

# ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ  
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΟΥ  
ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ  
ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ.**

**Χαρίκλεια Βρεττού**

Παθολόγος-Εντατικολόγος

**Α' ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ  
ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»**

Επιβλέπων: Καθηγητής Σπύρος Ζακυνθινός

ΑΘΗΝΑ 2014

*Στους ασθενείς της ΜΕΘ*

*Λέξεις γραμμένες στο χαρτί, λέξεις που μείναν λόγια,  
πώς τρεμοπαίζει πριν να σβήσει η φλόγα στο κερί,  
όλους τους χτύπους της καρδιάς, τους χτύπους στα ρολόγια,  
τίποτα να ξεχάσει πια ο Φούνες δεν μπορεί.*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διδακτορική διατριβή με τίτλο « ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΟΥ ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ», εκπονήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΠΓΝ «Ευαγγελισμός» υπό την επίβλεψη και την υποστήριξη των καθηγητών Σπύρου Ζακυνθινού, Χαράλαμπου Ρούσσου και του επίκουρου καθηγητή Σπύρου Μεντζελόπουλου. Θέλω να τους ευχαριστήσω εγκάρδια για την εμπιστοσύνη τους και για τη συνεισφορά τους στην ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους συνεργάτες των εργαστηρίων του ιδρύματος «ΘΩΡΑΞ» και ιδιαίτερα τη Βάσω Καραβάνα για τη συμπαράσταση και τη συνεργασία της, τη συνεργάτη του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Δέσποινα Πανταζή, την Κρίστη Σταυρακάκη και τον Κωνσταντίνο Γλυνό για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή των δειγμάτων και τον Σωτήρη Μαλαχία για τη συμβολή του στο κλινικό μέρος της εργασίας. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τους γιατρούς και τους νοσηλευτές της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας για την υπομονή και την υποστήριξή τους. Τέλος, στους ασθενείς και τους συγγενείς των ασθενών που δέχθηκαν να συμμετάσχουν στις κλινικές μελέτες, θα ήθελα με αφορμή αυτή τη διατριβή να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου.

<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	Σελίδα
<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b>	viii
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	1
<b>ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ</b>	2
ΟΡΙΣΜΟΣ ARDS	2
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	2
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	4
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	5
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ARDS	6
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΒΙΝΗΣ Α	7
ΣΧΗΜΑΤΑ-ΕΙΚΟΝΕΣ-ΠΙΝΑΚΕΣ	8
<b>ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (HFO) ΚΑΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ (HFO-TGI)</b>	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΗΦΟ	16
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ/ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΑΕΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΨΙΣΥΧΝΟ ΑΕΡΙΣΜΟ	20
ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΗΦΟ	22
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΗΦΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ARDS	25
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	26
<i>Ενδείξεις και αντενδείξεις του ΗΦΟ</i>	26
<i>Εφαρμογή</i>	26
<i>Περιορισμοί κατά την εφαρμογή ΗΦΟ</i>	28
<i>Επιπλοκές/Συμβάματα</i>	29
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΤΟΥ ΗΦΟ	29
ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΗΦΟ-TGI	30
ΣΧΗΜΑΤΑ-ΕΙΚΟΝΕΣ-ΠΙΝΑΚΕΣ	33
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	38
<b>ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΟΥ ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ ΣΤΙΣ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΑΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ</b>	39
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	39
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	40



	Σελίδα
<i>Σχεδιασμός της μελέτης και τυχαιοποίηση</i>	43
<i>Στρατηγική HFO-TGI</i>	44
<i>Φάση επιστράτευσης πνευμονικού παρεγχύματος</i>	44
<i>Καθορισμός της μέσης πίεσης αεραγωγών (mPaw)</i>	46
<i>Έναρξη TGI</i>	46
<i>Φάση σταθεροποίησης</i>	47
<i>Φάση απογαλακτισμού</i>	47
<i>Καταγραφές</i>	47
<i>Λήψη βρογχοκυελιδικού εκπλύματος (BAL)</i>	48
<i>Μέτρηση ολικής πρωτεΐνης</i>	48
<i>Μέτρηση Κυτταροκινών</i>	48
<i>Μέτρηση αριθμού και τύπου κυττάρων</i>	49
<i>Στατιστική ανάλυση</i>	49
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	49
<i>Επίδραση του HFO-TGI στην οξυγόνωση και στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος</i>	50
<i>Επίδραση του HFO-TGI στις αιμοδυναμικές μεταβλητές</i>	51
<i>Επίδραση του HFO-TGI στον αριθμό των κυττάρων και τις κυτταροκίνες του BAL</i>	53
<b>ΣΧΗΜΑΤΑ-ΕΙΚΟΝΕΣ-ΠΙΝΑΚΕΣ</b>	54
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	64
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	66
<b>Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΨΙΣΥΧΝΟΥ ΤΑΛΑΝΤΕΥΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ (HFO-TGI) ΣΤΟ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΥΔΩΡ (EVLW) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ (ARDS): ΜΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ</b>	68
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	68
<b>ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	69
<i>Ασθενείς</i>	69
<i>Πρωτόκολλο</i>	70
<i>Εφαρμογή συμβατικού μηχανικού αερισμού (CMV)</i>	71
<i>Εφαρμογή HFO-TGI</i>	71
<i>Μετρήσεις</i>	73
<i>Στατιστική ανάλυση</i>	73
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	75
<i>Ανταλλαγή αερίων και μηχανική του αναπνευστικού</i>	75
<i>EVLW και αιμοδυναμικές μετρήσεις</i>	76
<i>Ισοζύγιο υγρών και υποστήριξη με αγγειοσυσπαστικά</i>	76
<i>Φαινόμενο Μεταφοράς (Carryover)</i>	76
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	77
<i>Περιορισμοί</i>	80
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	81
<b>ΣΧΗΜΑΤΑ-ΕΙΚΟΝΕΣ-ΠΙΝΑΚΕΣ</b>	82

