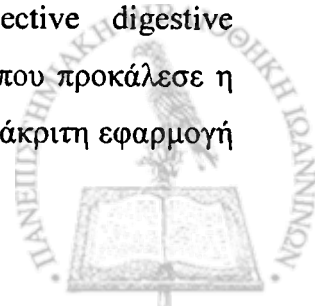
Η πεντοξυφυλλίνη είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης και αναστέλλει τη χημειοταξία και την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρησιμότητά της στο ARDS και επομένως δεν συνιστάται η χρήση της.²⁹⁵

Αντιενδοτοξίνες και αντικυτοκίνες

Η χορήγηση παραγόντων με αντιενδοτοξινική και αντικυτοκινική δράση (anti-TNF, anti-IL) θα μπορούσε θεωρητικά να αναστείλει την εξέλιξη της φλεγμονής στο ARDS, δεδομένου ότι το ARDS συνδυάζεται με αύξηση των κυτοκινών. Κανένας όμως από τους παραπάνω παράγοντες δεν είχε θετική επίδραση στην εξέλιξη του συνδρόμου. Επιπλέον, η μείωση του επιπέδου των κυτοκινών μπορεί να έχει και αρνητικές επιπτώσεις.²⁹⁶

Αντιβιοτικά

Η διάγνωση της πνευμονίας (Ventilator Associated Pneumonia, VAP) σε αρρώστους με ARDS παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν πυρετό, πνευμονικές διηθήσεις και λευκοκυττάρωση, χωρίς όμως ιστολογικές αλλοιώσεις πνευμονίας. Αντίθετα, είναι γνωστό ότι στο ARDS συνυπάρχει σε ένα μεγάλο ποσοστό και πνευμονική λοίμωξη. Η τυφλή χορήγηση αντιβιοτικών ενέχει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Στην κλινική πράξη, αντιβιοτικά χορηγούνται στην πρώιμη φάση του ARDS, όταν αυτό οφείλεται σε σήψη. Στην όψιμη φάση, πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο όταν η πνευμονική λοίμωξη είναι πλήρως τεκμηριωμένη και κατόπιν αντιβιογράμματος. Η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν φαίνεται να έχει κανένα νόημα. Το όφελος από την εκλεκτική αποστείρωση του πεπτικού συστήματος (selective digestive decontamination, SDD) έχει έντονα αμφισβητηθεί. Μετά τον αρχικό ενθουσιασμό που προκάλεσε η μείωση του ποσοστού των λοιμώξεων, επικράτησε έντονος σκεπτικισμός για την αδιάκριτη εφαρμογή



της. Έντονα συζητούνται ζητήματα που αφορούν στο κόστος της και την πιθανή ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Σημειώνεται ότι όλα τα παραπάνω δεν έχουν τεκμηριωθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες.^{297,298}



Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με βάσει τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω για τη θεραπευτική προσέγγιση του ALI/ARDS , η συνιστώμενη στρατηγική μηχανικού αερισμού είναι η χρησιμοποίηση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων ("ARDSnet lung-protective strategy")⁸¹, γεγονός που οι ερευνητές του ARDSNet απέδειξαν ότι υπερέχει των παραδοσιακών στρατηγικών (πιν. 7). Το πλήρες πρωτόκολλο μηχανικού αερισμού του ARDSNet παρατίθεται στην εικόνα 30.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΠΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ARDS NETWORK.⁸¹

Μεταβλητή	Ρύθμιση
Μοντέλο μηχανικού αερισμού	Όγκου (assist-control)
Αναπνεόμενος όγκος, V_T (ml/kg)	6 (ρύθμιση ανάλογη με την $P_{plateau}$)
Plateau pressure (cm H_2O)	< 30
Συχνότητα (bpm)	6-35
Σχέση I:E	1:1-1:3
Στόχος οξυγόνωσης	
P_{aO_2} (mmHg)	55-80
S_{pO_2} (%)	88-95
PEEP και F_{iO_2}	Ρύθμιση με βάση τους προκαθορισμένους συνδυασμούς (PEEP: 5-24 cm H_2O)

Οι Marini JJ και Gattinoni L σε πρόσφατο άρθρο τους,¹⁹³ συμφώνησαν ότι οι βασικές αρχές που θα πρέπει να οδηγούν τη θεραπευτική προσέγγιση είναι οι ακόλουθες:

1) Η ρύθμιση των παραμέτρων στον αναπνευστήρα πρέπει να είναι, αρχικά τουλάχιστον, εμπειρική και να έχει σαν προτεραιότητα την άνεση και την ασφάλεια του ασθενούς. Αρχικές ρυθμίσεις του αναπνευστήρα: F_{iO_2} 0,8, PEEP 5-8 cm H_2O (ανάλογα με την ανοχή, από άποψη αιμοδυναμικής κατάστασης), V_T 6-10 mL/kg (ανάλογα με την εισπνευστική $P_{plateau}$).



2) Η προστασία από το μηχανικό τραύμα και η αποφυγή της τοξικότητας από το οξυγόνο, πρέπει να έχουν προτεραιότητα απέναντι στη διατήρηση νορμοκαπνίας. Αν και δεν μπορούν να προσδιοριστούν με ακρίβεια τα ανώτερα αποδεκτά όρια της $P_{plateau}$ και της FiO_2 , πολύ υψηλά επίπεδα FiO_2 ενέχουν τον κίνδυνο της ατελεκτασίας από απορρόφηση και της τοξικότητας από το οξυγόνο. Συνεπώς, πρέπει η FiO_2 να διατηρείται, αν είναι δυνατό, $< 0,7$.

3) Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η επίδραση της ελαττωμένης compliance του θωρακικού τοιχώματος στη διαπνευμονική πίεση και την ανταλλαγή των αερίων. Σε ορισμένες περιπτώσεις χρειάζεται μέτρηση της ενδοκοιλιακής και της οισοφάγειας πίεσης.

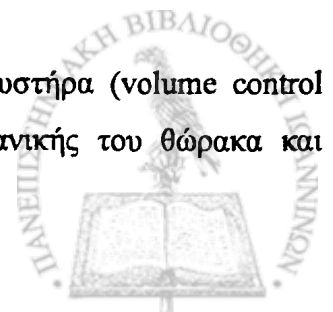
4) Κατά τη ρύθμιση των παραμέτρων στον αναπνευστήρα απαιτείται monitoring της αιμοδυναμικής κατάστασης, της μηχανικής της αναπνοής και της ανταλλαγής των αερίων. Ένας τρόπος εκτίμησης της αιμοδυναμικής κατάστασης είναι με το monitoring του κορεσμού του κεντρικού φλεβικού αίματος (central venous oxygen saturation). Τιμή $>70\%$ και διαφορά $\leq 25\%$ μεταξύ των κορεσμών του αρτηριακού και του μικτού φλεβικού συνδέεται με επαρκή καρδιακό δείκτη (cardiac index, $CI > 2,5L \cdot m^{-2} \cdot min^{-1}$).

5) Στις σοβαρές περιπτώσεις, πρέπει να γίνεται προσπάθεια ελαχιστοποίησης των αναγκών σε αερισμό, και κατά συνέπεια, απαιτείται μείωση των πιέσεων των αεραγωγών, υψηλές ροές και διατήρηση ικανής καρδιακής παροχής. Η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και η υποστήριξη της κυκλοφορίας με αγγειοσπαστικά και ινότροπα, είναι απαραίτητη για την ασφάλεια των χειρισμών στον αναπνευστήρα.

6) Ενσωμάτωση της αρχής της "πρόκλησης" (challenge) στις θεραπευτικές αποφάσεις, τόσο όσον αφορά στην εντατικοποίηση, όσο και στην απόσυρση των θεραπευτικών μέτρων. Παράδειγμα αποτελούν οι recruitment maneuvers (RM). Πρέπει, δηλαδή, να καθορίζεται η ικανότητα για επιστράτευση του ασθενούς, με τη χρησιμοποίηση μιας RM/δοκιμασίας PEEP (PEEP trial). Στη διάρκεια της PEEP trial, γίνεται ταυτόχρονη εκτίμηση των μεταβολών στην οξυγόνωση, την Pa_{CO_2} , τη μηχανική του αναπνευστικού και της αιμοδυναμικής απάντησης. Πρέπει ο συνδυασμός PEEP και V_T να ρυθμίζεται στις χαμηλότερες ανεκτές τιμές που διατηρούν το όφελος των RM.

7) Εκτός και αν υπάρχει αντένδειξη, σε περίπτωση που για τη διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης, απαιτούνται υψηλές τιμές εισπνευστικής πίεσης, PEEP και FiO_2 , συνιστάται η τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση. Επίσης η πρηνή θέση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανεξάρτητα από τη δοκιμασία RM, σε περιπτώσεις μέσης βαρύτητας ALI/ARDS. Αν δεν υπάρξει απάντηση στην πρηνή τοποθέτηση, ακολουθεί μια άλλη RM. Ο συνδυασμός PEEP και V_T , επαναπροσδιορίζεται, όπως προηγουμένως αναφέρθηκε.

8) Αρχικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί μοντέλο όγκου στον αναπνευστήρα (volume control mode), με στόχο την εξασφάλιση ικανοποιητικών παραμέτρων της μηχανικής του θώρακα και

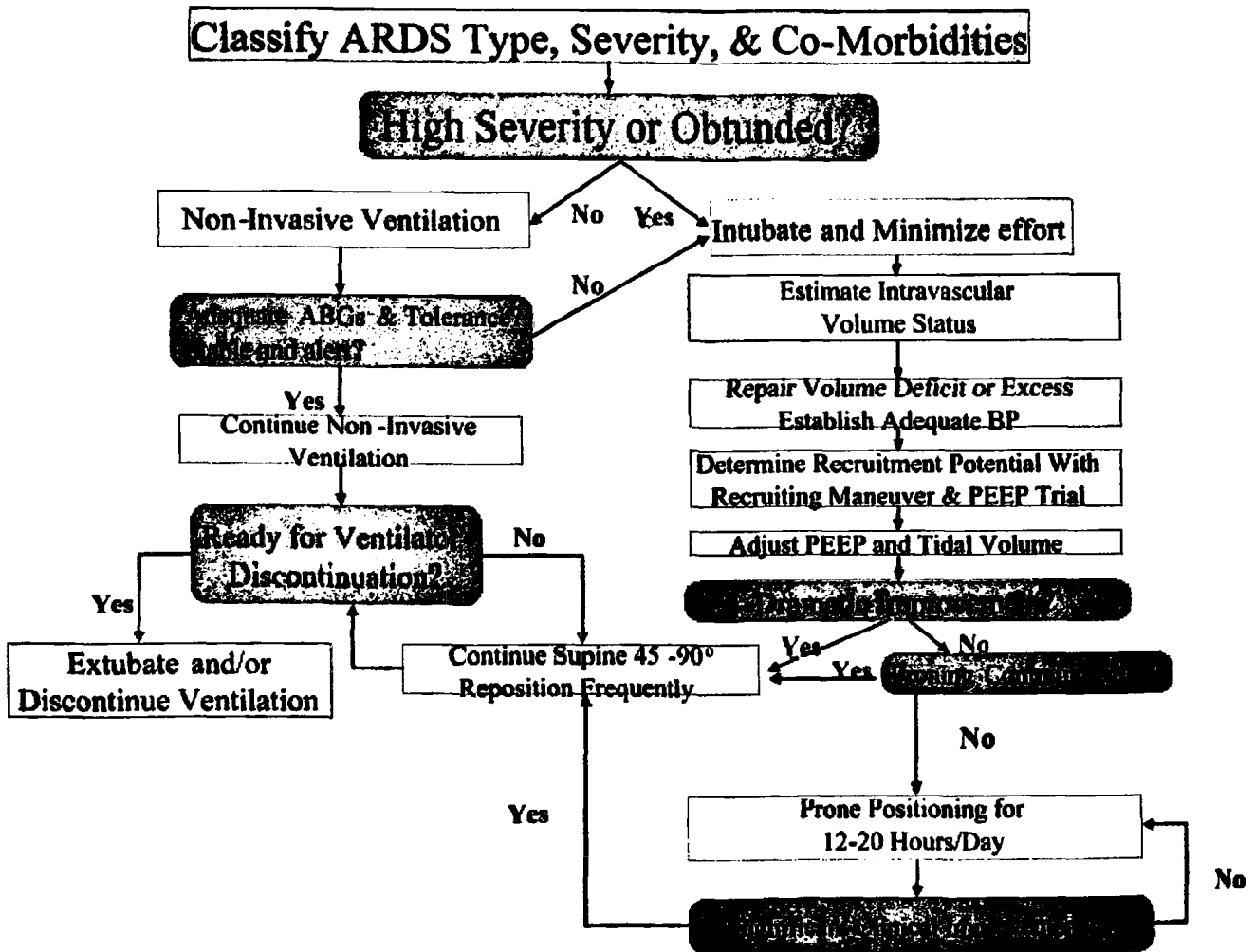


αποβολής του CO₂. Διαφορετικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μοντέλα πίεσης (pressure-control, pressure-support ή bilevel positive airway pressure/airway pressure release ventilation).

9) Η έναρξη της ανάνηψης από το ALI/ARDS αναγνωρίζεται από τη βελτίωση στις σχέσεις PaO₂/FiO₂ και V_E/PaCO₂, την ακτινογραφία θώρακα και την αύξηση της compliance. Ακολουθούν κατάλληλες ρυθμίσεις της καταστολής και της χορηγούμενης πίεσης από τον αναπνευστήρα και ενθαρρύνεται η αυτόματη αναπνοή μέσω pressure-support ventilation ή pressure-controlled ventilation, με μικρότερη οδηγό πίεση. Η μείωση του FiO₂ προηγείται της μείωσης της PEEP, ενώ η αποδέσμευση από την PEEP γίνεται, με πολύ αργά βήματα, όταν το FiO₂ είναι ≤ 40% και η PaO₂ είναι ≥ 80 mmHg.



Η ακολουθία των διαγνωστικών και θεραπευτικών βημάτων που προτείνουν οι Marini JJ και Gattinoni L συνοψίζεται στην εικόνα 29.¹⁹³



Εικόνα 29. ARDS: Τύπος, βαρύτητα και συνυπάρχοντα νοσήματα. Από Marini JJ, Gattinoni L¹⁹³



Εικόνα 30. NIH NHLBI ARDS Network: Πρωτόκολλο μηχανικού αερισμού⁸¹



NIH NHLBI ARDS Clinical Network
Mechanical Ventilation Protocol Summary
www.ardsnet.org

INCLUSION CRITERIA: Acute onset of

1. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ (corrected for altitude)
2. Bilateral (patchy, diffuse, or homogeneous) infiltrates consistent with pulmonary edema
3. No clinical evidence of left atrial hypertension

PART I: VENTILATOR SETUP AND ADJUSTMENT

1. Calculate predicted body weight (PBW)
Males = $50 + 2.3$ [height (inches) - 60]
Females = $45.5 + 2.3$ [height (inches) - 60]
2. Select Assist Control Mode
3. Set initial TV to 8 ml/kg PBW
4. Reduce TV by 1 ml/kg at intervals ≤ 2 hours until TV = 6 ml/kg PBW.
5. Set initial rate to approximate baseline VE (not > 35 bpm).
6. Adjust TV and RR to achieve pH and plateau pressure goals below.
7. Set inspiratory flow rate above patient demand (usually > 80 L/min)

I:E RATIO GOAL: 1:1.0 - 1:3 Adjust flow rate to achieve goal.
If $FiO_2 = 1.0$ and PEEP = 24 cm H₂O, may adjust I:E to 1:1.

PART II: WEANING

A. Conduct a CPAP Trial daily when:

1. $FiO_2 \leq 0.50$ and PEEP ≤ 8 .
2. PEEP and $FiO_2 \leq$ values of previous day.
3. Patient has acceptable spontaneous breathing efforts. (May decrease vent rate by 50% for 5 minutes to detect effort.)
4. Systolic BP ≥ 90 mmHg without vasopressor support.

CONDUCTING THE TRIAL:

Set CPAP = 5 cm H₂O, $FiO_2 = 0.50$

If RR ≤ 35 for 5 min.: advance to Pressure Support Weaning below:

If RR > 35 in < 5 min.: may repeat trial after appropriate intervention (e.g., suctioning, analgesia, anxiolysis)

If CPAP trial not tolerated: return to previous A/C settings

B. PRESSURE SUPPORT (PS) WEANING PROCEDURE

1. Set PEEP = 5, and $FiO_2 = 0.50$
2. Set initial PS based on RR during CPAP trial:
 - a. If CPAP RR < 25 : set PS = 5 cm H₂O and go to step 3d.
 - b. If CPAP RR = 25-35: set PS = 20 cm H₂O then reduce by 5 cm H₂O at ≤ 5 min. intervals until RR = 26-35 then go to step 3a.
 - c. If initial PS not tolerated: return to previous A/C settings.
3. REDUCING PS: (No reductions made after 1700 hours)
 - a. Reduce PS by 5 cm H₂O q1-3 hr.

OXYGENATION GOAL: PaO_2 55-80 mmHg or SpO_2 88-95%
Use incremental FiO_2 /PEEP combinations below to achieve goal

FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO_2	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	20	22	24

PLATEAU PRESSURE GOAL: ≤ 30 cm H₂O

Check Pplat (0.5 second inspiratory pause), SpO_2 , Total RR, TV and pH (if available) at least q 4h and after each change in PEEP or TV.

If Pplat > 30 cm H₂O: decrease TV by 1 ml/kg steps (minimum = 4 ml/kg).

If Pplat < 25 cm H₂O: TV < 6 ml/kg, increase TV by 1 ml/kg until Pplat > 25 cm H₂O or TV = 6 ml/kg.

If Pplat < 30 and breath stacking occurs: may increase TV in 1 ml/kg increments (maximum = 8 ml/kg).

pH GOAL: 7.30-7.45

Acidosis Management: (pH < 7.30)

If pH 7.15-7.30: Increase RR until pH > 7.30 or $PaCO_2 < 25$ (Maximum RR = 35).

If RR = 35 and $PaCO_2 < 25$, may give NaHCO₃.

If pH < 7.15 : Increase RR to 35.

If pH remains < 7.15 and NaHCO₃ considered or infused, TV may be increased in 1 ml/kg steps until pH > 7.15 (Pplat target may be exceeded).

Alkalosis Management: (pH > 7.45) Decrease vent rate if possible.

- a. If PS ≥ 10 cm H₂O not tolerated, return to previous A/C settings (Reinitiate last tolerated PS level next AM and go to step 3a)
- b. If PS = 5 cm H₂O not tolerated, return to PS = 10 cm H₂O. If tolerated, 5 or 10 cm H₂O may be used overnight with further attempts at weaning the next morning
- c. If PS = 5 cm H₂O tolerated for ≥ 2 hours assess for ability to sustain unassisted breathing below.

C. UNASSISTED BREATHING TRIAL:

1. Place on T-piece, trach collar, or CPAP ≤ 5 cm H₂O
2. Assess for tolerance as below for two hours.
 - a. $SpO_2 \geq 90$: and/or $PaO_2 \geq 60$ mmHg
 - b. Spontaneous TV ≥ 4 ml/kg PBW
 - c. RR ≤ 35 /min
 - d. pH ≥ 7.3
 - e. No respiratory distress (distress = 2 or more)
 - ✓ HR $> 120\%$ of baseline
 - ✓ Marked accessory muscle use
 - ✓ Abdominal paradox
 - ✓ Diaphoresis
 - ✓ Marked dyspnea
3. If tolerated consider extubation.
4. If not tolerated resume PS 5 cm H₂O.

COMPLETE PROTOCOL ONLINE: www.ardsnet.org or from National Auxiliary Publications Service (NAPS). To order 15 pages of supplementary material, contact NAPS, c/o Microfiche Publications, 248 Hempstead Tpk., West Hempstead, NY 11552 Document # 05542

© ARDS Network 2001



Όσον αφορά στη φαρμακευτική αγωγή στο ARDS, οι οδηγίες του ARDSNet φαίνονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8. Προτάσεις φαρμακευτικής αγωγής στο ARDS

	Σύσταση
Nitric oxide	ναι
PGE ₁	όχι
PGI ₂	ναι
Surfactant	όχι
Κορτικοστεροειδή, πρόιμη φάση	όχι
Κορτικοστεροειδή, όψιμη φάση	ναι
Αντιοξειδωτικά	όχι
Κετοκοναζόλη	όχι
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη	όχι
Πεντοξυφιλίνη	όχι
Αντιενδοτοξίνες και αντικυτοκίνες	όχι
Αντιβιοτικά	όχι



3. ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ (PRONE POSITION)

Το ARDS χαρακτηρίζεται ακτινολογικά από διάχυτες αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις, ελαττωμένη ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος, μικρούς πνευμονικούς όγκους και σοβαρή υποξαιμία. Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι είναι η διόρθωση της, απειλητικής για τη ζωή, υποξαιμίας και η βελτίωση της μηχανικής του αναπνευστικού και των πνευμονικών όγκων. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η επιλογή των κατάλληλων μεθόδων μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής που ελαχιστοποιούν τη βλαπτική επίδραση του μηχανικού αερισμού. Η στρατηγική προστασίας του πνεύμονα χρησιμοποιεί μικρούς αναπνεόμενους όγκους και χαμηλές εισπνευστικές πιέσεις και αναπνευστική συχνότητα, με στόχο τον έλεγχο της μερικής πίεσης του CO₂ (P_{aCO₂}) και του pH.⁸¹ Επίσης, η προσθήκη σχετικά υψηλών επιπέδων PEEP φαίνεται ότι μειώνει την επίπτωση της πνευμονικής βλάβης από τον αναπνευστήρα (VILI) και βελτιώνει την επιβίωση.²¹⁸

Το 1974, οι Bryan και συν.²⁹⁹ έκαναν τη υπόθεση ότι όταν οι αναισθητοποιημένοι και μυοχαλαρωμένοι ασθενείς τοποθετούνταν σε πρηνή θέση (prone position, PP), θα παρουσίαζαν καλύτερη έκπτυξη των ραχιαίων περιοχών του πνεύμονα, με επακόλουθη βελτίωση της οξυγόνωσης. Το 1976, οι Piehl και Brown,³⁰⁰ σε μια αναδρομική μελέτη, έδειξαν ότι η PP βελτίωσε την οξυγόνωση σε 5 ασθενείς με ARDS, χωρίς να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές. Ένα χρόνο μετά, οι Douglas και συν.³⁰¹ παρουσίασαν αντίστοιχα αποτελέσματα σε μια προοπτική μελέτη που περιέλαβε μικρό αριθμό ασθενών με ARDS.

Με βάση αυτές τις αναφορές, το ενδιαφέρον για την PP αυξήθηκε προοδευτικά και σήμερα θεωρείται απλή και ασφαλής μέθοδος βελτίωσης της οξυγόνωσης σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία.³⁰² Εν τούτοις, οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν τη βελτίωση της οξυγόνωσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να δείχνουν μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας, και η τοποθέτηση των ασθενών σε PP αντιμετωπίζεται ακόμη σαν πολύπλοκη κλινική διαδικασία, που σχετίζεται με δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές.



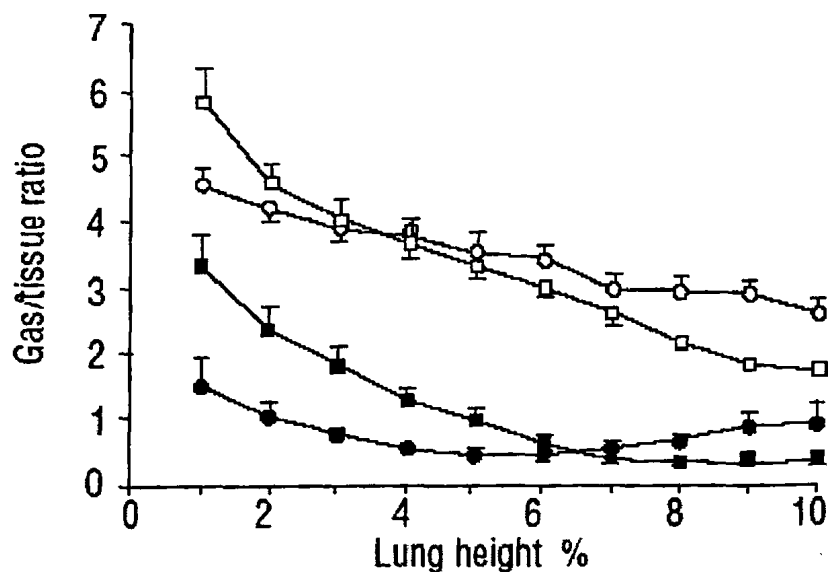
A. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΗΝΟΥΣ ΘΕΣΗΣ

Οι φυσιολογικές επιδράσεις της PP στους ασθενείς με σοβαρή πνευμονική βλάβη τεκμηριώνονται από τη βελτίωση της οξυγόνωσης και των μηχανικών παραμέτρων του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, μειώνονται οι μηχανικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του VILI, όπως είναι η ανομοιογενής κατανομή της υπεζωκοτικής πίεσης (pleural pressure, Ppl) και ο διαφορετικός βαθμός έκπτυξης και αερισμού των κυψελίδων. Η PP αυξάνει τον όγκο του πνεύμονα και μειώνει τις ατελεκτατικές πνευμονικές περιοχές, ενώ βελτιώνει ταυτόχρονα την παροχέτευση των εκκρίσεων.

1. Φυσιολογία της διαβάθμισης του μεγέθους των κυψελίδων, του κυψελιδικού αερισμού και της αιμάτωσης

Διαβάθμιση του μεγέθους των κυψελίδων στην ύπτια θέση

Η εικόνα 31 δείχνει την κατανομή των κυψελίδων ανάλογα με το μέγεθός τους (εκφραζόμενη ως λόγος αερίου/ιστού) στην ύπτια και την πρηνή θέση σε φυσιολογικά άτομα και σε ασθενείς με ARDS.



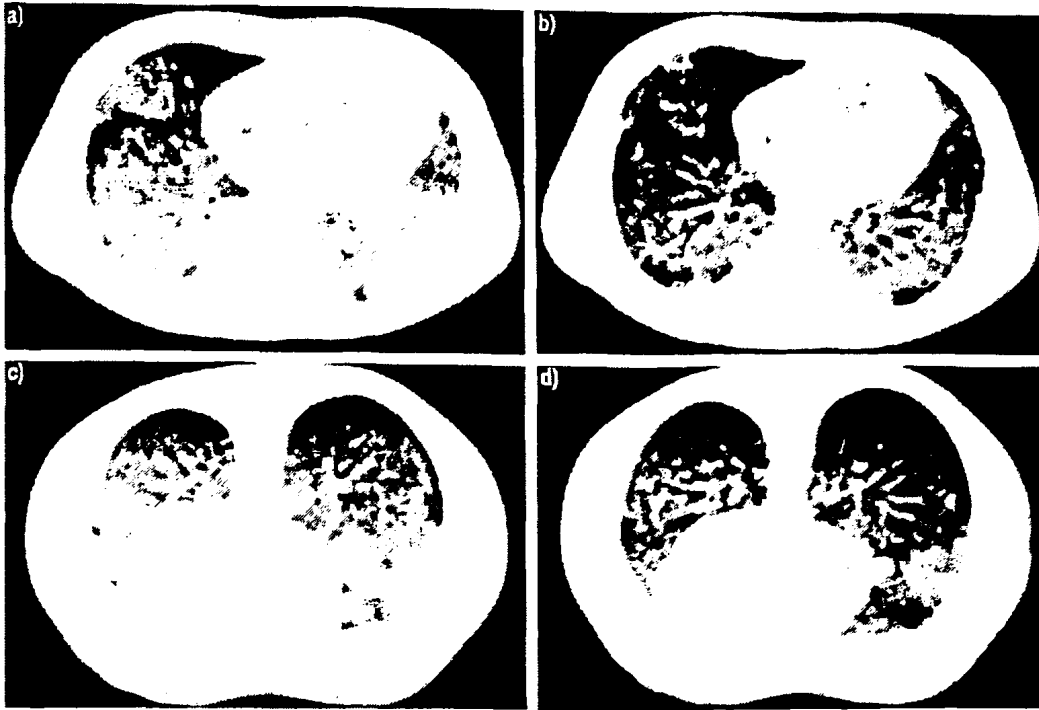
Εικόνα 31. Ο λόγος αερίου/ιστού, ένας δείκτης του μεγέθους των κυψελίδων σε φυσιολογικό πνεύμονα (n=14), σε ύπτια (□) και πρηνή (○) θέση, και σε πνεύμονα με ARDS (n=20), σε ύπτια (■) και πρηνή (●) θέση. Υψος 0% αναφέρεται στην κοιλιακή επιφάνεια στην ύπτια θέση και τη ραχιαία επιφάνεια στην πρηνή θέση. Από Gattinoni L, και συν.³⁰³

Στα φυσιολογικά άτομα, το μέγεθος των κυψελίδων ακολουθεί την κλίση της βαρύτητας, με τις μη εξαρτώμενες κυψελίδες (non dependent), που βρίσκονται κοντά στο στέρνο, να είναι περισσότερο διατεταμένες από τις εξαρτώμενες (dependent). Οι διαστάσεις των κυψελίδων εξαρτώνται από τη διαπνευμονική πίεση (transpulmonary pressure), δηλαδή τη διαφορά της κυψελιδικής πίεσης (alveolar pressure, P_A) και της υπεζωκοτικής (pleural pressure, P_{pl}): $P_A - P_{pl}$. Αφού η P_A είναι περισσότερο αρνητική στις μη-εξαρτώμενες περιοχές, η διαπνευμονική πίεση σε αυτές είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τις εξαρτώμενες πνευμονικές μονάδες. Η φύση της κλίσης της διαπνευμονικής πίεσης δεν είναι καλά διευκρινισμένη, αλλά φαίνεται ότι σχετίζεται με πολλούς παράγοντες, όπως η δράση που ασκεί το βάρος του πνεύμονα, η καρδιά, η κεφαλική μετακίνηση του διαφράγματος καθώς και το περιοχικό σχήμα και οι μηχανικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος και των πνευμόνων.

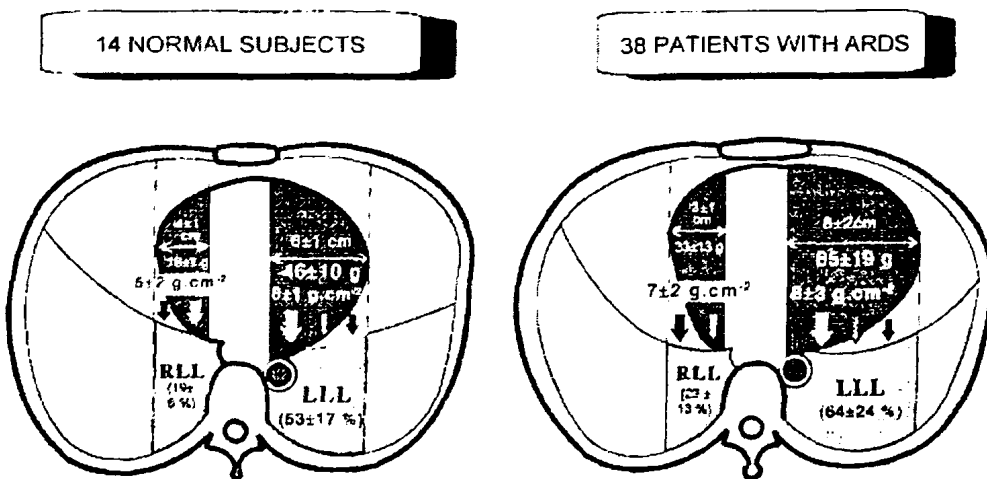
Βάρος του πνεύμονα. Ο πνεύμονας στο ARDS χαρακτηρίζεται από ακτινολογικές πυκνώσεις που εντοπίζονται κύρια στις εξαρτώμενες περιοχές (εικ. 32). Η περιοχική ανάλυση του πνεύμονα με τη βοήθεια της αξονικής τομογραφίας, δείχνει ότι το μέγεθος των κυψελίδων ελαττώνεται σημαντικά και στις κοιλιακές (κοντά στο στέρνο, στην ύπτια θέση) και τις ραχιαίες περιοχές, ακολουθώντας την κλίση της βαρύτητας³⁰⁴(εικ. 31). Κατά συνέπεια, οι μη-εξαρτώμενες κυψελίδες είναι σχετικά περισσότερο διατεταμένες σε σχέση με τις εξαρτώμενες. Αντίθετα, η κατανομή του οιδήματος είναι ομοιόμορφη σε όλο το πνευμονικό παρέγχυμα, γεγονός που δείχνει ότι η νόσος κατανέμεται ομοιόμορφα. Καθώς η συνολική μάζα του πνεύμονα αυξάνεται, προοδευτικά συμπιέζεται από το ίδιο του το βάρος, ο αέρας εκθλίβεται και δημιουργούνται ατελεκτασίες από συμπίεση των εξαρτώμενων περιοχών.

Καρδιακή μάζα. Στα φυσιολογικά άτομα, το βάρος της καρδιάς πάνω στις εξαρτώμενες περιοχές έχει σημαντική επίδραση στον αερισμό του υποκείμενου πνεύμονα. Στοιχεία από πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι, σε φυσιολογικές συνθήκες, η καρδιά συμμετέχει στην κάθετη κλίση της διαπνευμονικής πίεσης.³⁰⁵ Σε ασθενείς με ARDS, η καρδιακή μάζα αυξάνεται, οδηγώντας σε αύξηση της P_{pl} στα εξαρτώμενα τμήματα του πνεύμονα και ατελεκτασία (εικόνα 33).³⁰⁶





Η διάταξη των πνευμονικών πυκνώσεων στην ύπτια θέση a) στο τέλος της εκπνοής και b) στο τέλος της εισπνοής και c) στην πρηνή θέση d) στο τέλος της εκπνοής και e) στο τέλος της εισπνοής. Στο τέλος της εκπνοής, οι πυκνώσεις τακινώθηκαν από τις ραχιαίες στις κοιλιακές περιοχές. Στο τέλος της εισπνοής, ο αερισμός βελτιώθηκε στην ύπτια θέση. Από Pelosi P και συν.³⁰⁷



Σχηματική αναπαράσταση τμήματος του πνεύμονα που ελήφθη με CT 5 cm κάτω από την τρόχιδα σε άτομα (αριστερή πλευρά) και σε ασθενείς με ARDS (δεξιά πλευρά). Οι διαστάσεις της αριστερής και της δεξιάς και η πίεση που ασκείται από την καρδιά στους κατώτερους λοβούς (γκρίζες περιοχές), ήταν σημαντικά μικρότερες στους ασθενείς με ARDS σε σχέση με τους υγιείς ($p < 0.05$). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην πίεση, όσον αφορά στο ποσοστό των κατώτερων λοβών που βρίσκονταν κάτω από την καρδιά. Τα δεδομένα είναι mean \pm SD.³⁰⁷

Κεφαλική μετατόπιση του διαφράγματος. Η καταστολή και η φαρμακευτική παράλυση καταστέλλει το διαφραγματικό μυϊκό τόνο. Τα κοιλιακά σπλάχνα, που δεν έχουν πια την αντίθετη δράση του διαφράγματος, προκαλούν κεφαλική μετατόπιση των οπίσθιων τμημάτων του διαφράγματος.³⁰⁸ Αυτή η πρὸς τα πάνω κίνηση αυξάνει την Ppl στις περισσότερες ουραίες και εξαρτώμενες διαφραγματικές περιοχές, συνεισφέροντας έτσι, στη δημιουργία ατελεκτασιών των βασικών τμημάτων του πνεύμονα.

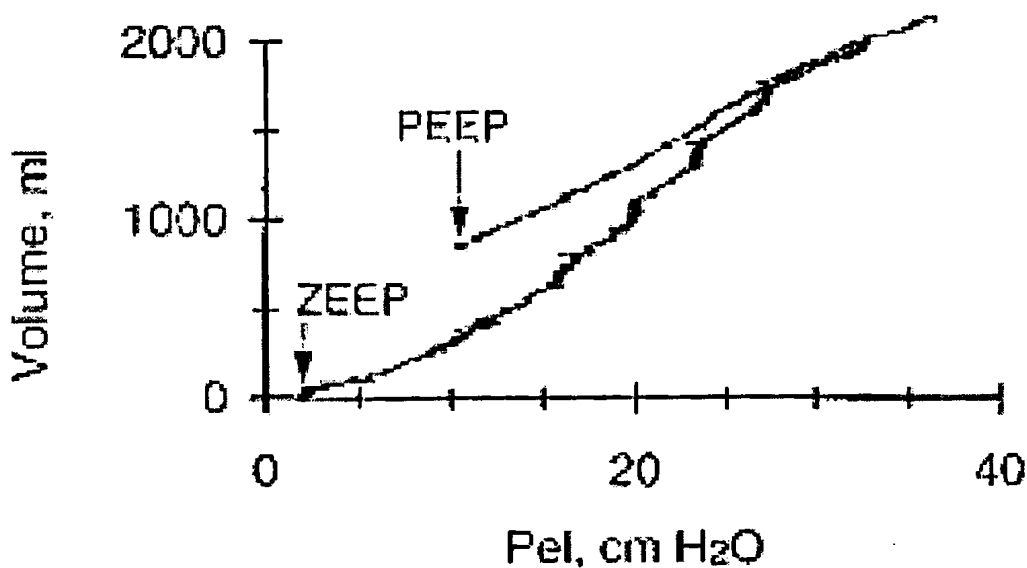
Περιοχικές μηχανικές ιδιότητες και σχήμα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Οι περιοχικές μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος επηρεάζουν την περιοχική διαπνευμονική πίεση.³⁰⁹ Συγκεκριμένα, η διατασιμότητα του πνεύμονα (που εξαρτάται από τον πνευμονικό όγκο) και του θωρακικού τοιχώματος (που εξαρτάται από τη μάζα του θωρακικού τοιχώματος, την ενδοτικότητα και, πιθανά, την ανατομία του διαφράγματος), μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο. Επίσης, η διαπνευμονική πίεση επηρεάζεται από το σχήμα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Η Ppl εξαρτάται από τη σχέση μεταξύ του εξωτερικού κλωβού (πλευρές του θώρακα) και του περιεχομένου του (πνεύμονας). Ένα σχήμα του θώρακα (τοιχώμα και πνεύμονες) που μοιάζει με τρίγωνο στην ύπτια θέση, επιτρέπει την ανάπτυξη περισσότερο εκτεταμένων ατελεκτασιών, από ότι ένα ορθογώνιο σχήμα.³⁰³

Συμπερασματικά, στους ασθενείς με ARDS σε ύπτια θέση, το μέγεθος των κυψελίδων είναι μεγαλύτερο στις μη-εξαρτώμενες πνευμονικές περιοχές. Το βάρος του πνεύμονα, η καρδιακή μάζα, η κεφαλική μετακίνηση του διαφράγματος και οι περιοχικές μηχανικές ιδιότητες και το σχήμα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος είναι οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τη διαπνευμονική πίεση και την κατανομή των πυκνώσεων ανάλογα με την κλίση της βαρύτητας.



Κατανομή του κυψελιδικού αερισμού στην ύπτια θέση

Η κατανομή του κυψελιδικού αερισμού ακολουθεί, κατά κάποιο τρόπο, την κατανομή του μεγέθους των κυψελίδων. Με τη χρήση της αξονικής τομογραφίας στο τέλος της εισπνοής και το τέλος της εκπνοής, είναι δυνατό να μετρηθεί η κατανομή του αερισμού και η κυψελιδική επιστράτευση (εικ. 32). Σε αναισθητους και παραλυμένους ασθενείς με ARDS σε ύπτια θέση, ο αερισμός με PEEP 0 (zero PEEP) κατανέμεται κυρίως στα ανώτερα τμήματα του πνεύμονα και ο λόγος του αερισμού των ανώτερων και κατώτερων πνευμονικών τμημάτων είναι ~ 2.5:1. Με την αύξηση της PEEP, η κατανομή του αερισμού γίνεται περισσότερο ομοιογενής, με το λόγο να γίνεται ~1:1 σε PEEP 20 cm H₂O. Αυτό δείχνει ότι η PEEP προκαλεί αλλαγές στην περιοχική compliance, ελαττώνοντας την compliance των ανώτερων τμημάτων του πνεύμονα, λόγω της μικρής τους ικανότητας να διαταθούν περαιτέρω και αυξάνοντας την compliance των κατώτερων τμημάτων, που έχουν σχετικά μεγαλύτερη δυνατότητα να διαταθούν. Κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, παρατηρείται περιοδική διάνοιξη και σύγκλειση των κυψελίδων στις εξαρτώμενες περιοχές, ιδιαίτερα σε χαμηλά επίπεδα PEEP. Έτσι, τα υψηλά επίπεδα PEEP, ελαττώνουν ταυτόχρονα την υπερδιάταση των μη-εξαρτώμενων περιοχών και το ποσοστό των ατελεκτατικών περιοχών³¹⁰ (εικ. 34).³¹¹



Εικόνα 34. Καμπύλη πίεσης(Pel)-όγκου (V), σε συνθήκες ZEEP και PEEP. Από Jonson B και συν.³¹¹



Κατανομή της αιμάτωσης στην ύπτια θέση

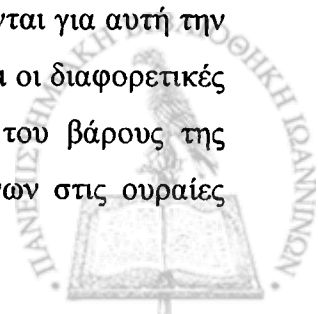
Στα υγιή άτομα, η αιμάτωση αυξάνει προοδευτικά από τα ανώτερα προς τα κατωφερέστερα τμήματα του πνεύμονα.³¹² Οι παράγοντες που καθορίζουν την κλίση της αιμάτωσης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Υπάρχουν διάφορες θεωρίες.

Αρχικά προτάθηκε η θεωρία της "βαρύτητας", η οποία περιγράφει τις σχέσεις μεταξύ πνευμονικής αιματικής ροής, πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery pressure, P_{pa}), κυψελιδικής πίεσης (P_A) και φλεβικής επιστροφής, με βάση την αντίσταση Starling. Η αντίσταση Starling περιγράφεται σαν ένας ευένδοτος σωλήνας (πνευμονικές φλέβες) μέσα σε ένα κλειστό θάλαμο (κυψελίδες), όπου η πίεση μπορεί να ποικίλλει. Όταν η πίεση ροής (P_{pa}) είναι μικρότερη από την πίεση του θαλάμου (P_A), η αιματική ροή σταματά. Όταν η πίεση ροής είναι μεγαλύτερη από την πίεση του θαλάμου, η ροή καθορίζεται είτε από τη διαφορά πίεσης μεταξύ της P_{pa} και της P_A ή από τη διαφορά πίεσης μεταξύ της P_{pa} και της φλεβικής πίεσης. Με βάση τη θεωρία της "βαρύτητας", η αιμάτωση παρουσιάζει προοδευτική αύξηση στα κατωφερέστερα τμήματα του πνεύμονα. Άλλες θεωρίες δεν θεωρούν τη βαρύτητα σαν τον κύριο παράγοντα που ευθύνεται για την κλίση της αιμάτωσης.

Στους ασθενείς με ARDS, πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την κατανομή της αιμάτωσης, όπως είναι η υποξική αγγειοσύσπαση, η απώλεια φλεβικού δικτύου και η εξωτερική συμπίεση των αγγείων. Με τη βοήθεια της εκλεκτικής αγγειογραφίας, διαπιστώθηκε αυξημένη αιμάτωση στις μη εξαρτώμενες περιοχές, γεγονός που επισημαίνει το σημαντικό ρόλο της υποξικής αγγειοσύσπασης και της εξωτερικής συμπίεσης στο ARDS.³¹³ Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, φαίνεται ότι στο ARDS η αιμάτωση είναι ανομοιογενής και πιθανότατα υπερέχει στις κατωφερέστερες (dependent) ατελεκτατικές περιοχές του πνεύμονα.³¹⁴

Διαβάθμιση του μεγέθους των κυψελίδων στην πρηνή θέση

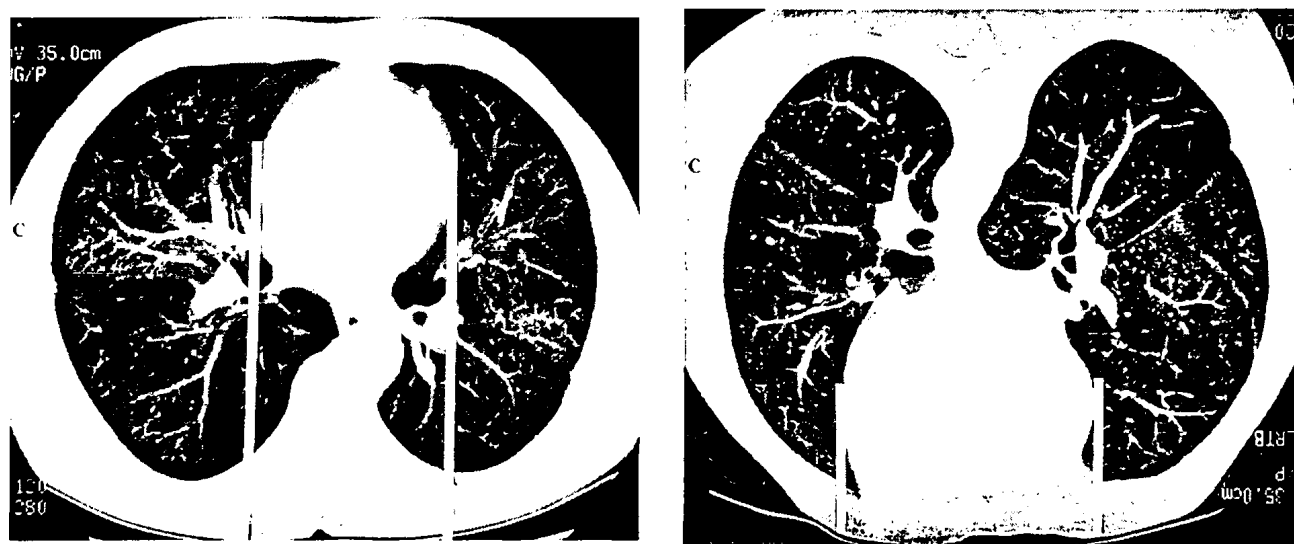
Όπως και στην ύπτια θέση, το μέγεθος των κυψελίδων εξαρτάται από τη διαπνευμονική πίεση. Η πρηνή θέση (PP) επιτρέπει μια περισσότερο ομοιογενή κατανομή της διαπνευμονικής πίεσης, σε σχέση με την ύπτια.³¹⁵ Με την αλλαγή της θέσης του ασθενούς από την ύπτια στην πρηνή, παρατηρείται μετακίνηση των πυκνώσεων από τις ραχιαίες, στις κοιλιακές περιοχές και περισσότερο ομοιογενή κατανομή του μεγέθους των κυψελίδων (εκ. 31). Παράγοντες που ευθύνονται για αυτή την ικανότητα της PP να μεταβάλλει τη διαπνευμονική πίεση στις ραχιαίες περιοχές, είναι οι διαφορετικές δυνάμεις βαρύτητας που δρουν στο πνευμονικό παρέγχυμα, η άμεση μετάδοση του βάρους της καρδιάς στις υποκείμενες περιοχές, καθώς και του βάρους των κοιλιακών σπλάχνων στις ουραιές



περιοχές των ραχιαίων τμημάτων και/ή περιοχικές μηχανικές ιδιότητες και το σχήμα του θωρακικού τοιχώματος και του πνεύμονα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην περισσότερο ομοιογενή κατανομή της διαπνευμονικής πίεσης και, κατά συνέπεια, στην περισσότερο ομοιογενή κατανομή του μεγέθους των κυψελίδων.