	Σελίδα
<b>ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΑΡΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ: ΜΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ</b>	89
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	89
<b>ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	90
<i>Ασθενείς</i>	91
<i>Σχεδιασμός της μελέτης</i>	92
<i>Πρωτόκολλο της μελέτης - Αρχική περίοδος CMV</i>	92
<i>Πρωτόκολλο HFO-TGI και RMs</i>	93
<i>Περίοδος HFO-TGI μετά την εφαρμογή CMV</i>	94
<i>Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση</i>	95
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	96
<i>Συνθήκες αερισμού και αποτελέσματα φυσιολογικών μεταβλητών</i>	97
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	99
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	104
<b>ΣΧΗΜΑΤΑ-ΕΙΚΟΝΕΣ-ΠΙΝΑΚΕΣ</b>	106
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	121
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	139

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ

<b>Όνοματεπώνυμο</b>	Χαρίκλεια Βρεττού
<b>Ημερομηνία γέννησης</b>	20 Μαΐου 1973
<b>Τόπος γέννησης</b>	Αθήνα
<b>Διεύθυνση</b>	Ηπείρου 24, 104 33, Αθήνα.
<b>Οικογ. κατάσταση</b>	Έγγαμος
<b>Ηλεκτρονική δ/νση</b>	<a href="mailto:vrettou@hotmail.com">vrettou@hotmail.com</a>
<b>Αριθμ. τηλεφώνου:</b>	+30-210-8220026 (οικία) +30-697-9306535 (κινητό)

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2/2008 -2014	Υποψήφια Διδάκτωρ του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.
2/2010-2/2011	Μετεκπαίδευση στην Νευροεντατικολογία στην Neurocritical Care Unit του νοσοκομείου Addenbrooke's, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.
9/2011	Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην Εντατική Θεραπεία (EDIC), Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικολογίας (ESICM)
3/2009	Εξειδίκευση στην Εντατικολογία, ΓΝΑ «ο Ευαγγελισμός»
12/2008	Μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική (ΕΠΙ), από το ΕΚΑΒ.
11/2006	Τίτλος Ειδικότητας στην Παθολογία
11/2005	Δίπλωμα MRCP UK από το Βασιλικό Κολλέγιο Παθολόγων του Ηνωμένου Βασιλείου.
12/2001	Πιστοποιητικό Advanced Life Support Provider, από το Συμβούλιο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης του Ηνωμένου Βασιλείου.

12/1999 Πτυχίο Ιατρικής (Λίαν Καλώς) από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης.

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

4/2011→ Μ.Ε.Θ. του Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», επιστημονικός συνεργάτης, υπότροφος του προγράμματος Ηράκλειτος ΙΙ

7/2012-7/2013 Τ.Ε.Π. του Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», Επικ. Επιμελήτρια

2/2011-4/2011 NeuroCritical Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, ερευνητικός συνεργάτης.

2/2010-2/2011 NeuroCritical Care Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Clinical Fellow.

5/2009-1/2010 Μ.Ε.Θ. του Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου, εφημερίες.

5/2009-11/2009 Μ.Ε.Θ. του Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», έμμισθος επιστημονικός συνεργάτης .

1/2007-5/2007 Μ.Ε.Θ. του Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός», εξειδικευόμενη στην Εντατικολογία.

2/2004-9/2006 Κλινική Θεραπευτικής του ΠΓΝ «Αλεξάνδρα», Ειδικευόμενη Παθολογίας.

5/2005- 9/2006 Ιατρείο υπέρτασης ΠΓΝ «Αλεξάνδρα», συνεργάτης.

8/2003- 2/2004 Frenchay Hospital, North Bristol NHS Trust. Senior House Officer in Neurology.

2/2003- 8/2003 Frenchay Hospital, North Bristol NHS Trust, Senior House Officer in Respiratory Medicine.

9/2002- 1/2003 Medway Maritime Hospital, The Medway NHS Trust, House Officer in Medicine.

2/2002- 8/2002 Sandwell General Hospital, Sandwell & West Birmingham Hospitals NHS Trust, House Officer in Medicine.

9/2001-2/2002 Royal Albert Edward Infirmary, Wroughton, Wigan & Leigh NHS Trust, House Officer in



	Medicine.
5/2000- 10/2001	ΚΥ Περάματος Ν.Ρεθύμνης, Υπηρεσία υπαίθρου.
2/2000- 4/2000	ΓΝ Ρεθύμνου, Τρίμηνη βασική εκπαίδευση.

### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ**

Νευροεντατικολογία, ARDS, πολυοργανική ανεπάρκεια, ιατρική εκπαίδευση, προσομοίωση στην ιατρική εκπαίδευση.

### **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

- Υποτροφία στο πλαίσιο του προγράμματος ΗΡΑΚΛΕΙΤΟΣ II για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής.
- 1<sup>ο</sup> βραβείο στο διαγωνισμό διηγήματος με θέμα την καλοκαιρινή Αθήνα, στην 36<sup>η</sup> Έκθεση Βιβλίου (2013), από τον Σύλλογο Εκδοτών Βιβλίων Αθηνών και την Athens Voice.

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΙ ΣΥΛΛΟΓΟΙ**

- Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας
- European Society of Intensive Care Medicine
- General Medical Council
- Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

### **ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

Journal of Clinical Case Reports  
British Medical Journal

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Αγγλικά, Γαλλικά

### **ΠΑΚΕΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ Η/Υ**

Microsoft Office, SPSS

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

### ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΚΡΙΤΕΣ

1. F Sanfilippo, T Veenith, C Santonocito, CS Vrettou, BF Matta (2014): Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound sensitive? *British Journal of Anaesthesia* 112(2):298-30
2. CS Vrettou, SG Zakynthinos, S Malachias, SD Mentzelopoulos: High frequency oscillation and tracheal gas insufflation in patients with severe acute respiratory distress syndrome and traumatic brain injury: an interventional physiological study. *Crit Care* (2013), July 11;17(4): R136 (Epub ahead of print)
3. CS Vrettou, D Zervakis, A Priovolos, S Koskina, M Tsamouri, C Routsis: MELAS syndrome diagnosed in ICU in a 56-year-old patient presenting with Status Epilepticus *Intensive Care Medicine* (2013) Jun;39(6), pp 1148-1149.
4. CS Vrettou, LC Stavrinou, S Halikias, M Kyriakopoulou, S Kollias, G Stranjalis, A Koutsoukou: Factor XIII deficiency as a potential cause of supratentorial haemorrhage after posterior fossa surgery, *Acta Neurochirurgica* (2010) Mar;152(3), pp 529–532.
5. C Routsis, M Pratikaki, C Sotiropoulou, E Platsouka, V Markaki, S Nanas, C Vrettou, O Paniara, H Giamarellou, C Roussos: Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *A. cinetobacter baumannii* bacteraemia in critically ill patients: risk factors, clinical features and outcomes, *Infection* (2010) Jun; 38(3), pp 173–180.
6. Π. Παπάζογλου, Η. Τσολάκης, Χ. Πιεράκος, Χ. Σωτηριάδης, Δ. Κουδουμάς, Χ. Βρεττού, Μ. Μπόνιος, Κ. Ζορμπάς, Ι. Νανάς: Συσχέτιση στεφανιαίας ροής με το φαινόμενο μη επαναροής σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας επαναιμάτωσης, *Καρδιολογική Επιθεώρηση*, (2005); 46(6).

### ΠΡΟΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

1. CS Vrettou, SG Zakynthinos, S Malachias, SD Mentzelopoulos: The effect of high frequency oscillatory ventilation combined with tracheal gas insufflation on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized, crossover physiological study.