Βάρος του πνεύμονα. Οι μεταβολές στις υδροστατικές πιέσεις, μπορούν να εξηγηθούν, μερικώς, από την ανακατανομή του ενδοπνευμονικού αέρα.²⁰⁶ Στην ύπτια θέση, οι υδροστατικές πιέσεις συμπιέζουν τις ραχιαίες περιοχές, ενώ στην PP, οι εξαρτώμενες περιοχές βρίσκονται κοιλιακά.

Καρδιακή μάζα. Πρόσφατα, δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη συμμετοχή της καρδιακής μάζας στις αλλαγές της εντόπισης των πυκνώσεων στην PP (εικ. 35).³¹⁶ Στην ύπτια θέση, ένα μεγάλο τμήμα των δύο πνευμόνων βρίσκεται κάτω από την καρδιά και υφίσταται δυνάμεις συμπίεσης. Αντίθετα, στην PP, επηρεάζεται μόνο ένα μικρό τμήμα του ένα πνεύμονα.



Εικόνα 35. Αξονική τομογραφία θώρακα που απεικονίζει την επίδραση της καρδιάς στον υποκείμενο πνεύμονα στην ύπτια και την πρηνή θέση. Από Albert RK και συν.³¹⁶

Κεφαλική μετατόπιση του διαφράγματος. Στην PP συμβαίνουν μεταβολές στην περιοχική κίνηση του διαφράγματος. Στους ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, η κίνηση του διαφράγματος είναι ομοιόμορφη στην ύπτια θέση, ενώ στην PP, η κίνηση γίνεται κύρια από τις μη εξαρτώμενες (ραχιαίες) περιοχές.³¹⁷ Η θέση ηρεμίας, όμως, του διαφράγματος παραμένει αμετάβλητη. Η θέση και η κίνηση του διαφράγματος σε περίπτωση κοιλιακής διάτασης, είναι άγνωστες. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση της μετατόπισης του θόλου του διαφράγματος μέσα στο θωρακικό κλωβό. Στην PP η ενδοκοιλιακή πίεση μειώνεται και αίρεται η πίεση των κοιλιακών σπλάχνων στο διάφραγμα, με αποτέλεσμα μείωση της

κεφαλικής μετακίνησης του διαφράγματος και μεταβολή της θέσης και της κίνησής του, σε σχέση με την ύπτια θέση.³¹⁸

Περιοχικές μηχανικές ιδιότητες και σχήμα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Η PP μεταβάλλει τις περιοχικές μηχανικές ιδιότητες και το σχήμα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Έχει βρεθεί ότι η διαβάθμιση του μεγέθους των κυψελίδων στην ύπτια θέση, είναι περισσότερο ομοιογενής στους ασθενείς που έχουν περισσότερο "τριγωνικό" σχήμα.³⁰³ Έτσι, είναι προφανές ότι το σχήμα του πνεύμονα και του θώρακα επηρεάζουν την κατανομή των διαφορετικών, σε μέγεθος, κυψελίδων στην PP. Στους ασθενείς με ARDS, η PP προκαλεί μια περισσότερο ομοιόμορφη κατανομή των κυψελίδων, όσον αφορά στο μέγεθός τους.

Κατανομή του κυψελιδικού αερισμού στην πρηνή θέση

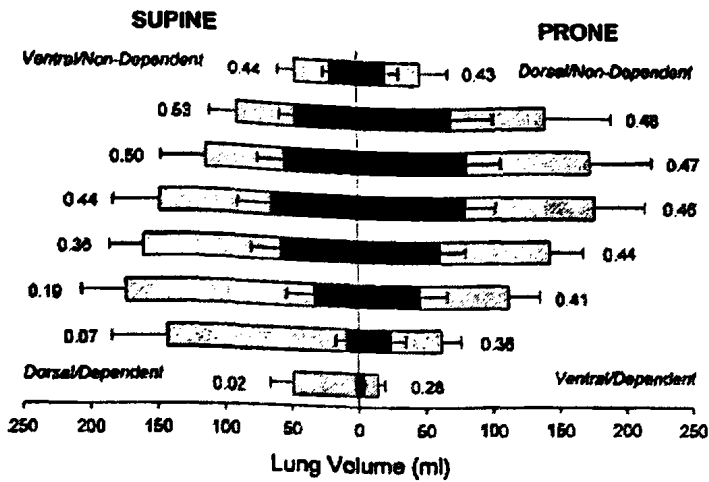
Στην PP ο αερισμός είναι περισσότερο ομοιογενής και ανακατανέμεται από τις κοιλιακές (που συμπιέζονται στην PP) στις ραχιαίες περιοχές (που επιστρατεύονται στην PP).

Κατανομή της αιμάτωσης στην πρηνή θέση

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι στην PP, η αιμάτωση στις ραχιαίες περιοχές είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την ύπτια και η συνολική αιμάτωση είναι περισσότερο ομοιογενής, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχουν άλλοι, εκτός της βαρύτητας, υπεύθυνοι μηχανισμοί.³¹⁴ Μια πρόσφατη πειραματική μελέτη των Richter T και συν. έδειξε ότι η PP βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων, μειώνοντας το shunt, ενώ διατηρείται η αιμάτωση στις ραχιαίες περιοχές, και προκαλώντας περισσότερο

ομοιογενή κατανομή του αερισμού (εικ. 36).³¹⁹ Συμπερασματικά, η αιμάτωση στους ασθενείς με ARDS σε PP, είναι περισσότερο ομοιογενής και μη εξαρτώμενη από τη βαρύτητα.

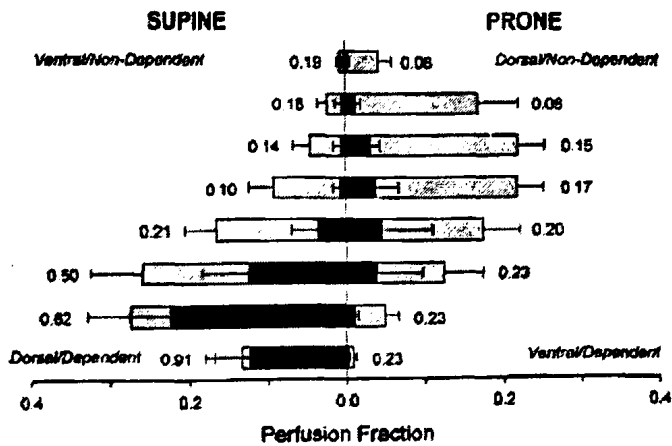




Εικόνα 36. Αερισμός και αιμάτωση στο ALI, σε ύπτια και πρηνή θέση

A. Αερισμός

Τοπογραφική κατανομή του περιοχικού πνευμονικού όγκου (VLI, συνολικό μήκος των μπαρών), του όγκου του αερίου (VGASi, σκούρο γκριζο τμήμα των μπαρών), και του όγκου του ιστού (VTISi, ανοιχτό γκριζο τμήμα των μπαρών) σε 8 οριζόντιες τομές, στην ύπτια και την πρηνή θέση. Ο λόγος του μήκους του σκούρου γκριζο τμήματος κάθε μπάρας προς το συνολικό μήκος της μπάρας, αντιπροσωπεύει το περιοχικό κλάσμα του αερίου (FGASi), του οποίου ο αριθμός καταγράφεται δίπλα σε κάθε περιοχή. Παρατηρείται αύξηση του αερισμού στην PP.



B. Αιμάτωση

Τοπογραφική κατανομή της περιοχικής πνευμονικής αιματικής ροής (Q_i , συνολικό μήκος των μπαρών) και του πνευμονικού shunt (Q_{Si} , σκούρο γκριζο τμήμα των μπαρών) στην ύπτια και την πρηνή θέση. Οι δύο ροές εκφράζονται σαν κλάσμα της συνολικής ροής του πνεύμονα. Ο λόγος του μήκους του σκούρου γκριζο τμήματος κάθε μπάρας προς το συνολικό μήκος της μπάρας, αντιπροσωπεύει το περιοχικό κλάσμα του shunt (FS, PETi), του οποίου ο αριθμός καταγράφεται δίπλα σε κάθε περιοχή. Το ανοιχτό γκριζο τμήμα της μπάρας αντιπροσωπεύει το τμήμα της πνευμονικής αιματικής ροής που περνά μέσα από τις πνευμονικές μονάδες της κάθε περιοχής. Παρατηρείται εξαφάνιση του shunt και διατήρηση της αιμάτωσης στα ραχιαία τμήματα στην PP.

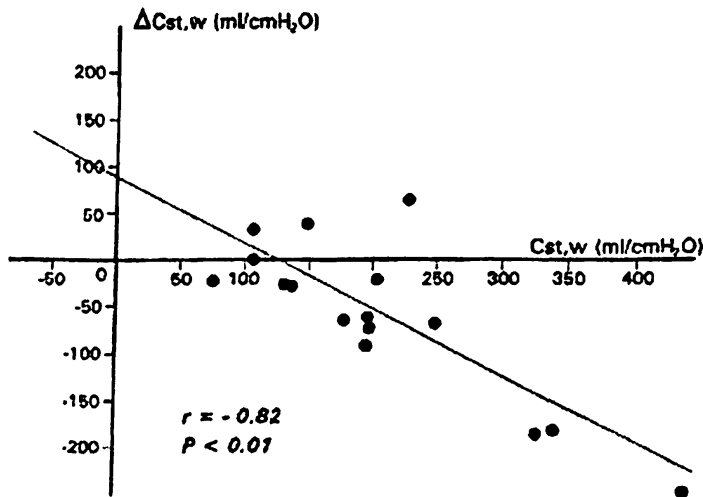
Τα δεδομένα εκφράζονται ως means and SD.



2. Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και πνευμονικοί όγκοι στην πρηνή θέση

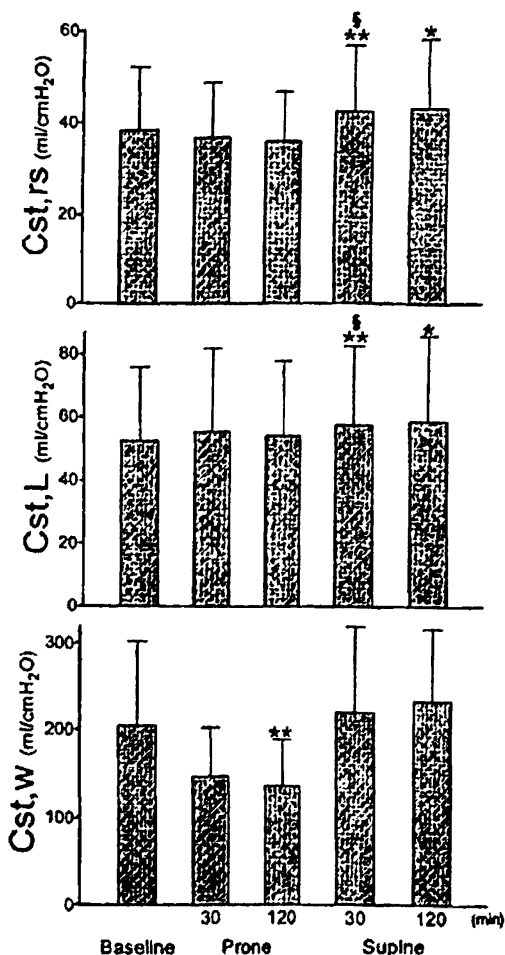
Στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ARDS σε PP, παρατηρούνται αλλαγές στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και τους πνευμονικούς όγκους.

Στο "άμεσο" ARDS, η PP ελαττώνει τη θωρακο-κοιλιακή ενδοτικότητα (compliance), αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (εικ. 37, 38).³²⁰



Εικόνα 37.

Μείωση της θωρακο-κοιλιακής compliance στην πρηνή θέση. Σχέση μεταξύ της βασικής τιμής της θωρακο-κοιλιακής compliance (Cst,w) και της μεταβολής της στην πρηνή θέση (prone 30 min μείον baseline) (DCst,w).
 $DCst,w = 88.5 - 20.72 * Cst,w$
 $r = 0.82, p < 0.01$.
 Από Pelosi P και συν.³²⁰



Εικόνα 38.

Συνολική compliance του αναπνευστικού συστήματος, του πνεύμονα και θωρακο-κοιλιακή compliance στην ύπτια και την πρηνή θέση. Τα δεδομένα εκφράζονται ως mean ± SD.

*p < 0.05, σε σύγκριση με τη βασική τιμή
 **p < 0.01 σε σύγκριση με τη βασική τιμή
 †p < 0.01 σε σύγκριση με την πρηνή θέση
 Από Pelosi P και συν.³²⁰



Η μείωση της θωρακο-κοιλιακής compliance οφείλεται στη μείωση της compliance του θωρακικού τοιχώματος και/ή του διαφράγματος. Όμως στην πράξη, δεν παρατηρούνται μεταβολές στην compliance του διαφράγματος, αφού η ενδοκοιλιακή πίεση δεν βρέθηκε να είναι διαφορετική στην PP, σε σύγκριση με την ύπτια. Η μείωση της compliance του θωρακικού τοιχώματος οφείλεται στην αυξημένη ακαμψία του οπίσθιου τοιχώματος του θωρακικού κλωβού, το οποίο κινείται ελεύθερα μόνο στην PP. Η compliance του θωρακικού τοιχώματος δεν είναι ομοιογενής, αφού το στερνικό του άκρο κινείται περισσότερο ελεύθερα συγκρινόμενο με το σπονδυλικό τμήμα. Η ανομοιογένεια αυτή επιτείνεται στην ύπτια θέση, επειδή το οπίσθιο σπονδυλικό τμήμα παραμένει καθηλωμένο στο κρεβάτι και κινείται ακόμη λιγότερο ελεύθερα. Στην PP, το πλέον άκαμπτο (σπονδυλικό) τμήμα του θωρακικού κλωβού κινείται πιο ελεύθερα, ενώ το περισσότερο διατάσιμο (στερνικό) τμήμα πιο δύσκολα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της compliance του θωρακικού τοιχώματος.

Άλλοι ερευνητές, μελετώντας ασθενείς με "έμμεσο" ARDS (εξωπνευμονικής αιτιολογίας), έδειξαν ότι η compliance του αναπνευστικού συστήματος βελτιώνεται με την τοποθέτηση σε PP.^{321,322,323} Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η διαπίστωση ότι η compliance του αναπνευστικού συστήματος βελτιώνεται με την επαναφορά των ασθενών στην ύπτια θέση.³²⁰ Αυτό δείχνει, ότι στην PP συμβαίνουν ευεργετικές δομικές αλλαγές του πνευμονικού παρεγχύματος.

Συμπερασματικά, η μηχανική του αναπνευστικού συστήματος δεν μεταβάλλεται στην PP, αλλά φαίνεται ότι βελτιώνεται όταν ο ασθενής ξαναγυρίζει στην ύπτια θέση.

Η επίδραση της PP στους πνευμονικούς όγκους και την κυψελιδική επιστράτευση δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Με τη βοήθεια της αξονικής τομογραφίας, βρέθηκε ότι το συνολικό ποσό των πυκνώσεων παραμένει πρακτικά το ίδιο στην ύπτια και την πρηνή θέση, δείχνοντας ότι δεν συμβαίνει κυψελιδική επιστράτευση.²⁰⁶ Οι πνευμονικοί όγκοι και η κυψελιδική επιστράτευση δεν επηρεάζονται από τις αλλαγές της θέσης στις περιπτώσεις πρωτοπαθούς ARDS.³²⁰ Άλλοι ερευνητές αναφέρουν βελτίωση της οξυγόνωσης και κυψελιδική επιστράτευση, σε ασθενείς με δευτεροπαθές ARDS.³²³ Ο διαφορετικός χρόνος απάντησης της οξυγόνωσης ανάλογα με την αιτιολογία του ARDS, δείχνει ότι οι μηχανισμοί της οξυγόνωσης στην PP είναι πολυπαραγοντικοί ή εξαρτώνται από το χρόνο, ή και τα δύο. Η μείωση της κατακόρυφης κλίσης της υπεζωκοτικής πίεσης, ή η αύξηση της δραστικής διαπνευμονικής πίεσης στις εξαρτώμενες περιοχές του πνεύμονα, συμβαίνουν άμεσα με την τοποθέτηση του ασθενούς στην PP. Αυτό προκαλεί λύση των ατελεκτασιών από συμπίεση στις περιπτώσεις εξωπνευμονικού ARDS, αλλά δεν μπορεί να επιφέρει άμεσες αλλαγές στις βεβλαμμένες πνευμονικές μονάδες στις περιπτώσεις του πρωτοπαθούς ARDS.¹⁰² Η μεγαλύτερη μείωση των πυκνώσεων στην PP του εξωπνευμονικού ARDS σε σύγκριση με το πρωτοπαθές ARDS, δείχνει ότι η δράση της PP και ο μηχανισμός που προκαλεί βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι

διαφορετικοί στα δύο είδη του συνδρόμου. Στο εξωπνευμονικό ARDS, όπου υπεύθυνες για την υποξία είναι οι ατελεκτασίες από συμπίεση και η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, η ανακατανομή των ατελεκτασιών από τις ραχιαίες στις κοιλιακές περιοχές²⁰⁶ και, πιθανώς, οι μεταβολές στην περιοχική διαπνευμονική πίεση,³¹⁸ προκαλούν άμεση βελτίωση της οξυγόνωσης. Στο πρωτοπαθές ARDS, όπου οι ατελεκτασίες είναι λιγότερες, ο ίδιος μηχανισμός δρά σε μικρότερο βαθμό και η ανακατανομή του αερισμού παίζει επιπρόσθετο ρόλο.



3. Μηχανισμοί βελτίωσης της οξυγόνωσης στην πρηνή θέση

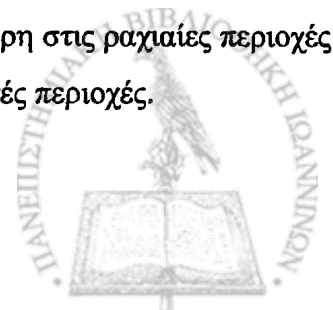
Από παθοφυσιολογικής άποψης, η υποξαιμία στο ARDS οφείλεται στη μείωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης (V_A/Q) και την παρουσία αληθούς shunt (κυψελίδες που δεν δέχονται αερισμό, αλλά αιματώνονται, $V_A/Q = 0$). Ο συνδυασμός αυτών των δύο παραγόντων ονομάζεται "φυσιολογικό shunt". Η PP βελτιώνει την οξυγόνωση με διάφορους μηχανισμούς, που συνολικά βελτιώνουν τη σχέση V_A/Q και, κατά συνέπεια, μειώνουν το φυσιολογικό shunt.

Αύξηση των πνευμονικών όγκων

Η υπόθεση αυτή προτάθηκε αρχικά από τους Douglas και συν,³⁰¹ προκειμένου να εξηγηθεί η βελτίωση της οξυγόνωσης στην PP. Η αύξηση του όγκου του πνεύμονα αποδόθηκε στην απελευθέρωση της κίνησης του διαφράγματος στην PP, εξαιτίας της μείωσης των δυνάμεων που είναι αντίθετες στην παθητική κίνηση των οπίσθιων περιοχών. Η υπόθεση όμως αυτή, δεν επιβεβαιώθηκε με μελέτες σε υγιείς και ασθενείς με ARDS, αφού η βελτίωση της οξυγόνωσης δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την αύξηση του πνευμονικού όγκου ή την κυψελιδική επιστράτευση. Αντίθετα, στο εξωπνευμονικό ARDS, παρατηρείται επιστράτευση των ατελεκτατικών κυψελίδων.^{102,323} Συμπερασματικά, η αύξηση του όγκου του πνεύμονα και η κυψελιδική επιστράτευση που παρατηρείται στην PP, αν υπάρχει, δεν εξηγεί πλήρως τη βελτίωση της οξυγόνωσης στο πρωτοπαθές ARDS, ενώ αποτελεί τον κύριο μηχανισμό βελτίωσης στο δευτεροπαθές ARDS.

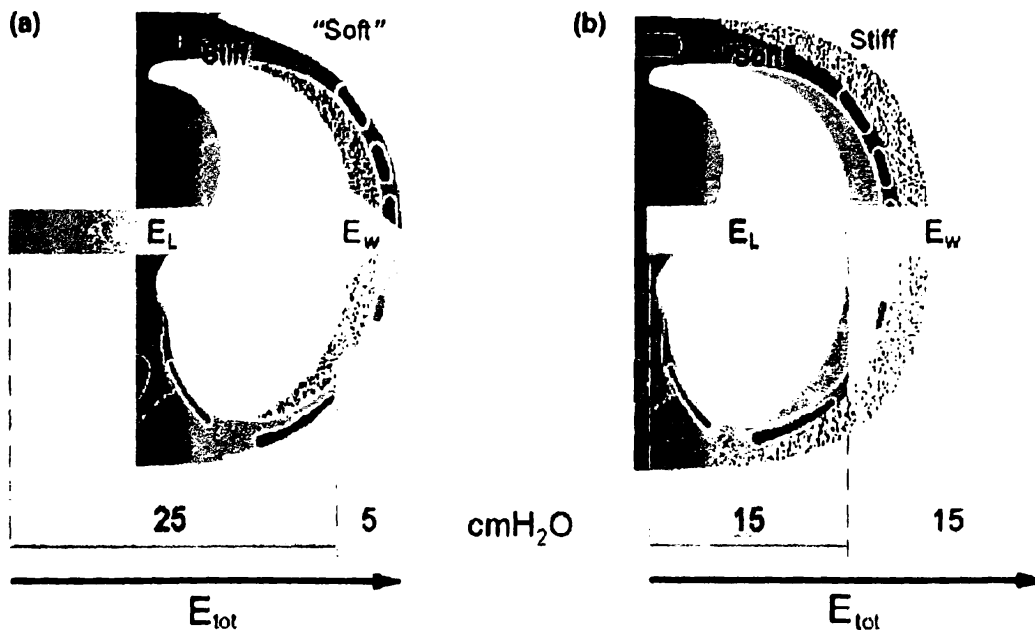
Ανακατανομή της αιμάτωσης

Η υπόθεση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι αφ' ενός η αιμάτωση στην ύπτια θέση εξαρτάται από τη βαρύτητα και είναι μεγαλύτερη στα κατωφερότερα τμήματα του πνεύμονα και αφ' ετέρου οι πυκνώσεις (ατελεκτατικές περιοχές) του πνεύμονα εντοπίζονται κύρια στα ίδια τμήματα. Έτσι, στην ύπτια θέση, η αιμάτωση είναι μεγαλύτερη στις περισσότερο βεβλαμένες περιοχές του πνεύμονα, με συνέπεια την αύξηση του shunt (μείωση της σχέσης V_A/Q). Αν, με την τοποθέτηση του ασθενούς σε PP, οι πυκνώσεις παρέμειναν στο ραχιαίο τμήμα, ενώ η αιμάτωση αυξάνεται στο κοιλιακό τμήμα, εξαιτίας της κλίσης της βαρύτητας, θα περιμέναμε βελτίωση της σχέσης V_A/Q και αύξηση της οξυγόνωσης. Όμως, αυτός ο μηχανισμός δεν φαίνεται ότι εμπλέκεται στην πλειονότητα των ασθενών με ARDS. Στην πραγματικότητα, στην PP, η αιμάτωση παραμένει μεγαλύτερη στις ραχιαίες περιοχές και οι πνευμονικές πυκνώσεις ανακατανέμονται από τις ραχιαίες στις κοιλιακές περιοχές.

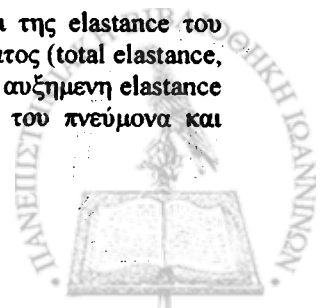


Επιστράτευση των ραχιαίων περιοχών του πνεύμονα και περισσότερο ομοιογενής κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης

Φαίνεται ότι είναι η πιθανότερη αιτία αύξησης της οξυγόνωσης στην PP. Στην PP, οι ατελεκτατικές περιοχές στα ραχιαία τμήματα του πνεύμονα μειώνονται, με αποτέλεσμα περισσότερο ομοιογενή κατανομή του αερισμού, ενώ η αιμάτωση παραμένει μεγαλύτερη στις ίδιες ακριβώς περιοχές. Έτσι, η σχέση V_A/Q βελτιώνεται, με επακόλουθη αύξηση της οξυγόνωσης. Πρόσφατα, σε μια ομάδα ασθενών με πρωτοπαθές ARDS, βρέθηκε ότι βασικό ρόλο στην απάντηση της οξυγόνωσης στην PP, παίζει η compliance του βασικού τμήματος του θωρακικού τοιχώματος και οι μεταβολές της (όσο μικρότερη είναι η compliance του θωρακικού τοιχώματος στην ύπτια θέση, τόσο μικρότερη είναι η απάντηση στην οξυγόνωση).³²⁰ Επίσης, βρέθηκε ότι όσο περισσότερο μειώνεται η θωρακο-κοιλιακή compliance στην PP, τόσο βελτιώνεται η οξυγόνωση.³¹⁸ Τα ευρήματα αυτά από ασθενείς με ARDS, συμφωνούν με πειραματικά δεδομένα και επισημαίνουν την αλληλεπίδραση ανάμεσα στις πλευρές, τους πνεύμονες και την κοιλιακή χώρα στην PP.³⁰³ Για το λόγο αυτό, οι Gattinoni L και συν., σε μια πρόσφατη μελέτη, προτείνουν τη μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, που είναι η κύρια αιτία της επιδείνωσης της compliance του θωρακικού τοιχώματος, σαν βασική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με ARDS (εικ. 39).³²⁴



Εικόνα 39. Η επίδραση διαφορετικών τιμών της elastance του πνεύμονα (lung elastance, EL) και της elastance του θωρακικού τοιχώματος (chest wall elastance, Ew) στη συνολική elastance του αναπνευστικού συστήματος (total elastance, Etot). Μια ισοδύναμη συνολική elastance του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να προκύψει (a) από αυξημένη elastance του πνεύμονα και μειωμένη elastance του θωρακικού τοιχώματος, ή (b) από μειωμένη elastance του πνεύμονα και αυξημένη elastance του θωρακικού τοιχώματος. Από Gattinoni L και συν.³²⁴



Έχει βρεθεί ότι, όσο περισσότερο τριγωνικό είναι το σχήμα του θώρακα στην ύπτια θέση (κορυφή του τριγώνου είναι οι κορυφές του πνεύμονα και βάση, τα βασικά τμήματα αυτού), τόσο μεγαλύτερη είναι η απάντηση της οξυγόνωσης στην PP.³⁰³

Στην PP, παρατηρείται επιστροφή των προηγούμενα ατελεκτατικών, αλλά υγιών και με φυσιολογική αιμάτωση, κυψελίδων. Έτσι, η αιματική ροή ανακατανέμεται από τις μη αεριζόμενες περιοχές, στις περιοχές με φυσιολογική σχέση V_A/Q , με αποτέλεσμα τη βελτίωση της οξυγόνωσης.³¹⁴ Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η βελτίωση της οξυγόνωσης παραμένει και μετά την επαναφορά των ασθενών στην ύπτια θέση.^{325,326,327}

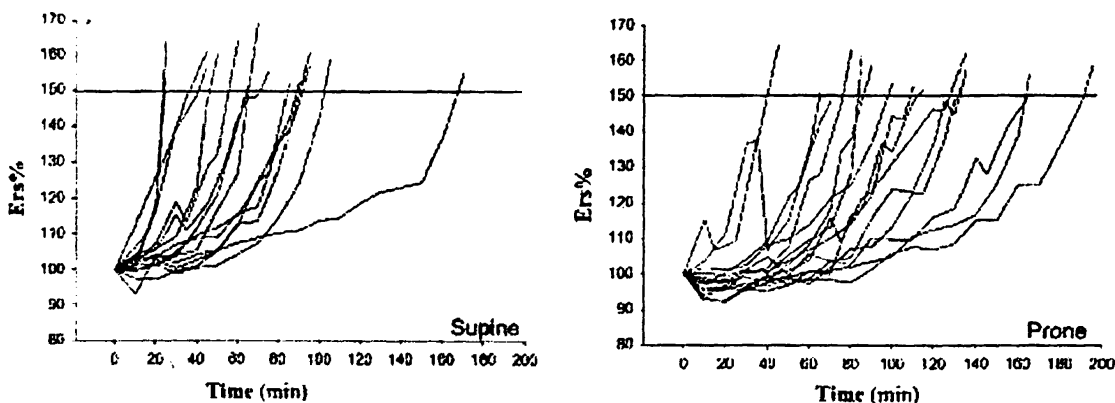
Συμπερασματικά, η ανακατανομή του αερισμού (περισσότερο ομοιογενής και αυξημένος στα ραχιαία τμήματα του πνεύμονα) και η περισσότερο ομοιογενής κατανομή της αιμάτωσης, φαίνονται ότι είναι οι βασικότεροι μηχανισμοί βελτίωσης της οξυγόνωσης στην PP. Η βελτίωση παραμένει ακόμη και όταν οι ασθενείς επιστρέφουν στην ύπτια θέση.



B. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΑΝΑΠΝΟΗ (VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY) ΚΑΙ ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ

Η υπερδιάταση των υγιών περιοχών και το περιοδικό άνοιγμα και κλείσιμο των ατελεκτατικών κυψελίδων κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, σε συνδυασμό με τις συνυπάρχουσες διαταραχές του surfactant ευνοούν την πρόκληση πνευμονικής βλάβης από τη μηχανική αναπνοή (ventilator-induced lung injury, VILI). Για τις μεταβολές αυτές ενοχοποιούνται τα υψηλά μείγματα χορηγούμενου οξυγόνου, οι υψηλές εισπνευστικές πιέσεις (barotrauma), οι μεγάλοι αναπνεόμενοι όγκοι (volutrauma) και το επανειλημμένο άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων (atelectrauma). Όμως αυτό που είναι σημαντικό, δεν είναι αυτή καθαυτή η πίεση, αλλά ο χορηγούμενος όγκος. Οι υψηλοί αναπνεόμενοι όγκοι δημιουργούν υψηλές διαπνευμονικές πιέσεις, με αποτέλεσμα διάταση των πνευμονικών ιστών.³²⁸ Το περιοδικό άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων δημιουργεί δυνάμεις διάσχισης (shear forces) που αυξάνουν τη διαπερατότητα του επιθηλίου και του ενδοθηλίου των τριχοειδών, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών παραγόντων και την ανάπτυξη τοπικής και συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (biotrauma).¹³⁹

Νεώτερες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι PP καθυστερεί και μειώνει την έκταση του VILI, ενώ, ταυτόχρονα, προκαλεί ανακατανομή των βλαβών από τη μηχανική αναπνοή (εικ.40).^{329,330}



Εικόνα 40. Η αύξηση της elastance του αναπνευστικού συστήματος (*Ers*) με την πρόοδο του χρόνου. Η *Ers* μετρήθηκε σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα και σταμάτησε όταν έφτασε στο 150%, που αντιστοιχεί στη δημιουργία του VILI. Αριστερή καμπύλη: αερισμός σε ύπτια θέση. Δεξιά καμπύλη: αερισμός σε πρηνή θέση. Κάθε μία γραμμή αντιστοιχεί σε ένα πειραματόζωο. Η πρηνής θέση καθυστέρησε την ανάπτυξη του VILI.

Σε σκύλους που προκαλούσαν πνευμονική βλάβη χορηγώντας υψηλούς αναπνεόμενους όγκους, βρέθηκε ότι οι βλάβες, όπως αναγνωρίζονται από ιστολογικές μελέτες, ήταν λιγότερες στην PP, σε σχέση με την ύπτια. Επίσης, ενώ η βλάβη στην ύπτια θέση εντοπιζόνταν κύρια στις εξαρτώμενες περιοχές, όπου το κλείσιμο και η επαναδιάνοιξη των κυψελίδων συμβαίνει συχνότερα, στην PP, η πνευμονική βλάβη όχι μόνο μειώνονταν στο σύνολό της, αλλά και παρουσίαζε περισσότερο ομοιογενή κατανομή. Και άλλοι ερευνητές παρουσίασαν παρόμοια ευρήματα, οι οποίοι

παρατήρησαν χαμηλότερη συχνότητα πνευμοθώρακα σε σκύλους που τοποθετούνταν σε PP.³³¹ Οι Mentzelopoulos και συν³³², μέτρησαν το stress του πνεύμονα, σαν διαπνευμονική Pplateau και το strain, σαν $V_T/EELV$ ratio και βρήκαν ότι και τα δύο μειώνονται στην PP.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι η PP προστατεύει από την ανάπτυξη VILI, προκαλώντας περισσότερο ομοιογενή κατανομή του αναπνεόμενου όγκου και επιστρατεύοντας τα ραχιαία τμήματα του πνεύμονα, γεγονός που εμποδίζει το επανειλημμένο άνοιγμα και κλείσιμο των μικρών αεραγωγών ή την ανάπτυξη μεγάλων δυνάμεων τάσης στα όρια μεταξύ των αεριζόμενων και ατελεκτατικών ραχιαίων πνευμονικών μονάδων.³³³



Γ. ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ

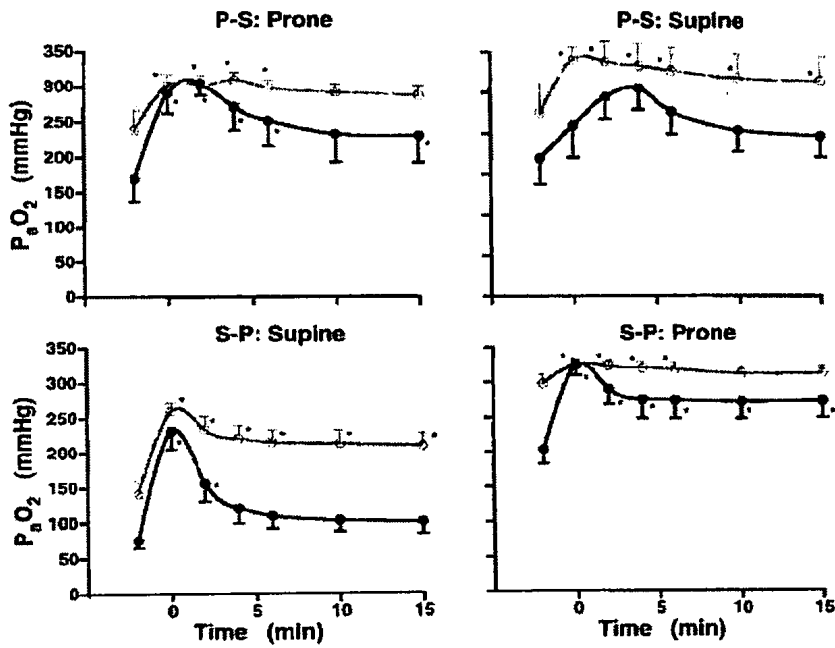
Θετική τελοεκπνευστική πίεση (positive end-expiratory pressure, PEEP) και χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment manoeuvres, RM)

Η PEEP είναι συχνός χειρισμός για τη βελτίωση της οξυγόνωσης των ασθενών σε μηχανικό αερισμό. Όμως, η PEEP μπορεί να επιδεινώσει την ανταλλαγή των αερίων όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς με πνευμονία.³³⁴ Η κατάργηση του αντανακλαστικού της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης με την PEEP ή η ανακατανομή της πνευμονικής αιματικής ροής μακριά από τις πνευμονικές μονάδες που έχουν καλό αερισμό, είναι οι πιθανοί μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτή την ανεπιθύμητη δράση. Αντίθετα, οι RM που χρησιμοποιούν διαπνευμονικές πιέσεις αρκετά υψηλές ώστε να ανοίγουν πλήρως τις ατελεκτατικές κυψελίδες, όταν εφαρμόζονται περιστασιακά κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου πριν την εφαρμογή της PEEP, έχουν θετική επίδραση στην οξυγόνωση.^{218,335} Η κατανομή της υπεζωκοτικής πίεσης στην PP είναι περισσότερο ομοιογενής, γεγονός που προκαλεί μια περισσότερο ομοιόμορφη κατανομή του αερισμού και καλύτερη ανταλλαγή των αερίων. Καθώς οι διαπνευμονικές πιέσεις στην ύπτια θέση είναι μεγαλύτερες κοιλιακά παρά ραχιαία, οι μη εξαρτώμενες περιοχές που εδράζονται στα κοιλιακά τμήματα του πνεύμονα υπερδιατείνονται, σε σχέση με τις εξαρτώμενες ραχιαίες πνευμονικές μονάδες. Αυτό το φαινόμενο ενισχύεται με την προσθήκη PEEP και φαίνεται ότι συνεισφέρει στην ανακατανομή της αιμάτωσης στα ραχιαία τμήματα, που παρατηρείται όταν η PEEP εφαρμόζεται στην ύπτια θέση. Καθώς οι διαπνευμονικές πιέσεις είναι περισσότερο ομοιογενείς στην PP, η PEEP δεν φαίνεται να μεταβάλλει την ομοιόμορφη κατανομή της πίεσης. Αυτή η ομοιογενής κατανομή της πίεσης οδηγεί σε ομοιόμορφη έκπτυξη του πνεύμονα στην PP, ενώ η προσθήκη PEEP προκαλεί μικρή μόνο ανακατανομή της αιμάτωσης.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, έχει βρεθεί ότι η PEEP ανακατανέμει την αιματική ροή του πνεύμονα στην ύπτια θέση, όχι, όμως, στην PP.³³⁶ Επίσης, σε μελέτες σε πειραματόζωα³³⁷ και σε ασθενείς με ARDS³³⁸, διαπιστώθηκε ότι οι RM έχουν καλύτερο και μεγαλύτερης διάρκειας αποτέλεσμα, όταν εφαρμόζονται σε PP (εικ. 41). Αυτό σημαίνει ότι για το ίδιο επίπεδο οξυγόνωσης, απαιτούνται μικρότερα επίπεδα PEEP στην PP, σε σύγκριση με την ύπτια θέση.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η PEEP και οι RM βελτιώνουν περισσότερο την οξυγόνωση στην PP, σε σύγκριση με την ύπτια θέση. Το αποτέλεσμα των RM διαρκεί περισσότερο στην PP.





Εικόνα 41. Τιμές της P_aO_2 πριν και μετά από μια RM σε δύο επίπεδα PEEP (8 cm H_2O , συμπαγείς κύκλοι και 15 cm H_2O , ανοιχτοί κύκλοι). Μια RM βελτιώνει την οξυγόνωση για 15 min, με μικρότερη PEEP στην PP, σε σχέση με την ύπτια θέση. Η οξυγόνωση βελτιώνεται και στις δύο ομάδες, αλλά για να διατηρηθεί η οξυγόνωση στην ύπτια θέση απαιτείται PEEP 15 cm H_2O . Η θέση (ύπτια ή πρηνής) και η ομάδα (S-P, ύπτια-πρηνής ή P-S, πρηνής-ύπτια) φαίνονται πάνω από κάθε μια γραφική παράσταση. Ο αστερίσκος δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά, σε σύγκριση με τις συνθήκες πριν τη RM. Οι μπάρες αντιστοιχούν σε SD.

Από Cakar N και συν.³⁷

Δ. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΗΝΗ ΘΕΣΗ

Δεν μπορεί κανείς να προβλέψει εύκολα για το ποιοι ασθενείς θα ανταποκριθούν στην PP με τη βελτίωση της οξυγόνωσης. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες ασθενών: 1) αυτοί που δεν ανταποκρίνονται (~20%), 2) αυτοί που ανταποκρίνονται και η βελτίωση της οξυγόνωσης διατηρείται με την επαναφορά τους στην ύπτια θέση (~50%), και 3) αυτοί που ανταποκρίνονται, αλλά το αποτέλεσμα δεν διατηρείται με την επανατοποθέτησή τους στην ύπτια θέση (~30%).³²⁶ Αρκετοί παράγοντες μπορούν να προβλέψουν την επιθυμητή απάντηση της οξυγόνωσης στην PP, όπως είναι η μορφολογία του πνεύμονα, οι μηχανικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος και ο χρόνος και η αιτία της πνευμονικής βλάβης.

Μορφολογία του πνεύμονα

Η μορφολογία του πνεύμονα διαφέρει πολύ ανάμεσα στους διαφορετικούς πληθυσμούς των ασθενών με ARDS.³³⁹ Με τη βοήθεια του αξονικού τομογράφου διακρίνουμε τρεις κύριες κατηγορίες ασθενών: 1) ασθενείς με "lobar" πρότυπο, όπου οι πυκνώσεις έχουν κατανομή λοβού ή βρογχοπνευμονικού τμήματος, 2) ασθενείς με "patchy" πρότυπο, όπου συνυπάρχουν περιοχές με πυκνώσεις σε ένα λοβό ή βρογχοπνευμονικό τμήμα του πνεύμονα, και περιοχές πυκνώσεων στις οποίες δεν αναγνωρίζονται τα ανατομικά τους όρια, και 3) ασθενείς με "diffuse" πρότυπο, όπου οι πυκνώσεις κατανέμονται διάχυτα στους πνεύμονες. Είναι πιθανό, αλλά δεν έχει αποδειχτεί, ότι οι ασθενείς με lobar ή patchy κατανομή των πυκνώσεων απαντούν στην PP. Στην πραγματικότητα, η ανακατανομή των πυκνώσεων δεν είναι πιθανό να συμβεί στους ασθενείς με diffuse πρότυπο. Η απλή ακτινογραφία θώρακα, που είναι περισσότερο απλή και ασφαλής από την αξονική τομογραφία, μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη των ασθενών που θα ανταποκριθούν στην PP. Αν η ακτινογραφία θώρακα δείχνει πυκνώσεις lobar ή patchy, η CT θα δείξει πρότυπο lobar ή patchy. Αντίθετα, αν η ακτινογραφία θώρακα δείχνει diffuse πυκνώσεις, η CT θα δείξει πρότυπο lobar, patchy ή diffuse. Αυτό σημαίνει ότι η παρουσία στην ακτινογραφία θώρακα diffuse πυκνώσεων, προβλέπει θετική ή αρνητική απάντηση στην PP.

Ένας άλλος παράγοντας που βρέθηκε ότι βοηθά στην πρόβλεψη της θετικής απάντησης στην PP, είναι το σχήμα του πνεύμονα. Οι ασθενείς με τριγωνικό σχήμα θώρακα, παρουσιάζουν μεγαλύτερη βελτίωση της οξυγόνωσης, σε σχέση με εκείνους που έχουν ορθογώνιο σχήμα.

Συμπερασματικά, η αξονική τομογραφία και η ακτινογραφία θώρακα βοηθούν στην πρόβλεψη των ασθενών που θα ανταποκριθούν στην PP.



Μηχανικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος

Στο πρωτοπαθές ARDS, οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη compliance του θωρακικού τοιχώματος, φαίνεται ότι έχουν καλύτερη έκβαση από εκείνους με τη μικρότερη compliance.³²⁰ Αυτό σημαίνει ότι, οι ασθενείς με ελαστικό πρόσθιο τοίχωμα του πλευρικού κλωβού απαντούν καλύτερα στην PP. Ο διαχωρισμός της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος στα επιμέρους στοιχεία του (πνεύμονας και θωρακικό τοίχωμα), μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη της απάντησης στην PP.

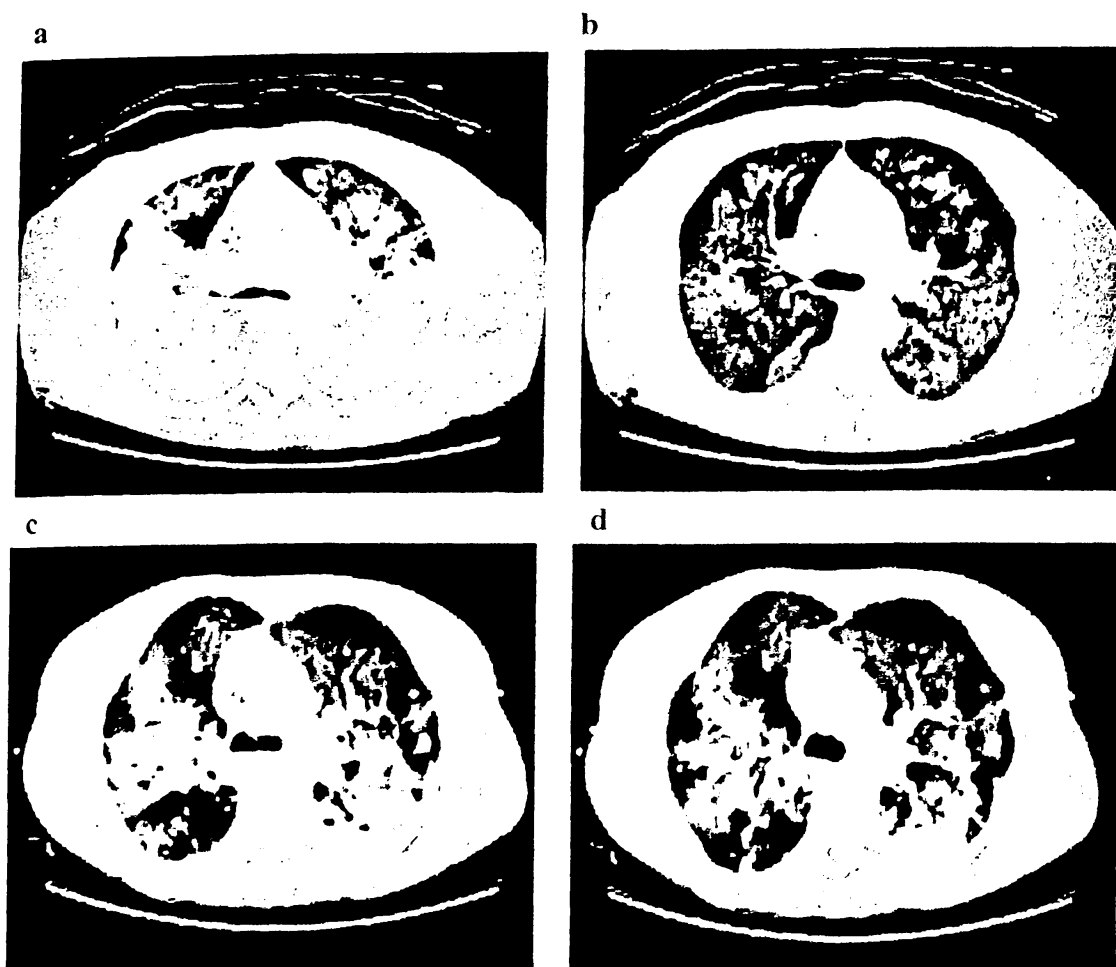
Χρόνος

Η μορφολογία του πνεύμονα μεταβάλλεται ανάλογα με τη χρονική διάρκεια και το στάδιο του ARDS. Στη φάση της ίνωσης, οι ακτινολογικές πυκνώσεις γίνονται περισσότερο ομοιογενείς, ενώ μπορεί να εμφανιστούν κύστεις και ψευδοκύστεις.³⁴⁰ Αυτά τα ευρήματα αυξάνουν την πιθανότητα η απάντηση στην PP να μειωθεί με το χρόνο.