## **ΣΕ ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

1. CS Vrettou, SG Zakyntinos, S Malachias, SD Mentzelopoulos: Improvement in oxygenation with high frequency oscillatory ventilation combined with tracheal gas insufflation is correlated to extravascular lung water index, 33rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, 19-22/3/2013, Brussels.
2. CS Vrettou, K Stavrakaki, SD Mentzelopoulos, K Glynos, V Karavana, SG Zakyntinos: BAL fluid activin A levels in ARDS patients ventilated with conventional mechanical ventilation vs High Frequency Oscillatory ventilation, 25th ESICM Annual Congress, 13-17/10/2012, Lisbon.
3. S Malachias, CS Vrettou, SG Zakyntinos, SD Mentzelopoulos: High Frequency Oscillatory Ventilation combined with Tracheal Gas Insufflation as a rescue ventilation strategy in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and Traumatic Brain Injury, 25th ESICM Annual Congress, 13-17/10/2012, Lisbon.
4. C Pipili, CS Vrettou, K Avrami, F Economidou, K Glynos, S Ioannidou, V Markaki, E Douka, S Nanos: The combination of Urine NGAL and Serum Creatinine is a good predictor for Dialysis requirement in ICU population, 49th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, 24-27/5/2012, Paris.
5. C Pipili, C Manetos, CS Vrettou, S Poulaki, E Tripodaki, A Papastylianou, C Routsis, S Nanos: Microcirculation correlates with Rife score on admission and prior to CRRT initiation, 49th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Congress, 24-27/5/2012, Paris.
6. CS Vrettou, S Kokkoris, K Apostolou, M Parisi, E Haritatos, S Dimopoulos, S Nanos: Plasma and Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic and non-septic ICU patients, 32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, 20-23/3/2012, Brussels, Belgium.
7. I Papakonstantinou, E Perivolioti, CS Vrettou, I Baraboutis, E Magira, E Balioti, D Panopoulou, T Pitsolis, C Routsis, S Nanos: Risk factors for bronchial acquisition of Resistant Gram Negative Bacteria in critically ill patients and outcome, accepted in 32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, 20-23/3/2012, Brussels, Belgium.

8. C Pipili, CS Vrettou, S Poulaki, A Papastylianou, M Parisi, ES Tripodaki, S Ioannidou, S Kokkoris, E Douka, S Nanas: Evaluation of Microcirculation before and during continuous renal replacement therapy and the impact of dose prescription, 32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, 20-23/3/2012, Brussels, Belgium.
9. CS Vrettou, PM Doyle, L Moore, G Simons, R Burnstein: Incidence, Severity and Time Course of Early Haemostatic Defects in Critically Ill Patients with Traumatic Brain Injury, 24th ESICM Annual Congress, 1-5/10/2011, Berlin, Germany.
10. CS Vrettou, E Douka, K Margetis, F Oikonomidou, A Skoula, P Kaltsas: Cervical Epidural Hematoma leading to Respiratory Failure: a case of difficult weaning. 13th State-of-the-Art Interdisciplinary review course on Pulmonary diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care (2009).
11. D Zervakis, CS Vrettou, M Drimala, A Priovolos, A Koskina, A Drougou, C Routsis: Stroke-like lesions in mitochondrial myopathy could resemble venous infarcts: the case of an undiagnosed 56 year old patient, 12th State-of-the-Art Interdisciplinary review course on Pulmonary diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care (2008).
12. CS Vrettou, G. Rammos, D. Mitsibounas: A study of the attendance of Clinics by immigrant patients in Alexandra Hospital during 2000-2004. Workshop on Immigration and Health, organised by the Greek Society of Psychosomatic Medicine (2005).

### **ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΒΙΒΛΙΩΝ**

1. Χαρίκλεια Σ. Βρεττού, Σεραφείμ Νανάς: Επείγουσα Αντιμετώπιση του οξέος πόνου στον ενήλικα, Πρώτες Βοήθειες, Σ. Νανάς, Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 2012.
2. Χαρίκλεια Σ.Βρεττού: Κρανιοεγκεφαλική κάκωση με αυξημένη ενδοκράνιο πίεση, Κλινική Εντατικής Θεραπείας - Σύγχρονη Αντιμετώπιση, Τεύχος Β´ , Εκδόσεις «γράμμα», Αθήνα 2011.





## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ**

### **ΟΡΙΣΜΟΣ ARDS**

Οι όροι “οξεία πνευμονική βλάβη” (Acute Lung Injury - ALI) και “οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας” (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν το κλινικό σύνδρομο με οξεία έναρξη, αμφοτερόπλευρες φλεγμονώδεις πνευμονικές διηθήσεις και διαταραχή της οξυγόνωσης στον ενήλικα. Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου έγινε από τον Laennec το 1821, ο οποίος χρησιμοποίησε τον όρο “ιδιοπαθές πνευμονικό οίδημα” ενώ σαν “σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας” πρωτοαναφέρεται το 1967 από τον Ashbaugh για να δηλώσει την ταχύπνοια οξείας έναρξης, με διάχυτα πνευμονικά διηθήματα, απώλεια της πνευμονικής ενδοτικότητας και υψηλή θνητότητα [Ashbaugh et al 1967]. Το 1994 κατόπιν ομοφωνίας της Αμερικανικής και της Ευρωπαϊκής επιτροπής για το ARDS υιοθετήθηκαν οι ορισμοί για το ALI και το ARDS με βάση τους οποίους οργανώθηκε και η μελέτη της επιδημιολογίας, της παθοφυσιολογίας και της θεραπείας του συνδρόμου μέχρι πρόσφατα [Bernard et al 1994].