Αιτιολογία

Οι ασθενείς με κλινικά ευρήματα ARDS, δεν έχουν την ίδια μορφολογική εικόνα και μηχανική συμπεριφορά. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθές ARDS και εκείνων που η προσβολή του πνεύμονα είναι διάχυτη, από μια εξωπνευμονική διαδικασία (δευτεροπαθές ARDS). Οι πρώτοι ασθενείς παρουσιάζουν πυκνώσεις και ανταποκρίνονται λιγότερο στους χειρισμούς επιστράτευσης και την εφαρμογή PEEP. Το δευτεροπαθές ARDS χαρακτηρίζεται από διάχυτες ατελεκτασίες, που απαντούν καλύτερα στους χειρισμούς επιστράτευσης και την PEEP³⁴¹ (εικ. 42).





Εικόνα 42. a, b: Δευτεροπαθές ARDS, με μεγάλη δυνατότητα για επιστράτευση c, d: Πρωτοπαθές ARDS, με μικρή δυνατότητα για επιστράτευση. a, c: PEEP 5 cm H₂O, b,d: τελειοσπνευστική πίεση 45 cm H₂O. Από Gattinoni L, και συν.³⁴²

Αφού η ανταπόκριση στην PP εξαρτάται από την ανακατανομή των πυκνώσεων, δηλαδή την παρουσία πνεύμονα που μπορεί να επιστρατευθεί, οι ασθενείς με δευτεροπαθές ARDS απαντούν καλύτερα στην PP.

Ε. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΠΡΗΝΟΥΣ ΘΕΣΗΣ

Ενδείξεις της πρηνούς θέσης

Οι ευεργετική επίδραση της PP στην οξυγόνωση, έχει μελετηθεί κύρια στο ALI/ARDS ποικίλης αιτιολογίας (πχ. εισρόφηση, πνευμονία, σήψη, τραύμα, καρδιοχειρουργική επέμβαση).³⁴³ Υποστηρίζεται ότι η βελτίωση των ασθενών με πνευμονικής αιτιολογίας ALI/ARDS είναι μικρότερη από εκείνους όπου η αιτιολογία είναι εξωπνευμονική.¹⁰⁰ Όμως, οι Lim και συν.³⁴⁴ βρήκαν παρόμοια ανταπόκριση στους δύο υπότυπους ARDS, με μια μικρή μόνο διαφορά στο χρόνο απάντησης στην PP.

Η PP βελτιώνει την οξυγόνωση και σε άλλα σοβαρά νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)^{326,345} ή το οξύ καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, δεν φαίνεται, όμως, ότι έχει θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της πνευμονικής ίνωσης.²¹⁷ Στους ασθενείς με COPD, η βελτίωση της οξυγόνωσης από την PP συσχετιζόταν με την ελάττωση της στατικής elastance του πνεύμονα,³⁴⁵ όταν ο αναπνεόμενος όγκος εφαρμόζονταν πάνω από τον όγκο σύγκλεισης (closing volume). Στους ασθενείς με καρδιογενές πνευμονικό οίδημα,²¹⁷ η βελτίωση της οξυγόνωσης μπορεί να ήταν αποτέλεσμα της ελάττωσης της πίεσης του πνεύμονα από την καρδιά, η οποία συχνά μεγεθύνεται σε αυτή την κατάσταση.

Αντενδείξεις και επιπλοκές της πρηνούς θέσης

Δεν υπάρχουν μελέτες που να καθορίζουν τις απόλυτες αντενδείξεις της πρηνούς τοποθέτησης. Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν τα εκτεταμένα εγκαύματα ή τα ανοιχτά τραύματα στην κοιλιακή επιφάνεια του σώματος, η αστάθεια της σπονδυλικής στήλης (σε ρευματοειδή αρθρίτιδα ή τραυματικής αιτιολογίας), τα ασταθή κατάγματα της πυέλου, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις με συνοδό ενδοκράνια υπέρταση και οι, απειλητικές για τη ζωή, καρδιακές αρρυθμίες ή υπόταση.

Καταστάσεις που δημιουργούν πρακτικές δυσκολίες στην εφαρμογή της PP, είναι η ύπαρξη τραχειοστομίας, σωλήνων παροχέτευσης του θώρακα ή της κοιλιάς, καθώς και κεντρικών καθετήρων και καθετήρων αιμοκάθαρσης.

Στους ασθενείς με παχυσαρκία, ασκίτη ή άλλες αιτίες αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, μπορεί να παρουσιαστεί περαιτέρω αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στην PP, που, όμως, δεν είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα και δεν επηρεάζει δυσμενώς την ανταλλαγή των αερίων. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν στοιχεία³²⁶ που δείχνουν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση της οξυγόνωσης στην PP, ίσως γιατί η ύπτια θέση τους προκαλεί εξαιρετική επιδείνωση. Στις γυναίκες σε κύηση τελευταίου

τριμήνου, η αριστερή πλάγια θέση αποσυμπιέζει την κάτω κοίλη φλέβα, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες για τη επίδραση της PP στη συγκεκριμένη κατάσταση.

Η PP είναι αρκετά ασφαλής και οι συνηθέστερες επιπλοκές είναι το οίδημα του προσώπου και κυρίως το περιοφθαλμικό οίδημα (κίνδυνος ισχαιμίας του αμφιβληστροειδή) και τα έλκη από πίεση στη μύτη ή το πρόσωπο. Η αναγωγή/εισρόφηση μπορεί να προληφθεί με την προώθηση του σωλήνα σίτισης στο δωδεκαδάχτυλο, τη συχνή αποσυμφόρηση του στομάχου και την τοποθέτηση του ασθενούς σε ανάστροφη Trendelenberg θέση. Μελέτη αναφέρει ότι το γαστρικό υπόλειμμα δεν μεταβάλλεται στην PP.³⁴⁶ Έχει αναφερθεί αυξημένη χορήγηση κατασταλτικών και μυοχαλαρωτικών φαρμάκων στην PP³⁴⁷, αλλά η χρησιμοποίηση αυτών των παραγόντων δεν γινόταν βάσει πρωτοκόλλου. Άλλες επιπλοκές που έχουν καταγραφεί, είναι η απόφραξη του αεραγωγού (από εκκρίσεις), ο παροδικός αποκορεσμός (από την αύξηση του shunt, λόγω της λύσης των ατελεκτασιών), αρρυθμίες (μεγάλη δυσκολία παρουσιάζεται στην περίπτωση καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης), απώλεια κεντρικών φλεβικών καθετήρων, και ατυχηματική αποσωλήνωση. Οι πλέον σοβαρές από τις παραπάνω επιπλοκές δεν είναι συχνές και συμβαίνουν ολοένα και πιο σπάνια, λόγω της εξοικείωσης του προσωπικού με το χειρισμό και το monitoring του ασθενούς σε PP.



ΣΤ. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΗΝΟΥΣ ΘΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

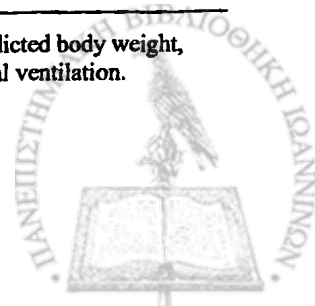
Υπάρχουν τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (randomized controlled trials, RCT) για την επίδραση της PP στους ασθενείς με ALI ή ARDS (πιν. 8).^{347,348,349}

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΤΡΙΩΝ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΟΠΤΙΚΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΗΝΟΥΣ ΘΕΣΗΣ ΣΤΟ ALI/ARDS

	Gattinoni [347]		Guerin [348]		Mancebo [349]	
	SP	PP	SP	PP	SP	PP
No. ασθενών	152	152	378	413	60	76
Κριτήρια εισαγωγής	ALI (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)		PaO ₂ /FiO ₂ < 300		ARDS (PaO ₂ /FiO ₂ < 200)	
Διάρκεια PP την ημέρα						
Σχεδιασθείσα	Τουλάχιστον 6 h		Τουλάχιστον 8 h		20 h	
Εφαρμοσθείσα	7 h		8 h		13 h	
Τυχαιοποίηση						
Tidal volume (ml/kg)	10.3 ± 2.9 p	10.3 ± 2.7 p	8.1 ± 1.9 m	8.1 ± 2.0 m	8.6 ± 1.5 i	8.3 ± 1.7 i
PEEP (cm H ₂ O)	9.6 ± 3.2	9.7 ± 2.9	7.5 ± 3.2	7.9 ± 3.4	12 ± 2	12 ± 2
FiO ₂ (%)	72.7 ± 18.7	73.4 ± 18.3	65.7 ± 20.4	65.7 ± 20.9	79 ± 21	84 ± 19
PaO ₂ /FiO ₂	129.5 ± 49.5	125.3 ± 48.8	155 ± 59	150 ± 59	159 ± 22	127 ± 34
PaCO ₂	44.2 ± 11.8	45.1 ± 11	44 ± 11	44 ± 12	43 ± 11	45 ± 9
pH	Δεν αναφέρεται		7.38 ± 0.09	7.39 ± 0.10		
Θνητότητα	Αμετάβλητη		Αμετάβλητη		Αμετάβλητη	
Επίπτωση VAP	Δεν εκτιμήθηκε		Σημαντικά μειωμένη στην ομάδα PP			
Οξυγόνωση	Βελτιωμένη στην ομάδα PP		Βελτιωμένη στην ομάδα PP			
Διάρκεια MV	Αμετάβλητη		Αμετάβλητη			
Επιπλοκές	Περισσότερα έλκη από πίεση στην ομάδα PP		Έλκη από πίεση, συχνότερη απόφραξη ή μετατόπιση του ενδοτραχειακού σωλήνα στην ομάδα PP			

SP: supine position, PP: prone position, ARDS: acute respiratory distress syndrome, p: predicted body weight, m: measured body weight, i: ideal, VAP: ventilator-associated pneumonia, MV: mechanical ventilation.



Στην πρώτη μελέτη (Gattinoni και συν.),³⁴⁷ 304 ασθενείς χωρίστηκαν με τυχαιοποίηση σε δύο ομάδες, την ύπτια και την ομάδα της PP, όπου οι ασθενείς τοποθετούνταν σε PP τουλάχιστον 6 ώρες την ημέρα, επί 10 ημέρες. Αν και η οξυγόνωση βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα της PP, δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην έκβαση ή σε άλλους δευτερεύοντες στόχους. Μια *post hoc* ανάλυση των ασθενών με την περισσότερο σοβαρή υποξαιμία ($PaO_2/FiO_2 < 88$) και εκείνων με το μεγαλύτερο score βαρύτητας και το μεγαλύτερο αναπνεόμενο όγκο (>12 ml/kg), έδειξε μείωση της θνητότητας στην PP την 10^η ημέρα (RR: 0.54, 95% CI: 0.32-0.90), χωρίς όμως μεταβολή της συνολικής θνητότητας μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε επίσης, ότι η απάντηση στην PP μπορεί να έχει προγνωστική αξία. Οι ασθενείς στους οποίους το $PaCO_2$ ελαττώθηκε κατά 1 mmHg στην PP, είχαν μικρότερη θνητότητα σε σχέση με εκείνους στους οποίους το $PaCO_2$ δεν μειώθηκε ή αυξήθηκε (θνητότητα 35.1% vs 52.2%).³⁵⁰

Οι Guerin και συν.,³⁴⁸ σε μια μεγάλη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, εξέτασαν την υπόθεση ότι η πρώιμη συστηματική τοποθέτηση σε PP μειώνει τη θνητότητα των ασθενών με υποξαιμία. Συμπεριλήφθηκαν 791 ασθενείς (48% με ALI ή ARDS), που χωρίστηκαν στην ομάδα της ύπτιας θέσης και την ομάδα της PP, όπου οι ασθενείς τοποθετούνταν σε PP τουλάχιστον 8 ώρες την ημέρα. Η οξυγόνωση αυξήθηκε, αλλά δεν υπήρξε βελτίωση της θνητότητας στο χρονικό διάστημα 28 ημερών (ύπτια, 31.5% vs πρηγής 32.4%; RR: 0.97, 95% CI: 0.79-1.19, $P = 0.77$).

Η τρίτη μελέτη (Mancebo και συν.)³⁴⁹ για την επίδραση της PP στο ARDS, σταμάτησε νωρίς (133 από τους 200 ασθενείς), εξαιτίας προβλημάτων σχετικά με την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη. Παρατηρήθηκε μια μεγάλη, αλλά στατιστικά μη σημαντική, διαφορά στη θνητότητα ανάμεσα στις δύο ομάδες (ύπτια, 58.6% vs πρηγής, 44.4%, $P = 0.43$).

Οι τρεις RCT σε ασθενείς με υποξαιμία είχαν αρνητικά αποτελέσματα. Ο ανεπαρκής χρόνος παραμονής των ασθενών σε PP, η στρατηγική του μηχανικού αερισμού που δεν ήταν πάντοτε σύμφωνη με τις υπάρχουσες συστάσεις και η ετερογένεια των ασθενών, είναι περιορισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτά τα αρνητικά αποτελέσματα.³⁵¹ Θετικά αποτελέσματα υπέρ της PP, προσέφερε η *post hoc* ανάλυση της Ιταλικής μελέτης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση της Ισπανικής μελέτης,³⁴⁹ η PP αναγνωρίστηκε σαν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με βελτίωση της θνητότητας των ασθενών.



Z. ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΗΝΗ ΘΕΣΗ

Ποιος είναι ο κατάλληλος χρόνος στην πρόοδο του ARDS για την εφαρμογή της πρηνούς θέσης; Πόσες ώρες την ημέρα; Ποτέ πρέπει να διακόπτεται; Πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν βελτίωση της οξυγόνωσης;

Αν η PP δεν επηρεάζει τη νοσηρότητα ή τη θνητότητα, θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με, απειλητική για τη ζωή, υποξαιμία στην ύπτια θέση. Δεν υπάρχουν αξιόπιστες ενδείξεις για την πρόβλεψη των ασθενών που θα ανταποκριθούν θετικά ή όχι στην PP. Αντίθετα, αν η PP βελτιώνει την έκβαση, οι απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα θα εξαρτηθούν από το αν η ευεργετική δράση οφείλεται στη βελτίωση της οξυγόνωσης ή τη μείωση της επίπτωσης της πνευμονικής βλάβης από τη μηχανική αναπνοή (VILI) και κατά πόσο οι δύο μηχανισμοί συνδέονται μεταξύ τους. Αν η έκβαση βελτιώνεται εξαιτίας της βελτίωσης της οξυγόνωσης (συνεπώς το FiO_2 και η PEEP μειώνονται), η PP πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν παρατηρείται σοβαρή επιδείνωση της οξυγόνωσης και αποκλειστικά στους ασθενείς που ανταποκρίνονται θετικά, ενώ θα πρέπει να διακόπτεται όταν η οξυγόνωση αυξηθεί τόσο, ώστε να απαιτούνται, πλέον, χαμηλά επίπεδα FiO_2 και PEEP. Αντίθετα, αν η PP ελαττώνει τη θνητότητα εξαιτίας της μείωσης της επίπτωσης του VILI, θα πρέπει να εφαρμόζεται άμεσα μετά τη διάγνωση του ARDS (ή ακόμη, και μόλις αναγνωριστεί ότι υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ARDS), όσες περισσότερες ώρες την ημέρα είναι δυνατό³⁵², ανεξάρτητα από την απάντηση της οξυγόνωσης και να διακόπτεται όταν ο ασθενής εισέλθει στο στάδιο της ανάρρωσης.³⁴³

Ποιος είναι ο ρόλος της περιοδικής τοποθέτησης σε ελαφρά αριστερή και δεξιά πλάγια θέση (15-60°), όταν οι ασθενείς είναι κυρίως σε πρηνή παρά σε ύπτια θέση;

Οι μελέτες των Munro και συν³⁵³ στη δεκαετία του 1940, πρότειναν για τους ασθενείς που βρίσκονται σε ύπτια θέση, να γυρίζουν στο πλάι εναλλάξ, κάθε 2 ώρες, ώστε να μειωθούν οι διαβρώσεις του δέρματος και τα έλκη από πίεση. Δεν υπάρχουν μελέτες για τη συχνότητα εναλλαγής και την κλίση του σώματος στις πλάγιες θέσεις όταν ο ασθενής βρίσκεται σε PP, αλλά φαίνεται ότι μπορεί να εφαρμοσθεί η ανώτερη οδηγία. Μερικά τμήματα στην κοιλιακή επιφάνεια του κορμού έχουν λιγότερο υποδόριο στηρικτικό ιστό σε σύγκριση με τα αντίστοιχα στη ραχιαία. Κατά συνέπεια, προκειμένου να αποφευχθεί η λύση της συνέχειας του δέρματος στους ασθενείς που βρίσκονται σε PP, πρέπει να γίνεται συχνότερη εναλλαγή των πλάγιων θέσεων. Η ανεπαρκής παροχέτευση των βρογχικών εκκρίσεων και ανομοιογενής έκπτυξη των πνευμονικών μονάδων, είναι παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία ατελεκτασιών στα κατωφερέστερα τμήματα του πνεύμονα. Δεδομένου ότι η PP μειώνει τον αριθμό των ατελεκτατικών κυψελίδων και βελτιώνει τη βρογχική παροχέτευση, η

ανάγκη για περιοδικό γύρισμα των ασθενών σε πλάγια θέση προκειμένου να προληφθούν οι ατελεκτασίες, μειώνεται.

Μπορεί η πρηγής θέση να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από άλλα νοσήματα, εκτός του ARDS;

Η εφαρμογή της PP σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), έχει δείξει θετικά αποτελέσματα^{326,345} Επίσης, βελτίωση της οξυγόνωσης παρουσιάζεται και σε περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.²¹⁷ Οι ασθενείς με σύνδρομο υποαερισμού λόγω παχυσαρκίας, παρουσιάζουν βελτίωση της υποξαιμίας στην PP.³²⁶ Έχει σημειωθεί βελτίωση της οξυγόνωσης και της παροχέτευσης των βρογχικών εκκρίσεων και σε ασθενείς με πνευμονία των ραχιαίων βρογχοπνευμονικών τμημάτων. Στις περιπτώσεις διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονα, η PP δεν φαίνεται ότι βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων.²¹⁷

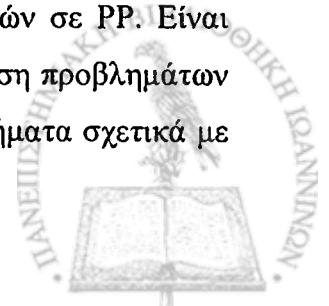
Η κοιλιά πρέπει να παραμένει ελεύθερη στην πρηγή θέση;

Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) αυξάνεται στην PP, ενώ παρατηρείται περαιτέρω αύξηση, όταν η κοιλιά παραμένει ελεύθερη.³⁵⁴ Οι περισσότερες μελέτες που αναφέρουν βελτίωση της οξυγόνωσης με τη PP, δεν διατήρησαν ελεύθερη την κοιλιά. Σήμερα γίνονται μελέτες για την επίδραση της απελευθέρωσης της κοιλιάς στην ανταλλαγή των αερίων σε PP.

Είναι χρήσιμη η χρησιμοποίηση κρεβατιών με αερόστρωμα;

Αν και η πίεση της κοιλιακής επιφάνειας του κορμού πάνω στο κρεβάτι προκαλεί λύση της συνέχειας του δέρματος, φαίνεται ότι, σε γενικές γραμμές, η αυξημένη επαγρύπνηση προλαμβάνει τη δημιουργία σοβαρών ελκών. Τα κρεβάτια με αερόστρωμα ελαττώνουν τις βλάβες του δέρματος, διαχέοντας τις δυνάμεις σε μια μεγαλύτερη επιφάνεια. Όμως, σε μερικές περιπτώσεις, εμποδίζουν την δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν μαξιλάρια που βοηθούν στη σωστή τοποθέτηση του ασθενούς στην PP. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς βελτίωσης του αερισμού των ραχιαίων τμημάτων του πνεύμονα στην PP, είναι η μείωση της compliance του θωρακικού τοιχώματος.³²⁰ Η δράση αυτή περιορίζεται με τη χρησιμοποίηση κρεβατιών που διαθέτουν αερόστρωμα.

Συμπερασματικά, παρά την αποδεδειγμένη ικανότητα της PP να βελτιώνει την οξυγόνωση και την παροχέτευση των εκκρίσεων, πολλοί γιατροί, νοσηλευτές και φυσικοθεραπευτές έχουν ακόμη περιορισμένη εμπειρία στη διαδικασία, τη φροντίδα και το monitoring των ασθενών σε PP. Είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός πρωτοκόλλου για το σωστό χειρισμό και την αντιμετώπιση προβλημάτων που προκύπτουν από την PP. Παρά το γεγονός ότι παραμένουν, ακόμη, πολλά ερωτήματα σχετικά με



την επιλογή των ασθενών, τον κατάλληλο χρόνο, τη διάρκεια, τη σωστή θέση και τα διάφορα στηρίγματα του σώματος, η προσοχή στις ιδιαίτερες λεπτομέρειες, πριν και μετά την τοποθέτηση του ασθενούς σε PP, θα ελαττώσει τις επιπλοκές και θα διευκολύνει τη συνολική διαδικασία.



Η. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία 15 χρόνια, έγιναν πολλές μελέτες που περιγράφουν την ευεργετική δράση της PP στους πνεύμονες. Με δεδομένη τη σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης, είναι, πλέον, σαφές, ότι η PP προκαλεί περισσότερο ομοιόμορφη ανακατανομή του αερισμού, του VILI και των δυνάμεων strain που ασκούνται στον πνεύμονα. Η βαρύτητα, η αρχιτεκτονική του πνεύμονα και, πιθανά, και άλλοι άγνωστοι παράγοντες είναι μηχανισμοί που φαίνεται ότι συμμετέχουν. Η PP βελτιώνει την οξυγόνωση χωρίς να προκαλεί, αλλά, αντίθετα, μειώνει την υπερδιάταση. Κατά συνέπεια, αποτελεί συστατικό στοιχείο της στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα από τη μηχανική αναπνοή και ένας ικανός τρόπος για την αντιμετώπιση των ασθενών με ARDS.

Οι Marini και Gattinoni προτείνουν τη χρησιμοποίηση της PP σαν θεραπευτικό βοήθημα στη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής των ασθενών με ARDS,¹⁹³ σε συνδυασμό με μοντέλα μηχανικού αερισμού που χρησιμοποιούν μικρούς αναπνεόμενους όγκους, όπως στο πρωτόκολλο ARDSNet.⁸¹ Συνθέτοντας, μάλιστα, τα υπάρχοντα πειραματικά και κλινικά δεδομένα, κατέληξαν στις ακόλουθες πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες:

Οι ασθενείς με σοβαρή επιδείνωση της ανταλλαγής των αερίων, πρέπει να τοποθετούνται σε PP, ανεξάρτητα από τη δοκιμασία επιστράτευσης με υψηλή θετική εισπνευστική πίεση, στην ύπτια θέση. Οι ασθενείς που χρειάζονται PEEP > 10 cm H₂O και FiO₂ ≥ 0.6 για να διατηρήσουν SatO₂ ≥ 90%, πρέπει να τοποθετούνται σε PP, εκτός και αν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη ή ο ασθενής βελτιώνεται ταχέως. Θωρακική compliance (V_T/P_rplateau-total PEEP) < 0.0040 L/cm H₂O, είναι επίσης ένδειξη σοβαρής νόσου που απαιτεί μια δοκιμασία PP. Η PP θα πρέπει να χρησιμοποιείται ανεξάρτητα από την ικανότητα για επιστράτευση, αφού βοηθά στην παροχέτευση της λέμφου, την αποβολή των εκκρίσεων και την απελευθέρωση των κατώτερων λοβών του πνεύμονα από το βάρος της καρδιάς.

Αν και υπάρχουν νεώτερα πειραματικά δεδομένα που αμφισβητούν τη γενική ιδέα,³⁵⁵ το κεφάλι των ασθενών σε ύπτια θέση θα πρέπει να είναι ανυψωμένο σε γωνία 30°, σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο και να γυρίζει συχνά στο πλάι (τουλάχιστον κάθε 2-4 ώρες). Παρόμοιοι κανόνες ισχύουν και στην πρηνή θέση: η ανάστροφη Trendelenberg θέση 30°, είναι προτιμότερη από την οριζόντια (0°). Ο αναπνεόμενος όγκος στην PP παραμένει ο ίδιος με εκείνον στην ύπτια θέση. Η αύξηση της P_rplateau αποτελεί ισχυρή ένδειξη μεταβολής της compliance στην PP και απαιτεί αύξηση της εφαρμοζόμενης PEEP.

Αν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στην PP, πρέπει να δοκιμάζεται ένας χειρισμός επιστράτευσης. Η PEEP και ο αναπνεόμενος όγκος, πρέπει να επαναρρυθμίζονται στα επίπεδα εκείνα που διατηρούν το θετικό αποτέλεσμα της επιστράτευσης.



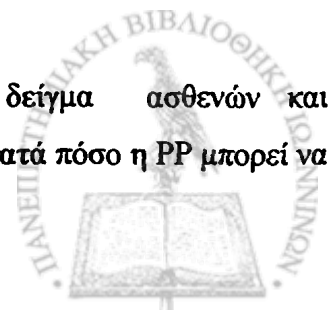
Μία τουλάχιστον φορά την ημέρα, οι ασθενείς πρέπει να επαναφέρονται στην ύπτια θέση για να πλένονται, να αλλάζουν σεντόνια, να γίνονται διάφορες διαγνωστικές πράξεις, να μεταφέρονται για απεικονιστικές εξετάσεις, κλπ. Πολλοί ασθενείς τις πρώτες ημέρες σοβαρής νόσου, χρειάζονται σχεδόν συνεχή παραμονή σε PP, ώστε να διατηρούν ικανή ανταλλαγή αερίων. Η επαναφορά στην ύπτια θέση μπορεί να γίνει, όταν η PP δεν προκαλεί, πλέον, θεαματική αλλαγή στην οξυγόνωση και η P_rplateau μπορεί να διατηρηθεί σε ασφαλή όρια στην ύπτια θέση. Όταν οι μεταβολές της PaO₂ στην PP είναι < 10%, η κατάσταση έχει σαφώς βελτιωθεί, ή δεν υπάρχει εμφανές όφελος από την τοποθέτηση σε PP για μεγάλη χρονική περίοδο (>48 ώρες), ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει στην ύπτια θέση.

Η έναρξη της ανάνηψης από το ALI/ARDS αναγνωρίζεται από τη βελτίωση στις σχέσεις PaO₂/FiO₂ και V_E/PaCO₂, την ακτινογραφία θώρακα και την αύξηση της compliance. Ακολουθούν κατάλληλες ρυθμίσεις της καταστολής και της χορηγούμενης πίεσης από τον αναπνευστήρα και ενθαρρύνεται η αυτόματη αναπνοή μέσω pressure-support ventilation ή pressure-controlled ventilation, με μικρότερη οδηγό πίεση. Η μείωση του FiO₂ προηγείται της μείωσης της PEEP, ενώ η αποδέσμευση από την PEEP γίνεται, με πολύ αργά βήματα, όταν το FiO₂ είναι ≤ 40% και η PaO₂ είναι ≥ 80 mmHg.

Με βάσει τις κλινικές μελέτες και τα παθοφυσιολογικά ευρήματα από την πρηνή τοποθέτηση των ασθενών, οι Pelosi και συν.,³⁰⁵ καταλήγουν στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- 1) η PP βελτιώνει την οξυγόνωση στην πλειοψηφία (~70-80%) των ασθενών με ARDS,
- 2) η PP δεν επηρεάζει αρνητικά και μπορεί να βελτιώσει τη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος,
- 3) η βελτίωση της οξυγόνωσης και των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού, διατηρούνται, εν μέρει, κατά την επαναφορά του ασθενούς στην ύπτια θέση,
- 4) η επίδραση στην οξυγόνωση μειώνεται μετά την πρώτη εβδομάδα της μηχανικής αναπνοής,
- 5) η επίδραση της PP στην αναπνευστική λειτουργία εξαρτάται από την αιτιολογία του ARDS,
- 6) είναι πιθανό ότι, η PP είναι περισσότερο αποτελεσματική στο πρωτοπαθές, παρά στο δευτεροπαθές ARDS, αλλά απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες που να στηρίζουν αυτή την υπόθεση,
- 7) οι επιπλοκές από την PP είναι σπάνιες, αλλά τα έλκη από πίεση είναι συχνά και συσχετίζονται, κύρια, με το πόσες φορές ο ασθενής τοποθετήθηκε σε PP,
- 8) τα διάφορα βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στην PP δεν είναι τυποποιημένα για όλα τα κέντρα και
- 9) η θνητότητα των ασθενών με ARDS παραμένει υψηλή, ακόμα και αν η PP εφαρμόζεται για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Απαιτούνται επίσημες κλινικές μελέτες σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών και περισσότερες πληροφορίες για την παθοφυσιολογία, ώστε να καθοριστεί το κατά πόσο η PP μπορεί να



βελτιώσει την επιβίωση, ποιες κατηγορίες ασθενών αναμένεται να ευεργετηθούν, τις ρυθμίσεις του αναπνευστήρα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την τοποθέτηση σε PP, τη διάρκεια και τη συχνότητα της PP, καθώς και την τυποποίηση του συγκεκριμένου χειρισμού.



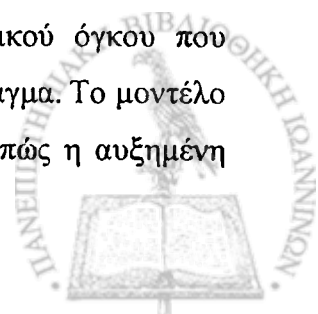
4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η εξασφάλιση ικανοποιητικής οξυγόνωσης στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που υποστηρίζονται με μηχανικό αερισμό, αποτελεί σημαντική θεραπευτική πρόκληση. Ο στόχος αυτός πολλές φορές συνδυάζεται με τη χρησιμοποίηση υψηλών κυψελιδικών πιέσεων που επιδεινώνουν την πνευμονική βλάβη ή/και επιβραδύνουν την ίαση. Κατά συνέπεια, η θεραπεία του ARDS εστιάζεται στη διατήρηση επαρκούς παροχής οξυγόνου και την πρόληψη της πνευμονικής βλάβης που προκαλείται από τη μηχανική αναπνοή (ventilator-induced lung injury, VILI), μέχρι να υποστραφεί η υποκείμενη παθολογία του πνεύμονα. Έχουν προταθεί στρατηγικές που χρησιμοποιούν χαμηλές τελοεισπνευστικές πιέσεις και επιτυγχάνουν το "βέλτιστο" (optimal) πνευμονικό όγκο στο τέλος της εκπνοής. Εκτός από τις συμβατικές μεθόδους, έχουν μελετηθεί και άλλες μέθοδοι βελτίωσης της οξυγόνωσης, όπως είναι η εξωπνευμονική ανταλλαγή των αερίων, η ενδοτραχειακή εμφύσηση αέρα (tracheal gas insufflation, TGI), η μηχανική αναπνοή με τη χρήση υγρού (liquid ventilation), η εισπνοή μονοξειδίου του αζώτου ή προστακυκλίνης και η πρηνής θέση. Όσον αφορά στην πρηνή θέση, τα τελευταία 20 χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες για την επίδραση των αλλαγών της θέσης του σώματος στην οξυγόνωση. Συγκεκριμένα, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι η πρηνή θέση βελτιώνει την οξυγόνωση των ασθενών με ARDS. Όμως, δεν ανταποκρίνονται θετικά όλοι οι ασθενείς σε αυτό τον απλό χειρισμό, ενώ δεν έχει διευκρινισθεί, ακόμα, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ευθύνεται για αυτή την ποικιλία της ανταπόκρισης.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για το πού, πότε και πώς χρησιμοποιείται η πρηνή θέση. Επίσης, με εξαίρεση το ARDS, δεν υπάρχουν δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, που να αναφέρονται στη χρήση της πρηνούς θέσης σε άλλες κλινικές οντότητες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (MEΘ).

Στην παρούσα μελέτη, εξετάζεται η επίδραση της πρηνούς θέσης σε τρεις διαφορετικές κλινικές καταστάσεις που επηρεάζουν δραματικά την οξυγόνωση: το υδροστατικό πνευμονικό οίδημα, το ARDS και την πνευμονική ίνωση. Αυτό αποτελεί και το πρώτο μέρος της διδακτορικής διατριβής.

Στο ARDS, το ποσό του πνευμονικού ιστού με φυσιολογικό αερισμό είναι εξαιρετικά μειωμένο, λόγω της κατάληψης των κυψελίδων από υγρό. Η πλειονότητα των ασθενών με ALI, και της σοβαρότερης μορφής του συνδρόμου, ARDS έχουν μειωμένο ή φυσιολογικό αερισμό των ανώτερων λοβών, ενώ οι κάτω λοβοί δεν δέχονται καθόλου αερισμό. Στην ύπτια θέση, η πίεση που ασκούν η καρδιά και η κοιλιά, καθώς και η κατάληψη των κυψελίδων και των κυψελιδικών πόρων από το υγρό του οιδήματος, οδηγούν σε απώλεια του λειτουργικού πνευμονικού όγκου που εντοπίζεται κυρίως στα ουραία τμήματα και εκείνα που βρίσκονται κοντά στο διάφραγμα. Το μοντέλο του "πνεύμονα σπόγγου" (sponge lung), που έχει πρόσφατα προταθεί, περιγράφει πώς η αυξημένη



μάζα του πνεύμονα, λόγω του οιδήματος, και η αυξημένη επιπροστιθέμενη (superimposed) πίεση, συνθλίβουν τον αέρα στις κατωφερέστερες (dependent) περιοχές του πνεύμονα και οδηγούν σε απώλεια του κυψελιδικού αερισμού. Η επιστράτευση (recruitment) είναι μια δυναμική διαδικασία, κατεξοχήν εισπνευστική, που αποκαθιστά τον αερισμό στις προηγούμενα μη-αεριζόμενες μονάδες. Μπορεί να συνδυάζεται με περιοδικές, σύντομες αυξήσεις της διαπνευμονικής πίεσης σε υψηλά επίπεδα και προσθήκη PEEP που εμποδίζει τη σύμπτωση των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής. Αν και οι χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment maneuvers) είναι αποτελεσματικοί στη διάνοιξη του πνεύμονα και τη διόρθωση της υποξαιμίας, η δράση τους δεν είναι σταθερή και εμμένουσα στις περιπτώσεις ALI/ARDS. Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς με ALI στους οποίους οι πυκνώσεις κατανέμονται στους κάτω λοβούς και δεν εμφανίζουν κατώτερο σημείο κλίσης (lower inflection point) στην καμπύλη πίεσης-όγκου, η προσθήκη υψηλών επιπέδων PEEP μπορούν να προκαλέσει υπερδιάταση. Στους ασθενείς αυτούς με τοπική απώλεια του αερισμού, η ενδοτικότητα των ανώτερων λοβών παραμένει φυσιολογική, ενώ μειώνεται στους κάτω. Στην περίπτωση αυτή, η προσθήκη PEEP προκαλεί υπερδιάταση των αεριζόμενων πνευμονικών περιοχών. Οι περιοχές υπερδιάτασης εντοπίζονται κύρια στο δεξιό μέσο λοβό, τη γλωσσίδα (lingula) και τα πρόσθια τμήματα των άνω λοβών. Επειδή οι υψηλές διαπνευμονικές πιέσεις για τα μη αεριζόμενα τμήματα του πνεύμονα, είναι ταυτόχρονα, πιέσεις διάτασης (distending pressures) για τα τμήματα με φυσιολογικό αερισμό, το recruitment του πνεύμονα ενέχει τον κίνδυνο της κυψελιδικής υπερδιάτασης. Η κυψελιδική υπερδιάταση θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετίζεται με την πνευμονική βλάβη από τη μηχανική αναπνοή (VILI). Η πρηγής θέση αποτελεί επικουρική θεραπευτική μέθοδο που βελτιώνει την οξυγόνωση στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ALI/ARDS. Επίσης, μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για την επιστράτευση των μη-αεριζόμενων κυψελίδων, ενώ αν εφαρμοσθεί πρώιμα στις περιπτώσεις οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, βοηθά στην ελαχιστοποίηση του VILI.

Σκοπός του δεύτερου μέρους της παρούσας μελέτης, ήταν η εκτίμηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των μεταβολών στον όγκο του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενείς με ALI/ARDS που τοποθετήθηκαν σε πρηγή θέση, μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης.



Ποιότητα και ποσότητα των ελληνικών εφημερίδων.

Το ποσοστό των εφημερίδων η εβδομάδα, που εκδίδονται στην Ελλάδα, αντιστοιχεί σε ετήσιον μέσο όρο 68 εφημερίδων η εβδομάδα. Το ποσοστό αυτό είναι το ίδιο με το ποσοστό της Ελλάδας στην Ευρώπη. Η Ελλάδα αντιστοιχεί με την Ευρώπη, στην έκδοση εφημερίδων η εβδομάδα. Η Ελλάδα αντιστοιχεί με την Ευρώπη, στην έκδοση εφημερίδων η εβδομάδα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



Το ειδικό μέρος χωρίζεται σε δύο επιμέρους ενότητες:

Στο πρώτο τμήμα μελετάται η επίδραση της πρηνούς θέσης στους ασθενείς με υδροστατικό πνευμονικό οίδημα σε σύγκριση με τους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS) και πνευμονική ίνωση. Η εργασία έχει δημοσιευθεί στο περιοδικό *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, με τίτλο *Effect of the Prone Position on Patients with Hydrostatic Pulmonary Edema Compared with Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and Pulmonary Fibrosis*. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 2000;161:360–368.

Στο δεύτερο τμήμα, η μελέτη επεκτείνεται, με σκοπό την εκτίμηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των μεταβολών στον όγκο του πνευμονικού παρεγχύματος των ασθενών με ALI/ARDS που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης (recruitment maneuver). Μέρος των αποτελεσμάτων έχει ήδη ανακοινωθεί σε μορφή περίληψης.³⁷⁵ Η εργασία έχει γίνει αποδεκτή για δημοσίευση στο περιοδικό *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* με τίτλο *Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury*, *AJRCCM Articles in Press*. Published on April 27, 2006 as doi: 10.1164/rccm.200506-899OC.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 1

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΗΝΟΥΣ ΘΕΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΔΡΟΣΤΑΤΙΚΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ (ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ARDS) ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ.

Η εξασφάλιση ικανοποιητικής οξυγόνωσης στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που υποστηρίζονται με μηχανικό αερισμό, αποτελεί σημαντική θεραπευτική πρόκληση. Ο στόχος αυτός πολλές φορές συνδυάζεται με τη χρησιμοποίηση υψηλών κυψελιδικών πιέσεων που επιδεινώνουν την πνευμονική βλάβη ή/και επιβραδύνουν την ίαση. Κατά συνέπεια, η θεραπεία του ARDS εστιάζεται στη διατήρηση επαρκούς παροχής οξυγόνου και την πρόληψη της πνευμονικής βλάβης που προκαλείται από τη μηχανική αναπνοή (ventilator-induced lung injury, VILI), μέχρι να υποστραφεί η υποκείμενη παθολογία του πνεύμονα. Έχουν προταθεί στρατηγικές που χρησιμοποιούν χαμηλές τελοεισπνευστικές πιέσεις και επιτυγχάνουν το "βέλτιστο" (optimal) πνευμονικό όγκο στο τέλος της εκπνοής.³⁵⁶ Εκτός από τις συμβατικές μεθόδους, έχουν μελετηθεί και άλλες μέθοδοι βελτίωσης της οξυγόνωσης, όπως είναι η εξωπνευμονική ανταλλαγή των αερίων, η ενδοτραχειακή εμφύσηση αέρα (tracheal gas insufflation, TGI), η μηχανική αναπνοή με τη χρήση υγρού (liquid ventilation), η εισπνοή μονοξειδίου του αζώτου ή προστακυκλίνης και η πρηνής θέση.¹⁰ Όσον αφορά στην πρηνή θέση, τα τελευταία 20 χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες για την επίδραση των αλλαγών της θέσης του σώματος στην οξυγόνωση.³⁵⁷ Συγκεκριμένα, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι η πρηνής θέση βελτιώνει την οξυγόνωση των ασθενών με ARDS.^{299,326,358} Όμως, δεν ανταποκρίνονται θετικά όλοι οι ασθενείς σε αυτό τον απλό χειρισμό, ενώ δεν έχει διευκρινισθεί, ακόμα, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ευθύνεται για αυτή την ποικιλία της ανταπόκρισης.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για το πού, πότε και πώς χρησιμοποιείται η πρηνής θέση. Επίσης, με εξαίρεση το ARDS, δεν υπάρχουν δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, που να αναφέρονται στη χρήση της πρηνούς θέσης σε άλλες κλινικές οντότητες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Στην παρούσα μελέτη, εξετάζεται η επίδραση της πρηνούς θέσης σε τρεις διαφορετικές κλινικές καταστάσεις που επηρεάζουν δραματικά την οξυγόνωση.



ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η μελέτη διενεργήθηκε στη, χωρητικότητας 14 κλινών, ΜΕΘ, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Μελετήθηκαν προοπτικά (consecutive and prospective), ασθενείς με υδροστατικό πνευμονικό οίδημα (hydrostatic pulmonary edema, HPE) που χρειάζονταν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν αιμοδυναμική αστάθεια, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν στις παρακάτω ομάδες.

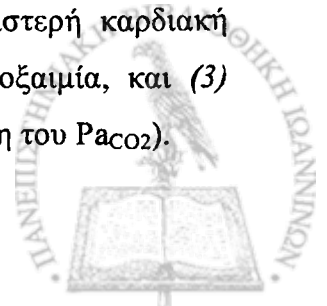
Η ομάδα 1, αποτελούνταν από οκτώ ασθενείς με οξύ HPE σε μηχανικό αερισμό, που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καταγράφονται στον Πίνακα 1. Τα κριτήρια τοποθέτησης των ασθενών με HPE στην πρηνή θέση, ήταν: $Pa_{O_2} \leq 60$ mmHg και $Sa_{O_2} < 90\%$ με κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου μεγαλύτερο ή ίσο από 0.60 ($FI_{O_2} \geq 0.6$), ανεξάρτητα από το επίπεδο της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure, PEEP), για διάστημα μεγαλύτερο από 6 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού.

Η ομάδα 2, αποτελούνταν από έξι διασωληνωμένους και μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με HPE, που ενώ πληρούσαν τα κριτήρια, δεν τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση. Τρεις από αυτούς είχαν αντενδείξεις τοποθέτησης σε πρηνή θέση, ενώ υπήρχαν τεχνικές δυσκολίες για τους άλλους τρεις. Τρεις ασθενείς από αυτή την ομάδα, πληρούσαν τα κριτήρια για πρηνή τοποθέτηση περίπου 24 ώρες από τη διασωλήνωση. Οι δύο από αυτούς δεν είχαν αντένδειξη, και τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση. Η ομάδα αυτή, αποτελεί, επίσης, και την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 1).

Από το πρωτόκολλο αποκλείστηκαν οκτώ ασθενείς, που πληρούσαν τα κριτήρια για διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό, αλλά δεν είχαν τα κριτήρια της πρηνούς τοποθέτησης (το Pa_{O_2} ήταν πάνω από 60 mmHg, με $FI_{O_2} \leq 0.6$, 6 ώρες μετά την έναρξη του μηχανικού αερισμού).

Κριτήρια διάγνωσης του πνευμονικού οιδήματος. Αιφνίδια έναρξη σοβαρής δύσπνοιας, μη μουσικοί ήχοι στην ακρόαση των πνευμόνων αμφοτερόπλευρα, ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με πνευμονικό οίδημα, και απουσία ιστορικού εισρόφησης ή πνευμονικής λοίμωξης.³⁵⁹ Η επιβεβαίωση της διάγνωσης του HPE γινόταν με δεξιό καθετηριασμό της καρδιάς.

Ενδείξεις ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού. (1) Αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή, (2) υπόταση και/ή σοβαρή υποξαιμία, και (3) κόπωση των αναπνευστικών μυών (ταχεία και επιπόλαια αναπνοή, εξάντληση, αύξηση του Pa_{CO_2}).



Η ομάδα 3, αποτελούνταν από 20 ασθενείς (16 άνδρες και 4 γυναίκες) με ARDS (Murray lung injury score ≥ 2.5).⁷³ Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 2.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια διάγνωσης του ARDS: (1) οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, με ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, (2) διάχυτες αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα, (3) ανθεκτική υποξαιμία ($Pa_{O_2}/FI_{O_2} < 200$), ανεξάρτητα από το επίπεδο της PEEP, (4) πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας < 18 mmHg ή απουσία κλινικής ένδειξης υπέρτασης του αριστερού κόλπου, και (5) κατάλληλες κλινικές συνθήκες ή παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ARDS.⁷⁴ Όλοι οι ασθενείς με ARDS είχαν lung injury score μεγαλύτερο από 2.5 (Murray και συν.).⁷³

Το ARDS χαρακτηρίζονταν πρώιμο (early) ή όψιμο (late), ως ακολούθως:

Early ARDS. Όταν είχαν περάσει ≤ 36 ώρες από την έναρξη της κλινικής εικόνας και της διάγνωσης του ARDS.

Late ARDS. Όταν είχαν περάσει ≥ 36 ώρες από την έναρξη της κλινικής εικόνας και της διάγνωσης του ARDS.

Η ομάδα 4, αποτελούνταν από πέντε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό (4 γυναίκες και 1 άνδρας) με πνευμονική ίνωση (pulmonary fibrosis, PF) και σοβαρή υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με PF φαίνονται στον Πίνακα 2.

Ανάλογα με την ανταπόκριση στην πρηνή θέση, οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν σαν "ανταποκρινόμενοι" – responders (όταν η σχέση Pa_{O_2}/FI_{O_2} αυξάνονταν $\geq 20\%$ κατά τα πρώτα 30 min από την πρηνή τοποθέτηση) και "χωρίς ανταπόκριση" – nonresponders (όταν η σχέση Pa_{O_2}/FI_{O_2} ποτέ δεν αυξάνονταν $\geq 20\%$). Οι ασθενείς που παρουσίαζαν αύξηση της σχέσης $Pa_{O_2}/FI_{O_2} \geq 20\%$ μετά από τις πρώτες 2 ώρες, χαρακτηρίζονταν ως έχοντες "όψιμη ανταπόκριση" - late responders.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΡΕ

No.	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Νόσος	DMV	PMR	Έκβαση
Ασθενείς με ΗΡΕ που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση						
1	65	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	1	32	Ζωντανός
2	23	A	Μυοκαρδιοπάθεια	2	72	Ζωντανός
3	70	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	2	42	Ζωντανός
4	68	Γ	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	2	58	Ζωντανός
5	75	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	3	67	Ζωντανός
6	72	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	1	33	Ζωντανός
7	64	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	2	49	Ζωντανός
8	72	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	1	42	Ζωντανός
Mean ± SD:	64 ± 18			1.7 ± 0.5	49 ± 16	
Ασθενείς με ΗΡΕ που πληρούσαν τα κριτήρια για ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αλλά όχι για πρηνή θέση						
1	70	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	1	28	Ζωντανός
2	63	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	2	22	Ζωντανός
3	76	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	3	24	Ζωντανός
4	58	Γ	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	2	29	Ζωντανός
5	69	Γ	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	1	33	Ζωντανός
6	77	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	2	42	Θάνατος
7	73	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	1	36	Ζωντανός
8	70	Γ	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	2	18	Ζωντανός
Mean ± SD:	70 ± 7			1.8 ± 0.7	30 ± 9	
Ασθενείς με ΗΡΕ που πληρούσαν τα κριτήρια για ενδοτραχειακή διασωλήνωση και πρηνή θέση, αλλά δεν τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση						
1	74	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, ασταθής ΣΣ	5	38	Ζωντανός
2	68	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς	6	54	Θάνατος
3	67	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, τραύμα προσωπικού κρανίου	8	58	Ζωντανός
4	72	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	4	46	Ζωντανός
5	67	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	3	46	Ζωντανός
6	78	A	Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	4	42	Ζωντανός
Mean ± SD:	71 ± 4.5			5.1 ± 0.8	47 ± 7.5	

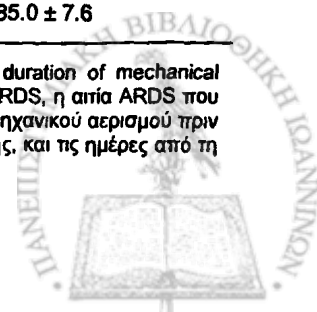
Συνομογραφίες: ΗΡΕ = hydrostatic pulmonary edema, DMV = duration of mechanical ventilation, διάρκεια μηχανικού αερισμού (ημέρες), PMR = predicted mortality rate, προβλεπόμενη θνητότητα



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΧΑΡΑΚΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ARDS ΚΑΙ ΙΝΩΣΗ

No.	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Νόσος	MV	DMV	PMR	Έκβαση
ARDS responders							
1	68	A	Ιογενής πνευμονία (D, E)	2	8	68	Ζωντανός
2	70	A	Τραύμα (I,L)	3	7	46	Ζωντανός
3	37	A	Σήψη (I,L)	3	9	44	Ζωντανός
4	17	A	Τραύμα (I, E)	2	14	87	Θάνατος
5	30	A	Θλάση πνεύμονα (D, E)	2	5	18	Ζωντανός
6	45	A	Ενδοκοιλιακή σήψη (I, L)	4	8	38	Ζωντανός
7	36	Γ	Παγκρεατίτιδα (I, E)	2	10	46	Ζωντανός
8	59	A	Ιογενής πνευμονία (I, E)	2	7	57	Ζωντανός
9	26	Γ	Υπερδοσολογία φαρμάκων (I, E)	2	5	32	Ζωντανός
10	47	Γ	Εισρόφηση (D, E)	2	9	45	Ζωντανός
11	70	A	Τραύμα – εισρόφηση (D, L)	3	12	77	Θάνατος
12	67	A	Σήψη (I, E)	2	8	46	Ζωντανός
13	41	A	Εισρόφηση (D, L)	5	8	46	Ζωντανός
14	74	A	Αιμορραγία (I, E)	1	6	45	Ζωντανός
15	39	Γ	Ιογενής πνευμονία (D, E)	2	10	28	Ζωντανός
Mean ± SD:	48 ± 18			2.5 ± 1.0	8 ± 1.6	48 ± 18	
ARDS nonresponders							
1	34	A	Σήψη (I, E)	2	8	67	Θάνατος
2	68	A	Τραύμα (I,L)	5	10	77	Θάνατος
3	57	A	Παγκρεατίτιδα (I,L)	7	6	87	Θάνατος
4	74	A	Σήψη (I,L)	6	7	72	Θάνατος
5	75	A	Εισρόφηση (D, L)	4	13	65	Ζωντανός
Mean ± SD:	61 ± 17			4.8 ± 1.9	8.8 ± 3.5	74 ± 9	
Πνευμονική ίνωση							
1	67	A	Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	2	5	95	Θάνατος
2	45	Γ	Συστηματικό σκληρόδερμα	1	7	93	Θάνατος
3	47	Γ	Συστηματικό σκληρόδερμα	1	5	77	Θάνατος
4	38	Γ	Συστηματικό σκληρόδερμα	2	5	87	Θάνατος
5	49	Γ	Συστηματικό σκληρόδερμα	2	6	75	Θάνατος
Mean ± SD:	49 ± 11			2.0 ± 0.7	5.8 ± 1.0	85.0 ± 7.6	

Συνομογραφίες: D = direct ARDS, η απία ARDS που επιδρά άμεσα στον πνεύμονα, DMV= duration of mechanical ventilation, διάρκεια μηχανικού αερισμού (ημέρες), E = early ARDS, πρώιμο ARDS, I = indirect ARDS, η απία ARDS που επιδρά έμμεσα στο πνεύμονα, L = late ARDS, όψιμο ARDS, MV = mechanical ventilation, ημέρες μηχανικού αερισμού πριν την τοποθέτηση των ασθενών σε πρηγή θέση (οι ημέρες του μηχανικού αερισμού αποτελούν, επίσης, και τις ημέρες από τη διάγνωση του ARDS), PMR = predicted mortality rate, προβλεπόμενη θνητότητα.



ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ

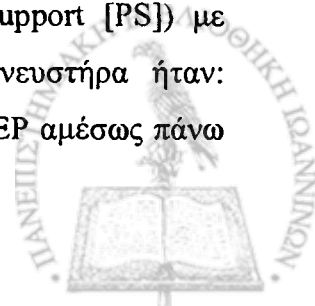
Η τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση γίνονταν σε δύο βήματα: πρώτα πλάγια και μετά στην πρηνή θέση. Η όλη διαδικασία απαιτούσε τη συμμετοχή τεσσάρων νοσηλευτών και ενός γιατρού. Πριν την έναρξη του συγκεκριμένου χειρισμού (maneuver), γίνονταν η κατάλληλη τακτοποίηση των ενδοφλέβιων γραμμών και του ενδοτραχειακού σωλήνα. Στην πρηνή θέση, τοποθετούνταν μαξιλάρια μεγάλου πάχους κάτω από τους ώμους, το ανώτερο θωρακικό τοίχωμα και την περιοχή της πυέλου. Τα μαξιλάρια εμποδίζουν την ανάπτυξη ελκών από πίεση, ενώ επιτρέπουν την ελεύθερη κίνηση του κοιλιακού τοιχώματος και προφυλάσσουν από την άσκηση πίεσης στο κεφάλι.

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Σε κάθε ασθενή που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη καταγράφονταν οι ακόλουθες παράμετροι: ηλικία, διάρκεια μηχανικού αερισμού, σχέση P_{aO_2}/F_{IO_2} , κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (S_{aO_2}), κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος σε οξυγόνο (S_{vO_2}), P_{aCO_2} , pH, PEEP, αναπνεόμενος όγκος (tidal volume, V_T), συχνότητα (frequency, f), κατά λεπτό αερισμός (minute ventilation, V_E), μέγιστη εισπνευστική πίεση (peak airway pressure, P_{peak}), plateau pressure ($P_{plateau}$), ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (compliance of respiratory system, C_{RS}), πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery wedge pressure, $P_{pa,we}$), καρδιακή παροχή (cardiac output, Q), καρδιακός δείκτης (cardiac index, CI), πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery pressure, P_{pa}), συστηματική αρτηριακή πίεση (systemic artery pressure, P_{sa}) και κεντρική φλεβική πίεση (central venous pressure, P_{cv}). Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (systemic vascular resistance, R_{sva}), οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (pulmonary vascular resistance, R_L) και η φλεβική πρόσμιξη (venous admixture, Q_s/Q_T) υπολογίζονταν σύμφωνα με τους ισχύοντες τύπους.³⁶⁰

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Τα μοντέλα μηχανικού αερισμού που εφαρμόζονταν στους ασθενείς ήταν σταθερής ροής, αερισμός όγκου (volume-control, CMV) ή συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός αερισμός με υποβοήθηση πίεσης (synchronized intermittent mandatory ventilation [SIMV] plus pressure support [PS]) με αναπνευστήρα 900C, Siemens Servo, Solna, Sweden. Οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα ήταν: αναπνεόμενος όγκος, V_T , 6–8 ml/kg βάρους σώματος, συχνότητα, f, 15–25/min, PEEP αμέσως πάνω



από το κατώτερο σημείο κλίσης της καμπύλης (lower inflation point, Pflex), ενώ αν δεν υπήρχε Pflex, η PEEP ρυθμιζόνταν αυθαίρετα στα 10 cm H₂O. Ο σχεδιασμός της καμπύλης πίεσης-όγκου (pressure-volume curve) γίνονταν 20–60 min μετά τη διασωλήνωση, όταν οι ασθενείς ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί. Η Pplateau διατηρούνταν κάτω από 35 cm H₂O. Τοποθετούνταν καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας (Opticath, Abbott, Abbott Park, IL), μέσω της έσω σφαγίτιδας ή της υποκλείδιας φλέβας, και αρτηριακή γραμμή. Οι ασθενείς που, μετά τουλάχιστον 6 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού, χρειαζόταν ένα FI₀₂ ≥ 0.6 για να έχουν ένα Sa₀₂ ~ 90%, ανεξάρτητα από το επίπεδο της εφαρμοζόμενης PEEP, και οι οποίοι δεν απαντούσαν σε χειρισμούς επιστράτευσης-recruitment maneuvers- (συνεχής θετική εισπνευστική πίεση 35–45 cm H₂O για 20–30 δευτερόλεπτα), τοποθετούνταν σε πρηνή θέση. Τα δεδομένα καταγράφονταν στην ύπτια θέση, αμέσως πριν την τοποθέτηση των ασθενών στην πρηνή. Η καταγραφή επαναλαμβάνονταν 30, 60, 120 min και 6 ώρες από το γύρισμα στην πρηνή θέση. Τέλος, τα δεδομένα συλλέγονταν πάλι, αμέσως πριν και 30 min από την επανατοποθέτηση των ασθενών στην ύπτια θέση. Στους ασθενείς της Ομάδας 2, που δεν τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, τα δεδομένα, που συλλέχθηκαν, σε γενικές γραμμές, περίπου 30 min μετά τη διασωλήνωση (όταν οι ασθενείς ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί), χρησιμοποιήθηκαν σαν βασικές μετρήσεις (baseline). Επίσης καταγράφηκαν τα δεδομένα στις 6, 7, 8, 12, και 24 ώρες μετά τη διασωλήνωση, προκειμένου να είναι συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα της Ομάδας 1.

Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων στην ύπτια και την πρηνή θέση, χορηγούνταν κατασταλτικά φάρμακα (midazolam ή propofol) και μυοχαλαρωτικοί παράγοντες (vecuronium). Η μυοχάλαση άρχιζε 15 min πριν την καταγραφή των μετρήσεων και τερματιζόνταν όταν πλέον δεν χρειαζόταν. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ωρών στην πρηνή θέση, όλες οι παράμετροι του μηχανικού αερισμού διατηρούνταν σταθερές. Μετά τις μετρήσεις των 2 πρώτων ωρών, γινόταν επανεκτίμηση της PEEP και του FI₀₂. Το μοντέλο του μηχανικού αερισμού δεν άλλαζε, παρά μόνο μετά την καταγραφή των δεδομένων στις 6 ώρες. Από το σημείο αυτό και μετά, και όταν η σχέση Pa₀₂/FI₀₂ αυξάνονταν πάνω από 200, εφαρμόζονταν μοντέλο αερισμού υποβοηθούμενης πίεσης (pressure support, PS) ή SIMV και PS, ενώ η καταστολή διακόπτονταν ή μειώνονταν. Αν η βελτίωση των αερίων αίματος συνεχιζόταν ή δεν παρουσίαζε επιδείνωση τις επόμενες 12 ώρες, οι ασθενείς επανατοποθετούνταν στην ύπτια θέση. Οι ασθενείς αποσωληνώνονταν αμέσως μόλις ήταν ικανοί να αναπνεύσουν χωρίς υποστήριξη. Χορηγούνταν διουρητικά, ινóτροποι και αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις και τις αιμοδυναμικές μετρήσεις. Το ισοζύγιο των υγρών ρυθμιζόνταν με βάση την πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας.

Οι ασθενείς με HPE που δεν τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση (Ομάδα 2), αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με το προηγούμενο πρωτόκολλο, με εξαίρεση την συγκεκριμένη τοποθέτηση. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 min από τη διασωλήνωση, εφαρμόζονταν ένα αυθαίρετο επίπεδο PEEP, που,

λόγω της αιμοδυναμικής αστάθειας εξαιτίας της διασωλήνωσης, ήταν συνήθως μικρότερο από 10 cm H₂O. Όταν οι ασθενείς σταθεροποιούνταν αιμοδυναμικά, σχεδιάζονταν η καμπύλη πίεσης-όγκου (P-V curve). Η PEEP εφαρμόζονταν αμέσως πάνω από το κατώτερο σημείο κλίσης της καμπύλης (lower inflation point, Pflex), ενώ αν δεν υπήρχε Pflex, η PEEP ρυθμιζονταν αυθαίρετα στα 10 cm H₂O, όπως στην Ομάδα 1.

Η Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ενέκρινε το πρωτόκολλο, ενώ οι ασθενείς ή οι συγγενείς αυτών, μετά από εκτενή πληροφόρηση, έδωσαν τη συγκατάθεση για τη μελέτη.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα δεδομένα εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (means \pm standard deviation). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων (πολλαπλές μετρήσεις στη πρόοδο του χρόνου και σε διαφορετικές θέσεις) έγιναν με τη μέθοδο της ανάλυσης της διασποράς για πολλαπλές μετρήσεις (analysis of variance [ANOVA] for multiple measurements). Οι εξατομικευμένες συγκρίσεις έγιναν με το μη παραμετρικό test Wilcoxon (nonparametric paired *t* test). Η θνητότητα των ασθενών συγκρίθηκε με τον προβλεπόμενο ρυθμό θνητότητας (predicted mortality rate, PMR) που προκύπτει από το APACHE II score.³⁶¹ Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του λογισμικού SPSS 8.0 software for Windows (SPSS, Chicago, IL).



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στους Πίνακες 1 και 2 καταγράφονται η ηλικία, το φύλο, οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη HPE και ARDS, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού σε ημέρες (duration of mechanical ventilation, DMV), ο προβλεπόμενος ρυθμός θνητότητας (predicted mortality rate, PMR) και η έκβαση του εξεταζομένου πληθυσμού, καθώς και οι ημέρες του μηχανικού αερισμού (mechanical ventilation, MV) των ασθενών με ARDS πριν την τοποθέτησή τους στην πρηνή θέση.

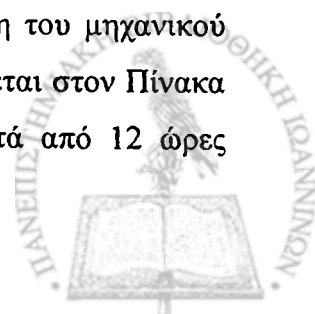
Η πρηνής θέση δεν συνοδεύτηκε από σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία από τις ομάδες των ασθενών. Οι συχνότερες ελάσσονες επιπλοκές ήταν οίδημα του προσώπου, έλκη από πίεση και ρινορραγία (σε έναν ασθενή).

ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ασθενείς με HPE

Στην **Ομάδα 1**, η πρηνής θέση οδήγησε σε σημαντική αύξηση της οξυγόνωσης και μείωση του Q_s/Q_T μέσα σε 30 min, σε σχέση με τις τιμές αμέσως πριν την τοποθέτηση σε πρηνή θέση ($p < 0.05$). Η οξυγόνωση βελτιώθηκε περαιτέρω τις επόμενες 6-12 ώρες, ενώ κατά την επαναφορά των ασθενών στην ύπτια θέση δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά από την τελευταία μέτρηση στην πρηνή θέση. Το P_{CO_2} μειώθηκε και το pH αυξήθηκε σημαντικά μέσα σε 2 ώρες, σε σχέση με τη βασική τιμή. Το P_{CO_2} σημείωσε πρόσθετη μείωση όταν οι ασθενείς άρχισαν να αναπνέουν αυτόματα στην πρηνή θέση, όπως και στην ύπτια, ενώ η καταστολή μειώθηκε. Το SV_{O_2} και ο CI αυξήθηκαν σημαντικά μέσα σε 60 min ($p < 0.05$) και δεν μεταβλήθηκαν μετά την επανατοποθέτηση των ασθενών στην ύπτια θέση. Η καρδιακή συχνότητα (heart rate, HR), η μέση συστηματική αρτηριακή πίεση, η P_{Cv} , και οι R_{sva} δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές. Η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση και η πίεση ενσφήνωσης ($P_{ra,we}$) σημείωσαν σημαντική μείωση μετά από 6 και 12 ώρες, αντίστοιχα ($p < 0.05$). Οι R_L μειώθηκαν μέσα σε 30 min ($p < 0.01$) στην πρηνή θέση (Πίνακας 3).

Η **Ομάδα 2**, πληρούσε τα κριτήρια για πρηνή θέση 6 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού, αλλά, αρχικά, οι ασθενείς δεν τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, οι μέσες τιμές της σχέσης Pa_{O_2}/FI_{O_2} αυξήθηκαν και το Q_s/Q_T μειώθηκε μετά από 12 ώρες



μηχανικού αερισμού στην ύπτια θέση, σε σχέση με τη βασική τιμή ($p < 0.05$). Εικοσιτέσσερις ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού, η σχέση Pa_{O_2}/FI_{O_2} σε τρεις ασθενείς < 100 . Επειδή υπήρχε αντένδειξη σε έναν από αυτούς, μόνο οι δύο τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, όπου ανταποκρίθηκαν άμεσα, αυξάνοντας τη σχέση $Pa_{O_2}/FI_{O_2} > 30\%$. Μετά από εικοσιτέσσερις ώρες στην πρηνή θέση, οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή της σχέσης Pa_{O_2}/FI_{O_2} σε σύγκριση με εκείνους της ίδιας ομάδας που παρέμειναν σε ύπτια θέση (Πίνακας 4). Το P_{CO_2} μειώθηκε και το pH αυξήθηκε σημαντικά στις 12 και 24 ώρες, αντίστοιχα, σε σχέση με τη βασική τιμή. Η $P_{ra,we}$ και η μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση σημείωσαν σημαντική μείωση μετά από 24 ώρες μηχανικού αερισμού στην ύπτια θέση. Αντίθετα, HR, P_{cv} , και R_L δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή.

Σύγκριση μεταξύ των Ομάδων 1 και 2

- Οι μέσες τιμές της σχέσης Pa_{O_2}/FI_{O_2} στην Ομάδα 2, ήταν σημαντικά μικρότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες των ασθενών της Ομάδας 1, που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση (η σύγκριση αφορούσε τις ώρες 7, 8, 12, και 24 μετά τη διασωλήνωση και την έναρξη του μηχανικού αερισμού, $p < 0.01$).

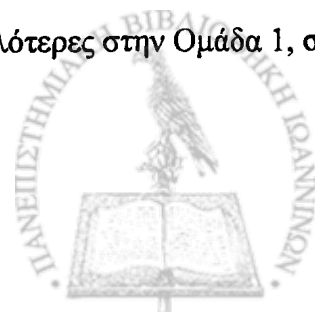
- Οι τιμές του Q_s/Q_T σημείωσαν ταχύτερη μείωση στην Ομάδα 1, 1 ώρα μετά την πρηνή τοποθέτηση.

- Κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ωρών (8 ώρες μετά τη διασωλήνωση [after intubation, AI]) μηχανικού αερισμού στην πρηνή θέση (Ομάδα 1), οι τιμές του P_{CO_2} ήταν υψηλότερες, σε σχέση με εκείνες της Ομάδας 2, αλλά 12 ώρες μετά την έναρξη του μηχανικού αερισμού δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακες 3 και 4).

- Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο pH, Sv_{O_2} , HR, $P_{ra,we}$, μέση συστηματική αρτηριακή πίεση, P_{cv} , μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, και CI μεταξύ των ομάδων 1 και 2.

- Οκτώ ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού, οι τιμές των R_L ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην Ομάδα 1 ($p < 0.05$).

- Σε όλη τη διάρκεια του πρωτοκόλλου, οι R_{sva} ήταν σημαντικά υψηλότερες στην Ομάδα 1, σε σχέση με εκείνες της Ομάδας 2 ($p < 0.05$).



Ασθενείς με ARDS (responders)

Δώδεκα από τους 15 ασθενείς σημείωσαν σημαντική αύξηση της οξυγόνωσης και μείωση του Q_s/Q_T , μέσα σε 30 min από την τοποθέτηση σε πρηνή θέση. Τρεις από τους 15 ασθενείς παρουσίασαν όψιμη ανταπόκριση, δηλαδή μετά τις πρώτες 2 ώρες στην πρηνή θέση. Η βελτίωση της οξυγόνωσης συνεχίστηκε για τις επόμενες 12 με 48 ώρες. Όταν οι ασθενείς επαναφέρονταν στην ύπτια θέση, η οξυγόνωση επιδεινώθηκε, αλλά η σχέση $P_{aO_2}/F_{I_{O_2}}$ ήταν σημαντικά υψηλότερη, σε σύγκριση με τις βασικές τιμές. Το P_{CO_2} αυξήθηκε, αρχικά, στην πρηνή θέση, αλλά στη συνέχεια μειώθηκε, φθάνοντας τις βασικές τιμές μετά από 12 με 48 ώρες. Το pH παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά από 12-48 ώρες στην πρηνή θέση. Το Sv_{O_2} , HR, μέση συστηματική αρτηριακή πίεση, P_{cv} , $P_{ra,we}$, CI, και R_{sva} δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Οι R_L και μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση μειώθηκαν μέσα σε 6 ώρες από την πρηνή τοποθέτηση (Πίνακας 5).

Ασθενείς με ARDS (nonresponders)

Η πρηνής θέση δεν είχε καμία επίδραση, πρόωμη ή όψιμη, στην οξυγόνωση σε διάστημα 24 ωρών. Το P_{CO_2} αυξήθηκε και το pH μειώθηκε σημαντικά μέσα σε 2 ώρες στην πρηνή θέση. Όταν οι ασθενείς επαναφέρονταν στην ύπτια θέση, το P_{CO_2} μειώθηκε και το pH αυξήθηκε σημαντικά, συγκρινόμενα με τις τελευταίες μετρήσεις στην πρηνή θέση. Το Sv_{O_2} , HR, μέση συστηματική αρτηριακή πίεση, P_{cv} , $P_{ra,we}$, CI, μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, R_{sva} , και R_L δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μεταξύ της πρηνούς και των δύο ύπτιων θέσεων (Πίνακας 6).

Ασθενείς με ίνωση

Μόνο το P_{CO_2} αυξήθηκε σημαντικά μέσα σε 2 ώρες στην πρηνή θέση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές, πρόωμα ή όψιμα, σε καμία άλλη παράμετρο της ανταλλαγής των αερίων ή της αιμοδυναμικής κατάστασης, όταν οι ασθενείς τοποθετούνταν σε πρηνή θέση και στη συνέχεια επαναφέρονταν στην ύπτια θέση (Πίνακας 7).



Σύγκριση μεταξύ της Ομάδας 1 και των άλλων ομάδων ελέγχου

Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με HPE, ARDS (responder και nonresponder), και PF σημειώνονται στους Πίνακες 5, 6, και 7.

- Οι μέσες τιμές της σχέσης $P_{aO_2}/F_{I_{O_2}}$ ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην Ομάδα 1 κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ωρών στην πρηνή θέση, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες των ασθενών ομάδας του responder-ARDS ($p < 0.01$), αλλά 6 ώρες μετά, οι σχέσεις $P_{aO_2}/F_{I_{O_2}}$ ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Σε όλη τη διάρκεια της πρηνούς θέσης, η σχέση $P_{aO_2}/F_{I_{O_2}}$ ήταν υψηλότερη στην Ομάδα 1, συγκρινόμενη με τις ομάδες του nonresponder-ARDS και PF.

- Αν και οι τιμές του P_{CO_2} παρουσίασαν ταχύτερη μείωση στην Ομάδα 1, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις τιμές του P_{CO_2} μεταξύ της Ομάδας 1 και εκείνων του responder-ARDS. Δύο ώρες μετά την τοποθέτηση σε πρηνή θέση, το P_{CO_2} ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην Ομάδα 1, σε σχέση με τις ομάδες του nonresponder-ARDS και PF.

- Τις πρώτες 7-8 ώρες του μηχανικού αερισμού, οι τιμές της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας ($P_{pa,we}$) ήταν υψηλότερες στην Ομάδα 1, σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες (ARDS responders και nonresponders, και ασθενείς με PF).

- Ο καρδιακός δείκτης (CI) ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς της Ομάδας 1, σε σχέση με εκείνους της ομάδας του ARDS (responders και nonresponders), αλλά δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ της Ομάδας 1 και της ομάδας του PF.

- Οι τιμές των πνευμονικών αντιστάσεων (R_L) ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην Ομάδα 1, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των άλλων ομάδων.

- Δεν σημειώθηκε καμία διαφορά στην καρδιακή συχνότητα (HR), τη μέση συστηματική αρτηριακή πίεση, την κεντρική φλεβική πίεση (P_{cv}), και τον κορεσμό σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος (S_{vO_2}) μεταξύ των ομάδων.

- Δεν υπήρχε καμία διαφορά στη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση, ανάμεσα στους ασθενείς της Ομάδας 1 και εκείνους της ομάδας του responder-ARDS. Αντίθετα, οι τιμές της μέσης πνευμονικής πίεσης κατά τη διάρκεια της πρηνούς θέσης, παρουσίασαν σημαντική μείωση στην Ομάδα 1, σε σχέση με τους ασθενείς με nonresponder-ARDS και PF.



ΠΙΝΑΚΑΣ 3

ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΡΕ (ΟΜΑΔΑ 1)

	Supine					Prone			12-48 h (18-48 h AI)	Supine (30 min)
	After Intubation (~ 30 min)	Before Prone (6 h AI)	30 min	60 min (7 h AI)	120 min (8 h AI)	6 h (12 h AI)	6 h (12 h AI)	12-48 h (18-48 h AI)		
P _{aO₂} /F _{iO₂}	67 ± 16	72 ± 16	97 ± 23 [†]	131 ± 24 [†]	148 ± 19 ^{††}	208 ± 61 ^{††}	264 ± 90 ^{††}	258 ± 75 [†]		
P _{aCO₂} , mm Hg	44 ± 7.0	63 ± 6.4	66 ± 5.7	62 ± 5.6 [†]	56 ± 4.5 [†]	52 ± 3.4 [†]	42 ± 2.6 [†]	39 ± 3.7 [†]		
pH	7.32 ± 0.07	7.32 ± 0.09	7.33 ± 0.07	7.35 ± 0.08	7.39 ± 0.07 [†]	7.39 ± 0.08 [†]	7.4 ± 0.08 [†]	7.4 ± 0.07 [†]		
Sv _{O₂} , %	57 ± 5.5	59 ± 6.1	64 ± 5.5	71 ± 4.5 [†]	69 ± 4.9 [†]	72 ± 4.3 [†]	71 ± 5.4 [†]	68 ± 6.8 [†]		
HR	111 ± 25	112 ± 16	108 ± 18	107 ± 14	102 ± 16	102 ± 13	98 ± 12	102 ± 14		
P _{sa} , mm Hg	83 ± 12	82 ± 13	85 ± 12	84 ± 11	88 ± 15	83 ± 13	86 ± 12	89 ± 12		
P _{cv} , mm Hg	15 ± 8	15 ± 6	12 ± 5	13 ± 5	14 ± 7	12 ± 4	12 ± 6	12 ± 5		
P _{pa,we} , mm Hg	21 ± 6	21 ± 5	19 ± 5	17 ± 6	17 ± 4	15 ± 5	14 ± 4 [†]	14 ± 5 [†]		
Cl, L/min/m ²	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.9	2.9 ± 1.3	3.3 ± 1.3 [†]	3.3 ± 1.6 [†]	3.1 ± 1.2 [†]	3.1 ± 1.2 [†]	3.2 ± 1.1 [†]		
Q _s /Q _t , %	37 ± 9	40 ± 11	27 ± 10 [†]	30 ± 12 ^{††}	29 ± 10 ^{††}	32 ± 11 [†]	30 ± 9 [†]	28 ± 10 [†]		
P _{p̄a} , mm Hg	34 ± 6	28 ± 9	29 ± 7	24 ± 7	24 ± 6	22 ± 6 [†]	21 ± 5 [†]	22 ± 5 [†]		
R _s va, dyn · s/cm ⁵	1,260 ± 137 [†]	1,091 ± 188 [†]	1,177 ± 212	1,189 ± 233 [†]	1,203 ± 190 [†]	1,130 ± 179 [†]	1,243 ± 224 [†]	1,245 ± 252		
RL, dyn · s/cm ⁵	247 ± 68	305 ± 87	184 ± 51 [†]	132 ± 36 [†]	128 ± 41 ^{††}	114 ± 29 ^{††}	119 ± 33 ^{††}	124 ± 37 [†]		
VT, ml	630 ± 30	629 ± 28	620 ± 27	625 ± 28	630 ± 27	626 ± 28	690 ± 57	637 ± 66		
f	16 ± 4	16 ± 4	16 ± 4	16 ± 4	16 ± 4	16 ± 4	18 ± 6	21 ± 5		
PEEP + P _{sa} , cm H ₂ O	9.8 ± 3.3	12.2 ± 3.0	12.2 ± 3.1	10.3 ± 3.1	10.3 ± 4.0	8.5 ± 4.2 ^{††}	6.2 ± 3.1 ^{††}	5 ± 3.2 [†]		
P _{peak} , cm H ₂ O	44 ± 9.2	39 ± 8.1	43 ± 7.4	40 ± 9.2	37 ± 7.5	36 ± 7.6	—	—		
P _{plateau} , cm H ₂ O	30 ± 3.6	30.4 ± 4.8	32.2 ± 5.1	28.3 ± 4.5	27.0 ± 4.1	23 ± 4.9 [†]	—	—		
Crs, ml/cm H ₂ O	31.3 ± 5.8	32.6 ± 9.4	30.3 ± 8.1	35.0 ± 8.6	37.2 ± 10.2	41.5 ± 9.5 ^{††}	—	—		
Mode	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	PS 10-15	PS 5		

Συντομογραφίες: AI = after intubation (μετά τη διασωλήνωση).

* p < 0.05 σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις.

† Σημαντική διαφορά μεταξύ των Ομάδων 1 και 2.

†† p < 0.01 ή μικρότερο σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4

ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΗΡΕ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΓΥΡΙΣΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΗ ΣΕ ΠΡΗΝΗ ΘΕΣΗ, ΠΑΡ' ΟΛΟ ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΣΑΝ ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ (ΟΜΑΔΑ 2)

After Intubation Supine

	~ 30 min	6 h	7 h	8 h	12 h	24 h	> 48 h	Prone (> 48 h)
P_{aO_2}/F_{iO_2}	78 ± 20	83 ± 15	82 ± 22 [†]	84 ± 17 [*]	106 ± 25 ^{††}	113 ± 26 ^{††}	191 ± 25 [†]	282 ± 7 [†]
P_{aCO_2} , mm Hg	54 ± 7.3	58 ± 5.5	53 ± 7.2 [*]	48 ± 6.1 [*]	46 ± 5.2 [†]	44 ± 4.2 [§]	42 ± 3.1 [†]	47 ± 7.4 [†]
pH	7.33 ± 0.07	7.35 ± 0.09	7.35 ± 0.09	7.35 ± 0.09	7.38 ± 0.07	7.40 ± 0.08 [†]	7.41 ± 0.08	7.40 ± 0.07
S_{vO_2} , %	60 ± 6.0	63 ± 6.3	65 ± 5.9	67 ± 4.5	69 ± 4.9	72 ± 6.5 [†]	71 ± 4.4 [†]	72 ± 7.0 [†]
HR	114 ± 31	92 ± 19	100 ± 13	105 ± 11	98 ± 22	102 ± 19	98 ± 12	105 ± 10
Psa, mm Hg	81 ± 9	86 ± 7	87 ± 9	85 ± 8	94 ± 9	89 ± 9	93 ± 8	94 ± 15
Pcv, mm Hg	15 ± 8	15 ± 5	14 ± 6	15 ± 5	13 ± 6	12 ± 5	12 ± 4	12 ± 5
Ppa, we, mm Hg	20 ± 6	18 ± 5	19 ± 6	18 ± 5	16 ± 2	15 ± 2 [†]	13 ± 3	14 ± 2
CI, L/min/m ²	2.8 ± 0.5	3.2 ± 0.4	3.1 ± 0.7	3.1 ± 0.5	3.2 ± 0.7	3.3 ± 0.4	3.1 ± 0.4	3.1 ± 0.3
Q_s/Q_t , %	42 ± 11	39 ± 13	37 ± 11 [*]	36 ± 13 [*]	33 ± 11 [†]	33 ± 12 [†]	32 ± 8 [†]	28 ± 7 [†]
Ppa, mm Hg	29 ± 5	30 ± 6	31 ± 5	30 ± 5	26 ± 4	23 ± 3 [†]	22 ± 3	20 ± 2
Rsva, dyn · s/cm ⁵	717 ± 80	786 ± 51 [*]	770 ± 66 [*]	757 ± 69 [*]	873 ± 105 [*]	838 ± 86 [*]	866 ± 85	872 ± 133
RL, dyn · s/cm ⁵	160 ± 84	174 ± 30	183 ± 53 [*]	185 ± 41 [*]	166 ± 43 [*]	151 ± 38 [*]	146 ± 26	118 ± 22
Vt, ml	567 ± 40	590 ± 34	586 ± 32	580 ± 34	560 ± 35	580 ± 29	600 ± 47	640 ± 10
f	19 ± 5	18 ± 6	19 ± 5	19 ± 5	20 ± 6	19 ± 6	20 ± 6	20
PEEP + Psa, cm H ₂ O	8 ± 2.4	10 ± 3.2	11 ± 3.3	11 ± 3.3	11 ± 3.0 [*]	10 ± 3.3 [*]	8 ± 2.9	10 ± 3.5
Ppeak, cm H ₂ O	43.5 ± 8.1	45 ± 8.8	49 ± 8.8	45 ± 8.5	41 ± 8.0	43 ± 7.9	44.2 ± 9.3	44.6 ± 6.9
Pplateau, cm H ₂ O	28.1 ± 5.9	28.8 ± 5.7	30.2 ± 6.4	29.2 ± 6.1	26.0 ± 5.3	26.0 ± 3.8	24.6 ± 4.6	25.7 ± 2.1
Crs, ml/cm H ₂ O	29.3 ± 6.2	33.1 ± 8.6	32.0 ± 6.5	32.3 ± 7.2	34.4 ± 4.2 [*]	36.5 ± 6.8 [†]	37.1 ± 5.9	36.5 ± 2.2
Mode	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV	SIMV

^{*} Σημαντική διαφορά μεταξύ των Ομάδων 1 και 2.

[†] p < 0.05 σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις. Οι τελευταίες τιμές στην ύπτια θέση χρησιμοποιήθηκαν σαν baseline για τους ασθενείς που γυρίστηκαν σε πρηνή θέση.

^{††} Σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών στην ύπτια και την πρηνή θέση.

[§] p < 0.01 ή μικρότερο σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις.



ΠΙΝΑΚΑΣ 5
ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ARDS (RESPONDERS)

	Supine				Prone			Supine (30 min)
	After Intubation (~ 30 min)	Before Prone (6 h AI)	30 min		6 h		12-48 h	
			60 min	120 min	60 min	120 min		
$P_{aO_2}/F_{I_{O_2}}$	74 ± 14	83 ± 14	142 ± 35 [†]	183 ± 33 [†]	196 ± 36 [†]	189 ± 34 [†]	218 ± 43 [†]	178 ± 31 [†]
P_{aCO_2} , mm Hg	55 ± 9.3	61 ± 14.1	67 ± 15.2 [§]	63 ± 17.3	63 ± 19.4	57 ± 20.2	54 ± 19.1	52 ± 18.4 [§]
pH	7.33 ± 0.09	7.31 ± 0.08	7.29 ± 0.07	7.31 ± 0.08	7.35 ± 0.07	7.35 ± 0.07	7.37 ± 0.07 [§]	7.4 ± 0.07 [§]
$S_{V_{O_2}}$, %	65 ± 7	74 ± 8	72 ± 6	70 ± 6	71 ± 8	73 ± 5	72 ± 6	73 ± 6
HR	104 ± 21	118 ± 28	109 ± 25	115 ± 17	110 ± 19	102 ± 24	105 ± 23	114 ± 29
Psa, mm Hg	77 ± 14	95 ± 12	88 ± 14	90 ± 12	89 ± 14	82 ± 13	94 ± 14	88 ± 12
Pcv, mm Hg	12 ± 7	10 ± 4	14 ± 4	13 ± 5	14 ± 5	12 ± 5	12 ± 4	10 ± 5
Ppa, we, mm Hg	11 ± 4.4 [†]	10 ± 4.1 [†]	12 ± 3.2 [†]	13 ± 4.3 [†]	12 ± 3.5 [†]	12 ± 3.7	12 ± 2.9	13 ± 3.3
Cl, L/min/m ²	4.8 ± 1.4 [†]	4.9 ± 1.8 [†]	4.7 ± 1.6 [†]	4.9 ± 1.7 [†]	4.7 ± 1.3 [†]	4.9 ± 1.5 [†]	4.8 ± 1.6 [†]	4.7 ± 1.8 [†]
Q_s/Q_t , %	40 ± 11	48 ± 9	32 ± 11 [§]	29 ± 10 [§]	31 ± 10 [§]	33 ± 11 [§]	32 ± 12 [§]	32 ± 11 [§]
Ppa, mm Hg	32 ± 8.3	30 ± 8.0	32 ± 7.3	30 ± 7.6	26 ± 8.1	25 ± 8.2 [§]	24 ± 8.2 [§]	25 ± 7.4 [§]
Rsva, dyn · s/cm ⁵	945 ± 138	970 ± 159	860 ± 165 [†]	840 ± 154 [†]	910 ± 214 [†]	830 ± 149 [†]	925 ± 158 [†]	890 ± 167 [†]
RL, dyn · s/cm ⁵	270 ± 54	220 ± 42	239 ± 48 [†]	188 ± 64 [†]	166 ± 52	152 ± 45 [†]	137 ± 36 [†]	157 ± 48 [§]
Vt, ml	535 ± 68	538 ± 67	530 ± 65	533 ± 66	530 ± 68	530 ± 66	535 ± 65	530 ± 66
f	18 ± 6	18 ± 6	18 ± 6	18 ± 6	18 ± 6	18 ± 6	18 ± 6	18 ± 6
PEEP + Psa, cm H ₂ O	13 ± 4.0	14 ± 4.6	14 ± 4.6	12 ± 4.3	12 ± 4.4	11 ± 4.1	10 ± 4.3 [†]	8 ± 4.9 [§]
Ppeak, cm H ₂ O	41 ± 11	42 ± 11	44 ± 12	45 ± 12	44 ± 14	40 ± 12	38 ± 12	38 ± 11
Pplateau, cm H ₂ O	30 ± 4.2	30 ± 4.3	34 ± 4.2 [§]	32 ± 5.1	32 ± 4.2 [†]	28 ± 4.5 [†]	26 ± 4.4	22 ± 5.0 [§]
Crs, ml/cm H ₂ O	30 ± 7.0	32 ± 7.5	28 ± 7.3 [§]	26 ± 6.6	26.5 ± 7.7 [†]	29 ± 8.2 [†]	32 ± 8.1	37 ± 7.1 [†]
Mode	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV

* p < 0.01 ή μικρότερο σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις.

† Σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μετρήσεις των ασθενών με ΗΡΕ (Ομάδα 1).

‡ p < 0.05 σε σύγκριση με την τελευταία μέτρηση στην προηγμένη θέση.

§ p < 0.05 σε σύγκριση με τις βασικές μετρήσεις.



ΠΙΝΑΚΑΣ 6

ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ARDS (NONRESPONDERS)

	Supine				Prone			Supine (30 min)	
	After Intubation (~ 30 min)	Before Prone (6 h AI)	30 min			6 h			12-48 h
			30 min	60 min	120 min	6 h	12-48 h		
Pa _{O2} /F _I O ₂	82 ± 17	85 ± 21	88 ± 24	80 ± 21*	76 ± 23*	81 ± 22*	72 ± 25*	89 ± 22*	
Pa _{CO2} , mm Hg	57 ± 12.3	61 ± 14.1	65 ± 14.6	66 ± 15.5	71 ± 16.2 [†]	73 ± 16.7 [†]	73 ± 16.3 [†]	64 ± 14.2 [†]	
pH	7.32 ± 0.08	7.31 ± 0.07	7.29 ± 0.08	7.29 ± 0.07	7.25 ± 0.07 [†]	7.24 ± 0.08 [†]	7.24 ± 0.08 [†]	7.29 ± 0.08 [†]	
Sv _{O2} , %	60 ± 7	62 ± 10	63 ± 8	62 ± 8	63 ± 10	65 ± 8	63 ± 9	63 ± 11	
HR	121 ± 23	111 ± 17	129 ± 16	115 ± 17	119 ± 17	107 ± 23	112 ± 14	109 ± 19	
Psa, mm Hg	73 ± 12	79 ± 14	81 ± 15	82 ± 15	78 ± 14	78 ± 16	81 ± 15	78 ± 16	
Pcv, mm Hg	13 ± 4.1	13 ± 3.2	14 ± 3.8	13 ± 3.1	11 ± 4.2	12 ± 4.1	12 ± 4.2	14 ± 3.4	
Ppa, we, mm Hg	11 ± 4.2*	12 ± 4.3*	12 ± 5.1*	11 ± 4.3*	14 ± 3.1	13 ± 4.1	12 ± 3.8	12 ± 2.9	
CI, L/min/m ²	3.4 ± 0.9*	3.8 ± 1.3*	3.9 ± 1.4*	4.0 ± 1.3	3.8 ± 1.4	3.9 ± 1.4*	4.1 ± 1.2*	3.9 ± 1.3	
Qs/Qr, %	46 ± 14	49 ± 10	47 ± 11	49 ± 11	50 ± 10	53 ± 12	49 ± 10	49 ± 11	
Ppa, mm Hg	34 ± 5.3	31 ± 6.2	33 ± 7.0	32 ± 6.5*	33 ± 7.2*	33 ± 7.4*	34 ± 6.1*	30 ± 7.5*	
Rsva, dyn · s/cm ⁵	1,050 ± 230	810 ± 236	936 ± 233	826 ± 257	830 ± 214	822 ± 178	803 ± 222	790 ± 245	
RL, dyn · s/cm ⁵	239 ± 60	233 ± 46	254 ± 51*	250 ± 54*	238 ± 49*	242 ± 52*	264 ± 47*	220 ± 57*	
V _T , ml	510 ± 60	500 ± 58	505 ± 58	500 ± 57	508 ± 58	500 ± 58	507 ± 56	500 ± 58	
f	16 ± 3.7	18 ± 3.7	18 ± 3.7	18 ± 3.7	18 ± 3.7	18 ± 3.7	18 ± 3.7	18 ± 3.7	
PEEP + Psa, cm H ₂ O	11 ± 3.5	13 ± 3.7	13 ± 3.1	13 ± 4.1	12 ± 3.7	12 ± 3.9	12 ± 4.2*	11 ± 4.9	
Ppeak, cm H ₂ O	45 ± 9.0	46 ± 7.5	49 ± 8.9	50 ± 7.1	50 ± 7.5	48 ± 8.6	48 ± 9.3	45 ± 8.0	
Pplateau, cm H ₂ O	30 ± 4.1	31.5 ± 3.2	36 ± 3.9 [†]	34 ± 3.8	34 ± 3.1*	33 ± 4.2*	35 ± 3.9	30 ± 4.2 [†]	
Crs, ml/cm H ₂ O	27 ± 3.6	28.1 ± 3.8	22.8 ± 4.1 [†]	22.5 ± 2.9 [†]	22 ± 4.2 [†]	23.6 ± 3.6 [†]	22.9 ± 4.3 [†]	27.3 ± 5.1 [†]	
Mode	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	

* Σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις αντιστοιχίες μετρήσεις των ασθενών με HPE (Ομάδα 1).

[†] p < 0.05 σε σύγκριση με τις βασικές μετρήσεις.

* p < 0.05 σε σύγκριση με την τελευταία μέτρηση στην πρηνή θέση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΝΩΣΗ

	Supine							
	After Intubation (~ 30 min)	Before Prone (6 h AI)	Prone					Supine (30 min)
			30 min	60 min	120 min	6 h	12-48 h	
P_{aO_2}/F_{iO_2}	57 ± 19	56 ± 24	49 ± 22	53 ± 28	61 ± 20	48 ± 29	52 ± 35	59 ± 28
P_{aCO_2} , mm Hg	59 ± 14.1	65 ± 12.3	70 ± 12.4	71 ± 16.2	73 ± 16.4 [†]	72 ± 16.5 [†]	73 ± 17.2	69 ± 16.4
pH	7.33 ± 0.08	7.26 ± 0.09	7.28 ± 0.08	7.26 ± 0.09	7.26 ± 0.09	7.26 ± 0.08	7.27 ± 0.08	7.27 ± 0.09
S_{vo_2} , %	50 ± 11	52 ± 14	53 ± 12	50 ± 18	49 ± 13	47 ± 15	53 ± 14	54 ± 16
HR	122 ± 31	122 ± 24	125 ± 19	135 ± 27	127 ± 29	137 ± 28	132 ± 25	129 ± 24
P_{sa} , mm Hg	63 ± 16	68 ± 17	66 ± 15	69 ± 17	68 ± 18	68 ± 17	71 ± 15	68 ± 16
P_{cv} , mm Hg	18 ± 7.0	18 ± 5.2	17 ± 5.3	18 ± 5.1	19 ± 4.2	17 ± 4.3	18 ± 4.6	17 ± 5.4
$P_{pa,we}$, mm Hg	10 ± 4.3	10 ± 4.2	11 ± 5.3	11 ± 4.6	10 ± 4.2	12 ± 4.3	11 ± 3.9	11 ± 4.9
CI, L/min/m ²	2.4 ± 1.6	2.6 ± 1.4	2.4 ± 1.5	2.4 ± 1.4	2.5 ± 1.4	2.6 ± 1.5	2.5 ± 1.4	2.6 ± 1.4
Q_{s}/Q_{t} , %	57 ± 9	55 ± 9	52 ± 8	52 ± 10	51 ± 10	51 ± 9	56 ± 8	55 ± 10
P_{pa} , mm Hg	44 ± 7.0	41 ± 9.2	42 ± 8.2	42 ± 8.5	43 ± 9.4	43 ± 9.5	44 ± 9.6	43 ± 9.5
R_{sva} , dyn · s/cm ⁵	1,130 ± 266	1,010 ± 225	1,036 ± 252	1,087 ± 213	980 ± 234	1,012 ± 196	1,098 ± 224	1,020 ± 233
RL, dyn · s/cm ⁵	613 ± 88	629 ± 93	652 ± 81	644 ± 92	656 ± 98	612 ± 87	684 ± 107	647 ± 77
V_T , ml	430 ± 50	440 ± 48	445 ± 49	437 ± 48	440 ± 48	443 ± 48	447 ± 46	432 ± 47
f	20 ± 5.4	20 ± 5.4	20 ± 5.4	20 ± 5.4	20 ± 5.4	20 ± 5.4	20 ± 5.4	20 ± 5.4
PEEP + P_{sa} , cm H ₂ O	10 ± 3.4	11 ± 3.5	11 ± 3.5	11 ± 4.1	11 ± 4.2	11 ± 4.2	11 ± 4.2	11 ± 4.5
P_{peak} , cm H ₂ O	48 ± 9.4	47 ± 7.5	49 ± 8.9	50 ± 7	50 ± 7.5	48 ± 8.6	48 ± 9.3	45 ± 8.1
$P_{plateau}$, cm H ₂ O	28 ± 4.4	28.5 ± 4.5	33.2 ± 4 [†]	32.5 ± 4.7 [†]	32.2 ± 3.9 [†]	32.4 ± 4.7 [†]	33.4 ± 4.6 [†]	29 ± 5 [†]
Crs , ml/cm H ₂ O	25 ± 4.8	24.5 ± 4.3	20.1 ± 4.6 [†]	20.5 ± 4.9 [†]	20.2 ± 5.3 [†]	20.4 ± 4.4 [†]	19.5 ± 4.1 [†]	24.4 ± 5.5 [†]
Mode	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV	CMV

* Σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μετρήσεις των ασθενών με ΗΡΕ (Ομάδα 1).