### **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

Οι ισχύοντες ορισμοί προέρχονται από την επιτροπή ομοφωνίας Αμερικής και Ευρώπης που δημοσιεύτηκαν το 1994. Η διεθνής επιτροπή όρισε για την οξεία πνευμονική βλάβη (ALI) τα εξής κριτήρια: (i) οξεία έναρξη (ii) διαταραχή οξυγόνωσης που εκφράζεται με το λόγο μερικής πίεσης οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα προς το ποσοστό εισπνεόμενου οξυγόνου ( $PaO_2 / FiO_2$ )  $\leq 300$  mmHg, (iii) αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακα και (iv) απουσία κλινικής ένδειξης υπέρτασης αριστερού κόλπου ή πνευμονική αρτηριακή πίεση ενσφήνωσης (PAOP)  $\leq 18$ mmHg. Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής

δυσχέρειας (ARDS) αποτελεί την πιο ακραία μορφή οξείας πνευμονικής βλάβης με σοβαρή υποξυγοναιμία, όπως καθορίζεται από το λόγο  $PaO_2 / FiO_2 \leq 200$  mmHg (Bernard et al. 1994).

Ο ορισμός της Αμερικανοευρωπαϊκής επιτροπής, παρά το ότι συνέβαλλε στο συντονισμό της μελέτης για το ARDS σε όλο τον κόσμο, εμφάνιζε αρκετά προβλήματα αξιοπιστίας και ειδικότερα, την ασάφεια του όρου “οξύ σύνδρομο”, την υποκειμενικότητα μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών όσον αφορά τη διαπίστωση των “αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθημάτων” [Rubenfeld et al 1999], και την ευαισθησία του κριτηρίου της οξυγόνωσης σε μικρές μεταβολές της τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) [Villar et al 2007]. Τα προβλήματα αυτά οδήγησαν στην αναθεώρησή τους και στη διατύπωση των κριτηρίων του Βερολίνου. Τα κριτήρια αυτά εκτιμήθηκαν εμπειρικά και επαναδιατυπώθηκαν έτσι ώστε ο ορισμός του ARDS να είναι κατά το δυνατόν εύχρηστος, αξιόπιστος και να έχει προγνωστική αξία. Οι σημαντικότερες αλλαγές σε σχέση με τον παλαιότερο ορισμό είναι: (1) η αφαίρεση του όρου “οξεία πνευμονική βλάβη” και η αντικατάστασή του με τρία επίπεδα βαρύτητας του ARDS σύμφωνα με το λόγο  $PaO_2/FiO_2$  σε τελοεκπνευστική πίεση τουλάχιστον 5 cmH<sub>2</sub>O. (2) ο προσδιορισμός χρονικής περιόδου 7 ημερών για τον προσδιορισμό της οξείας έναρξης και (3) η αφαίρεση του ορίου της πίεσης ενσφήνωσης για τον αποκλεισμό του καρδιογενούς οιδήματος από τα κριτήρια [The ARDS Definition Task Force, JAMA 2012]. Τα κριτήρια του Βερολίνου εμφανίζουν λίγο καλύτερη προγνωστική αξία όσον αφορά στη θνητότητα του ARDS σε σχέση με τα προηγούμενα (AUC 0.577 έναντι AUC 0.536 των AECC) [Walkey et al 2012].



## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Περίπου 5% των ασθενών που βρήσκονται σε μηχανικό αερισμό εμφανίζουν ARDS [Esteban et al 2008]. Από αυτούς το 25% εκδηλώνει ήπιο ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-300) και το 75% μέτριο και βαρύ ARDS ενώ το 1/3 των ασθενών με ήπια νόσο θα εκδηλώσει στην πορεία και βαρύτερη μορφή [Rubenfeld et al 2005]. Η επίπτωση που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ποικίλλει σημαντικά (64.2-78.9/100.000 άτομα/έτος στις ΗΠΑ, 17/100.000 άτομα/έτος στη βόρεια Ευρώπη, 7.2/100.000 άτομα/έτος στην Ισπανία) [Rubenfeld et al 2005, Villar et al 2011]. Οι διαφορές αυτές οφείλονται σε δημογραφικά αίτια, σε διαφορές στο σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας και στο επίπεδο των διοικητικών υπηρεσιών [Howard et al 2004, Ferguson et al 2005].

Η θνητότητα του συνδρόμου φτάνει το 40%, και σχετίζεται με τη βαρύτητα διαταραχής της οξυγόνωσης [Rubenfeld et al 2005]. Κατ' αντιστοιχία με τα κριτήρια του Βερολίνου, αναφέρεται θνητότητα 27% (95% CI 24%–30%) στους ασθενείς με ήπιο ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  201–300), 32% (95% CI 29%–34%) σ' εκείνους με μέτριας βαρύτητας ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  101–200), και 45% (95% CI 42%–48%) στους ασθενείς με βαρύ ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$ ) [The ARDS Definition Task Force, JAMA 2012]. Παρά το ότι η διαταραχή στην οξυγόνωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη θνητότητα, οι ασθενείς γενικά καταλήγουν από πολυοργανική ανεπάρκεια ή επιδείνωση της υποκείμενης νόσου και μόνο το 13%–19% από ανθεκτική αναπνευστική ανεπάρκεια [Villar et al 2011, Stapleton et al 2005]. Ο προστατευτικός μηχανικός αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους φαίνεται να έπαιξε σημαντικό ρόλο στη μείωση της θνητότητας στο ARDS τα τελευταία 20 χρόνια [Erikson et al 2009, The ARDSnet 2000, Checkley et al 2008, Li et al 2011], όμως για τους ασθενείς που αερίζονται με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους, η

θνητότητα δεν έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία χρόνια [Checkley et al 2008, Li et al 2011].

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ικανότητα του πνεύμονα για ανταλλαγή αερίων πραγματοποιείται χάρη στην ακεραιότητα του κυψελιδικού επιθηλίου, και του ενδοθηλίου των αγγείων της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας [Bernard et al 1986, Ware et al 2000, Orfanos et al 2004, Diaz et al 2010]. Όταν κάποια από αυτές τις δομές υποστεί βλάβη, μπορεί να εμφανιστεί κυψελιδικό ή διάμεσο οίδημα. Η δυσλειτουργία του φυσιολογικού φραγμού ενδοθηλίου και επιθηλίου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη της οξείας πνευμονικής βλάβης [Matthay et al; 2005, Ware et al 2008]. Η βλάβη αυτή χαρακτηρίζεται από μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και σχετίζεται αιτιολογικά με σοβαρές κλινικές διαταραχές που περιλαμβάνουν την πνευμονία, τη μη πνευμονικής αιτιολογίας σήψη, την εισρόφηση, το μείζον τραύμα και την καταπληξία [Brun-Buisson et al 2004, Rubenfeld et al 2005].

Η παθολογία του ARDS εξελίσσεται σε τρία στάδια: Το εξιδρωματικό, το πολλαπλασιαστικό και το ινωτικό [Bellingan et al 2002, Tomashefsky et al 1990]. Ένα σύμβαμα βλαπτικό για τον πνεύμονα (άμεσο ή έμμεσο) κινητοποιεί την εξιδρωματική φάση. Σ' αυτό το στάδιο επικρατεί η οξεία φλεγμονή, εκκλύονται προφλεγμονώδεις κυταροκίνες, κινητοποιούνται τα ουδετερόφιλα και διαταράσσεται η λειτουργία του ενδοθηλίου. Η αναπνευστική ανεπάρκεια στο στάδιο αυτό αποδίδεται στην άθροιση υγρού πλούσιου σε πρωτεΐνες μέσα στις κυψελίδες και στην μειωμένη έκκριση επιφανειοδραστικού παράγοντα από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II. Η επόμενη φάση που διαρκεί 2–7 χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των πνευμονοκυττάρων, πρώιμες ινωτικές αλλοιώσεις και πάχυνση του τοιχώματος των

κυψελιδικών τριχοειδών. Σε ορισμένους ασθενείς ακολουθεί το στάδιο της ίνωσης, όπου αυξάνεται η εναπόθεση κολλαγόνου (Εικόνες 1 και 2).

## ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ARDS

Οι μελέτες που περιλαμβάνουν βιοδείκτες πνευμονικής και συστηματικής βλάβης σε ασθενείς αλλά και σε πειραματικά μοντέλα στοχεύουν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, το σχεδιασμό νέων θεραπευτικών στρατηγικών και την εκτίμηση της ανταπόκρισης σε νέες θεραπείες [Levitt et al 2009, Ware et al 2007, Ware et al 2010]. Κατά τα τελευταία 20 χρόνια η έρευνα πάνω στους βιοδείκτες έχει φέρει στο φως σημαντικές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία της πνευμονικής βλάβης και των μηχανισμών επιδιόρθωσης, των κυτταρικών πλυθησμών και των διαβιβαστών που εμπλέκονται και νέες ιδέες έχουν δημιουργηθεί για πιθανούς θεραπευτικούς στόχους (Πίνακας 1).