† $p < 0.05$ σε σύγκριση με τις βασικές μετρήσεις.‡ $p < 0.05$ σε σύγκριση με την τελευταία μέτρηση στην πρηνή θέση.

ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Ασθενείς με ΗΡΕ

Στην **Ομάδα 1**, η πρηνής θέση είχε σαν αποτέλεσμα μια, αρχική, μη σημαντική μείωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος (compliance of respiratory system, C_{RS}). Ακολουθούσε μια βαθμιαία αύξηση των τιμών της C_{RS} , η οποία αυξήθηκε σημαντικά 6 ώρες μετά την επαναφορά στην ύπτια θέση. Η $P_{plateau}$ και η ολική PEEP (total PEEP) μειώθηκαν σημαντικά μέσα σε 6 ώρες από την τοποθέτηση στην πρηνή θέση, σε σύγκριση με τις βασικές τιμές (Πίνακας 3).

Στην **Ομάδα 2**, η C_{RS} άρχισε να αυξάνεται με την έναρξη του μηχανικού αερισμού, αλλά, μόνο οι μετρήσεις που έγιναν στις 24 ώρες σημείωσαν σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις βασικές τιμές. Η total PEEP δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή σε διάστημα 24 ωρών μηχανικού αερισμού (Πίνακας 4).

Σύγκριση μεταξύ των Ομάδων 1 και 2

- Δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στην $P_{plateau}$ μεταξύ των Ομάδων 1 και 2, στις συγκρινόμενες ώρες (μετρήσεις κατά την Ώρα 7, 8, 12, και 24 μετά τη διασωλήνωση).

- Όσον αφορά στις τιμές της PEEP, 12 ώρες μετά την έναρξη του μηχανικού αερισμού, ρυθμιζόνταν σε χαμηλότερο επίπεδο στην Ομάδα 1 από ό,τι στην Ομάδα 2 ($p < 0.05$).

- Μολονότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς την C_{rs} μεταξύ των βασικών μετρήσεων, 12 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού η C_{rs} ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην Ομάδα 1, σε σύγκριση με την Ομάδα 2 ($p < 0.05$).

Ασθενείς με ARDS (responders)

Στην πρηνή θέση, η C_{rs} μειώθηκε και η $P_{plateau}$ αυξήθηκε σημαντικά, σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις (στην ύπτια θέση). Έξι ώρες μετά την τοποθέτηση σε πρηνή θέση, οι τιμές της C_{rs} και $P_{plateau}$ επανήλθαν στα βασικά επίπεδα. Όταν οι ασθενείς επαναφέρονταν στην ύπτια θέση, οι τιμές της C_{rs} ήταν σημαντικά υψηλότερες και της $P_{plateau}$ σημαντικά χαμηλότερες, σε σύγκριση με τις βασικές και μάλιστα πάνω από εκείνες της τελευταίας μέτρησης στην πρηνή θέση. Οι τιμές της

total PEEP μειώθηκαν βαθμιαία, και η μείωση αυτή ήταν σημαντική μετά από 12 με 48 ώρες (Πίνακας 5).

Ασθενείς με ARDS (nonresponders)

Μέσα σε 30 min από την τοποθέτηση στην πρηνή θέση, παρατηρήθηκε μείωση της Crs και αύξηση της P_{plateau}, σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις. Με τη επαναφορά των ασθενών στην ύπτια θέση, οι τιμές της Crs ήταν υψηλότερες και της P_{plateau} χαμηλότερες, σε σύγκριση με την τελευταία μέτρηση στην πρηνή θέση (Πίνακας 6).

Ασθενείς με ίνωση

Όταν οι ασθενείς τοποθετούνταν σε πρηνή θέση, η Crs μειώθηκε και η P_{plateau} αυξήθηκε, σε σχέση με τις βασικές μετρήσεις. Με τη επαναφορά στην ύπτια θέση, οι τιμές της Crs ήταν υψηλότερες και της P_{plateau} χαμηλότερες, σε σύγκριση με την τελευταία μέτρηση στην πρηνή θέση (Πίνακας 7).

Σύγκριση μεταξύ της Ομάδας 1 και των άλλων ομάδων ελέγχου

- Μετά από 1 με 2 ώρες μηχανικού αερισμού στην πρηνή θέση, η Crs ήταν υψηλότερη και η P_{plateau} χαμηλότερη στους ασθενείς της Ομάδας 1, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ARDS (responders και nonresponders) και PF.

- Δώδεκα με σαράντα οκτώ ώρες από την τοποθέτηση σε πρηνή θέση, οι τιμές της PEEP στους ασθενείς της Ομάδας 1 ήταν μικρότερες, σε σχέση με τις άλλες ομάδες (Πίνακες 5-7).

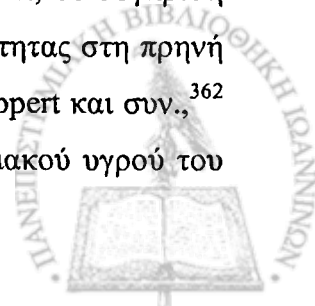


ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όλοι οι ασθενείς με HPE και 75% των ασθενών με ARDS παρουσίασαν βελτίωση της οξυγόνωσης στην πρηνή θέση. Η αύξηση του P_{aO_2} ήταν σταθερή, χωρίς σημαντικές αρνητικές επιδράσεις στις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Αντίθετα, κανένας από τους ασθενείς με PF δεν ανταποκρίθηκε θετικά στην πρηνή θέση. Οι ασθενείς με HPE και early ARDS ανταποκρίθηκαν καλύτερα στην πρηνή θέση, σε σχέση με εκείνους με late ARDS και PF. Οι ασθενείς με HPE και μηχανικό αερισμό στην ύπτια θέση, είχαν χαμηλότερες σχέσεις P_{aO_2}/F_{IO_2} και παρέμειναν εξαρτημένοι από τη μηχανική αναπνοή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, σε σύγκριση με τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με HPE στην πρηνή θέση.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν βελτίωση της θνητότητας των ασθενών με HPE που γυρίστηκαν σε πρηνή θέση, καθώς και εκείνων με ARDS που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, σε σύγκριση με την προβλεπόμενη θνητότητα. Ο μικρός αριθμός, όμως, των ασθενών με HPE κάνουν αυτή τη σύγκριση αδύναμη στη διεξαγωγή ενός οριστικού συμπεράσματος για την επίδραση της πρηνούς θέσης στην έκβαση.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η πρηνής θέση βελτιώνει την οξυγόνωση, σχετίζονται με τη μείωση του shunt και την αποκατάσταση της ετερογένειας της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (V/Q).³¹⁴ Εφόσον η περιοχική αιμάτωση, πρακτικά, δεν μεταβάλλεται από την αλλαγή της θέσης από ύπτια σε πρηνή, φαίνεται ότι η ευεργετική επίδραση της πρηνούς θέσης στη σχέση V/Q είναι αποτέλεσμα ανακατανομής του αερισμού. Είναι γνωστό ότι, η βελτίωση της οξυγόνωσης οφείλεται στην επίδραση της πρηνούς θέσης στην κλίση της υπεζωκοτικής πίεσης που προκαλεί η βαρύτητα.^{314,315} Η υπεζωκοτική πίεση στην πρηνή θέση είναι περισσότερο ομοιόμορφη σε σχέση με την ύπτια. Στις περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος, η υπεζωκοτική πίεση στα κατωφερέστερα τμήματα του πνεύμονα (dependent lung regions) γίνεται θετική στην ύπτια θέση, ενώ είναι λιγότερο θετική στην πρηνή. Έτσι, στους ασθενείς με πνευμονικό οίδημα, η ύπτια θέση μπορεί να βρεί τα ραχιαία τμήματα (dorsal lung regions) κάτω από τον όγκο σύγκλεισης (closing volume). Αντίθετα, η πρηνής θέση οδηγεί στην ανάπτυξη μιας λιγότερο θετικής υπεζωκοτικής πίεσης στις dependent περιοχές, γεγονός που ελαττώνει τον αριθμό των πνευμονικών μονάδων που βρίσκονται κάτω από τον όγκο σύγκλεισης.³¹⁴ Οι Mutoh και συν.³¹⁵, σε μελέτες που έκαναν σε γουρούνια, έδειξαν ότι, σε σύγκριση με την ύπτια θέση, η μείωση της κλίσης της υπεζωκοτικής πίεσης εξαιτίας της βαρύτητας στη πρηνή θέση ήταν ακόμη περισσότερο εμφανής μετά από χορήγηση υγρών. Εντούτοις, οι Rappert και συν.,³⁶² δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της απάντησης στην πρηνή θέση και του εξωαγγειακού υγρού του



πνεύμονα και υποστήριξαν ότι το εξωαγγειακό υγρό δεν αντιπροσωπεύει την αύξηση της πνευμονικής μάζας, που ευθύνεται για το μέγεθος της εφαρμοζόμενης πίεσης (superimposed pressure).^{362,206}

Οι παρατηρήσεις μας συμφωνούν με τον προαναφερθέντα μηχανισμό με τον οποίο η πρηγής θέση βελτιώνει την οξυγόνωση. Η πλειονότητα των ασθενών με σαφές πνευμονικό οίδημα, όπως ήταν αυτοί με HPE και early-phase ARDS, παρουσίασαν βελτίωση της οξυγόνωσης στην πρηγή θέση. Αντίθετα, οι ασθενείς στους οποίους επικρατούσε η εικόνα απόφραξης της κυψελιδοτριχοειδικής διαπερατότητας (ίνωση), όπως στο late ARDS και την PF, δεν ανταποκρίθηκαν στο χειρισμό της πρηγούς τοποθέτησης. Δεν υπάρχει ικανοποιητική εξήγηση στο ερώτημα γιατί μερικοί ασθενείς με late ARDS απάντησαν θετικά, ενώ μέρος εκείνων με early ARDS, όχι. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η ταξινόμηση του ARDS είναι αρκετά αυθαίρετη και, ενδεχομένως, δεν ανταποκρίνεται με ακρίβεια στις παθοφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά την πρόοδο του ARDS. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν καθυστερημένη απάντηση (late response), είχαν late-phase ARDS, ενώ το αίτιο που προκάλεσε το ARDS ήταν άμεση πνευμονική προσβολή.

Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στον αερισμό του ραχιαίου τμήματος του πνεύμονα στην ύπτια θέση, είναι η καρδιά, ιδιαίτερα δε, όταν έχει μεγάλο μέγεθος. Οι Wiener και συν.³⁶³ έδειξαν ότι, στους ασθενείς με καρδιομεγαλία σε ύπτια θέση, ο αερισμός του αριστερού μέσου και κάτω πνευμονικού τμήματος είναι ελαττωμένος. Αυτό, πιθανά, οφείλεται στην μηχανική δράση της καρδιάς, που πιέζει τον υποκείμενο αριστερό πνεύμονα. Η πρηγής θέση επιτρέπει στην καρδιά να ακουμπά πάνω στο στέρνο, με αποτέλεσμα την άρση της πίεσης στον αριστερό κάτω λοβό. Μελέτες σε μεγάλα πειραματόζωα δείχνουν επίσης αυτή τη μηχανική δράση της καρδιάς στα ραχιαία τμήματα του πνεύμονα.^{306,364} Οι ασθενείς μας με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιομεγαλία, παρουσίασαν μια σημαντική, ταχεία, και σταθερή βελτίωση της οξυγόνωσης. Μέρος της βελτίωσης αυτής θα μπορούσε να οφείλεται στην αποσυμπύεση του αριστερού κάτω λοβού από τη διατεταμένη καρδιά κατά τη διάρκεια της πρηγούς θέσης. Η σταθερή βελτίωση με την επαναφορά των ασθενών στην ύπτια θέση, θα μπορούσε να αποδοθεί στη σημαντική μείωση του πνευμονικού οιδήματος, καθώς και του μεγέθους της καρδιάς, σαν αποτέλεσμα της θεραπείας.

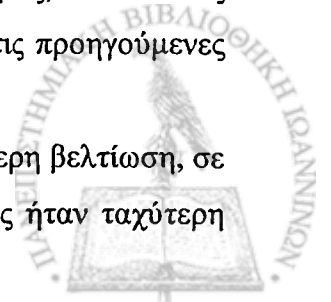
Η ευεργετική επίδραση της πρηγούς θέσης στη σχέση V/Q, επιτρέπει την εφαρμογή μικρότερων διαπνευμονικών πιέσεων διάτασης (stretching forces), προκειμένου να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα στην ανταλλαγή αερίων.³²⁹ Επίσης, φαίνεται ότι η πρηγής θέση συμβάλλει στη μείωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού στους ασθενείς με HPE. Δεδομένου ότι η πνευμονική βλάβη από τη μηχανική αναπνοή (ventilator-induced lung injury, VILI) παραμένει ένα από τα μείζονα προβλήματα του μηχανικού αερισμού των ασθενών με χαμηλή ενδοτικότητα του πνεύμονα, η πρηγής

θέση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν μέσο πρόληψης ή αναστολής του VILI. Ο ίδιος ο μηχανικός αερισμός σε πρηνή θέση θα μπορούσε να αποτρέψει ή να μειώσει το VILI. Οι Broccard και συν., αφού προκάλεσαν πνευμονική βλάβη με ελαϊκό οξύ (oleic acid) σε πειραματόζωα, παρατήρησαν ότι οι υψηλοί αναπνεόμενοι όγκοι και η PEEP προκαλούσαν λιγότερο εκτεταμένες ιστολογικές μεταβολές στην πρηνή, σε σύγκριση με την ύπτια θέση.³²⁹

Οι Stocker και συν.,³⁶⁵ σε ένα πρωτόκολλο παρόμοιο με το δικό μας, διαπίστωσαν ότι στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούσαν χαμηλή μέγιστη εισπνευστική πίεση (P_{peak}) και πρηνή θέση, η θνητότητα των ασθενών με ARDS ήταν μικρή. Εκτός από την πρηνή θέση, και αρκετοί άλλοι παράγοντες θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στο θετικό αποτέλεσμα, όπως είναι ο μικρός αναπνεόμενος όγκος και η εφαρμογή PEEP. Οι Amato και συν.,²¹⁸ επίσης ανέφεραν μείωση της θνητότητας των ασθενών με ARDS όταν χρησιμοποιούσαν χαμηλό αναπνεόμενο όγκο, σε σύγκριση με εκείνους που εφαρμόζονταν υψηλός αναπνεόμενος όγκος.

Οι ασθενείς με HPE εμφάνισαν σημαντική μείωση του PaCO₂ στη διάρκεια των πρώτων ωρών στην πρηνή θέση, σε σύγκριση με την ύπτια. Στο διάστημα αυτό, οι συνθήκες του μηχανικού αερισμού παρέμεναν σταθερές, χορηγούνταν κατασταλτικά και μυοχαλαρωτικά φάρμακα και η παραγωγή του CO₂ (V_{CO2}) διατηρούνταν σχετικά σταθερή. Κατά συνέπεια, η μείωση του PaCO₂ οφείλονταν στην αύξηση του κυψελιδικού αερισμού στις περιοχές με καλή αιμάτωση. Ομοίως, στην υποομάδα του responder-ARDS, το PaCO₂ παρουσίασε μια αρχική αύξηση, ενώ ελαττώθηκε 24-48 ώρες από την τοποθέτηση στην πρηνή θέση. Αντίθετα, στην υποομάδα του nonresponder- ARDS, όπως και στους ασθενείς με PF, οι τιμές του PaCO₂ αυξήθηκαν στην πρηνή θέση και παρέμειναν αυξημένες σε όλη τη διάρκεια αυτής. Οι Pelosi και συν.,³²⁰ δεν παρατήρησαν καμία μεταβολή του PaCO₂ στους ασθενείς με ARDS, 2 ώρες μετά την τοποθέτηση στην πρηνή θέση, σε σύγκριση με την ύπτια. Οι Pappert και συν.,³⁶² βρήκαν αυξημένες τιμές PaCO₂ στους ασθενείς με ARDS που γυρίζονταν σε πρηνή θέση, σε σχέση με εκείνες στην ύπτια. Η αύξηση αυτή παρέμενε σε όλη τη διάρκεια της πρηνούς θέσης, γεγονός στο οποίο συμφωνούν και τα δικά μας ευρήματα από τις ομάδες του nonresponder-ARDS και της PF. Τα αποτελέσματά μας όσον αφορά στις ομάδες του HPE και responder-ARDS, αποκλίνουν από εκείνα των προηγούμενων μελετών. Η διαφορά αυτή θα μπορούσε να οφείλεται σε διαφορές στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, την ταξινόμηση των ασθενών με ARDS σε υποομάδες, καθώς και το χρησιμοποιούμενο πρωτόκολλο. Στη μελέτη μας, οι ασθενείς παρέμεναν σε πρηνή θέση για αρκετά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες.

Στους ασθενείς με HPE (Ομάδα1), ο κυψελιδικός αερισμός παρουσίασε ταχύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με την ομάδα του responder-ARDS. Αντίθετα, η αύξηση της οξυγόνωσης ήταν ταχύτερη



στην ομάδα του responder-ARDS. Αν και δεν υπάρχει μια προφανής εξήγηση αυτού του φαινομένου, θα μπορούσε να σχετίζεται με την μικρότερη καρδιακή παροχή στους ασθενείς της Ομάδας 1. Η αποσυμπίεση του αριστερού κάτω λοβού από, την αυξημένου μεγέθους, καρδιά στους ασθενείς της Ομάδας 1, θα μπορούσε να οδηγήσει στην αρχική ταχεία αποβολή του CO₂, ενώ, λόγω της χαμηλής καρδιακής παροχής, η αιμάτωση δεν προλαβαίνει να εξισορροπήσει με τον αερισμό.

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι στη διάρκεια της πρηνούς θέσης παρέμεναν αμετάβλητες, με εξαίρεση την ομάδα του HPE, όπου παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του καρδιακού δείκτη. Η αύξηση αυτή θα μπορούσε να παίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της σχέσης V/Q στην ομάδα αυτή. Επίσης, θα μπορούσε να σχετίζεται με τη μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (R_L), καθώς και της χορήγησης ινότροπων παραγόντων. Σημειώνεται ότι, στην ομάδα ελέγχου των ασθενών με HPE, οι R_L δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή στην ύπτια θέση. Η μείωση των R_L βελτιώνει τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, και, κατά συνέπεια, τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επίσης, η βελτίωση της οξυγόνωσης έχει θετική ινότροπη επίδραση στη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η μείωση των R_L στους ασθενείς με HPE και responder-ARDS, πιθανόν οφείλεται στη μείωση της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης από την επιστράτευση ατελεκτατικών περιοχών.³⁶⁶ Στους ασθενείς με HPE, η μείωση των R_L θα μπορούσε, εν μέρει, να οφείλεται στην αύξηση της καρδιακής παροχής. Τέλος, στους ασθενείς με responder-ARDS και HPE, η βελτίωση των R_L, μπορεί, επίσης, να σχετίζεται με τη μείωση της PEEP.

Η αρχική ελάττωση της C_{rs} στην πρηνή θέση, είναι, πιθανά, αποτέλεσμα της ελάττωσης της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος.³²⁰ Αντίθετα, η βελτίωση της C_{rs} στη διάρκεια της πρηνούς τοποθέτησης οφείλεται στην αύξηση της ενδοτικότητας του πνεύμονα. Η απόλυτη αύξηση της ενδοτικότητας του πνεύμονα στους ασθενείς με HPE, θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ταχεία απορρόφηση του υγρού του υδροστατικού πνευμονικού οιδήματος και την αποσυμπίεση του αριστερού κάτω λοβού. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα των Pelosi και συν.³²⁰ Όμως, οι Blanch και συν.,³²¹ αναφέρουν ότι στους ασθενείς με responder-ARDS, σημειώθηκε αύξηση της C_{rs}, 20 min μετά την τοποθέτηση στην πρηνή θέση. Τα ευρήματα αυτά δεν συμφωνούν με τα δικά μας και εκείνα των Pelosi και συν.³²⁰ Δεν υπάρχει ικανοποιητική εξήγηση για αυτή την απόκλιση, η οποία μπορεί να οφείλεται στο διαφορετικό πληθυσμό που μελετήθηκε και το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε. Οι ασθενείς με HPE που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, παρουσίασαν βελτίωση της C_{rs}, σε σύγκριση με τις βασικές μετρήσεις. Δεν καταγράφηκε το ίδιο εύρημα στους ασθενείς με responder-ARDS. Μια εξήγηση αυτής της αύξησης είναι η αποσυμπίεση του αριστερού κάτω λοβού στην πρηνή θέση. Το μεγάλο μέγεθος της καρδιάς στους ασθενείς με HPE πνέει τον αριστερό κάτω λοβό περισσότερο από τη φυσιολογική, σε μέγεθος, καρδιά των ασθενών με ARDS. Επίσης, η μεγάλη

ποσότητα υγρού στον πνεύμονα απομακρύνεται περισσότερο εύκολα στους ασθενείς με ΗΡΕ, παρά στο ARDS.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η πρηγής θέση μπορεί να αποτελεί χρήσιμο χειρισμό στη θεραπεία των ασθενών με σοβαρή υποξαιμία λόγω πνευμονικού οιδήματος. Είναι μια απλή, ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πράξη ρουτίνας. Επίσης, τα ευρήματα της μελέτης μας αυξάνουν την κλινική χρησιμότητα της πρηγούς θέσης, αφού επεκτείνουν τις ενδείξεις εφαρμογής της (δηλαδή, στους ασθενείς με ΗΡΕ). Η ύπαρξη πνευμονικού οιδήματος, όπως στο ARDS και το ΗΡΕ, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της ευεργετικής επίδρασης της πρηγούς θέσης στην ανταλλαγή των αερίων. Αντίθετα, η παρουσία ίνωσης, όπως στο late ARDS και την πνευμονική ίνωση, προδιαθέτει σε αρνητική ανταπόκριση στην πρηγή θέση.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εξασφάλιση ικανοποιητικής οξυγόνωσης στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS) σε μηχανικό αερισμό αποτελεί μία μείζονα θεραπευτική πρόκληση. Σε πολλές περιπτώσεις απαιτεί την εφαρμογή υψηλών κυψελιδικών πιέσεων που επιδεινώνουν την πνευμονική βλάβη και επιβραδύνουν την ίαση. Έτσι, η θεραπευτική προσέγγιση του ARDS εστιάζεται στη διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης και την προστασία του πνεύμονα από τη μηχανική αναπνοή (ventilator-induced lung injury, VILI), μέχρι να υποστραφεί η υποκείμενη παθολογία του πνεύμονα.

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της πρηνούς θέσης σε τρεις διαφορετικές καταστάσεις που επηρεάζουν δραματικά την οξυγόνωση: το υδροστατικό πνευμονικό οίδημα (hydrostatic pulmonary edema, HPE, πρηνής θέση-Ομάδα 1, ύπτια θέση-Ομάδα 2/Ομάδα ελέγχου), το ARDS (Ομάδα 3) και την πνευμονική ίνωση (pulmonary fibrosis, PF, Ομάδα 4). Κοινό χαρακτηριστικό όλων των ομάδων ήταν επιμένουσα υποξαιμία παρά τη “βέλτιστη” μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Η μελέτη κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

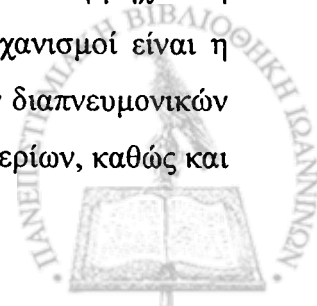
1) Η πρηνής θέση μπορεί να αποτελεί χρήσιμο χειρισμό στη θεραπεία των ασθενών με σοβαρή υποξαιμία εξαιτίας πνευμονικού οιδήματος.

2) Τα αποτελέσματά μας αυξάνουν την κλινική χρησιμότητα της πρηνούς θέσης, αφού διευρύνουν τις ενδείξεις εφαρμογής της (πχ. σε ασθενείς με HPE).

3) Η παρουσία πνευμονικού οιδήματος, όπως στο ARDS και το HPE, αποτελεί προγνωστικό σημείο θετικής επίδρασης της πρηνούς θέσης στην ανταλλαγή των αερίων. Αντίθετα, η παρουσία ίνωσης, όπως στο late ARDS και την πνευμονική ίνωση, προδιαθέτει σε αρνητική ανταπόκριση στην πρηνή θέση. Όλοι οι ασθενείς με HPE και το 75% των ασθενών με ARDS βελτίωσαν την οξυγόνωση στην πρηνή θέση, και, μάλιστα η βελτίωση αυτή ήταν σταθερή, χωρίς σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές. Αντίθετα, κανένας από τους ασθενείς με PF δεν ανταποκρίθηκε στην πρηνή τοποθέτηση.

4) Η διάρκεια του μηχανικού αερισμού μειώνεται στους ασθενείς με HPE που γυρίζονται σε πρηνή θέση.

5) Η πρηνής θέση εμποδίζει ή μειώνει την έκταση της πνευμονικής βλάβης από τη μηχανική αναπνοή (VILI) στους ασθενείς με χαμηλή πνευμονική ενδοτικότητα. Πιθανοί μηχανισμοί είναι η βελτίωση της σχέσης V/Q στην πρηνή θέση που επιτρέπει την ανάπτυξη μικρότερων διαπνευμονικών δυνάμεων διάτασης (stretching forces) προκειμένου να επιτευχθεί η ίδια ανταλλαγή αερίων, καθώς και η μείωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού.



6) Η ενδοτικότητα του πνεύμονα των ασθενών με HPE βελτιώνεται στην πρηνή θέση. Η ταχεία απορρόφηση του υγρού του πνευμονικού οιδήματος και η αποσυμπύεση του αριστερού κάτω λοβού από το βάρος της μεγάλης καρδιάς είναι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να ευθύνονται για την απόλυτη αύξηση της πνευμονικής ενδοτικότητας. Αντίστοιχο αποτέλεσμα δεν παρατηρείται στους ασθενείς της υποομάδας του responder-ARDS, γιατί το βάρος της καρδιάς είναι φυσιολογικό, ενώ η περίσσεια ύδατος στον πνεύμονα απομακρύνεται περισσότερο εύκολα στους ασθενείς με HPE σε σύγκριση με το ARDS.

7) Η πρηνής θέση βελτιώνει τον κυψελιδικό αερισμό στις καλά αεριζόμενες περιοχές και έτσι μειώνει σημαντικά το P_{aCO_2} στους ασθενείς με HPE και σε εκείνους της υποομάδας του responder-ARDS. Αντίθετα, αυξάνει σταθερά τις τιμές του P_{aCO_2} στους ασθενείς της υποομάδας του nonresponder-ARDS και της PF.

8) Οι παράμετροι της αιμοδυναμικής κατάστασης δεν μεταβάλλονται στην πρηνή θέση, με εξαίρεση τους ασθενείς με HPE, όπου ο καρδιακός δείκτης αυξάνει σημαντικά. Πιθανοί μηχανισμοί αύξησης του CI είναι η μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων (άρση της υποξικής αγγειοσύσπασης, μείωση της PEEP) με επακόλουθη βελτίωση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και αύξηση της καρδιακής παροχής, καθώς και η βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας (βελτίωση της οξυγόνωσης, ινότροποι παράγοντες).

9) Η θνητότητα των ασθενών με HPE, καθώς και εκείνων με ARDS βελτιώνεται με την πρηνή θέση, σε σχέση με την προβλεπόμενη θνητότητα. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με προϋπάρχουσες μελέτες για το ARDS, αλλά ο μικρός αριθμός της ομάδας των ασθενών με HPE κάνει αυτή τη σύγκριση αδύναμη ώστε να διεξαχθεί ένα οριστικό συμπέρασμα για την επίδραση της πρηνούς θέσης στην έκβαση.

10) Οι μηχανισμοί βελτίωσης της οξυγόνωσης στην πρηνή θέση συσχετίζονται με τη μείωση του shunt και τη διόρθωση της ετερογένειας της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (ventilation-perfusion, V/Q). Εφόσον η περιοχική αιμάτωση πρακτικά δεν μεταβάλλεται με την αλλαγή της θέσης, η βελτίωση της σχέσης V/Q στην πρηνή θέση αποδίδεται στην ανακατανομή του αερισμού. Η υπεζωκοτική πίεση είναι περισσότερο ομοιόμορφη στην πρηνή θέση, σε σχέση με την ύπτια. Στην περίπτωση του πνευμονικού οιδήματος, η υπεζωκοτική πίεση στα κατωφερέστερα (dependent) τμήματα του πνεύμονα γίνεται περισσότερο θετική στην ύπτια θέση, αλλά είναι λιγότερο θετική στην πρηνή. Στην πρηνή θέση, η λιγότερο θετική υπεζωκοτική πίεση στις εξαρτώμενες πνευμονικές περιοχές μειώνει τον αριθμό των πνευμονικών μονάδων που βρίσκονται χαμηλότερα από τον όγκο σύγκλισης. Αυτός είναι και ο λόγος που η πλειονότητα των ασθενών της μελέτης μας με

εκσεσημασμένο πνευμονικό οίδημα, όπως αυτοί με HPE και early ARDS απάντησαν στην πρηνή θέση, ενώ εκείνοι με κυρίαρχη κυψελιδοτριχοειδική απόφραξη (ίνωση), όπως στο late ARDS και την PF, δεν ανταποκρίθηκαν.

Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να επιδρά δυσμενώς στον αερισμό των ραχιαίων τμημάτων του πνεύμονα στην πρηνή θέση, είναι η καρδιά, ιδιαίτερα όταν είναι μεγάλη, όπως στην περίπτωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η πρηνής θέση επιτρέπει στην καρδιά να ακουμπά στο στέρνο και, κατά συνέπεια, αίρεται η μηχανική πίεση στον αριστερό κάτω λοβό.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η πρηνής θέση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα αποτελεσματικό επιβοηθητικό μέσο στην μηχανική υποστήριξη της αναπνοής των ασθενών με σοβαρή υποξαιμία εξαιτίας πνευμονικού οιδήματος. Η απλότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου θα μπορούσαν να καταστήσουν το συγκεκριμένο χειρισμό, πράξη ρουτίνας.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη εξέτασε την επίδραση της πρηνούς θέσης στους ασθενείς με υδροστατικό πνευμονικό οίδημα που βρισκόταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Μελετήθηκαν 8 ασθενείς με υδροστατικό πνευμονικό οίδημα (hydrostatic pulmonary edema, HPE) σε μηχανικό αερισμό, που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση (Ομάδα 1). Έξι ασθενείς με οξύ HPE υπό μηχανικό αερισμό σε ύπτια θέση (Ομάδα 2), 20 ασθενείς με ARDS (Ομάδα 3), και 5 ασθενείς με πνευμονική ίνωση (pulmonary fibrosis, PF) (Ομάδα 4) αποτέλεσαν τις ομάδες ελέγχου. Οι ασθενείς με HPE που μετά τουλάχιστον 6 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού, χρειαζόταν ένα $FI_{O_2} \geq 0.6$ για να έχουν ένα $Sa_{O_2} \sim 90\%$, και οι οποίοι δεν απαντούσαν σε χειρισμούς επιστράτευσης (recruitment maneuvers), γυρίστηκαν σε πρηνή θέση. Καταγράφονταν οι παράμετροι της οξυγόνωσης, της μηχανικής του αναπνευστικού και οι αιμοδυναμικές μεταβολές στην ύπτια και την πρηνή θέση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όλοι οι ασθενείς με HPE παρουσίασαν βελτίωση της οξυγόνωσης στην πρηνή θέση. Η σχέση Pa_{O_2}/FI_{O_2} αυξήθηκε από 72 ± 16 στην ύπτια θέση, σε 208 ± 61 μετά από 6 ώρες στην πρηνή θέση ($p < 0.001$). Η αύξηση αυτή του Pa_{O_2} ήταν σταθερή, ενώ δεν σημειώθηκαν σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές. Δεκαπέντε από τους 20 ασθενείς με ARDS (75%) βελτίωσαν την οξυγόνωση με την τοποθέτηση στην πρηνή θέση. Η σχέση Pa_{O_2}/FI_{O_2} αυξήθηκε από 83 ± 14 στην ύπτια θέση, σε 189 ± 34 μετά από 6 ώρες στην πρηνή θέση ($p < 0.001$). Αντίθετα, 5 από τους 20 ασθενείς με ARDS (25%) και κανένας από τους ασθενείς με PF δεν ανταποκρίθηκε θετικά στην πρηνή θέση. Οι ασθενείς με HPE και πρώιμο (early) ARDS απάντησαν καλύτερα στην τοποθέτηση στην πρηνή θέση, σε σχέση με εκείνους με όψιμο (late) ARDS και PF. Οι ασθενείς με HPE σε μηχανικό αερισμό στην ύπτια θέση, είχαν χαμηλότερη σχέση Pa_{O_2}/FI_{O_2} , ενώ η διάρκεια του μηχανικού αερισμού ήταν μεγαλύτερη, σε σύγκριση με εκείνους που γυρίστηκαν σε πρηνή θέση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η πρηνής θέση αποτελεί χρήσιμο χειρισμό στην αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή υποξαιμία λόγω πνευμονικού οιδήματος. Η παρουσία πνευμονικού οιδήματος, όπως στο early ARDS και το HPE, είναι προγνωστικός παράγοντας της θετικής επίδρασης της πρηνούς θέσης στην ανταλλαγή των αερίων. Αντίθετα, η ύπαρξη ίνωσης, όπως στο late ARDS και την πνευμονική ίνωση, προδιαθέτει σε αρνητική ανταπόκριση στην πρηνή θέση.



ABSTRACT

This study examined the effect of the prone position on mechanically ventilated patients with hydrostatic pulmonary edema (HPE).

METHODS: Eight patients with acute HPE and mechanically ventilated in the prone position (Group 1) were studied. Six patients with acute HPE and mechanically ventilated in the supine position (Group 2), 20 patients with ARDS (Group 3), and 5 patients with pulmonary fibrosis (PF) (Group 4) served as control patients. Patients with HPE, who after being mechanically ventilated for at least 6 h needed an $FI_{O_2} > 0.6$ to achieve an SaO_2 of $\sim 90\%$, and did not respond to recruitment maneuvers, were turned to the prone position. Parameters of oxygenation, lung mechanics, and hemodynamics were determined in both the supine and prone positions.

RESULTS: All patients with HPE exhibited improvement of oxygenation when they were placed in the prone position. The Pa_{O_2}/FI_{O_2} ratio increased from 72 ± 16 in the supine position to 208 ± 61 after 6 h in the prone position ($p < 0.001$); the rise in Pa_{O_2} was persistent, without detrimental effect on hemodynamics. Fifteen of 20 patients with ARDS (75%) improved oxygenation when in the prone position. The Pa_{O_2}/FI_{O_2} ratio increased from 83 ± 14 in the supine position to 189 ± 34 after 6 h in the prone position ($p < 0.001$). In contrast, 5 of 20 patients with ARDS (25%) and none of the patients with PF responded favourably to prone positioning. Patients with HPE and early ARDS responded better to prone positioning than did patients with late ARDS and PF. Patients with HPE and ventilated in the supine position had a lower Pa_{O_2}/FI_{O_2} ratio and the duration of mechanical ventilation was longer compared with that of patients in the prone position.

CONCLUSION: Our results show that the prone position may be a useful maneuver in treating patients with severe hypoxemia due to pulmonary edema. The presence of pulmonary edema, as in early ARDS and HPE predicts a beneficial effect of the prone position on gas exchange. In contrast, the presence of fibrosis, as in late ARDS and pulmonary fibrosis, predisposes to nonresponsiveness to prone positioning.

Effect of the Prone Position on Patients with Hydrostatic Pulmonary Edema Compared with Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and Pulmonary Fibrosis. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 2000;161:360-368.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 2

Η ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΡΑΤΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΟΔΙΖΕΙ ΤΗΝ ΥΠΕΡΔΙΑΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Στο ARDS (acute respiratory distress syndrome), το ποσό του πνευμονικού ιστού με φυσιολογικό αερισμό είναι εξαιρετικά μειωμένο, λόγω της κατάληψης των κυψελίδων από υγρό. Η πλειονότητα των ασθενών με ALI, και, της σοβαρότερης μορφής του συνδρόμου, ARDS έχουν μειωμένο ή φυσιολογικό αερισμό των ανώτερων λοβών, ενώ οι κάτω λοβοί δεν δέχονται καθόλου αερισμό.³⁶⁷ Στην ύπτια θέση, η πίεση που ασκούν η καρδιά και η κοιλιά, καθώς και η κατάληψη των κυψελίδων και των κυψελιδικών πόρων από το υγρό του οιδήματος, οδηγούν σε απώλεια του λειτουργικού πνευμονικού όγκου που εντοπίζεται κυρίως στα ουραία και τα τμήματα που βρίσκονται κοντά στο διάφραγμα.^{368,369} Το μοντέλο του “πνεύμονα σπόγγου” (sponge lung), που έχει πρόσφατα προταθεί,³⁶⁹ περιγράφει πώς η αυξημένη μάζα του πνεύμονα, λόγω του οιδήματος, και η αυξημένη επιπροστιθέμενη (superimposed) πίεση, συνθλίβουν τον αέρα στις κατωφερέστερες (dependent) περιοχές του πνεύμονα και οδηγούν σε απώλεια του κυψελιδικού αερισμού.^{370,188} Η επιστράτευση (recruitment) είναι μια δυναμική διαδικασία, κατεξοχήν εισπνευστική, που αποκαθιστά τον αερισμό στις προηγούμενα μη-αεριζόμενες μονάδες. Μπορεί να συνδυάζεται με περιοδικές, σύντομες αυξήσεις της διαπνευμονικής πίεσης σε υψηλά επίπεδα²¹⁸ και προσθήκη PEEP που εμποδίζει τη σύμπτωση των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής. Αν και οι χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment maneuvers) είναι αποτελεσματικοί στη διάνοιξη του πνεύμονα και τη διόρθωση της υποξαιμίας, η δράση τους δεν είναι σταθερή και εμμένουσα στις περιπτώσεις ALI/ARDS.²³⁵ Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς με ALI στους οποίους οι πυκνώσεις κατανέμονται στους κάτω λοβούς και δεν εμφανίζουν κατώτερο σημείο κλίσης (lower inflection point) στην καμπύλη πίεσης-όγκου, η προσθήκη υψηλών επιπέδων PEEP μπορούν να προκαλέσει υπερδιάταση.³⁷¹ Στους ασθενείς αυτούς με τοπική απώλεια του αερισμού, η ενδοτικότητα των ανώτερων λοβών παραμένει φυσιολογική, ενώ μειώνεται στους κάτω. Στην περίπτωση αυτή, η προσθήκη PEEP προκαλεί υπερδιάταση των αεριζόμενων πνευμονικών περιοχών.³³⁹ Οι περιοχές υπερδιάτασης εντοπίζονται κύρια στο δεξιό μέσο λοβό, τη γλωσσίδα (lingula) και τα πρόσθια τμήματα των άνω λοβών.³⁷² Επειδή οι υψηλές διαπνευμονικές πιέσεις για τα μη αεριζόμενα τμήματα του πνεύμονα, είναι, ταυτόχρονα, πιέσεις διάτασης (distending pressures) για τα τμήματα με φυσιολογικό αερισμό, το recruitment του πνεύμονα ενέχει τον κίνδυνο της κυψελιδικής υπερδιάτασης.³⁷³ Η κυψελιδική υπερδιάταση θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετίζεται

με την πνευμονική βλάβη από τη μηχανική αναπνοή (ventilator induced lung injury, VILI).³⁷⁴ Η πρηνής θέση αποτελεί επικουρική θεραπευτική μέθοδο που βελτιώνει την οξυγόνωση στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ALI/ARDS.^{217,347} Επίσης, μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό μέσο για την επιστράτευση των μη-αεριζόμενων κυψελίδων, ενώ αν εφαρμοσθεί πρώιμα στις περιπτώσεις οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, βοηθά στην ελαχιστοποίηση του VILI.³⁰⁵

Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν η εκτίμηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των μεταβολών στον όγκο του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενείς με ALI/ARDS που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης (recruitment maneuver). Μέρος των αποτελεσμάτων έχει ήδη ανακοινωθεί σε μορφή περίληψης.³⁷⁵



ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η μελέτη διενεργήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από το Μάιο του 2001 μέχρι τον Οκτώβριο του 2005. Από τους εξήντα επτά ασθενείς με ALI/ARDS που εισήχθησαν στη ΜΕΘ κατά την ανωτέρα περίοδο, οι είκοσι δύο, που δεν είχαν αντενδείξεις τοποθέτησης σε πρηνή θέση³⁴³ και μπορούσαν να μεταφερθούν με ασφάλεια στο Ακτινολογικό Τμήμα, πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Ένας ασθενής δεν ολοκλήρωσε το πρωτόκολλο, λόγω ατυχηματικής αποσωλήνωσης. Είκοσι ένας ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Ο ορισμός του ALI/ARDS έγινε σύμφωνα με τα τυπικά κριτήρια.³³⁰ Το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, η χρόνια αναπνευστική νόσος και η αιμοδυναμική αστάθεια αποτελούσαν κριτήρια αποκλεισμού. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε εκείνους με “τμηματικό” (lobar) ALI/ARDS, όταν οι πυκνώσεις είχαν κατανομή λοβού, με φυσιολογικό αερισμό των άνω λοβών και σε εκείνους με “διάχυτο” (diffuse), όταν υπήρχε ομοιογενής κατανομή της απώλειας του αερισμού.³³⁹

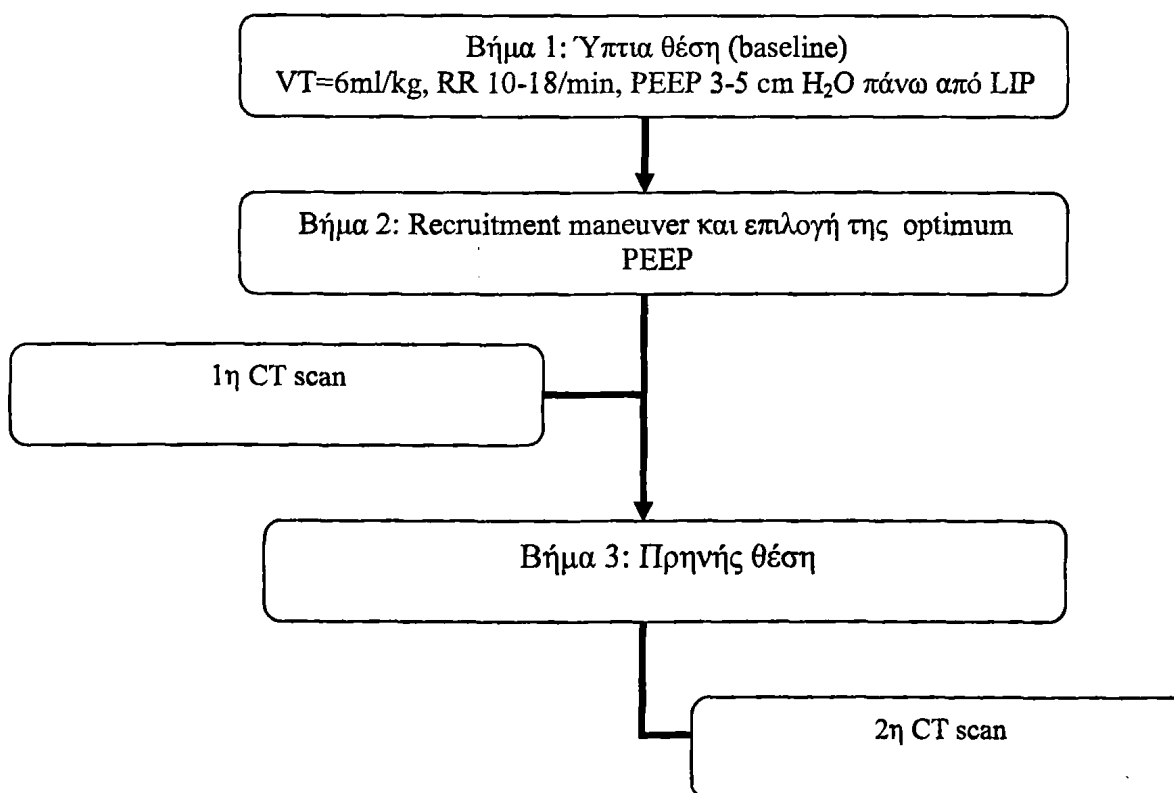
Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου, ενώ οι ασθενείς ή οι άμεσοι συγγενείς τους έδιναν συγκατάθεση μετά από αναλυτική ενημέρωση.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

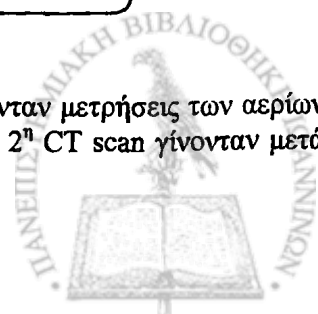
Το πρωτόκολλο απεικονίζεται σχηματικά στην Εικόνα 1. Ο ασθενής μεταφέρονταν από δύο γιατρούς στο Ακτινολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου. Χρησιμοποιούσαμε μοντέλο αερισμού υποχρεωτικού όγκου (volume-controlled mechanical ventilation) μέσω αναπνευστήρα Siemens Servo 300 (Siemens-Elerni, Solana, Sweden). Οι βασικές ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα ήταν οι ακόλουθες: συχνότητα 10-18 αναπνοές/min και αναπνεόμενος όγκος 6 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος. Το επίπεδο της PEEP ρυθμιζόνταν 3-5 cmH₂O πάνω από το κατώτερο σημείο κλίσης (lower inflection point, LIP). Σχεδιάζαμε την καμπύλη πίεσης-όγκου (P-V curve), με τη μέθοδο της σταθερής ροής. Στην περίπτωση που δεν αναγνωρίζονταν κατώτερο σημείο κλίσης, η PEEP ρυθμιζόνταν αυθαίρετα στα 10 cmH₂O. Το FI_{O₂}, ρυθμιζόνταν στο κατώτερο δυνατό επίπεδο, που εξασφάλιζε SaO₂ 90%. Σε όλη τη διάρκεια του πρωτοκόλλου, χρησιμοποιούσαμε ένα Hewlett Packard M1166A monitor, προκειμένου να υπάρχει συνεχής παρακολούθηση των ασθενών με ηλεκτροκαρδιογράφημα, κεντρική

φλεβική πίεση, αρτηριακή πίεση και παλμική οξυμετρία. Χορηγούνταν καταστολή και μυοχάλαση με midazolam και vecuronium bromide.