Οι βιοδείκτες του ARDS αντανακλούν την ενεργοποίηση κυττάρων και μηχανισμών κυτταρικής βλάβης και των συστημάτων της φλεγμονής, της πήξης και της ινοδόλωσης. Κάποιοι από τους βιοδείκτες έχουν πλειοτροπική δράση και μπορεί να συμμετέχουν σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης. Τέτοιοι δείκτες έχουν μελετηθεί και σαν δείκτες κλινικής έκβασης και σε σχέση με τις μέρες εκτός αναπνευστήρα, τη θνητότητα και τη νοσηρότητα [Levitt et al 2009, Ware et al 2010]. Σήμερα οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται στο χώρο της έρευνας κυρίως των παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Η μελλοντική εφαρμογή τέτοιων δεικτών μπορεί να αφορά στο σχεδιασμό νέων κλινικών μελετών ή στην επιλογή ομάδων ασθενών καθώς και στην αξιολόγηση νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ένας δείκτης που να είναι αρκετά ευαίσθητος και ειδικός για να ενσωματωθεί στην κλινική πράξη [Ware et al 2010, Cross et al 2011]. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι

σημαντικότεροι από τους δείκτες αυτούς που έχουν χρησιμοποιηθεί στην έρευνα [Cross et al 2011].

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΒΙΝΗΣ Α

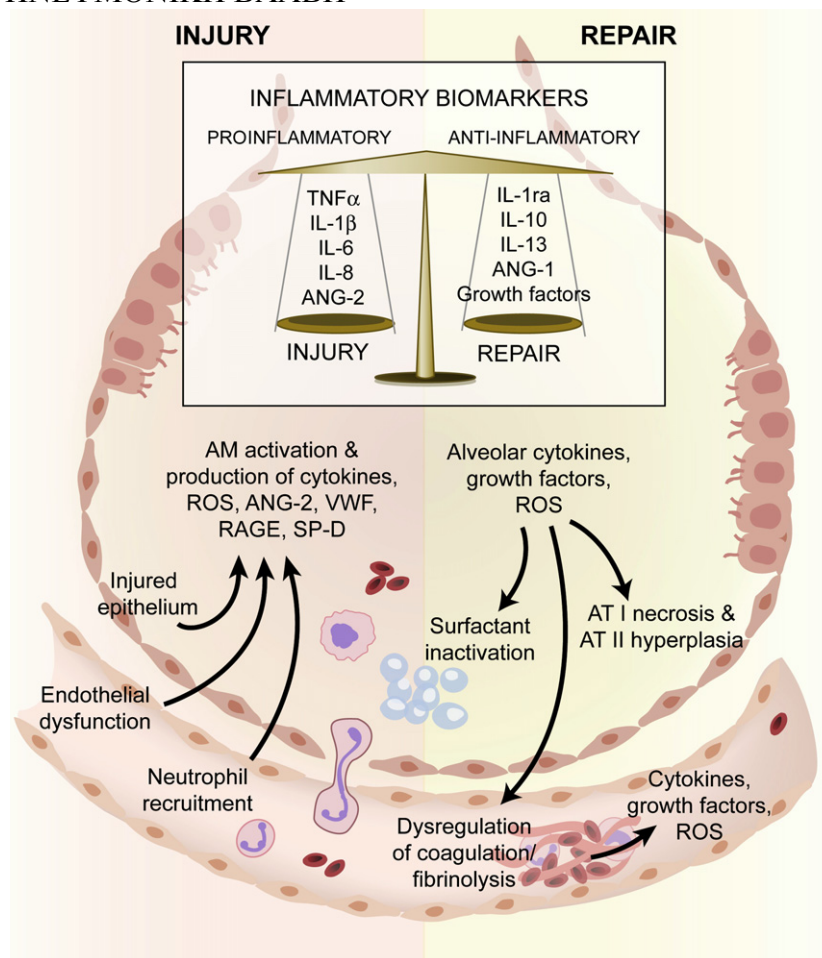
Η Ακτιβίνη Α είναι ένας αυξητικός παράγοντας που συμμετέχει στην παθοφυσιολογία πολλών φλεγμονωδών νοσημάτων του πνεύμονα, ωστόσο, ο ακριβής ρόλος που διαδραματίζει και η πιθανή αξία της σαν θεραπευτικός στόχος δεν έχουν διευκρινισθεί. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η έκφραση της ακτιβίνης Α στον πνεύμονα του ποντικού, σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ασθενών με ARDS (Εικόνα 3), προκαλεί βλάβη πανομοιότυπη με το ARDS. Η παρατηρούμενη μείωση της ιστολογικής βλάβης που προκαλείται από την υπερέκφραση της Ακτιβίνης Α ή από έγχυση λιποσακχαριδίου (LPS) στον πνεύμονα, μετά τη θεραπευτική χορήγηση ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης που εξουδετερώνει τη δράση της ακτιβίνης, υποδηλώνει ότι η στόχευση της ακτιβίνης Α μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική στρατηγική για τους ασθενείς με ARDS [Apostolou et al 2012]. Αθξημένες στάθμες Ακτιβίνης Α στον ορό συνδέονται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια [Morritz de Kretser et al 2013].