Το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν το ακόλουθο: εφαρμόζονταν ένας χειρισμός επιστράτευσης (recruitment maneuver, RM) στην ύπτια θέση και ακολουθούσε ελικοειδής αξονική τομογραφία με λεπτές τομές (multislice spiral CT scan). Στη συνέχεια, οι ασθενείς τοποθετούνταν σε πρηνή θέση. Μετά από 30 min στην πρηνή θέση, ακολουθούσε 2^η spiral CT scan. Όλες οι CT scans γίνονταν στο τέλος της εκπνοής. Σε 4 ασθενείς, έγινε η ακόμη λήψη στην πρηνή θέση, στο τέλος της εισπνοής. Τα αέρια του αρτηριακού αίματος και η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος μετρούνταν πριν και μετά το RM στην ύπτια θέση και 30 min μετά την τοποθέτηση στην πρηνή. Η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος υπολογίζονταν διαιρώντας τον αναπνεόμενο όγκο με τη διαφορά μεταξύ της $P_{plateau}$ και της ολικής PEEP ($C_{RS} = V_T / P_{plateau} - PEEP_{tot}$, $PEEP_{tot} = \text{extrinsic PEEP} + \text{intrinsic PEEP}$).¹⁷³



Εικόνα 1. Σχηματικό διάγραμμα του πρωτοκόλλου της μελέτης. Σε κάθε βήμα γίνονταν μετρήσεις των αερίων του αρτηριακού αίματος και της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος. Η 2^η CT scan γίνονταν μετά από την παραμονή επί 30 min στην πρηνή θέση.



ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΣΤΡΑΤΕΥΣΗΣ (RECRUITMENT MANEUVER)

Εφαρμόζαμε αρχικά έναν RM, χρησιμοποιώντας μοντέλο αερισμού θετικής πίεσης, με peak pressure 40 cmH₂O και PEEP 20 cmH₂O επί 30 sec. Η PEEP ακολούθως ελαττώνονταν με βήματα των 2 cmH₂O, μέχρι να σημειωθεί μείωση της ενδοτικότητας. Στη συνέχεια, ακολουθούσε ένας δεύτερος RM και η PEEP ρυθμιζονταν ένα βήμα πριν το επίπεδο όπου η ενδοτικότητα άρχιζε να ελαττώνεται (βέλτιστη, optimum PEEP). Κατά τη διάρκεια του καθορισμού της optimum PEEP, η εισπνευστική πίεση διατηρούνταν στα 20 cmH₂O.

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Οι δύο πρώτοι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη έκαναν CT scan με ένα Philips Secura scanner, που ήταν διαθέσιμος εκείνη τη χρονική περίοδο. Όλες οι ακόλουθες λήψεις έγιναν με έναν 16 slicetomographer (Mx8000IDT, Philips Medical Systems Nederland B.V.). Οι ρυθμίσεις των παραμέτρων του Αξονικού Τομογράφου ήταν οι παρακάτω: collimation (ανιχνευτές x πάχος στοιχειώδους ανιχνευτή) 16 x 1.5mm, ισχύς λυχνίας 140kV (tube current-time product 180 mAs), κλίση 0.9, χρόνος σάρωσης 0,75 sec, εύρος πεδίου θέασης (field-of-view [FOV]): 400 x 400 mm², μήτρα (matrix) 512 x 512. Για την ανάλυση των εικόνων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό του Αξονικού Τομογράφου (Mx View, Philips Medical Systems Nederland B.V.). Όλες οι εικόνες αναλύθηκαν σε ένα εύρος 1250 μονάδων Hounsfield (Hounsfield Units, HU) και σε επίπεδο -700 HU. Οι λήψεις γίνονταν με τον ασθενή σε άπνοια στο επίπεδο της FRC (functional residual capacity) και optimum PEEP επί 25 δευτερόλεπτα. Η άπνοια στο επίπεδο της FRC, προκαλούνταν με αποκλεισμό του ενδοτραχειακού σωλήνα, με τη βοήθεια μιας λαβίδας, στο τέλος της εκπνοής.

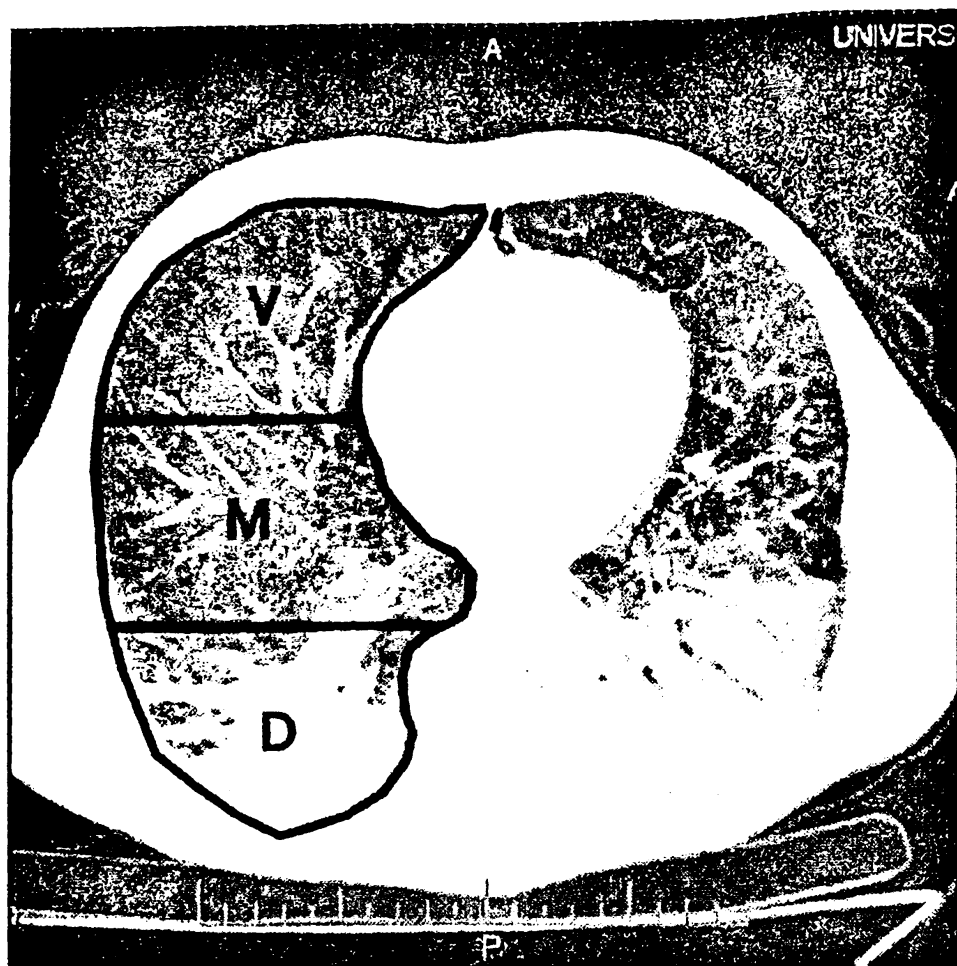
ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

. Σκοπός αυτής της ανάλυσης ήταν η μέτρηση του όγκου, του βάρους και της κατανομής των διαφορετικών ζωνών του πνεύμονα: ζώνες υπερδιάτασης (overinflated), καλά-αεριζόμενες (well-aerated), φτωχά-αεριζόμενες (poorly aerated) και χωρίς αερισμό (nonaerated) Λαμβάνονταν συνεχείς πολλαπλές τομές του πνευμονικού παρεγχύματος (contiguous multi slice CT scans). Σε κάθε τομή σχεδιάζονταν το όριο του περισπλάχνιου πετάλου του υπεζωκότα, αφού σημειώνονταν οι δομές του

μεσοθωρακίου, οι πλευριτικές συλλογές και οι πλευρές (Εικόνα 2). Κάθε πνεύμονας χωρίστηκε σε τρεις ίσες ζώνες κατά μήκος του προσθιοπίσθιου στερνοσπονδυλικού άξονα: κοιλιακό (ventral), ενδιάμεσο (middle) και ραχιαίο (dorsal) (Εικόνα 2). Ο άξονας τοποθετούνταν στο επίπεδο του διχασμού των βρόγχων, αφού προηγουμένως υπολογίζονταν η προσθιοπίσθια διάμετρος του θώρακα. Προκειμένου να είναι εμφανή τα όρια των τριών ζωνών, κάθε τομή χωρίζονταν με ένα, ειδικά σχεδιασμένο, πλέγμα από μικρά τετράγωνα. Ο όγκος κάθε τομής υπολογίζονταν μετρώντας τον αριθμό των μονάδων όγκου (voxels). Στο προαναφερθέν πρωτόκολλο του Αξονικού Τομογράφου, ο όγκος ενός voxel ήταν 0.91mm^3 . Η ακτινογραφική πυκνότητα του ιστού (ακτινολογική πύκνωση) σε κάθε voxel, εκφράζεται στην Αξονική Τομογραφία σε μονάδες Hounsfield (HU).³⁷⁶ Η κλίμακα αυτή, δίνει στον αέρα τιμή -1000 HU, στο νερό τιμή 0 HU, και στα οστά τιμή +1000 HU. Οι ζώνες του πνεύμονα ταξινομήθηκαν σε μία από τις τέσσερις κατηγορίες: κάτω από -900 HU, σαν υπερδιατεταμένες (overinflated, OI), μεταξύ -900 και -500 HU, σαν καλά-αεριζόμενες (well aerated, WA), μεταξύ -500 και -100, σαν φτωχά-αεριζόμενες (poorly aerated, PA), και μεταξύ -100 και +100, σαν μη-αεριζόμενες (non-aerated, NA).^{370,11} Το βάρος του ιστού σε κάθε διαμέρισμα υπολογίστηκε ως:

Βάρος = όγκος του διαμερίσματος x [1- (μέση τιμή του αριθμού των μονάδων του διαμερίσματος στη CT /-1000)].³⁴²





Εικόνα 2. Ογκομετρική ανάλυση της Αξονικής Τομογραφίας. Κάθε πνεύμονας χωρίστηκε σε τρεις ίσα τμήματα κατά μήκος του προσθιοπίσθιου άξονα: κοιλιακό (ventral), ενδιάμεσο (middle) και ραχιαίο (dorsal).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το Statistical Package for Social Sciences version 12 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για τη φυσιολογικότητα με το Kolmogorov-Smirnov test και εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση (mean \pm SD). Το *t* test για εξαρτημένα δείγματα (paired *t* test) ή το Wilcoxon test χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των αερίων αίματος, της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος και του αερισμού του πνεύμονα στα διάφορα στάδια. Η σύγκριση μεταξύ lobar και diffuse ARDS έγινε με τη χρήση του *t*-test. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν είκοσι ένας βαρέως πάσχοντες ασθενείς (επτά γυναίκες, δεκατέσσερις άνδρες) (Πίνακας 1). Δεκαπέντε ασθενείς χαρακτηρίστηκαν σαν lobar ALI/ARDS και έξι, σαν diffuse. Η αιτία εισόδου στη ΜΕΘ, ήταν τραύμα σε έντεκα ασθενείς, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε επτά, και σήψη σε τρεις. Η μέση ηλικία ήταν 43.15 ± 12.26 . Κατά την είσοδο τους στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς βρισκόταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κατά μέσο όρο 11.27 ± 7.64 ημέρες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1
ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ηλικία	$43.15 \pm 12.26^{\ddagger}$
Φύλο	7Γ / 14Α
Αιτία εισόδου	
Τραύμα	11
ΑΕΕ	7
Σήψη	3
ARDS Lobar / Diffuse	15/6
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (ημέρες)	$13.40 \pm 8.03^{\ddagger}$
Διάρκεια μηχανικού αερισμού	$11.27 \pm 7.64^{\ddagger}$

[‡] Οι τιμές εκφράζονται σαν mean \pm SD.



LOBAR ARDS

Η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (respiratory system compliance, C_{RS}) και τα αέρια αίματος στην πρηνή και την ύπτια θέση, φαίνονται στον Πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
ΕΝΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΥΠΤΙΑ ΘΕΣΗ (BASELINE), ΜΕΤΑ ΤΟ RECRUITMENT ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΗΝΗ ΘΕΣΗ†

LOBAR ARDS							
	Baseline (ύπτια)	Μετά από RM (ύπτια)	Στατιστική σημαντικότητα*		Πρηνής θέση	Στατιστική σημαντικότητα†	
			P value	95% CI της διαφοράς		P value	95% CI της διαφοράς
C_{RS}	32.75 ± 4.23	37.12 ± 6.31	0.061	-9.01, 0.27	43.12 ± 6.56	0.019	-10.69, -1.31
P_{CO_2}	44 ± 6.18	42.7 ± 5.03	0.095	-0.28, 2.78	36.25 ± 3.41	0.01	3.56, 9.4
P_{O_2}/FI_{O_2}	106.25 ± 15.88	143.00 ± 12.27	0.000	-43.42, -30.08	225.00 ± 37.82	0.000	-112.86, -1.14

DIFFUSE ARDS							
	Baseline (ύπτια)	Μετά από RM (ύπτια)	Στατιστική σημαντικότητα*		Πρηνής θέση	Στατιστική σημαντικότητα†	
			P value	95% CI της διαφοράς		P value	95% CI της διαφοράς
C_{RS}	29.20 ± 4.44	32.60 ± 4.39	0.15	-5.283, -1.517	31.40 ± 4.28	0.31	0.64, 1.75
P_{CO_2}	43.60 ± 5.59	43.00 ± 5.48	0.07	-0.08, 1.28	41.20 ± 4.15	0.09	-0.42, 4.02
P_{O_2}/FI_{O_2}	117.8 ± 25.99	149.6 ± 20.38	0.04	-60.32, -3.28	180.4 ± 17.87	0.0003	-38.11, -23.49

Συνομογραφίες: C_{RS} =respiratory system compliance, ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος, RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης

‡ Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Σύγκριση μεταξύ baseline και μετά το recruitment.

† Σύγκριση μεταξύ μετά το recruitment και την πρηνή θέση.

Αμφότερες οι RM και η πρηνής θέση βελτίωσαν την οξυγόνωση (P_{O_2}/FI_{O_2} 106.25 ± 15.88 πριν vs 143.00 ± 12.27 μετά το RM $p=0.000$, vs 225.00 ± 37.82 στην πρηνή θέση $p = 0.000$).

Το P_{aCO_2} παρέμεινε, πρακτικά, στα ίδια επίπεδα μετά το recruitment (44 ± 6.18 πριν vs 42.7 ± 5.03 μετά το RM $p = 0.095$), αλλά μειώθηκε στην πρηνή (42.7 ± 5.03 μετά το RM vs 36.25 ± 3.41 στην πρηνή θέση, $p = 0.001$).

Η C_{RS} παρουσίασε μία τάση αύξησης μετά το RM, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (32.75 ± 4.23 πριν vs 37.12 ± 6.31 μετά, $p = 0.061$). Στην πρηνή θέση, η C_{RS} αυξήθηκε

σημαντικά, σε σύγκριση με εκείνη στην ύπτια θέση μετά το RM (37.12 ± 6.31 ύπτια vs 43.12 ± 6.56 στην πρηνή θέση, $p = 0.019$) (Πίνακας 2).

Τα αποτελέσματα της ογκομετρικής ανάλυσης φαίνονται στους Πίνακες 3-8 και τις Εικόνες 3-5.

▪ Στην ύπτια θέση, τα μη-αεριζόμενα τμήματα του πνεύμονα αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα, σχεδόν 50%, του βάρους του δεξιού και του αριστερού πνεύμονα (εκατοστιαίο ποσοστό 47.95 ± 5.58 και 50.0 ± 2.72 , αντίστοιχα). Στη θέση αυτή, η κατανομή του αερισμού κατά μήκος του στερνοσπονδυλικού άξονα ήταν ανομοιογενής, με τις φτωχά και μη-αεριζόμενες περιοχές να εντοπίζονται, κύρια, στα ραχιαία πνευμονικά τμήματα, ενώ οι περιοχές υπερδιάτασης να επικρατούν, βασικά, στα κοιλιακά τμήματα (Πίνακες 5-8).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
LOBAR ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ
ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ[‡]

Μάζα δεξιού πνεύμονα (n=15)

	Ύπτια θέση μετά το RM	Πρηνής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	
			P value	95% CI της διαφοράς
Υπερδιατεταμένα	1.4 ± 0.69	0.29 ± 0.28	0.0031	0.5112, 1.767
Καλά-αεριζόμενα	35.6 ± 7.99	42.63 ± 7.26	0.0189	-12.40, -1.488
Φτωχά-αεριζόμενα	16.4 ± 3.77	32.14 ± 7.04	0.0002	-21.19, -10.21
Μη-αεριζόμενα	47.9 ± 5.58	23.20 ± 5.20	0.0000	19.43, 30.08

Όγκος δεξιού πνεύμονα (n=15)

Υπερδιατεταμένα	9.9 ± 3.8	2.1 ± 1.7	0.000	4.72, 10.73
Καλά-αεριζόμενα	46.5 ± 7.9	65.2 ± 13.9	0.000	-22.78, -8.85
Φτωχά-αεριζόμενα	18.3 ± 13.2	18.0 ± 8.0	0.729	-9.53, 13.17
Μη-αεριζόμενα	25.3 ± 9.8	14.7 ± 3.7	0.001	6.97, 18.29

Συνοτομογραφίες: RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

[‡] Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της ύπτιας (μετά το RM) και της πρηνούς θέσης έγινε με paired t-test.



ΠΙΝΑΚΑΣ 4
LOBAR ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ[‡]

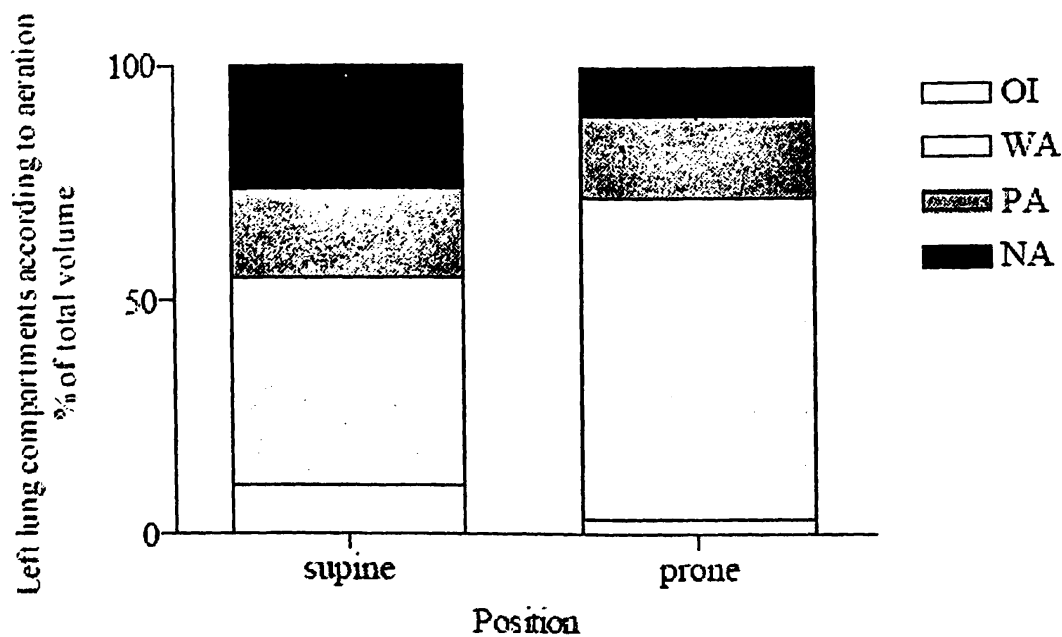
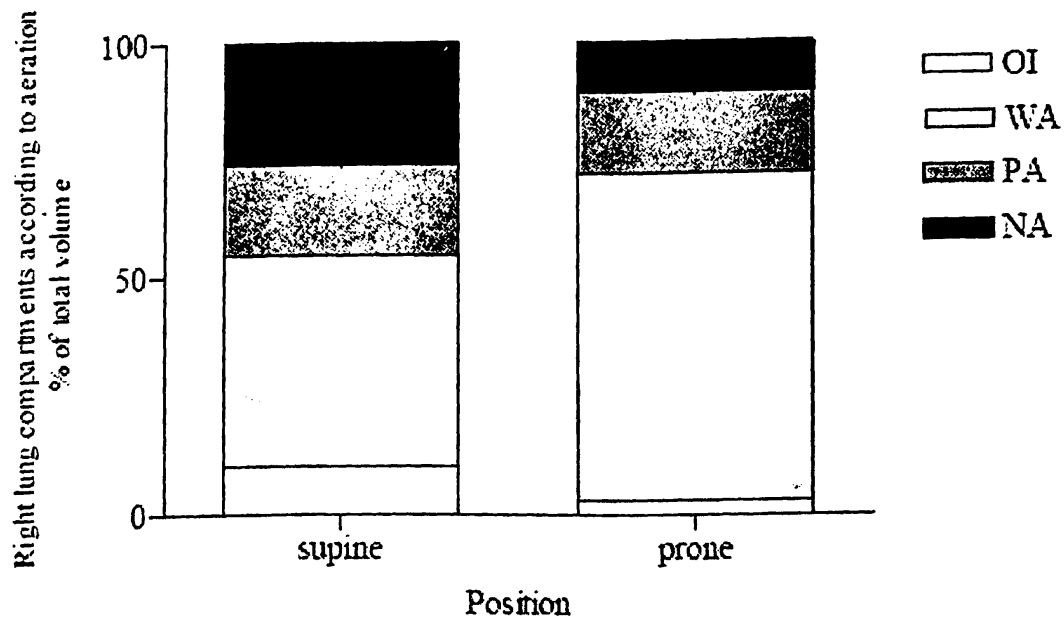
Μάζα αριστερού πνεύμονα (n=15)				
	Ύπτια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	
			P value	95% CI της διαφοράς
Υπερδιατεταμένα	1.46 ± 0.17	1.21 ± 1.75	0.683	-1.093, 1.584
Καλά-αεριζόμενα	33.69 ± 4.55	44.34 ± 6.29	0.0000	-13.60, -7.705
Φτωχά-αεριζόμενα	15.26 ± 2.28	35.86 ± 6.84	0.0000	-25.48, -15.73
Μη-αεριζόμενα	50.01 ± 2.72	20.42 ± 8.192	0.0000	21.82, 37.36
Όγκος αριστερού πνεύμονα (n=15)				
Υπερδιατεταμένα	10.40 ± 1.26	2.10 ± 1.28	0.000	7.54, 9.05
Καλά-αεριζόμενα	44.50 ± 5.48	66.50 ± 11.97	0.000	-29.15, -14.85
Φτωχά-αεριζόμενα	19.00 ± 13.71	15.20 ± 8.56	0.526	-9.23, 16.83
Μη-αεριζόμενα	26.10 ± 8.69	10.50 ± 4.37	0.000	9.22, 21.97

Συντομογραφίες: RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

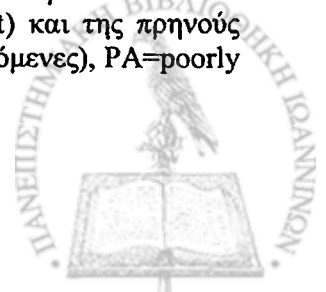
‡ Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της ύπτιας (μετά το RM) και της πρηγούς θέσης έγινε με paired t-test.





Εικόνα 3. Κατανομή των διαφόρων περιοχών του όγκου του δεξιού και του αριστερού πνεύμονα στο lobar ALI/ARDS, ανάλογα με τον αερισμό. Σύγκριση μεταξύ της ύπτιας (μετά το recruitment) και της πρηνούς θέσης. *Συντομογραφίες:* OI=overinflated (υπερδιατεταμένες), WA=well aerated (καλά-αεριζόμενες), PA=poorly aerated (φτωχά-αεριζόμενες), NA=non aerated (μη-αεριζόμενες).



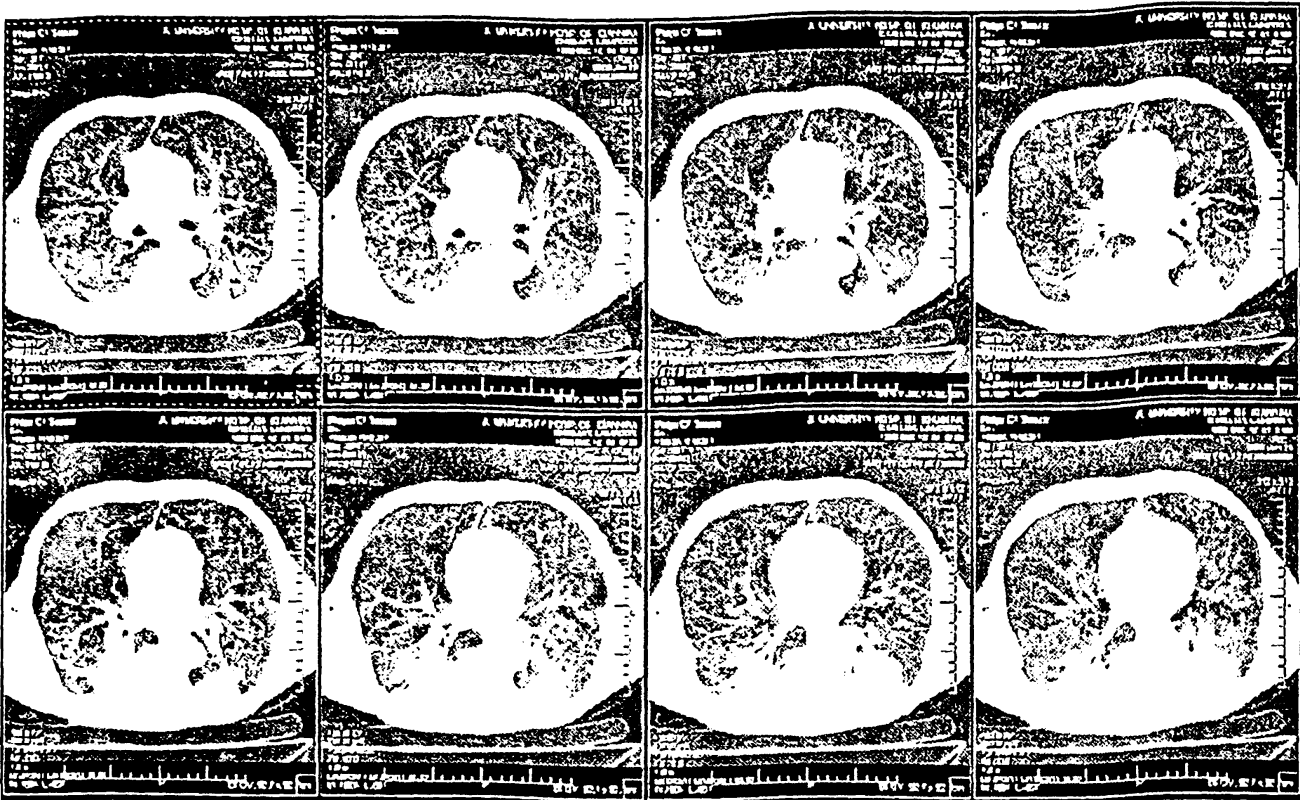
▪ Στην πρηνή θέση παρατηρήθηκε, συνολικά, μια σημαντική ελάττωση των μη-αεριζόμενων περιοχών (51% του βάρους του δεξιού και 59% του αριστερού πνεύμονα), ενώ αυξήθηκε το τμήμα των καλά-αεριζόμενων και φτωχά-αεριζόμενων περιοχών και των δύο πνευμόνων (Πίνακες 3-4, Εικόνα 3).

▪ Ο όγκος και το βάρος του υπερδιατεταμένου τμήματος του δεξιού πνεύμονα και ο όγκος του υπερδιατεταμένου τμήματος του αριστερού πνεύμονα μειώθηκαν στην πρηνή θέση (Πίνακας 3).

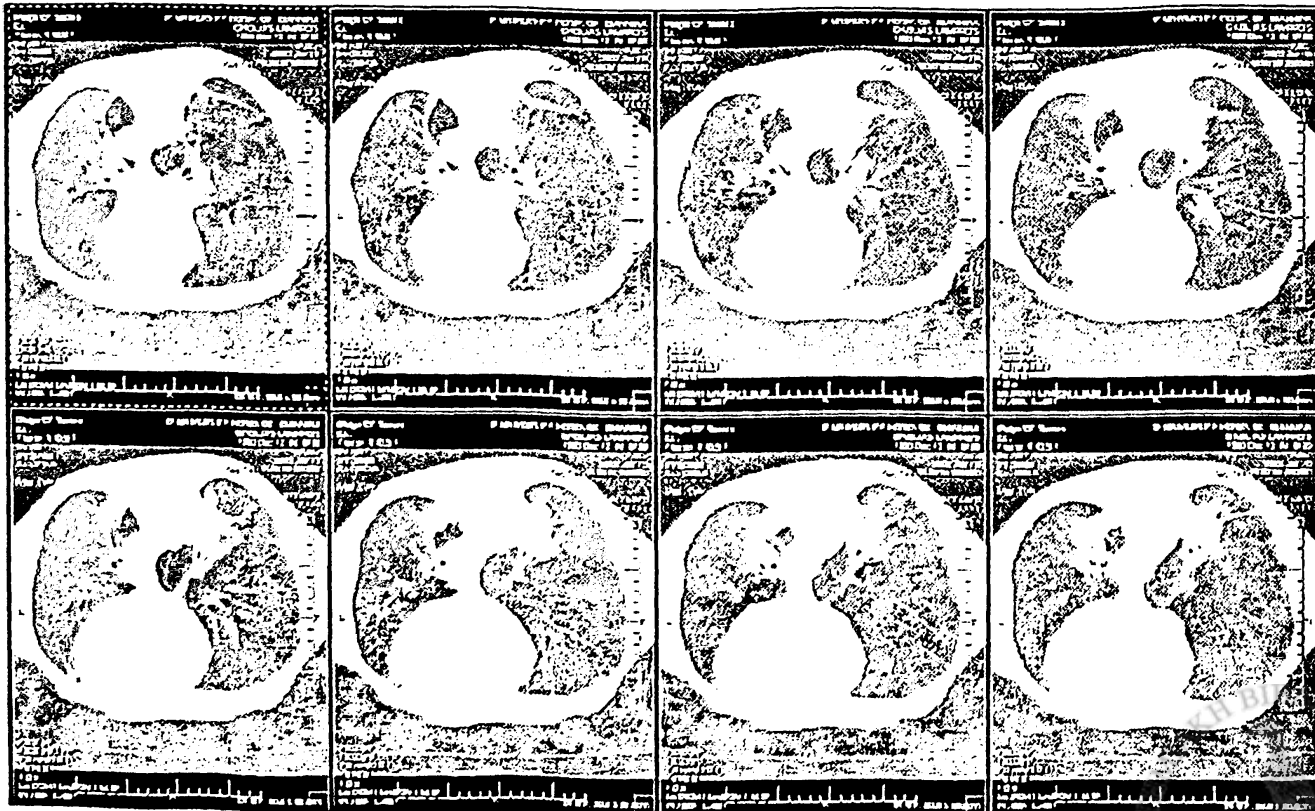
▪ Όταν η ίδια ανάλυση επαναλήφθηκε για τα τρία πνευμονικά διαμερίσματα (ventral, middle, και dorsal), φάνηκε ότι στην πρηνή θέση μειώνονται οι περιοχές υπερδιάτασης στα κοιλιακά και τα ενδιάμεσα τμήματα και των δύο πνευμόνων (Πίνακες 5-8). Στις ραχιαίες περιοχές κυριαρχούσε η ελάττωση των μη-αεριζόμενων περιοχών και η αύξηση των καλά-αεριζόμενων και φτωχά-αεριζόμενων περιοχών (Πίνακες 5-8). Επίσης, στην πρηνή θέση παρατηρήθηκε μια αύξηση του όγκου των μη-αεριζόμενων περιοχών του κοιλιακού τμήματος του δεξιού πνεύμονα (Πίνακας 5). Το εύρημα αυτό, όμως, δεν ήταν σταθερό, αφού όταν υπολογίστηκε το βάρος του δεξιού πνεύμονα, δεν καταγράφηκε μια τέτοια ανακατανομή των μη-αεριζόμενων περιοχών προς τις κοιλιακές περιοχές (Πίνακας 6). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους ή του όγκου του μη-αεριζόμενου τμήματος του αριστερού πνεύμονα (Πίνακες 7-8).

▪ Τέλος, στην πρηνή θέση δεν βρέθηκε καμία ένδειξη εκ νέου σύμπτωσης (derecruitment) των επιστρατευθέντων πνευμονικών μονάδων στο τέλος της εκπνοής, αφού το τμήμα των μη-αεριζόμενων περιοχών και η συνολική κατανομή του αερισμού παρέμειναν αμετάβλητα μεταξύ του τέλους της εισπνοής και του τέλους της εκπνοής (Πίνακας 13).





Εικόνα 4. Αξονική Τομογραφία θώρακα που ελήφθη στο τέλος της εκπνοής στην ύπτια θέση, δείχνει αμφοτερόπλευρες ατελεκτατικές, μη-αεριζόμενες περιοχές στα ραχιαία πνευμονικά τμήματα



Εικόνα 5. Η Αξονική Τομογραφία θώρακα του ίδιου ασθενή της εικόνας 4, που ελήφθη στο τέλος της εκπνοής στην πρηνή θέση, δείχνει σημαντική μείωση των μη-αεριζόμενων περιοχών στα ραχιαία πνευμονικά τμήματα

ΠΙΝΑΚΑΣ 5
LOBAR ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ, ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ, ΚΑΙ ΡΑΧΙΑΙΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ*

	Κοιλιακό (Ventral)				Ενδιάμεσο (Middle)				Ραχιαίο (Dorsal)					
	Ύψια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value
OI	6.73 ± 2.24	1.09 ± 1.04	0.000	3.83, 7.45	1.91 ± 1.37	0.00 ± 0.00	0.001	0.98, 2.83	1.18 ± 1.40	1.00 ± 1.00	0.774	-1.18, 1.55		
WA	21.09 ± 3.01	19.00 ± 5.19	0.055	-1.71, 5.91	19.18 ± 5.17	20.36 ± 9.91	0.250	-5.73, 3.37	6.18 ± 2.36	22.81 ± 9.90	0.000	-23.02, -10.25		
PA	2.73 ± 1.95	3.63 ± 2.41	0.351	-2.97, 1.16	7.63 ± 4.73	5.00 ± 2.14	0.114	-0.75, 6.03	8.27 ± 7.55	8.55 ± 5.97	0.938	-7.93, 7.39		
NA	1.82 ± 1.77	4.63 ± 3.26	0.017	-5.02, -0.61	4.18 ± 3.37	1.27 ± 0.90	0.007	0.99, 4.82	19.27 ± 6.82	6.36 ± 2.15	0.000	7.76, 17.51		

Συντομογραφίες: OI=Overinflated areas, περιοχές υπερδιότασης, WA=Well aerated areas, καλά-αεριζόμενες περιοχές, PA= Poorly aerated areas, φτωχά-αεριζόμενες περιοχές, NA= Non-aerated areas, μη-αεριζόμενες περιοχές, RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστρέψης.

* Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της πρηγής και της ύπτιας θέσης έγινε με paired t-test.



ΠΙΝΑΚΑΣ 6

LOBAR ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ, ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ, ΚΑΙ ΡΑΧΙΑΙΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ†

	Δεξιός πνεύμονας (n=15)													
	Κοιλιακό (Ventral)				Ενδιάμεσο (Middle)				Ραχιαίο (Dorsal)					
	Υπτια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Υπτια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Υπτια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value
OI	0.95±0.39	0.15±0.16	0.000	0.44, 1.16	0.30±0.20	0.00±0.00	0.002	0.15, 0.46	0.17±0.25	0.14±0.16	0.790	-0.24, 0.30		
WA	15.99±3.54	13.56±4.83	0.120	-0.79, 5.65	15.04±4.39	16.21±3.71	0.440	-4.47, 2.14	4.73±1.99	12.86±3.20	0.000	-10.75, -5.50		
PA	2.65±1.8	6.61±3.01	0.001	-5.88, -2.05	7.16±2.53	8.75±3.26	0.323	-5.09, 1.90	6.32±1.92	17.47±6.96	0.001	-16.67, -5.62		
NA	3.85±2.95	8.51±6.20	0.067	-9.73, 0.40	7.86±4.63	2.67±1.29	0.005	2.05, 8.33	36.40±5.05	11.62±4.05	0.000	19.58, 29.98		

Συνομορφίες: OI=Overinflated areas, περιοχές υπερδιότασης, WA=Well aerated areas, καλά-αεριζόμενες περιοχές, PA= Poorly aerated areas, φτωχά-αεριζόμενες περιοχές, NA= Non-aerated areas, μη-αεριζόμενες περιοχές, RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

† Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της πρηγής και της ύπτιας θέσης έγινε με paired t-test.



ΠΙΝΑΚΑΣ 7
LOBAR ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ, ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ, ΚΑΙ ΡΑΧΙΑΙΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΔΕΞΙΟ*

	Αριστερός πνεύμονας (n=15)													
	Κοιλιακό (Ventral)				Ενδιάμεσο (Middle)				Ραχιαίο (Dorsal)					
	Υπτια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Υπτια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Υπτια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value
OI	6.27 ± 0.90	1.18 ± 0.98	0.000	0.000	4.38, 5.79	2.91 ± 1.57	0.09 ± 0.30	0.000	0.000	1.70, 3.94	1.37 ± 1.12	0.09 ± 0.30	0.005	0.47, 2.07
WA	21.18 ± 8.58	16.55 ± 7.51	0.182	0.182	-2.56, 11.83	18.91 ± 4.52	15.63 ± 5.62	0.004	0.004	1.32, 5.22	7.36 ± 3.69	30.36 ± 12.01	0.000	-31.68, -14.32
PA	1.73 ± 1.55	4.91 ± 3.20	0.028	0.028	-5.93, -0.43	7.00 ± 5.03	4.00 ± 2.75	0.085	0.085	-0.49, 6.49	9.45 ± 7.21	7.27 ± 5.33	0.516	-5.04, 9.41
NA	2.00 ± 1.09	3.18 ± 2.40	0.103	0.103	-2.65, 0.28	3.82 ± 2.22	1.64 ± 1.43	0.001	0.001	1.06, 3.29	20.64 ± 6.90	6.09 ± 2.77	0.000	9.27, 19.81

Συντομογραφίες: OI=Overinflated areas, περιοχές υπερδιότασης, WA=Well aerated areas, καλά-αεριζόμενες περιοχές, PA= Poorly aerated areas, φτωχά-αεριζόμενες περιοχές, NA= Non-aerated areas, μη-αεριζόμενες περιοχές, RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστρέψης.

‡ Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της πρηγής και της ύπτιας θέσης έγινε με paired t-test.



ΠΙΝΑΚΑΣ 8

LOBAR ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ, ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ, ΚΑΙ ΡΑΧΙΑΙΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ†

	Αριστερός πνεύμονας (n=15)														
	Κοιλιακό (Ventral)				Ενδιάμεσο (Middle)				Ραχιαίο (Dorsal)						
	Ύψια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση μετά το RM	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα*	P value	95% CI της διαφοράς
OI	0.86 ± 0.13	0.16 ± 0.14	0.000	0.000	0.58, 0.82	0.44 ± 0.20	0.02 ± 0.05	0.000	0.000	0.2440, 0.59	0.17 ± 0.16	0.63 ± 1.02	0.212	0.212	-1.24, 0.323
WA	14.68 ± 5.20	12.62 ± 6.37	0.202	0.202	-1.37, 5.50	14.06 ± 1.67	15.80 ± 7.98	0.568	0.568	-8.50, 5.02	4.87 ± 2.13	17.76 ± 3.63	0.000	0.000	-16.06, -9.73
PA	1.65 ± 1.52	8.44 ± 4.38	0.004	0.004	-10.74, -2.826	5.93 ± 1.21	9.34 ± 5.09	0.07	0.07	-7.188, 0.36	7.83 ± 2.49	18.09 ± 5.10	0.000	0.000	-13.94, -6.59
NA	3.90 ± 1.53	6.00 ± 4.37	0.157	0.157	-5.217, 1.010	7.13 ± 3.49	3.57 ± 2.53	0.008	0.008	1.19, 5.93	38.99 ± 4.14	10.85 ± 5.56	0.000	0.000	21.20, 35.09

Συντομογραφίες: OI=Overinflated areas, περιοχές υπερδιότασης, WA=Well aerated areas, καλά-αεριζόμενες περιοχές, PA= Poorly aerated areas, φτωχά-αεριζόμενες περιοχές, NA= Non-aerated areas, μη-αεριζόμενες περιοχές, RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

† Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της πρηγούς και της ύπτιας θέσης έγινε με paired t-test.



DIFFUSE ARDS

Και ο χειρισμός επιστράτευσης και η πρηγής θέση, βελτίωσαν την οξυγόνωση των ασθενών με διάχυτο (diffuse) ARDS, αλλά δεν είχαν καμία επίδραση στο P_{CO_2} (Πίνακας 2).

Η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος δεν σημείωσε καμία μεταβολή ούτε μετά το RM, ούτε στην πρηγή θέση (Πίνακας 2).

Τα αποτελέσματα της ογκομετρικής ανάλυσης ήταν τα ακόλουθα:

- Στην ύπτια θέση, οι μη-αεριζόμενες περιοχές αποτελούσαν το ένα τρίτο της μάζας του δεξιού και του αριστερού πνεύμονα στους ασθενείς με diffuse ARDS (εκατοστιαίο ποσοστό 29.33 ± 12.91 και 36.21 ± 14.12 , αντίστοιχα) (Πίνακες 9-10). Οι περιοχές αυτές εντοπίζονταν κυρίως στα ραχιαία τμήματα και των δύο πνευμόνων στην ύπτια θέση (Πίνακες 10-11).

- Στην πρηγή θέση, οι μη-αεριζόμενες περιοχές μειώθηκαν σημαντικά, ενώ οι καλά-αεριζόμενες παρουσίασαν τάση αύξησης, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακες 9-10).

- Όταν η ανάλυση επαναλήφθηκε για τα τρία πνευμονικά διαμερίσματα (κοιλιακό, ενδιάμεσο, και ραχιαίο), φάνηκε ότι οι ραχιαίες καλά-αεριζόμενες περιοχές αυξήθηκαν στην πρηγή θέση (Πίνακες 11-12). Οι ραχιαίες μη-αεριζόμενες περιοχές μειώθηκαν (27%-44% για το δεξιό και αριστερό πνεύμονα, αντίστοιχα), αν και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική, μόνο όταν αναφέρονταν στον πνευμονικό όγκο (Πίνακες 11-12). Δεν παρατηρήθηκε ανακατανομή των μη-αεριζόμενων περιοχών στο κοιλιακό τμήμα (Πίνακες 11-12).



ΠΙΝΑΚΑΣ 9
DIFFUSE ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ
ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ[‡]

	Μάζα δεξιού πνεύμονα (n=6)		Στατιστική σημαντικότητα*	
	Ύπτια θέση μετά το RM	Πρηνής θέση	P value	95% CI της διαφοράς
Υπερδιατεταμένα	1.65 ± 2.45	1.47 ± 2.21	0.236	-0.1825, 0.5505
Καλά-αεριζόμενα	39.81 ± 5.48	48.38 ± 10.75	0.058	-17.59, 0.4458
Φτωχά-αεριζόμενα	29.02 ± 14.75	34.20 ± 14.85	0.314	-17.69, 7.321
Μη-αεριζόμενα	29.33±12.91	15.96±12.48	0.026	2.657, 24.09
Όγκος δεξιού πνεύμονα (n=6)				
Υπερδιατεταμένα	8.60 ± 11.26	6.86 ± 9.16	0.1751	-1.195, 4.675
Καλά-αεριζόμενα	55.80 ± 5.67	62.00 ± 4.36	0,0579	-12.73, 0.3339
Φτωχά-αεριζόμενα	20.80 ± 12.15	23.20 ± 12.40	0.50	-11.46, 6.664
Μη-αεριζόμενα	14.80±7.56	8.00±5.61	0.0299	1.084, 12.52

Συντομογραφίες: RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

‡ Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της ύπτιας (μετά το RM) και της πρηνούς θέσης έγινε με paired t-test.

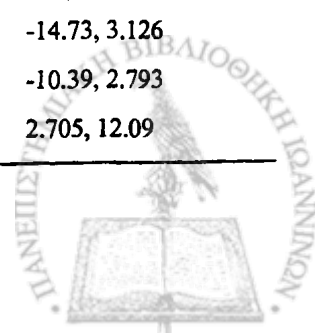
ΠΙΝΑΚΑΣ 10
DIFFUSE ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΩΝ ΤΜΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ
ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ[‡]

	Μάζα αριστερού πνεύμονα (n=6)		Στατιστική σημαντικότητα*	
	Ύπτια θέση μετά το RM	Πρηνής θέση	P value	95% CI της διαφοράς
Υπερδιατεταμένα	1.68 ± 2.64	1.95 ± 0.87	0.407	-0.58, 1.15
Καλά-αεριζόμενα	37.03 ± 8.15	44.09 ± 12.79	0.072	-15.17, 1.03
Φτωχά-αεριζόμενα	25.47 ± 6.78	31.61 ± 10.14	0.124	-14.92, 2.64
Μη-αεριζόμενα	36.21 ± 14.12	23.03 ± 15.07	0.006	6.133, 20.22
Όγκος αριστερού πνεύμονα (n=6)				
Υπερδιατεταμένα	8.60 ± 11.80	7.00 ± 8.72	0,317	-2.286, 5.486
Καλά-αεριζόμενα	52.80 ± 7.22	58.60 ± 9.74	0.145	-14.73, 3.126
Φτωχά-αεριζόμενα	18.40±5.46	22.20±9.31	0.185	-10.39, 2.793
Μη-αεριζόμενα	19.40±9.66	12.00±9.06	0.012	2.705, 12.09

Συντομογραφίες: RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

‡ Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της ύπτιας (μετά το RM) και της πρηνούς θέσης έγινε με paired t-test.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ
DIFFUSE ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ, ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ, ΚΑΙ ΡΑΧΙΑΙΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ*

	Μάζα δεξιού πνεύμονα (n=6)								
	Κοιλιακό (Ventral)			Ενδιάμεσο (Middle)			Ραχιαίο (Dorsal)		
	Ύψια θέση	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα* P value 95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα* P value 95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα* P value 95% CI της διαφοράς
OI	1.27 ± 1.93	1.07 ± 1.86	0.121 -0.083, 0.48	0.34 ± 0.45	0.29 ± 0.39	0.233 -0.04, 0.14	0.04 ± 0.09	0.10 ± 0.22	0.648 -0.38, 0.27
WA	15.15 ± 3.22	14.78 ± 4.84	0.881 -5.99, 6.72	15.47 ± 3.64	18.10 ± 4.79	0.129 -6.48, 1.21	9.19 ± 2.32	15.64 ± 3.72	0.017 -11.02, -1.88
PA	6.98 ± 2.18	10.12 ± 4.50	0.077 -6.84, 0.55	11.28 ± 7.87	9.49 ± 5.78	0.394 -3.43, 7.01	10.76 ± 6.17	14.59 ± 7.58	0.356 -14.05, 6.39
NA	3.17 ± 2.72	1.85 ± 1.85	0.110 -0.47, 3.12	6.97 ± 5.83	4.93 ± 2.59	0.266 -2.35, 6.42	19.19 ± 5.55	13.91 ± 7.51	0.075 -0.87, 11.44
	Όγκος δεξιού πνεύμονα (n=6)								
OI	6.60 ± 8.82	4.86 ± 7.69	0.084 -0.37, 3.85	1.80 ± 2.17	1.40 ± 1.67	0.177 -0.28, 1.08	0.20 ± 0.44	0.60 ± 1.34	0.587 -2.283, 1.48
WA	21.40 ± 5.13	18.80 ± 4.32	0.392 -4.93, 10.13	21.40 ± 1.95	23.20 ± 3.42	0.410 -7.24, 3.64	13.00 ± 3.67	20.20 ± 4.27	0.024 -12.85, -1.552
PA	5.00 ± 1.87	7.00 ± 3.74	0.102 -4.63, 0.63	8.20 ± 6.38	6.60 ± 4.67	0.305 -2.19, 5.39	7.60 ± 4.77	9.60 ± 5.46	0.494 -9.397, 5.397
NA	1.60 ± 1.52	0.80 ± 0.84	0.099 -0.24, 1.84	3.60 ± 3.21	2.30 ± 1.30	0.229 -1.24, 3.84	9.60 ± 3.36	6.70 ± 3.74	0.032 0.4016, 5.398

Συντομογραφίες: OI=Overinflated areas, περιοχές υπερδilatάσης, WA=Well aerated areas, καλά-αεριζόμενες περιοχές, PA= Poorly aerated areas, φτωχά-αεριζόμενες περιοχές, NA= Non-aerated areas, μη-αεριζόμενες περιοχές, RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

‡ Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της πρηγούς και της ύπτιας θέσης έγινε με paired t-test.



ΠΙΝΑΚΑΣ 12

DIFFUSE ARDS: ΠΟΣΟΣΤΑ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ, ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ, ΚΑΙ ΡΑΧΙΑΙΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΕΡΙΣΜΟ†

	Μάζα αριστερού πνεύμονα (n=6)								
	Κοιλιακό (Ventral)			Ενδιάμεσο (Middle)			Ραχιαίο (Dorsal)		
	Ύψια θέση	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα* P value 95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα* P value 95% CI της διαφοράς	Ύψια θέση	Πρηγής θέση	Στατιστική σημαντικότητα* P value 95% CI της διαφοράς
OI	1.18 ± 1.93	0.98 ± 1.66	0.220 -0.18, 0.59	0.26 ± 0.36	0.25 ± 0.17	0.946 -0.30, 0.3187	0.23 ± 0.36	0.07 ± 0.15	0.423 -0.35, 0.67
WA	12.06 ± 4.68	12.49 ± 5.56	0.853 -6.45, 5.60	15.90 ± 1.90	18.50 ± 5.81	0.286 -8.44, 3.260	9.06 ± 3.47	13.64 ± 4.00	0.000 -5.89, -3.27
PA	6.48 ± 2.09	10.11 ± 4.06	0.025 -6.52, -0.73	10.88 ± 3.02	11.20 ± 5.76	0.888 -6.16, 5.53	8.10 ± 3.65	10.30 ± 0.83	0.262 -6.90, 2.49
NA	3.29 ± 4.58	2.93 ± 3.23	0.799 -3.28, 3.99	11.15 ± 8.76	7.95 ± 4.12	0.394 -6.12, 12.53	21.76 ± 11.48	12.14 ± 10.95	0.051 -0.07, 19.31
	Όγκος αριστερού πνεύμονα (n=6)								
OI	6.00 ± 8.60	4.80 ± 7.46	0.178 -0.84, 3.24	1.40 ± 1.67	1.40 ± 0.89	1.00 -1.52, 1.52	3.60 ± 4.50	0.40 ± 0.89	0.405 -1.59, 3.19
WA	16.80 ± 3.83	16.40 ± 5.32	0.897 -7.67, 8.47	23.30 ± 4.27	24.80 ± 6.38	0.587 -9.13, 5.93	12.80 ± 4.44	18.20 ± 3.90	0.000 -6.81, -3.98
PA	4.80 ± 2.05	7.20 ± 3.83	0.051 -4.82, 0.02	8.00 ± 2.83	7.80 ± 4.32	0.897 -3.86, 4.26	5.60 ± 1.67	7.20 ± 1.79	0.242 -4.84, 1.64
NA	1.80 ± 2.49	1.40 ± 1.67	0.587 -1.48, 2.28	5.80 ± 5.07	4.00 ± 2.35	0.415 -3.71, 7.31	11.80 ± 7.40	6.60 ± 6.65	0.039 0.44, 9.96

Συντομογραφίες: OI=Overinflated areas, περιοχές υπερδιότασης, WA=Well aerated areas, καλά-αεριζόμενες περιοχές, PA= Poorly aerated areas, φτωγά-αεριζόμενες περιοχές, NA= Non-aerated areas, μη-αεριζόμενες περιοχές, RM=recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης.

† Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της πρηγούς και της ύπτιας θέσης έγινε με paired t-test.

TABLE 13
LOBAR ARDS: ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΕΚΠΝΟΗΣ VS
ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΣΠΝΟΗΣ‡

Δεξιός πνεύμονας (n=4)			
	Τέλος εκπνοής	Τέλος εισπνοής	P value*
Υπερδιατεταμένα	0.34±0.27	0.41±0.24	0.1250
Καλά-αεριζόμενα	42.48±6.16	43.85±4.12	0.3750
Φτωχά-αεριζόμενα	33.38±3.10	35.00±4.79	0.3750
Μη-αεριζόμενα	23.70±6.47	25.18±7.84	0.6250
Αριστερός πνεύμονας (n=4)			
	Τέλος εκπνοής	Τέλος εισπνοής	P value*
Υπερδιατεταμένα	1.33±1.68	0.58±0.14	0.8750
Καλά-αεριζόμενα	45.94±3.51	49.65±5.04	0.1250
Φτωχά-αεριζόμενα	35.41±6.72	38.50±10.41	0.3750
Μη-αεριζόμενα	17.36±6.84	17.62±4.23	1.1250

‡ Οι τιμές εκφράζονται σαν mean±SD.

* Η σύγκριση μεταξύ της πρηγούς και της ύπτιας θέσης έγινε με Wilcoxon matched pair test.



ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ LOBAR ΚΑΙ DIFFUSE ARDS

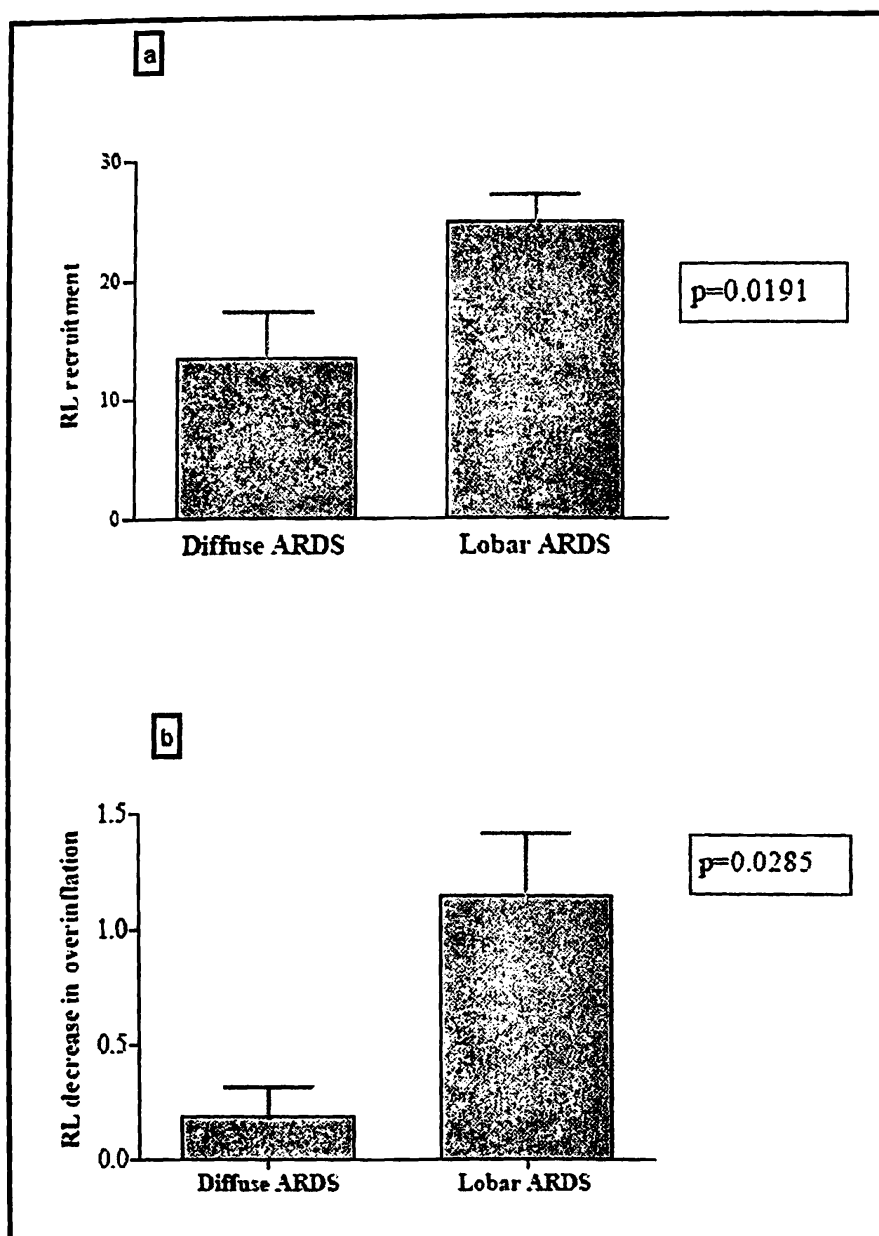
Συγκρίναμε τη διαφορετική απάντηση των δύο υποομάδων των ασθενών με ARDS στην πρηγή θέση.

- Η ομάδα του diffuse ARDS, είχε μικρότερο ποσοστό μη-αεριζόμενου πνεύμονα στην ύπτια θέση (Πίνακες 3, 4, 9, 10).

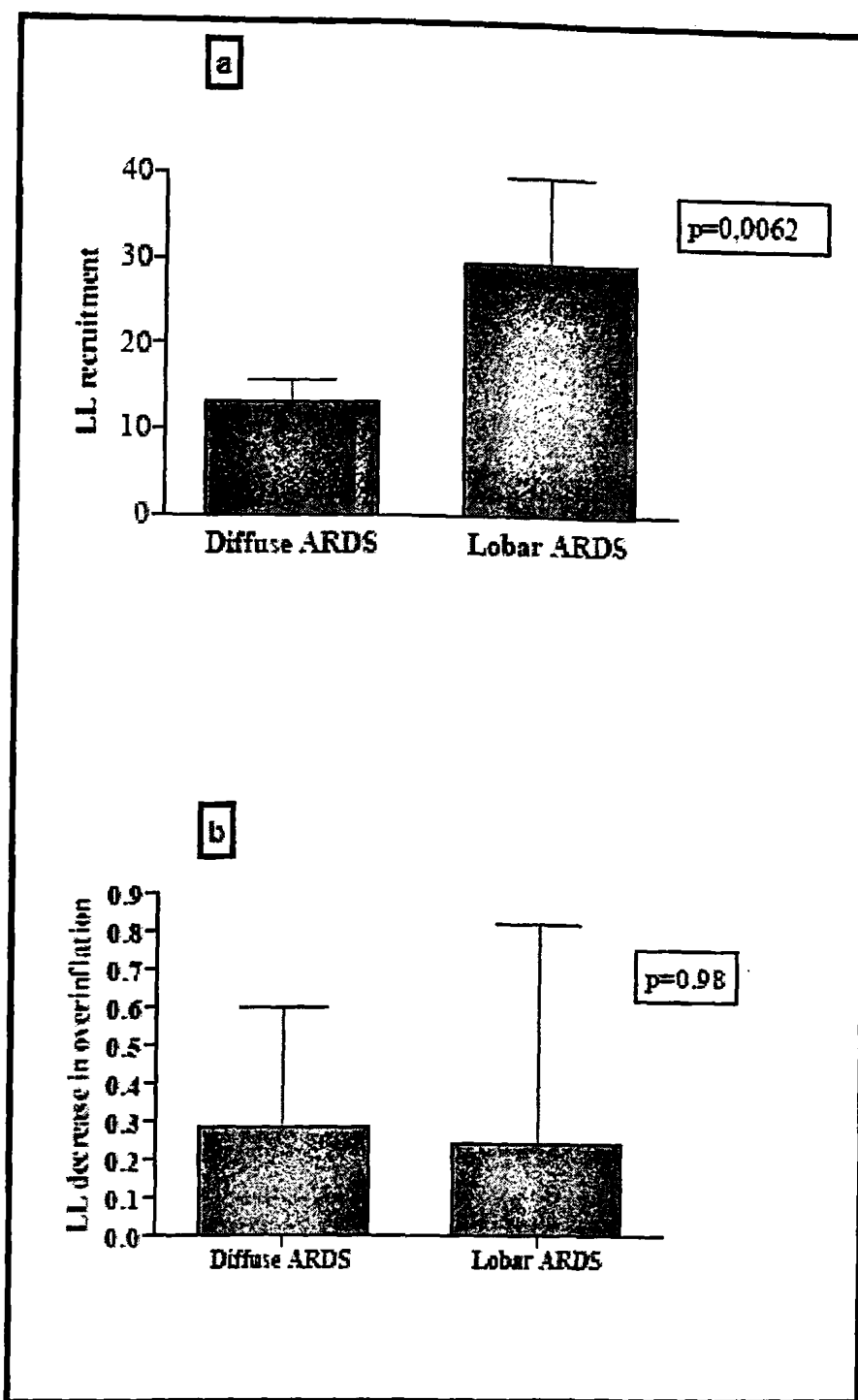
- Η ομάδα του lobar ARDS, σημείωσε μεγαλύτερη ανταπόκριση στην πρηγή θέση, αφού η μείωση των μη-αεριζόμενων περιοχών και των δύο πνευμόνων ήταν μεγαλύτερη, σε σύγκριση με την ομάδα του diffuse ARDS (25% vs 12% μείωση για το δεξιό πνεύμονα, $p=0.019$ και 30% vs 13% μείωση για τον αριστερό πνεύμονα, $p=0.0062$, αντίστοιχα) (Εικόνες 6-7).

- Το ποσοστό του υπερδιατεταμένου τμήματος του πνεύμονα ήταν παρόμοιο και στο lobar και στο diffuse ARDS (περίπου 9% του πνευμονικού όγκου και στις δύο ομάδες). Όμως, οι ασθενείς της ομάδας του lobar ARDS παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση των υπερδιατεταμένων περιοχών του δεξιού πνεύμονα, σε σύγκριση με την ομάδα του diffuse ARDS (1.2% vs 0.2%, $p=0.0285$). Αντίστοιχη διαφορά δεν παρατηρήθηκε στον αριστερό πνεύμονα ($p=0.98$) (Εικόνες 6-7).





Εικόνα 6. Διαφορετική ανταπόκριση του diffuse και του lobar ARDS στην πρηνή θέση. Η μείωση της μάζας των μη-αεριζόμενων περιοχών του δεξιού πνεύμονα (=RL recruitment) είναι μεγαλύτερη στο lobar ARDS (panel a). Η μείωση των υπερδιατεταμένων περιοχών του δεξιού πνεύμονα (RL), είναι επίσης μεγαλύτερη στο lobar ARDS (panel b).



Εικόνα 7. Διαφορετική ανταπόκριση του diffuse και του lobar ARDS στην πρηνή θέση. Η μείωση της μάζας των μη-αεριζόμενων περιοχών του αριστερού πνεύμονα (=LL recruitment) είναι μεγαλύτερη στο lobar ARDS (panel a). Η μείωση των υπερδιατεταμένων περιοχών του αριστερού πνεύμονα (LL), είναι παρόμοια στο lobar και το diffuse ARDS (panel b).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή εξέτασε την επίδραση της πρηνούς θέσης, που εφαρμόζεται μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης, στην κατανομή του πνευμονικού αερισμού στους ασθενείς με ALI/ARDS και κατέληξε σε πέντε ευρήματα: (1) Οι ασθενείς με diffuse και lobar ALI/ARDS είχαν ένα σημαντικό ποσοστό μη-αεριζόμενων περιοχών και υψηλή δυνατότητα για επιστράτευση αμέσως μετά από ένα RM στην ύπτια θέση. (2) Η πρηνής θέση και ο RM είχαν αθροιστική επίδραση στην οξυγόνωση. Η πρηνής θέση επιστράτευσε τον οιδηματώδη πνεύμονα στις κατωφερέστερες περιοχές (dependent) ακόμη περαιτέρω από ότι ο RM είχε επιτύχει και ανέστρεψε την υπερδιάταση στις κοιλιακές περιοχές. (3) Οι επιδράσεις αυτές της πρηνούς θέσης ήταν περισσότερο εκσεσημασμένες στο lobar ALI/ARDS. Οι ασθενείς με πρότυπο διάχυτης νόσου (diffuse ALI/ARDS) ανταποκρίθηκαν στην πρηνή θέση με επιστράτευση των μη-αεριζόμενων περιοχών, αλλά δεν σημειώθηκε αναστροφή της κοιλιακής υπερδιάτασης. (4) Στην πρηνή θέση, δεν σημειώθηκε ανακατανομή των μη-αεριζόμενων περιοχών προς το κοιλιακό τμήμα. (5) Δεν υπήρχε καμία ένδειξη εκ νέου σύμπτωσης των επιστρατευθέντων πνευμονικών μονάδων στο τέλος της εκπνοής (end-expiratory “derecruitment”) στην πρηνή θέση.

Με άλλα λόγια, η πρηνής θέση οδήγησε σε ομοιόμορφη κατανομή του αερισμού και μείωσε την κυψελιδική υπερδιάταση, μια δράση που, πιθανά, προστατεύει από την ανάπτυξη πνευμονικής βλάβης από τη μηχανική αναπνοή (ventilator associated lung injury, VILI).

Οι κλινικές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, υποστηρίζουν ακόμη περιορισμένα και, μάλλον, έμμεσα τη συγκεκριμένη δράση της πρηνούς θέσης,^{377,378} ενώ υπάρχουν μερικές έρευνες σε πειραματόζωα που δείχνουν ότι η πρηνής θέση βελτιώνει την έκβαση του VILI. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η πρηνής θέση μείωσε το πνευμονικό οίδημα, καθώς και τη βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών, σε σχέση με την ύπτια θέση,³³⁰ ή καθυστέρησε την πρόοδο του VILI, πιθανά, λόγω μιας περισσότερο ομοιόμορφης κατανομής των δυνάμεων strain που αναπτύσσονται στον πνεύμονα.²⁰⁷ Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η πρηνής θέση, αλλά όχι η PEEP, βελτίωσε την οξυγόνωση στο ARDS με εντοπισμένες διηθήσεις, ενώ οι ασθενείς με διάχυτες διηθήσεις ανταποκρίθηκαν θετικά στην PEEP, ανεξάρτητα από τη θέση.³⁷⁸ Στη μελέτη μας, δείξαμε ότι το diffuse ALI/ARDS απαντά επίσης, αλλά σε μικρότερο βαθμό, στην πρηνή θέση και χωρίς αναστροφή της υπερδιάτασης. Στους ασθενείς με ARDS και δυναμική υπερδιάταση, η πρηνής θέση βελτίωσε τον κυψελιδικό αερισμό και την ανταλλαγή των αερίων, χωρίς να αυξήσει την υπερδιάταση.³⁷⁷ Στους ασθενείς μας με lobar ALI/ARDS, η παράλληλη αύξηση του PaO_2 και μείωση του $PaCO_2$ στην πρηνή θέση, μπορεί να αντανakλά τη μείωση των υπερδιατεταμένων περιοχών και του φυσιολογικού νεκρού χώρου ή μια βελτίωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης. Η ανταλλαγή του CO_2 αποτελεί σημαντικό προγνωστικό σημείο στο early ARDS, αφού οι αυξημένες τιμές του τμήματος του νεκρού χώρου

συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου.¹¹⁸ Οι ασθενείς με ALI/ARDS που ανταποκρίνονται στην πρηνή θέση με μείωση του P_{aCO_2} έχουν καλύτερη έκβαση, σε σχέση με εκείνους που δεν ανταποκρίνονται.³⁵⁰ Δεν είναι ακόμη σαφές, αν αυτή η επίδραση της πρηνούς θέσης στην ανταλλαγή του CO_2 οφείλεται στην ανακατανομή της αιματικής ροής από τις μη-αεριζόμενες στις αεριζόμενες περιοχές του πνεύμονα, ή την επιστράτευση των προηγουμένως μη-αεριζόμενων, αλλά αιματούμενων κυψελίδων. Σε πειράματα που έγιναν σε υγιή ζώα, η εφαρμογή PEEP στην πρηνή θέση οδηγεί σε μία περισσότερο ομοιόμορφη κατανομή της πνευμονικής αιματικής ροής, από ότι στην ύπτια θέση.³³⁶ Στην ύπτια θέση, η PEEP οδήγησε σε ενίσχυση της εξάρτησης της αιματικής ροής από τη βαρύτητα. Αντίθετα στην πρηνή θέση με το ίδιο επίπεδο PEEP, η αιματική ροή διατηρήθηκε περισσότερο ομοιόμορφη, πιθανά, σαν αποτέλεσμα της ανάπτυξης περισσότερο ομοιόμορφων διακυψελιδικών πιέσεων.

Οι περισσότερες μελέτες που αναλύουν τις φυσιολογικές επιδράσεις της πρηνούς θέσης, αναφέρονται στα πρώιμα στάδια του ARDS. Το ARDS είναι ένα σύνδρομο που περιλαμβάνει ασθενείς με ποικιλία παθολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών, καθώς και διαφορετικές αντιδράσεις στους θεραπευτικούς χειρισμούς. Η παθολογία του πνεύμονα στο ARDS περιλαμβάνει κατάληψη των κυψελίδων με υγρό, φλεγμονή του διάμεσου ιστού, και οίδημα, με τις μη-αεριζόμενες περιοχές να εντοπίζονται, κύρια, στα ουραία και τα τμήματα κοντά στο διάφραγμα.³⁷⁰ Τα μοντέλα μηχανικού αερισμού που εφαρμόζουν στρατηγικές προστασίας του πνεύμονα με τη χρήση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων, μπορεί να αυξήσουν ακόμη περισσότερο την απώλεια του πνευμονικού αερισμού. Αν και οι χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment maneuvers) είναι αποτελεσματικοί στη διάνοιξη του πνεύμονα και την βελτίωση της υποξαιμίας, δεν έχουν σταθερό και εμμένον αποτέλεσμα στους ασθενείς με ALI/ARDS.²³⁵ Προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι, ο συνδυασμός πρηνούς θέσης και κυκλικών αναστεναγμών (sighs) μπορεί να βελτιώσει την επιστράτευση στο πρώιμο ALI/ARDS.³⁷⁹ Το ένα τρίτο, περίπου, των ασθενών με ARDS εμφανίζουν αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις, που εντοπίζονται σχεδόν αποκλειστικά στους κατώτερους λοβούς.³⁶⁷ Στους ασθενείς αυτούς, το ARDS συνήθως είναι δευτεροπαθές, με το κατώτερο σημείο κλίσης (lower inflection point) της καμπύλης πίεσης-όγκου να απουσιάζει ή να είναι μικρότερο από 5 cm H_2O . Οι πνεύμονες των ασθενών με τμηματικά διηθήματα στην Αξονική Τομογραφία (lobar CT attenuations), μπορούν να περιγραφούν με ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων, που αποτελείται από ένα ευένδοτο (compliant) και ένα άκαμπτο (stiff) διαμέρισμα. Επειδή τα δύο διαμερίσματα βρίσκονται σε αλληλεξάρτηση, η υπερδιάταση του ευένδοτου διαμερίσματος από την εφαρμογή PEEP, εμποδίζει την επιστράτευση (διάνοιξη) του άλλου.³³⁹ Η πρηνής θέση μειώνει την τμηματική αλληλεξάρτηση και ενισχύει την επιστράτευση των περιοχών του πνεύμονα που εδράζονται κοντά στο διάφραγμα, μειώνοντας την ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος με τον περιορισμό της έκπτυξης των

κεφαλικών τμημάτων του θώρακα.³³⁷ Οι ασθενείς της μελέτης μας με lobar ARDS πληρούσαν τα κριτήρια του ορισμού του ARDS⁷⁴ και παρουσίαζαν κατανομή των πυκνώσεων στους κατώτερους λοβούς, ενώ διατηρούσαν φυσιολογικό αερισμό των ανώτερων λοβών.³⁶⁷ Η επιδείνωση της οξυγόνωσης αυτών των ασθενών ήταν σοβαρή, σε αντίθεση με την έλλειψη εκτεταμένων διάχυτων ακτινολογικών ανωμαλιών. Ανταποκρίθηκαν μερικώς στο χειρισμό επιστράτευσης, αλλά έδειξαν εντυπωσιακή υποστροφή των μη-αεριζόμενων και αύξηση των καλά-αεριζόμενων και φτωχά-αεριζόμενων τμημάτων στην πρηνή θέση. Αυτό συνδυάστηκε με αύξηση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος στην πρηνή θέση. Η αποκατάσταση του αερισμού στις βεβλαμένες περιοχές του πνεύμονα περιλαμβάνει πρώτα την αύξηση του κυψελιδικού όγκου, τη μετατόπιση της επιφάνειας επαφής αερίου-υγρού από τους κυψελιδικούς πόρους στις κυψελίδες και την επακόλουθη μετακίνηση του υγρού του οιδήματος στο διάμεσο χώρο.³⁸⁰ Δεδομένου ότι ο χρόνος που απαιτείται για τη μεταφορά του υγρού από τις κυψελίδες στο διάμεσο ιστό είναι μερικά λεπτά, υποθέτουμε ότι η αύξηση των φτωχά- και καλά-αεριζόμενων περιοχών σε συνδυασμό με τη βελτίωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος μετά από 30 min στην πρηνή θέση, μπορεί να αποδοθεί στη μετακίνηση του οιδήματος των κυψελίδων στο διάμεσο χώρο και την αυξημένη κάθαρση του οιδήματος.^{369,380} Η πίεση που ασκούν η καρδιά και η κοιλιά, φαίνεται ότι είναι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για την απώλεια του αερισμού στις ραχιαίες και ουραίες περιοχές του πνεύμονα.^{368,307,316} Η μείωση της ενδοκοιλιακής πίεσης και η άρση της πίεσης που ασκεί η κοιλιά στην πρηνή θέση, θα μπορούσε να είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας αύξησης της κάθαρσης του οιδήματος στην πρηνή θέση.^{318,381} Η πρηνής θέση στα ζώα βελτιώνει την οξυγόνωση και την ανταλλαγή των αερίων σε μεγαλύτερο βαθμό όταν υπάρχει κοιλιακή διάταση, παρά όταν απουσιάζει και ελαττώνει την ενδογαστρική πίεση σε περίπτωση κοιλιακής διάτασης.³¹⁸ Σε πειραματικά προκληθέν ALI, η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης οδήγησε σε αύξηση του ποσού του οιδήματος κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων, γεγονός που πιθανά, οφείλονταν σε συνδυασμό αυξημένης παραγωγής και ελαττωμένης κάθαρσης του οιδήματος.³⁸¹ Όλοι οι ασθενείς της μελέτης γυρίστηκαν σε πρηνή θέση χωρίς να πιέζεται η κοιλιά, αλλά δεν παρακολουθήσαμε την οισοφάγεια και την ενδοκοιλιακή πίεση κατά την όλη διαδικασία, γεγονός που αποτελεί έναν περιορισμό της μεθόδου μας.

Ένας άλλος δυνητικός μεθοδολογικός περιορισμός είναι ο κίνδυνος υποεκτίμησης του αερισμού του πνεύμονα με την Αξονική Τομογραφία, ιδιαίτερα όταν η μορφολογία του πνεύμονα δείχνει μια τοπική απώλεια του αερισμού.³⁸² Στην περίπτωση αυτή, οι μεγάλοι πάχους τομές (10mm) στην Αξονική Τομογραφία, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική υποεκτίμηση των υπερδιατεταμένων, φτωχά-αεριζόμενων και μη-αεριζόμενων διαμερισμάτων. Με εξαίρεση τους δύο πρώτους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, χρησιμοποιήσαμε τομές πάχους 1.5 mm, που επιτρέπουν μια

ακριβή εκτίμηση της υπερδιάτασης του πνεύμονα. Η ακτινολογική πυκνότητα δεν μετρά "αερισμό", αλλά μάλλον ένα συνδυασμό αερισμού, όγκου αίματος, και όγκου υγρού. Για παράδειγμα, η μέση CT πυκνότητα ενός "καλά-αεριζόμενου" voxel μπορεί να συντίθεται είτε από καλά-αεριζόμενες κυψελίδες ή από ίσο ποσό υπερδιατεταμένων και μη-αεριζόμενων κυψελίδων. Έτσι, η ελάττωση του μεγέθους του voxel επιτρέπει μεγαλύτερο βαθμό ακρίβειας. Ο όγκος ενός λοβίου στο επίπεδο της FRC (functional residual capacity) είναι 16-22mm³, και περιέχει περίπου 2000 κυψελίδες.³⁴² Ο όγκος ενός voxel στην παρούσα μελέτη ήταν 0.91mm³, δηλαδή περιείχε 83-114 κυψελίδες στο επίπεδο της FRC.

Η πρηνής θέση χρησιμοποιείται σήμερα σαν επικουρική θεραπεία κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, με σκοπό τη βελτίωση της οξυγόνωσης, αν και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν δείξει μια θετική επίδραση αυτής καθαυτής της πρηνούς θέσης στην έκβαση των ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.^{347,348} Μερικοί πιθανοί μηχανισμοί βελτίωσης της ανταλλαγής των αερίων στην πρηνή θέση είναι η αύξηση της FRC, η περισσότερο ομοιόμορφη κατανομή του περιοχικού αερισμού και η αποτελεσματικότερη παροχέτευση των εκκρίσεων. Το μικρό δείγμα των ασθενών της μελέτης μας υποστηρίζει την ιδέα ότι, η πρηνής θέση που εφαρμόζεται μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο επιστράτευσης των μη-αεριζόμενων κυψελιδικών μονάδων, ενώ εμποδίζει την υπερδιάταση. Έτσι, αποτελεί μέρος μιας στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα που θα μπορούσε, πιθανά, να εμποδίσει ή να βελτιώσει την έκβαση της πνευμονικής βλάβης από τη μηχανική αναπνοή, ιδιαίτερα στο lobar ALI/ARDS.

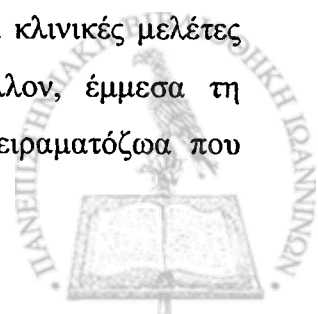


ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο ALI/ARDS (acute respiratory distress syndrome), το ποσό του πνευμονικού ιστού με φυσιολογικό αερισμό είναι εξαιρετικά μειωμένο, λόγω της κατάληψης των κυψελίδων από υγρό. Η πλειονότητα των ασθενών αυτών έχουν μειωμένο ή φυσιολογικό αερισμό των ανώτερων λοβών, ενώ οι κάτω λοβοί δεν δέχονται καθόλου αερισμό. Η επιστράτευση (recruitment) είναι μια δυναμική διαδικασία, κατεξοχήν εισπνευστική, που αποκαθιστά τον αερισμό στις προηγούμενα μη-αεριζόμενες μονάδες. Μπορεί να συνδυάζεται με περιοδικές, σύντομες αυξήσεις της διαπνευμονικής πίεσης σε υψηλά επίπεδα και προσθήκη PEEP, που εμποδίζει τη σύμπτωση των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής. Αν και οι χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment maneuvers) είναι αποτελεσματικές στη διάνοιξη του πνεύμονα και τη διόρθωση της υποξαιμίας, η δράση τους δεν είναι σταθερή στις περιπτώσεις ALI/ARDS. Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς με ALI στους οποίους οι πυκνώσεις κατανέμονται στους κάτω λοβούς και δεν εμφανίζουν κατώτερο σημείο κλίσης (lower inflection point) στην καμπύλη πίεσης-όγκου, η προσθήκη υψηλών επιπέδων PEEP μπορούν να προκαλέσουν υπερδιάταση. Στους ασθενείς αυτούς με τοπική απώλεια του αερισμού, η ενδοτικότητα των ανώτερων λοβών παραμένει φυσιολογική, ενώ μειώνεται στους κάτω. Στην περίπτωση αυτή, η προσθήκη PEEP προκαλεί υπερδιάταση των αεριζόμενων πνευμονικών περιοχών. Οι περιοχές υπερδιάτασης εντοπίζονται κύρια στο δεξιό μέσο λοβό, τη γλωσσίδα (lingula) και τα πρόσθια τμήματα των άνω λοβών. Επειδή οι υψηλές διαπνευμονικές πιέσεις για τα μη αεριζόμενα τμήματα του πνεύμονα, είναι, ταυτόχρονα, πιέσεις διάτασης (distending pressures) για τα τμήματα με φυσιολογικό αερισμό, το recruitment του πνεύμονα ενέχει τον κίνδυνο της κυψελιδικής υπερδιάτασης. Η κυψελιδική υπερδιάταση θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας που σχετίζεται με την πνευμονική βλάβη από τη μηχανική αναπνοή (ventilator induced lung injury, VILI). Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η πρηνής θέση αποτελεί επικουρική θεραπευτική μέθοδο βελτίωσης της οξυγόνωσης στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ALI/ARDS. Επίσης, συμβάλλει στην επιστράτευση των μη-αεριζόμενων κυψελίδων, ενώ αν εφαρμοσθεί πρώιμα στις περιπτώσεις οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, βοηθά στην ελαχιστοποίηση του VILI.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν η εκτίμηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των μεταβολών στον όγκο του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενείς με ALI/ARDS που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης (recruitment maneuver). Οι κλινικές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, υποστηρίζουν ακόμη περιορισμένα και, μάλλον, έμμεσα τη συγκεκριμένη δράση της πρηνούς θέσης, ενώ υπάρχουν μερικές έρευνες σε πειραματόζωα που δείχνουν ότι η πρηνής θέση βελτιώνει την έκβαση του VILI.

Η μελέτη μας κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:



1) Οι ασθενείς με diffuse και lobar ALI/ARDS έχουν ένα σημαντικό ποσοστό μη-αεριζόμενων περιοχών και υψηλή δυνατότητα για επιστράτευση αμέσως μετά από ένα RM στην ύπτια θέση.

2) Η πρηνής θέση και ο RM έχουν αθροιστική επίδραση στην οξυγόνωση. Η πρηνής θέση επιστράτευσε τον οιδηματώδη πνεύμονα στις κατωφερέστερες περιοχές (dependent) ακόμη περαιτέρω από ότι ο RM είχε επιτύχει και ανέστρεψε την υπερδιάταση στις κοιλιακές περιοχές.

3) Οι επιδράσεις αυτές της πρηνούς θέσης είναι περισσότερο εκσεσημασμένες στο lobar ALI/ARDS. Οι ασθενείς με πρότυπο διάχυτης νόσου (diffuse ALI/ARDS) ανταποκρίθηκαν στην πρηνή θέση με επιστράτευση των μη-αεριζόμενων περιοχών, αλλά δεν σημειώθηκε αναστροφή της κοιλιακής υπερδιάτασης.

4) Στην πρηνή θέση, δεν παρατηρείται ανακατανομή των μη-αεριζόμενων περιοχών προς το κοιλιακό τμήμα.

5) Οι επιστρατευθείσες πνευμονικές μονάδες δεν συμπίπτουν εκ νέου στο τέλος της εκπνοής (end-expiratory “derecruitment”) στην πρηνή θέση.

Με άλλα λόγια, το μικρό δείγμα των ασθενών της μελέτης μας, υποστηρίζει την ιδέα ότι η πρηνής θέση που εφαρμόζεται μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο επιστράτευσης των μη-αεριζόμενων κυψελιδικών μονάδων, ενώ εμποδίζει την υπερδιάταση. Έτσι, αποτελεί μέρος μιας στρατηγικής προστασίας του πνεύμονα που θα μπορούσε, πιθανά, να εμποδίσει ή να βελτιώσει την έκβαση της πνευμονικής βλάβης από τη μηχανική αναπνοή (ventilator associated lung injury), ιδιαίτερα στο lobar ALI/ARDS.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Ο μηχανικός αερισμός στην πρηνή θέση μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος επιστράτευσης των μη-αεριζόμενων κυψελιδικών μονάδων, ενώ μειώνει την πνευμονική βλάβη που προκαλείται από τη μηχανική αναπνοή (ventilation-induced lung injury). Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των μεταβολών στον όγκο των διαφόρων περιοχών του πνευμονικού παρεγχύματος σε ασθενείς με lobar ή diffuse ALI (acute lung injury) που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, μετά από ένα χειρισμό επιστράτευσης (recruitment maneuver).

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριλήφθηκαν εικοσιένα ασθενείς με ALI. Αρχικά εφαρμόζονταν ένας χειρισμός επιστράτευσης, που ακολουθούνταν από Αξονική Τομογραφία με λεπτές τομές (multislice spiral computed tomography [CT] scan). Στη συνέχεια οι ασθενείς γυρίζονταν σε πρηνή θέση και διενεργούνταν μια δεύτερη CT scan.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Και ο χειρισμός επιστράτευσης και η πρηνής θέση βελτίωσαν την οξυγόνωση στους ασθενείς με lobar ALI. Η πρηνής θέση οδήγησε, επίσης, στην αύξηση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος και μείωση της P_{aCO_2} , στο lobar ALI. Στο lobar ALI, το τμήμα των υπερδιατεταμένων και των μη-αεριζόμενων περιοχών μειώθηκε, ενώ το τμήμα των καλά-αεριζόμενων περιοχών αυξήθηκε στην πρηνή θέση. Η μείωση των υπερδιατεταμένων περιοχών παρατηρήθηκε κύρια στα κοιλιακά τμήματα. Τα ραχιαία τμήματα παρουσίασαν μείωση των μη-αεριζόμενων και αύξηση των καλά-αεριζόμενων περιοχών. Ο χειρισμός επιστράτευσης και η πρηνής θέση βελτίωσαν την οξυγόνωση, αλλά δεν είχαν καμία επίδραση ούτε στο P_{aCO_2} ούτε στην ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος στους ασθενείς με diffuse ALI. Οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίθηκαν στην πρηνή θέση με μείωση των μη-αεριζόμενων περιοχών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η πρηνής θέση επιστράτευσε τον οιδηματώδη πνεύμονα ακόμη περαιτέρω από ό,τι οι χειρισμοί επιστράτευσης είχαν επιτύχει και ανέστρεψε την υπερδιάταση, οδηγώντας σε μια περισσότερο ομοιογενή κατανομή του αερισμού. Οι δράσεις της πρηνούς θέσης ήταν περισσότερο εκσεσημασμένες στους ασθενείς με lobar ALI.



ABSTRACT

RATIONALE: Mechanical ventilation in the prone position may be an effective means of recruiting non-aerated alveolar units and minimizing ventilation-induced lung injury.

OBJECTIVES: To evaluate and quantify regional lung volume alterations when patients with lobar or diffuse acute lung injury were turned prone after a recruitment maneuver.

METHODS: In twenty one patients with acute lung injury (ALI), a recruitment maneuver was applied in the supine position followed by a multislice spiral computed tomography (CT) scan, then patients were turned prone and a second CT scan was performed.

MAIN RESULTS: Both recruitment maneuver and prone position resulted in improved oxygenation in patients with lobar ALI. Prone position also resulted in increased respiratory system compliance and decreased PaCO₂, in lobar ALI. In lobar ALI, the proportion of over-inflated and non-aerated areas declined, while the proportion of well aerated areas increased in the prone position. The decrease in over-inflated areas was observed mainly in the ventral areas. The dorsal regions showed a decrease in non-aerated areas and increase in well-aerated areas. Recruitment maneuver and prone position improved oxygenation but had no effect either on PaCO₂ or on the respiratory system compliance of patients with diffuse ALI. These patients responded to prone position with a decrease in nonaerated areas.

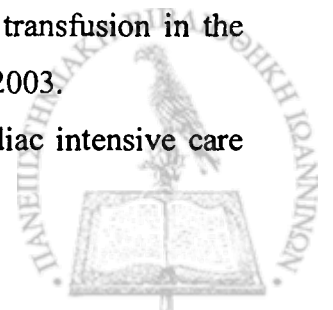
CONCLUSIONS: Prone position recruited the edematous lung further than recruitment maneuvers and reversed over-inflation resulting in a more homogeneous distribution of aeration. The effects of proning were more pronounced in patients with lobar ALI.

Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury, AJRCCM Articles in Press. Published on April 27, 2006 as doi: 10.1164/rccm.200506-899OC.

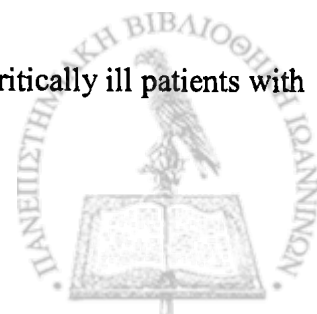


ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

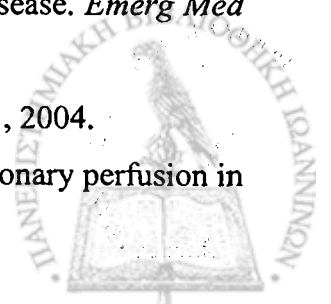
- ¹ Wood LDH: The respiratory system, in Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. New York, McGraw-Hill, p 3, 1992.
- ² Hall JB, Wood LDH: Oxygen therapy in the critically ill patient, in Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. New York, McGraw-Hill, p 165, 1992.
- ³ Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, et al: Physiologic and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 86: 163, 1979.
- ⁴ Mitchell M Levy: Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. *Chest* 128(5):547S, 2005.
- ⁵ Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport: 1. Basic principles. *BMJ* 317:1302-1306, 1998.
- ⁶ Jubran A, Mathru M, Dries D, et al: Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1763-1769, 1998.
- ⁷ Zimmerman JL. Respiratory failure. *Blood Purif* 20:235-238, 2002.
- ⁸ American Thoracic Society. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent? *J Crit Care* 12:39-47, 1997.
- ⁹ Capellier G, Maupoil V, Boussat S, et al: Oxygen toxicity and tolerance. *Minerva Anesthesiol* 65:388-392, 1999.
- ¹⁰ Marini JJ: Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 17:555-575, 1996.
- ¹¹ Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, et al: Relationships between lung computed tomography density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 69:824-832, 1988.
- ¹² Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al: Nutritional deficiencies nad blunted erythropoietin response as causes of anemia in critical illness. *J Crit Care* 16:36-41, 2001.
- ¹³ Drews RE: Critical issues in haematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 24:607-622, 2003.
- ¹⁴ Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499-1507, 2002.
- ¹⁵ Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill; current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32: 39-52, 2003.
- ¹⁶ Freudenberger RS, Carson JL. Is there an optimal hemoglobin nalue in the cardiac intensive care unit? *Curr Opin Crit Care* 9:356-361, 2003.



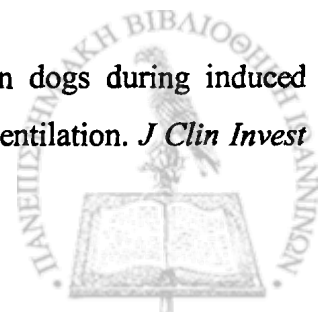
- ¹⁷ Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409-417, 1999.
- ¹⁸ Kahn RC, Zaroulis C, Goetz W, et al: Hemodynamic oxygen transport and 2,3-diphosphoglycerate changes after transfusion of patients in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 12:22-25, 1986.
- ¹⁹ Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al: Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 22:741-746, 1982.
- ²⁰ Casutt M, Seifert B, Pasch T, et al: Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med* 27:2194-2200, 1999.
- ²¹ Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, et al: Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 18:940-944, 1990.
- ²² Spahn DR: Strategies for transfusion therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18:661-673, 2004.
- ²³ Simon TL, Alverson DC, Aubuchon J, et al: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guideline development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 122:130-138, 1998.
- ²⁴ Levy MM, Abraham E, Zilberberg M, et al: A descriptive evaluation of transfusion practices in mechanically ventilated patients. *Chest* (in press), 2004.
- ²⁵ Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, et al: Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 120:1262-1270, 2001.
- ²⁶ Rady MY, Ryan T: Perioperative predictors of extubation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery. *Crit Care Med* 27:340-347, 1999.
- ²⁷ Schonhofer B, Bohrer H, Kohler D: Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. *Anaesthesia* 53:169-191, 1998.
- ²⁸ Hebert PC, Blajchman MA, Cook DJ, et al: Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 119:1850-1857, 2001.
- ²⁹ Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2827-2835, 2002.
- ³⁰ Kollef MH, Sherman G: Acquired organ system derangements and hospital mortality: are all organ systems created equally? *Am J Crit Care* 8:180-188, 1999.
- ³¹ Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 29:227-234, 2001.
- ³² Murray MJ: Sepsis: clinical dilemmas. *Yale J Biol Med* 71:485-491, 1998.



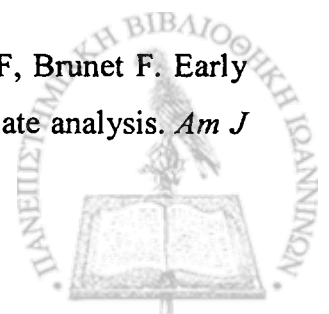
- ³³ Finger S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247-2256, 2004.
- ³⁴ Levy MM: Pulmonary capillary pressure and tissue perfusion: clinical implications during resuscitation from shock. *New Horiz* 4:504-518, 1996.
- ³⁵ Pinsky MR: Rationale for cardiovascular monitoring. *Curr Opin Crit Care Med* 9:222-224, 2003.
- ³⁶ Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377, 2001.
- ³⁷ Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al: Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 270:1724-1730, 1993.
- ³⁸ Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 333:1025-1032, 1995.
- ³⁹ Dantzker RM: Gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 3:57, 1982.
- ⁴⁰ Wagner P, Dantzker D, Dueck D, et al: Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 140:1246, 1989.
- ⁴¹ Torres A, Reyes A, Roca J, et al : Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 59:203, 1977.
- ⁴² Rodriguez-Roison R, Ballester E, Roca J, et al: Mechanisms of hypoxemia in patients with status asthmaticus requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 130:732, 1989
- ⁴³ Agusti AGN, Roca J, Gea J, et al: Mechanisms of gas exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 143:219, 1991
- ⁴⁴ Gottfried SB, Rossi A, Higgs BD, et al: Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 131:414, 1985
- ⁴⁵ Gottfried SB, Rossi A, Higgs BD, et al: Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 144:544, 1991.
- ⁴⁶ Marini JJ: How to recruit the injured lung. *Minerva Anesthesiol* 69:193, 2003
- ⁴⁷ Roussos C: Respiratory muscle fatigue and ventilatory failure, in Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. New York, McGraw-Hill, 1992, p1701.
- ⁴⁸ Palm KH, Decker WW: Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Clin North Am* 21:331, 2003
- ⁴⁹ Rodrigo CJ, Rodrigo C, Hall JB: Acute asthma in adults: a review. *Chest* 125:1081, 2004.
- ⁵⁰ Light RB, Mink SN, Wood LDH: The pathophysiology of gas exchange and pulmonary perfusion in pneumococcal lobar pneumonia in dogs. *J Appl Physiol* 50:524, 1981.



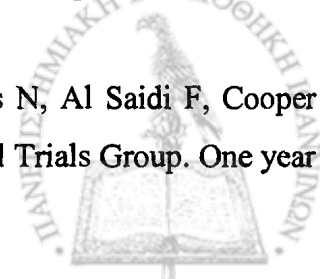
- ⁵¹ Rodriguez W, Hanania N, Guy E, Guntupalli J: Pulmonary renal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 18:881, 2002.
- ⁵² Raju P, Manthous CA: The pathogenesis of respiratory failure: an overview. *Respir Care Clin North Am*:195, 2000.
- ⁵³ Ali J: Special considerations in the surgical patient, in Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. New York, McGraw-Hill, 1998, p1289.
- ⁵⁴ Alexander JL, Horton PW, Millar WT, et al: The effect of upper abdominal surgery on the relationship of airway closing point to end tidal position. *Clin Sci* 43:137, 1972.
- ⁵⁵ Ali J, Weisel RD, Layug AB, et al: Consequences of postoperative alterations in respiratory mechanics. *Am J Surg* 128:376, 1974.
- ⁵⁶ Ford GT, Whitelaw WA, Rosenal TW, et al: Diaphragm function after abdominal surgery in humans. *Am Rev Respir Dis* 127:431, 1983.
- ⁵⁷ Craig DB, Wahba WM, Don HF, et al: "Closing volume" and its relationship to gas exchange in seated and supine positions. *J Appl Physiol* 31:717, 1971.
- ⁵⁸ Hoepfner VH, Cooper DM, Zamel N, et al: Relationship between elastic recoil and closing volume in smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 109:81, 1974.
- ⁵⁹ Gottfried SB, Rossi A, Higgs BD, et al: Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 131:414, 1985.
- ⁶⁰ Ward ME, Magder SA, Hussain SNA, et al: Oxygen delivery-independent effect of blood flow on diaphragm fatigue. *Am Rev Respir Dis* 145:1058, 1992.
- ⁶¹ Vassilakopoulos T, Petrof BJ: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 169:336, 2004.
- ⁶² Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group: NHLBI Workshop Summary: Respiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 142:474, 1990.
- ⁶³ Mador MJ: Respiratory muscle fatigue and breathing pattern. *Chest* 100:1430, 1991.
- ⁶⁴ Jabour Er, Rabil DM, Truwit JD, et al: Evaluation of a new weaning index based on ventilatory endurance and the efficiency of gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 144:531, 1991.
- ⁶⁵ Yang KL, Tobin MJ: A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 324:1445, 1991.
- ⁶⁶ Viires N, Sillie G, Aubier A, et al: Regional blood flow distribution in dogs during induced hypotension and low cardiac output: Spontaneous breathing versus artificial ventilation. *J Clin Invest* 72:935, 1983.



- ⁶⁷ Smith TC, Marini JJ: Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 65:1488,1988.
- ⁶⁸ MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Epstein SK, et al: Evidence based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 120:375S, 2001.
- ⁶⁹ Luhr OR, Antonsen K, Karisson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1849–1861, 1999.
- ⁷⁰ Neff M, Rubenfeld G: Clinical epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med* 22:237, 2001.
- ⁷¹ Rubenfeld GD: Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med* 31:S276, 2003.
- ⁷² Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319, 1967.
- ⁷³ Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720, 1988.
- ⁷⁴ Bernard GR, Reines HD, Brigham KL, et al: The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trials coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818, 1994.
- ⁷⁵ Conference report. Mechanisms of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 115:1071–1078, 1977.
- ⁷⁶ Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD. ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 31:1607–1611, 2003.
- ⁷⁷ Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) 1983–1993. *JAMA* 273:306–309, 1995.
- ⁷⁸ Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steinberg KP, Bernard GR. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 136:25–36, 2002.
- ⁷⁹ Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132:485–489, 1985.
- ⁸⁰ Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, Dhainaut JF, Brunet F. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1076–1081, 1998.



-
- ⁸¹ Network ARDS. Ventilation with lower tidal volumes as compared to traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301–1308, 2000.
- ⁸² Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, Lemaire F, Long W, Zaccardelli DS, Pattishall EN. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 334:1417–1421, 1996.
- ⁸³ Suchyta MR, Orme JF, Morris AH. The changing face of organ failure in ARDS. *Chest* 124:1871–1879, 2003.
- ⁸⁴ McIntyre RC, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28:3314–3331, 2000.
- ⁸⁵ Leonard Hudson. Report of the NHLBI Trial of Corticosteroids in Late ARDS, as presented at the Annual Meeting of the American Thoracic Society Meeting, Orlando, FL, May 2004.
- ⁸⁶ Weinert CR, Goss CR, Kangas JR, Bury CL, Marinelli WA. Health related quality of life after acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 156:1120–1126, 1997.
- ⁸⁷ Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171:340–347, 2005.
- ⁸⁸ Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30:51–61, 2004.
- ⁸⁹ Elliott CG, Rasmussen BY, Crapo RO, Morris AH, Jansen RI. Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis* 135:634–638, 1987.
- ⁹⁰ Suchyta MR, Elliott CG, Jensen R, Crapo RO. Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors. *Respiration (Herrlisheim)* 60:103–108, 1993.
- ⁹¹ Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167:690–694, 2003.
- ⁹² Jean-Damien R. Are we really reducing tidal volume—and should we? *Am J Respir Crit Care Med* 167:1297–1298, 2003.
- ⁹³ Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, et al. The Canadian Critical Care Clinical Trials Group. One year



outcomes of the survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348:683–693, 2003.

⁹⁴ Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, Hudson LD, Steinberg KP. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 281:354–360, 1999.

⁹⁵ Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-Loehr V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160:50–56, 1999.

⁹⁶ Ely EW, Gordon S, Francis J, Margolin R, May L, Truman B, Dittus B, Speroff T, Gautam S, Bernard G, et al. Validation of the CAM-ICU for delirium assessment in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 163:A899, 2001.

⁹⁷ Ely EW, Truman B, May L, Nielsen-Bohman L, Gautam S, Dittus R, Speroff T, Bernard GR. Validating the bispectral EEG for ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 165:A899, 2001.

⁹⁸ Gordon RB: Acute respiratory distress syndrome. A historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 172:798-806, 2005.

⁹⁹ Christie JD, Lanken PN: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, in Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (eds): *Principles of Critical Care*. New York, McGraw-Hill, p 515, 2005.

¹⁰⁰ Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158: 3–11, 1998.

¹⁰¹ Pelosi P, Gattinoni L. Acute respiratory distress syndrome of pulmonary and extrapulmonary origin: fancy or reality? *Intensive Care Med* 27: 477–485, 2001.

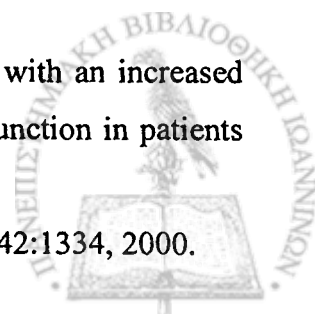
¹⁰² Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 22:48S–56S, 2003.

¹⁰³ Rocco PR, Zinb WA: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care* 11:10–17, 2005

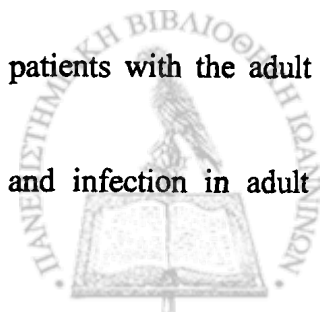
¹⁰⁴ Steinberg KP, Hudson LD: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The clinical syndrome. *Clin Chest Med* 21:401, 2000.

¹⁰⁵ Moss M, Parsons PA, Steiberg KP, et al: Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome an severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med* 31:869, 2003.

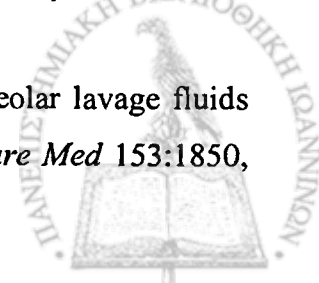
¹⁰⁶ Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334, 2000.

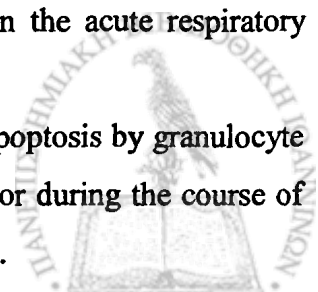


-
- ¹⁰⁷ Parsons P: Mediators and mechanisms of acute lung injury. *Clin Chest Med* 21:467, 2000.
- ¹⁰⁸ Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al: Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 28:2187, 2000.
- ¹⁰⁹ Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, et al: Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 28:3137, 2000.
- ¹¹⁰ Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151:293, 1995.
- ¹¹¹ Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, et al: Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest* 28:163, 2000.
- ¹¹² The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327, 2004.
- ¹¹³ Moss M, Mannino DM: Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979-1996). *Crit Care Med* 30:1679, 2002.
- ¹¹⁴ Sychyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, et al: Increased mortality of older patients with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 111:1334, 1997.
- ¹¹⁵ Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, et al: Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1818, 1995.
- ¹¹⁶ Zilberger MD, Epstein SK: Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1159, 1998.
- ¹¹⁷ Lanken PN, Ancukiewicz M, Christie JD, et al: Baseline risk factors for mortality in 902 subjects with acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am J Respir Crit Care Med* 169:A18, 2004.
- ¹¹⁸ Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al: Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 346:1281, 2002.
- ¹¹⁹ Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, et al: Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164:231, 2001.
- ¹²⁰ Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 132:485, 1985.
- ¹²¹ Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al: Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 99:293, 1983.

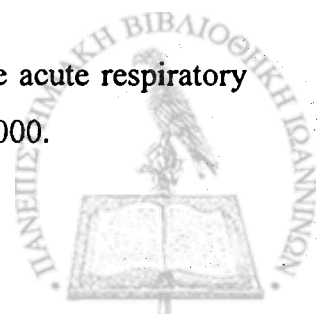


- ¹²² Tomashefski JF: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 21:435, 2000.
- ¹²³ Tomashefski JF Jr: Pulmonary pathology of the acute respiratory distress syndrome. Diffuse alveolar damage, in Ma M (ed): *Acute Respiratory Distress Syndrome*. New York, Marcel Dekker, 2003, p75.
- ¹²⁴ Matthay MA, Zimmerman GA: Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. Four Decades of Inquiry into Pathogenesis and Rational Management. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33:319-327, 2005.
- ¹²⁵ Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 82:569–600, 2002.
- ¹²⁶ Zimmerman GA, Albertine KH, McIntyre TM. Pathogenesis of sepsis and septic-induced lung injury. In: *Acute respiratory distress syndrome*. Lenfant C, Matthay MA, eds. New York: Marcel Dekker; 2003. pp.245–287.
- ¹²⁷ Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, et al: Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 100:943, 1991.
- ¹²⁸ Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA: Boiological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1187, 1997.
- ¹²⁹ Tracey KJ, Lowry SF, Cerami A: Cachectin/TNF-alpha in septic shock and septic adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:1377, 1988.
- ¹³⁰ Li XY, Donaldson K, Brown D, MacNee W: The role of tumor necrosis factor in increased airspace epithelial permeability in acute lung inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13:185, 1995.
- ¹³¹ Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, et al: Inflammatory cytokines in patients with persistence of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154:602, 1996.
- ¹³² Beutler B, Cerami A: Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316:662, 1987.
- ¹³³ Bauer TT, Monton C, Torres A, et al: Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax* 55:46, 2000.
- ¹³⁴ Parsons PA, Moore FA, Moore EE, et al: Studies on the role of tumor necrosis factor in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 146:694, 1992.
- ¹³⁵ Millar AB, Foley NM, Girardin E, et al: Tumor necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 2:712, 1989.
- ¹³⁶ Pugin J, Riciu B, Steinberg KP, et al: Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role of interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1850, 1996.



-
- ¹³⁷ Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al: Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1896, 2001.
- ¹³⁸ Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al: Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent an efficient predictors of outcome over time. *Chest* 107:1062, 1995.
- ¹³⁹ Ranieri VM, Suter PM, Tororella C, et al: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 282:54, 1999.
- ¹⁴⁰ Parsons PE, Moss M, Vannice JL, et al: Circulating IL-1ra and IL-10 levels are increased but do not predict the development of acute respiratory distress syndrome in at-risk patients. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1469, 1997.
- ¹⁴¹ Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, et al: The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 125:191, 1996.
- ¹⁴² Torre D, Zeroli C, Giola M, et al: Levels of interleukin-8 in patients with adult respiratory distress syndrome. *J Infect Dis* 167:505, 1993.
- ¹⁴³ Villard J, Dayer-Pastore F, Hamacher J, et al: GRO alpha and interleukin-8 in *Pneumocystis carinii* or bacterial pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1549, 1995.
- ¹⁴⁴ Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, et al: Elevated levels of NAP-1/ interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 146:427, 1992
- ¹⁴⁵ Abraham E: Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 31:S195, 2003.
- ¹⁴⁶ Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR, et al: Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 150:113, 1994.
- ¹⁴⁷ Baughman RP, Gunther KL, Rashkin MC, et al: Changes in the inflammatory response of the lung during acute respiratory distress syndrome: prognostic indicators. *Am J Respir Crit Care Med* 154:76, 1996.
- ¹⁴⁸ Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, et al: Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1969, 1997.
- ¹⁴⁹ Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, et al: Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during the course of acute respiratory distress syndrome [see comment]. *Crit Care Med* 28:253, 2000.
- 

- ¹⁵⁰ Lesur O, Kokis A, Hermans C, et al: Interleukin-2 involvement in early acute respiratory distress syndrome: relationship with polymorphonuclear neutrophil apoptosis and patient survival. *Crit Care Med* 28:3814, 2000.
- ¹⁵¹ Weiss SJ: Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 320: 365, 1989.
- ¹⁵² Buhl R, Meyer A, Vogelmeier C: Oxidant-protease interaction in the lung. Prospects for antioxidant therapy. *Chest* 110: 267S-272S, 1996.
- ¹⁵³ Gadek JE, Pacht ER: The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* 110: 273S, 1996.
- ¹⁵⁴ Abraham E: Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:401, 2000.
- ¹⁵⁵ Idell S: Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 31:S213, 2003.
- ¹⁵⁶ Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [comment]. *N Engl J Med* 344:699, 2001.
- ¹⁵⁷ Ely EW, Laterre PF, Angus DC, et al: Drotrecogin alpha (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis [see comment]. *Crit Care Med* 31:12, 2003.
- ¹⁵⁸ Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, et al: Alveolar fluid clearance in the resected human lung [see comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 150:305, 1994.
- ¹⁵⁹ Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S, et al: Beta-adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 155:506, 1997.
- ¹⁶⁰ Vinova ML, Matthay M, Chabaud MB, et al: Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: reversal of beta-adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:554, 2001.
- ¹⁶¹ Ware LB, Matthay MA: Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [see comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1376, 2001.
- ¹⁶² Matthay MA, Wiener-Kronish JP: Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans syndrome. *Am Rev Respir Dis* 142:1250, 1990.
- ¹⁶³ Marshall RP, Bellingan G, Webb S, et al: Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1783, 2000.



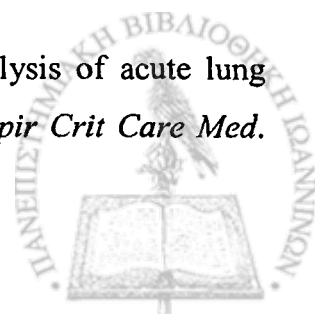
- ¹⁶⁴ Madtes DK, Rubenfeld G, Klima LD, et al: Elevated transforming growth factor-alpha in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158:424, 1998.
- ¹⁶⁵ Aberle DR, Wiener-Kronish J, Webb WR, et al: Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema: Diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients. *Radiology* 168:73, 1988.
- ¹⁶⁶ Fein AM, Goldberg SK, Walkenstein MD, et al: Is pulmonary artery catheterization necessary for diagnosis of pulmonary edema? *Am J Respir Crit Care Med* 129:1006, 1984.
- ¹⁶⁷ Matthay MA, Chatterjee K: Bedside catheterization of the pulmonary artery: Risks compared with benefits. *Ann Intern Med* 109:826, 1988.
- ¹⁶⁸ Dalen JE, Bone RC: Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA* 276:916, 1996.
- ¹⁶⁹ Connors AF, Speroff T, Dawson NV, et al: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically patients. *JAMA* 276:889, 1996.
- ¹⁷⁰ Robin ED: The cult of Swan-Ganz catheter: Overuse and abuse of pulmonary flow catheters. *Ann Intern Med* 103:445, 1985.
- ¹⁷¹ Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 264:2928, 1990.
- ¹⁷² Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, et al: Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 148:556, 1993.
- ¹⁷³ Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 136:730—736, 1987
- ¹⁷⁴ Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, et al. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 269:2122—2127, 1993.
- ¹⁷⁵ Pelosi P, Cereda M, Foti G, et al. 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* 152:531—537, 1995.
- ¹⁷⁶ Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *Chest* 73:158—162, 1978.
- ¹⁷⁷ Polese G, Rossi A, Appendini L, et al. Partitioning of respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *J Appl Physiol* 71:2425—2433, 1991.
- ¹⁷⁸ Mergoni M, Martelli A, Volpi A, et al. Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 156:846—854, 1997.

- ¹⁷⁹ Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1082-1091, 1997.
- ¹⁸⁰ Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, et al. Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J Suppl* 47:15s-25s, 2003.
- ¹⁸¹ Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment: a mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 158:194-202, 1998.
- ¹⁸² Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:122-130, 2001.
- ¹⁸³ Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:131-140, 2001.
- ¹⁸⁴ Maggiore SM, Richard JC, Brochard L. What has been learnt from P/V curves in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl* 42:22s-26s, 2003.
- ¹⁸⁵ Gattinoni L, Carleso E, Caironi P: Monitoring of pulmonary mechanics in acute respiratory distress syndrome to titrate therapy. *Curr Opin Crit Care* 11:252-258, 2005.
- ¹⁸⁶ Bigatello LM, Davignon KR, Stelfox HT: Respiratory mechanics and ventilator waveforms in the patient with acute lung injury. *Respir Care* 50:235, 2005.
- ¹⁸⁷ Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 86(1):58-66, 1984.
- ¹⁸⁸ Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR: What has the computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? [Review] *Am J Respir Crit Care Med* 164:1701, 2001.
- ¹⁸⁹ Pare PD, Warriner B, Baile EM, Hogg JC: Redistribution of pulmonary extravascular water with positive end-expiratory pressure in canine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 127:590, 1983.
- ¹⁹⁰ Webb HH, Tierny UF: Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 170:556, 1971.
- ¹⁹¹ Dreyfuss D, Basset G, Soler R, et al: Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 132:880, 1985.
- ¹⁹² Brower RG: Mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Crit Care Clin* 18:1, 2002.

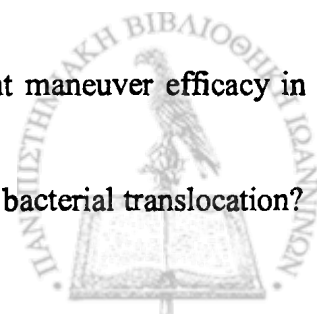


- ¹⁹³ Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 32:250-255, 2004.
- ¹⁹⁴ Fan E, Needham D, Stewart T: Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 294:2889-2896, 2005.
- ¹⁹⁵ Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G: High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 137:1159-1164, 1988.
- ¹⁹⁶ Slutsky AS: Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 116:9S-15S, 1999.
- ¹⁹⁷ Tremblay LN, Slutsky AS: Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 110:482-488, 1998.
- ¹⁹⁸ Gattinoni L, Pesenti A: ARDS: the nonhomogeneous lung; facts and hypothesis. *Intensive Crit Care Dig* 6:1-4, 1987.
- ¹⁹⁹ Gattinoni L, Pesenti A: The concept of "baby lung." *Intensive Care Med* 31:776-784, 2005.
- ²⁰⁰ Dos Santos CC, Slutsky AS: Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 89:1645-1655, 2000.
- ²⁰¹ Pugin J, Dunn I, Jolliet P et al: Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol* 275:L1040-L1050, 1998.
- ²⁰² Vlahakis NE, Hubmayr RD: Invited review: plasma membrane stress failure in alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol* 89:2490-2496, 2000.
- ²⁰³ Vlahakis NE, Hubmayr RD: Response of alveolar cells to mechanical stress. *Curr Opin Crit Care* 9:2-8, 2003.
- ²⁰⁴ Belperio JA, Keane MP, Burdick MD et al: Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *J Clin Invest* 110:1703-1716, 2002.
- ²⁰⁵ Weibel ER: The pathway for oxygen structure and function in the mammalian respiratory system. *Harvard University Press*, Cambridge, 1984.
- ²⁰⁶ Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G et al: Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 74:15-23, 1991.
- ²⁰⁷ Valenza F, Guglielmi M, Maffioletti M et al: Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Crit Care Med* 33:361-367, 2005.
- ²⁰⁸ Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest* 67: 156-63, 1975.
- ²⁰⁹ Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. *JAMA* 242:2193-6, 1979.

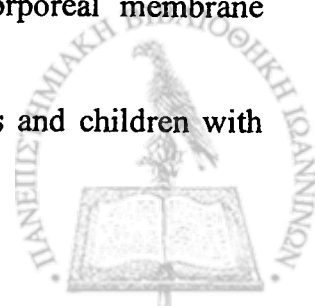
- ²¹⁰ Carlon GC, Howland WS, Ray C, Miodownik S, Griffin JP, Groeger JS. High-frequency jet ventilation: a prospective randomized evaluation. *Chest* 84:551-9, 1983.
- ²¹¹ Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for adult respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 311:281-6, 1984.
- ²¹² Lessard MR, Guerot E, Lorino H, Lemaire F, Brochard L. Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80: 983-91, 1994.
- ²¹³ Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295-305. [Erratum, *Am J Respir Crit Care Med* 149: 838, 1994.]
- ²¹⁴ Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 275:383-9, 1996.
- ²¹⁵ Fort P, Farmer C, Westerman J, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome - pilot study. *Crit Care Med* 25:937-47, 1997.
- ²¹⁶ Mure M, Martling C-R, Lindahl SGE. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. *Crit Care Med* 25:1539-44, 1997.
- ²¹⁷ Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 161:360-8, 2000.
- ²¹⁸ Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347-54, 1998.
- ²¹⁹ Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk of acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:355-61, 1998.
- ²²⁰ Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1831-8, 1998.
- ²²¹ Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 27:1492-1498, 1999.
- ²²² Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 166:1510-1514, 2002.



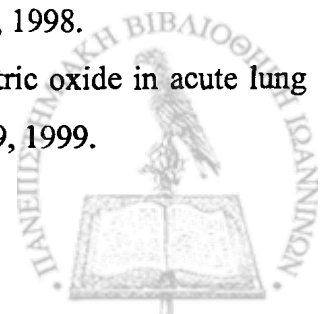
- ²²³ Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with smaller tidal volumes: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 99: 193-200, 2004.
- ²²⁴ Moran JL, Bersten AD, Solomon PJ. Meta-analysis of controlled trials of ventilator therapy in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an alternative perspective. *Intensive Care Med*. 31:227-235, 2005.
- ²²⁵ Brower RG, Matthay M, Schoenfeld D. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 166:1515-1517, 2002.
- ²²⁶ Feihl F, Perret C: Permissive hypercapnia: How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med*. 150:1722, 1994.
- ²²⁷ Tuxen DV: Permissive hypercapnic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 150:870, 1994.
- ²²⁸ Laffey JG, O'Croinin D, McLoughlin P, Kavanagh BP. Permissive hypercapnia- role in lung protective ventilatory strategies. *Intensive Care Med*. 30:347-356, 2004.
- ²²⁹ Kahn JM, Andersson L, Karir V, Polissar NL, Neff MJ, Rubenfeld GD. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 33:766-771, 2005.
- ²³⁰ Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care*. 9:60-65, 2005.
- ²³¹ Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky A. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med*. 25:1297-1301, 1999.
- ²³² Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 159:872-880, 1999.
- ²³³ Foti G, Cereda M, Sparacino M, DeMarchi ME, Villa F, Pesenti A. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Med*. 26:501-507, 2000.
- ²³⁴ The ARDS Clinical Trials Network. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 31:2592-2597, 2003.
- ²³⁵ Meade MO, Guyatt GH, Cook DJ, et al. Physiologic randomized pilot study of a lung recruitment maneuver in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 165:A683, 2001.
- ²³⁶ Lim SC, Adams AB, Simonson DA, et al. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit Care Med*. 32: 2371-2377, 2004.
- ²³⁷ Cakar N, Akinici O, Tugrul S, et al. Recruitment maneuver: does it promote bacterial translocation? *Crit Care Med*. 30:2103-2106, 2002.



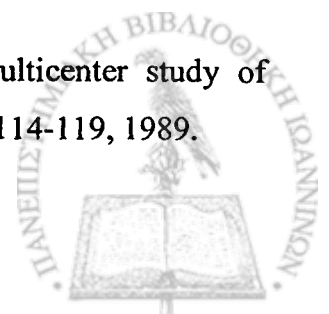
- ²³⁸ Ritacca FV, Stewart TE. Clinical review: high frequency-oscillatory ventilation in adults-a review of the literature and practical applications. *Crit Care*. 7:385-390, 2003.
- ²³⁹ Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 33:S129-S134, 2005.
- ²⁴⁰ Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Crit Care Med*. 33:S228-S240, 2005.
- ²⁴¹ Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 166: 801-808, 2002.
- ²⁴² Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 9:R430-R439, 2005.
- ²⁴³ Carter C, Adams AB, Stone M, et al: Tracheal gas insufflation during late exhalation efficiently reduces PaCO₂ in experimental acute lung injury. *Intensive Care Med* 28:504, 2002.
- ²⁴⁴ Belghith M, Fierobe L, Brunet F, et al: Is tracheal gas insufflation an alternative to extrapulmonary gas exchange in severe ARDS? *Chest* 107:1416, 1995.
- ²⁴⁵ Tharratt RS, Allen RP, Albertson TE, et al: Pressure controlled inverse ratio ventilation in severe adult respiratory failure. *Chest* 94:755, 1988.
- ²⁴⁶ Cole AG, Weller SF, Sykes MK, et al: Inverse ratio ventilation compared with PEEP in adult respiratory failure. *Intensive Care Med* 10:227, 1984.
- ²⁴⁷ Gurevitch MJ, Van Dyke J, Young ES, Jackson K: Improved oxygenation and lower peak airway pressure in severe adult respiratory distress syndrome: Treatment with inverse ratio ventilation. *Chest* 89:211, 1986.
- ²⁴⁸ Manthous CA, Schmidt GA: IRV in ARDS: Improved oxygenation without autoPEEP. *Chest* 103:953, 1992.
- ²⁴⁹ Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, et al: Long term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury: Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1550, 1994.
- ²⁵⁰ Egan TM, Duffin J, Glynn MF, et al: Ten-year experience with extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. *Chest* 94:681, 1988.
- ²⁵¹ Snider MT, Campbell DB, Kofke WA, et al: Venovenous perfusion of adults and children with severe acute respiratory distress syndrome. *ASAIO* 34:1014, 1988.



- ²⁵² Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 256:881, 1986.
- ²⁵³ Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al: Randomized clinical trial of pressure controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:295, 1994.
- ²⁵⁴ Anderson H 3rd, Steimle C, Shapiro M, et al: Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure. *Surgery* 114:161, 1993.
- ²⁵⁵ Spitzer AR, Lipsky CL: Partial liquid ventilation with Perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Clin Pediatr* 36:181, 1997.
- ²⁵⁶ Pranikoff T, Gauger PG, Hirschl RB: Partial liquid ventilation in new born patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 31:613, 1996.
- ²⁵⁷ Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, et al: Partial liquid ventilation with Perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The Liqui Vent Study Group. *N Engl J Med* 335:761, 1996.
- ²⁵⁸ Hirschl RB, Croce M, Gore D, et al: Prospective, randomized controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:781, 2002.
- ²⁵⁹ Lawson SM, Hurford WE, Rouby JJ, et al: The response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 82:574, 1996.
- ²⁶⁰ Lavoie A, Hall JB, Olson DM, Wylam ME: Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1985, 1996.
- ²⁶¹ Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 328: 399-405, 1993.
- ²⁶² Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med*. 26:15-23, 1998.
- ²⁶³ Michael JR, Barton RG, Saffle JR, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 157:1372-1380, 1998.
- ²⁶⁴ Troncay E, Collet JP, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 157:1483-1488, 1998.
- ²⁶⁵ Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. *Intensive Care Med*. 25:911-919, 1999.



- ²⁶⁶ Mehta S, Simms HH, Levy MM, et al. Extended therapy with inhaled nitric oxide fails to improve oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *J Appl Res.* 1:73-84, 2001.
- ²⁶⁷ Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 291:1603-1609, 2004.
- ²⁶⁸ Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 97:989-998, 2003.
- ²⁶⁹ Hallman M, Spragg R, Harrell JH, et al: Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* 70: 673, 1982.
- ²⁷⁰ Lewis JF, Jobe AH: Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 147:218, 1993.
- ²⁷¹ Jobe A, Ikegami M: Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 136:1256, 1987.
- ²⁷² Merritt TA, Hallman M, Bloom BT, et al: Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 315:785, 1986.
- ²⁷³ Horbar JD, SollRF, Sutherland JM, et al: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 320:959, 1989.
- ²⁷⁴ Spragg RG, Lewis JF, Wurst W, et al: Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med.* 167:1562, 2003.
- ²⁷⁵ Spragg RG, Rathgeb F, Hafner D, et al: Intratracheal instillation of rSP-C surfactant improves oxygenation in patients with ARDS (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* 165:A22, 2002.
- ²⁷⁶ Seeger W, Hafner D, Lewis JF, et al: Treatment with rSP-C surfactant reduces mortality in ARDS due to primary pulmonary events (Abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* 165:A219, 2002.
- ²⁷⁷ Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, et al: Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 155:1309, 1997.
- ²⁷⁸ Spragg RG, Lewis JF, Walmrath H-D, et al: Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:884, 2004.
- ²⁷⁹ Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ, et al: Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg* 203:371-378, 1986.
- ²⁸⁰ Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al: Randomized double-blinded, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 96:114-119, 1989.

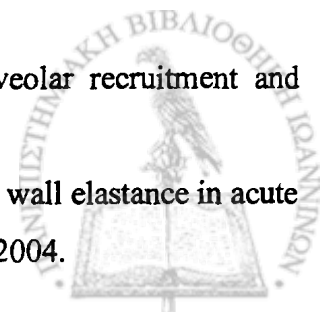


- ²⁸¹ Abraham E, Baughman R, Fletcher E, et al: Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blinded, multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 27:1478-1485, 1999.
- ²⁸² Walntrath D, Scltneider T, Schermuly IZ, et al: Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 153:991, 1996.
- ²⁸³ Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 138:62-68, 1988.
- ²⁸⁴ Bone RC, Fisher CJ, Klemmer TP, Slotman GS, Metz CA. Methylprednisolone severe sepsis study group early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 92:1032-1036, 1987.
- ²⁸⁵ Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, Duncan RC, Tendler MD, Karpf M. The effect of high dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 311:1137-1143, 1984.
- ²⁸⁶ Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Synder WH, III. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 120:536-540, 1985.
- ²⁸⁷ Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA, et al. High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317:1565-1570, 1987.
- ²⁸⁸ Ashbaugh DG, Maier RV. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome: diagnosis and treatment. *Arch Surg* 120: 530-535, 1985.
- ²⁸⁹ Hooper RG, Kearl RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocorticosteroids. *Chest* 97:138-143, 1990.
- ²⁹⁰ Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:159-165, 1998.
- ²⁹¹ Wheeler AP, Bernard GR, Schoenfeld D, Steinberg K. Methylprednisolone for unresolving ARDS. *JAMA* 280:2074. (letter), 1998.
- ²⁹² Jepsen S, Hervelsen P, Bud MI, Klausen NO: Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during ARDS, a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 20:918, 1992.
- ²⁹³ Yu M, Tomasa G: A double-blind prospective randomized trial of ketokonazole, a thromboxane synthetase inhibitor in the prophylaxis of the ARDS. *Crit Care Med* 21:1635, 1993.

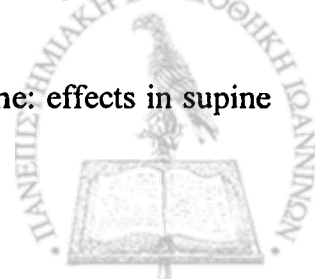
- ²⁹⁴ Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, et al: Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 19:1339, 1991.
- ²⁹⁵ Montravers P, Fagon JY, Gilbert C, et al: Pilot study of cardiopulmonary risk from pentoxifylline in ARDS. *Chest* 103:1017, 1993.
- ²⁹⁶ Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut JF, et al: Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 21:1318, 1993.
- ²⁹⁷ Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94:281, 1993.
- ²⁹⁸ Kollef MH: Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 270:1965, 1993.
- ²⁹⁹ Bryan AC. Comments of a devil's advocate. *Am Rev Respir Dis* 110: 143–144, 1974.
- ³⁰⁰ Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 4: 13–14, 1976.
- ³⁰¹ Douglas WW, Rehder K, Beynen FM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 115: 559–566, 1977.
- ³⁰² Albert RK. One good turn. *Intensive Care Med* 20: 247–248, 1994.
- ³⁰³ Gattinoni L, Pelosi P, Valenza F, Mascheroni D. Patient positioning in acute respiratory failure. In: Tobin M, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York, McGraw-Hill, pp. 1067–1076, 1994.
- ³⁰⁴ Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 8–13, 1994.
- ³⁰⁵ Hyatt RE, Bar-Yishay E, Abel MD. Influence of the heart on the vertical gradient of transpulmonary pressure in dogs. *J Appl Physiol* 58: 52–57, 1985.
- ³⁰⁶ Malbouisson LM, Busch CJ, Puybasset L, et al. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 2005–2012, 2000.
- ³⁰⁷ Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L : Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 20: 1017–1028, 2002.
- ³⁰⁸ Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 41: 242–255, 1974.
- ³⁰⁹ Margulies SS, Rodarte JR. Shape of the chest wall in the prone and supine anesthetized dog. *J Appl Physiol* 68: 1970–1978, 1990.



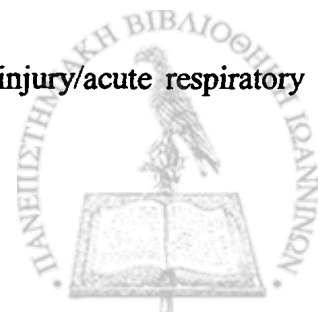
- ³¹⁰ Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1807–1814, 1995.
- ³¹¹ Jonson B, Richard J-C, Straus C, et al: Pressure–Volume Curves and Compliance in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1172–1178, 1999
- ³¹² West JB, Dolley CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lungs: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 19: 713–724, 1964.
- ³¹³ Vesconi S, Rossi GP, Pesenti A, Fumagalli R, Gattinoni L. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 16: 111–113, 1988.
- ³¹⁴ Lamm WJE, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 184–193, 1994.
- ³¹⁵ Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJE, Albert RK. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis* 146: 300–306, 1992.
- ³¹⁶ Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lung by the heart. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1660–1665, 2000.
- ³¹⁷ Kraye S, Rehder K, Vettermann J, Didier P, Ritman EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology* 70: 891–898, 1989.
- ³¹⁸ Mure M, Glenny RW, Domino KB, Hlastala MP. Pulmonary gas exchange improves in the prone position with abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1785–1790, 1998.
- ³¹⁹ Richter T, Bellani G, Harris RS, et al: Effect of Prone Position on Regional Shunt, Aeration, and Perfusion in Experimental Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 480–487, 2005.
- ³²⁰ Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 387–393, 1998.
- ³²¹ Blanch L, Mancebo J, Perez M, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23: 1033–1039, 1997.
- ³²² Servillo G, Roupie E, De Robertis E, et al. Effects of ventilation in ventral decubitus position on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 23: 1219–1224, 1997.
- ³²³ Guerin C, Badet M, Rosselli S, et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 25:1222– 1230, 1999.
- ³²⁴ Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, et al: Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care* 8:350-355, 2004.



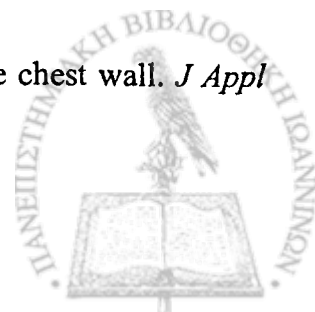
- ³²⁵ Langer M, Mascheroni D, Marcolin R, Gattinoni L. The prone position in ARDS patients: a clinical study. *Chest* 94: 103–107, 1988.
- ³²⁶ Chatte G, Sab J, Dubois J, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 473–478, 1997.
- ³²⁷ Gattinoni L, Tognoni L, Brazzi L, et al. Ventilation in the prone position. The prone-supine study collaborative group. *Lancet* 350: 815, 1997.
- ³²⁸ Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132: 880–884, 1985.
- ³²⁹ Broccard AF, Shapiro RS, Schmitz LL, Ravenscraft SA, Marini JJ. Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 25: 16–27, 1997.
- ³³⁰ Broccard AF, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med* 28: 295–303, 2000.
- ³³¹ Du HL, Yamada Y, Orii R, et al. Beneficial effects of the prone position on the incidence of barotraumas in oleic acid-induced lung injury under continuous positive pressure ventilation. *Acta Anesth Scand* 41: 701–707, 1997.
- ³³² Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakynthinos E. Prone position reduces lung stress and strain in severe acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 25:534-544, 2005.
- ³³³ Moloney ED, Griffiths MJD: Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth* 92:261-270, 2004.
- ³³⁴ Mink SN, Light RB, Cooligan T. Effect of PEEP on gas exchange and pulmonary perfusion in canine lobar pneumonia. *J Appl Physiol* 50: 517–523, 1981.
- ³³⁵ Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 18: 319–321, 1992.
- ³³⁶ Walther SM, Domino KB, Glenn RW, Hlastala MP. Positive end-expiratory pressure redistributes perfusion to dependent lung regions in supine but not in prone lambs. *Crit Care Med* 27: 37–45, 1999.
- ³³⁷ Cakar N, van der Kloot T, Youngblood M, Adams A, Nahum A. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1949–1956, 2000.
- ³³⁸ Pelosi P, Bottino N, Caironi P, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome: effects in supine and in prone position. *Intensive Care Med* 26: S263, 2000.



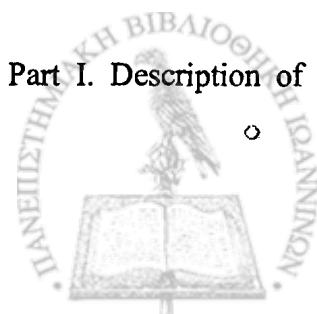
- ³³⁹ Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med* 26: 857–869, 2000.
- ³⁴⁰ Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 271:1772–1779, 1994.
- ³⁴¹ Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical and functional correlations. *Radiology* 213: 545–552, 1999.
- ³⁴² Gattinoni L, Chiumello D, Cressoni M, Valenza F. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly* 135:169–174, 2005.
- ³⁴³ Messerole E, Peine P, Wittkopp S, et al. The pragmatics of prone positioning. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1359-1363, 2002.
- ³⁴⁴ Lim C-M, Kim EK, Lee JS, Shim TS, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 27:477–485, 2001.
- ³⁴⁵ Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Roussos C, Tzoufi MJ, Michalopoulos AS. Prone position improves lung mechanical behavior and enhances gas exchange efficiency in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Anesth Analg*. 96:1756-1767, 2003.
- ³⁴⁶ van der Voort PH, Zandstra DF. Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions: a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 5: 216–220, 2001.
- ³⁴⁷ Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568 -573, 2001.
- ³⁴⁸ Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 292:2379-2387, 2004.
- ³⁴⁹ Mancebo J, Rialp G, Fernandez R, et al; Randomized multicenter trial in ARDS. Supine vs prone position. *Intensive Care Med*. 29:S64, 2003.
- ³⁵⁰ Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, et al. Prone-Supine Study G. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31:2727, 2003.
- ³⁵¹ Guerin C. Ventilation in the prone position in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 12:50-54, 2006.



- ³⁵² McAuley DF, Giles S, Fichter H, et al. What is the optimal duration of ventilation in the prone position in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 28:414-418, 2002.
- ³⁵³ Munro D. Treatment of patients with injuries to the spinal cord and cauda equina, preliminary to making them ambulatory. *Clinics* 4:448-474, 1945.
- ³⁵⁴ Moreno F, Lyons HA. Effect of body posture on lung volumes. *J Appl Physiol* 16:27-29, 1961.
- ³⁵⁵ Panigada M, Berra L, Greco G, et al: Bacterial colonization of the respiratory tract following tracheal intubation-effect of gravity: An experimental study. *Crit Care Med* 31:729-737, 2003.
- ³⁵⁶ Amato, M. B. P., C. S. V. Barbas, M. D. Medeiros, G. D. P. P. Schettino, G. L. Filho, R. A. Kairalla, D. Deheinzelin, C. Morais, E. D. O. Fernandes, T. Y. Takagaki, and C. R. R. de Carvalho. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 152:1835-1846, 1995.
- ³⁵⁷ Douglas, W. W., K. Rehder, F. M. Beynen, A. D. Sessler, and H. M. Marsh. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am. Rev. Respir. Dis.* 115:559-566, 1997.
- ³⁵⁸ Langer, M., D. Mascheroni, R. Marcolin, and L. Gattinoni. The prone position in ARDS patients: a clinical study. *Chest* 94:103-107, 1988.
- ³⁵⁹ Taniguchi, H., T. Iwasaka, T. Sugiura, Y. Takayana, H. Takashima, T. Tamura, S. Kitashiro, and M. Inada. Acute pulmonary edema in patients with unstable angina: clinical profile and natural history. *Coronary Artery Dis.* 3:529-532, 1992.
- ³⁶⁰ Berggren, S. M. Oxygen deficit of arterial blood by non ventilating parts of lung. *Acta Physiol Scand Suppl* 2:4, 1942.
- ³⁶¹ Knaus, W., E. Draper, D. Wagner, and J. Zimmerman. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818- 829, 1985.
- ³⁶² Pappert, D., R. Rossaint, K. Slama, T. Grüning, and K. J. Falke. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 106:1511-1516, 1994.
- ³⁶³ Wiener, C. M., W. J. McKenna, M. J. Myers, J. P. Lavender, and J. M. B. Hughes. Left lower lobe ventilation is reduced in patients with cardiomegaly in the supine but not the prone position. *Am Rev Respir Dis* 141:150-155, 1990.
- ³⁶⁴ Liu, S., S. S. Margiules, and T. A. Wilson. Deformation of the dog lung in the chest wall. *J Appl Physiol* 68:1979-1987, 1990.



- ³⁶⁵ Stocker, R., T. Neff, S. Stein, E. Ecknauer, O. Trentz, and E. Russi. Prone positioning and low volume pressure limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111:1008–1017, 1997.
- ³⁶⁶ Benumof, J. L. Mechanism of decreased blood flow to atelectatic lung. *J Appl Physiol* 46:1047–1048, 1979.
- ³⁶⁷ Rouby, J.J., Puybasset, L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. *Intensive Care Med* 26:1046-1056, 2000.
- ³⁶⁸ Rouby JJ, Constantin JM, Roberto de A Girardi C, Zhang M, Lu Q. Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 101:228-234, 2004.
- ³⁶⁹ Hubmayr RD. Perspective on lung injury and recruitment. A sceptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1647-1653, 2002.
- ³⁷⁰ Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome : Lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 31:S285- S295, 2003.
- ³⁷¹ Vieira RR, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1612-1623, 1999.
- ³⁷² Nieszkowska A, Lu Q, Vieira S, Elman M, Fetita C, Rouby JJ. Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 32:1496-1503, 2004.
- ³⁷³ Rouby JJ. Lung overinflation. The hidden face of alveolar recruitment. *Anesthesiology* 99:2-4, 2003.
- ³⁷⁴ American Thoracic Society. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 160:2118-2124, 1999.
- ³⁷⁵ Nakos G., Svarna E., Kitsakos A., Koulouras V., Kostandi E., Metaphragi E., Galiatsou E., Efremidis S. Prone position opens the lung further than the recruitment maneuver and reduces overdistention. *6th State of the Art. Interdisciplinary Review . Course on Pulmonary Diseases, Critical Care, Emergency Medicine & Nursing Care*, Athens 2002.
- ³⁷⁶ Hounsfield GN,. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. *Brit J Radiol* 46:1016-1022, 1973.



- ³⁷⁷ Vieillard-Baron A, Rabiller A, Chergui K, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Prone position improves mechanics and alveolar ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 31:220–226, 2005.
- ³⁷⁸ Gainnier M, Michelet P, Thirion X, Arnal JM, Sainty JM, Papazian L. Prone position and positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31:2719–2726, 2003.
- ³⁷⁹ Pelosi P, Bottino N, Chiumello D, Caironi P, Panigada M, Gamberoni C, Colombo G, Bigatello LM, Gattinoni L. Sigh in supine and prone position during acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167:521–527, 2002.
- ³⁸⁰ Martynowicz MA, Walters BJ, Hubmayr RD. Mechanisms of recruitment in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol* 90:1744–1753, 2001.
- ³⁸¹ Quintel M, Pelosi P, Caironi J, Meinhardt JP, Luecke T, Herrmann P, Taccone P, Rylander C, Valenza F, Carlesso E, et al. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169:534–541, 2004.
- ³⁸² Vieira S, Nieszkowska A, Lu Q, Elman M, Sartorius A, Rouby JJ. Low spatial resolution computed tomography underestimates lung overinflation resulting from positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 33:741–747, 2005.



1. ...
 2. ...
 3. ...
 4. ...
 5. ...
 6. ...
 7. ...
 8. ...
 9. ...
 10. ...
 11. ...
 12. ...
 13. ...
 14. ...
 15. ...
 16. ...
 17. ...
 18. ...
 19. ...
 20. ...