**ΕΙΚΟΝΑ 1: ΥΓΙΗΣ ΚΥΨΕΛΙΔΟΤΡΙΧΟΕΙΔΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΚΥΨΕΛΙΔΑ ΣΤΟ ARDS**



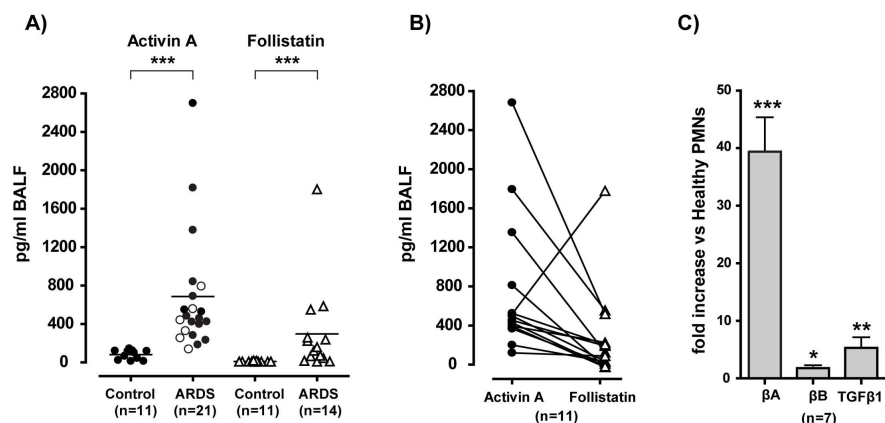
Η υγιής κυψελιδοτριχοειδική μονάδα (αριστερή πλευρά) και η κυψελίδα στην οξεία πνευμονική βλάβη στα πλαίσια του συνδρόμου ALI/ARDS (δεξιά πλευρά). Στην οξεία φάση του συνδρόμου, παρατηρείται απώλεια των υγιών κυψελιδικών και βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων και σχηματίζεται μεμβράνη υαλίνης στην απογυμνωμένη βασική μεμβράνη. Ουδετερόφιλα προσκολλώνται στο πάσχον τριχοειδικό αγγείο μετακινούμενα από το διάμεσο ιστό στον κυψελιδικό χώρο, που είναι γεμάτος από πλούσιο σε πρωτεΐνες υγρό. Μέσα στον κυψελιδικό χώρο τα μακροφάγα παράγουν κυτταροκίνες (IL-1,6,8,10 & TNF-α), που κινητοποιούν χημειοτακτικά και ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα και συμβάλλουν στην παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας. Η εισροή πλούσιου σε πρωτεΐνη υγρού μέσα στον κυψελιδικό χώρο οδηγεί στην απενεργοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Από Ware και Matthay, 2000).

**ΕΙΚΟΝΑ 2: ΑΠΕΙΚΟΝΗΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΚΥΨΕΛΙΔΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ**



Στην οξεία εξιδρωματική φάση (αριστερά) ενεργοποιούνται τα κυψελιδικά μακροφάγα και προάγεται η έκκριση παραγόντων φλεγμονής. Οι παράγοντες αυτοί διεγείρουν τη χημειοταξία και την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων που με τη σειρά τους απελευθερώνουν μεσολαβητές οι οποίοι επιτείνουν την φλεγμονώδη απάντηση και σχετίζονται με κυψελιδική και επιθηλιακή βλάβη. Απεικονίζονται και ορισμένοι μηχανισμοί που διαδραματίζουν επιδιορθωτικό ρόλο (δεξιά). Τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου 2 υφίστανται υπερπλασία ενώ γίνεται και επιστράτευση των ινοβλαστών. Απελευθερώνονται αυξητικοί παράγοντες και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση της πνευμονικής βλάβης. Τέτοιοι διαβιβαστές αποτελούν ενδιαφέροντες βιοδείκτες. AM: κυψελιδικό μακροφάγο, ANG: αγγειοποιητίνη, AT: κυψελιδικό επιθηλιακό κύτταρο, IL: ιντερλευκίνη, IL-1ra: ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1, RAGE: υποδοχέας τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, SPD: πρωτεΐνη Δ του επιφανειοδραστικού παράγοντα, VWF: παράγοντας von Willebrand.

**ΕΙΚΟΝΑ 3:** ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΤΙΒΙΝΗ Α ΣΤΟ BAL ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ARDS



A) Μετρήσεις ακτιβίνης και Φολιστατίνης (φυσιολογικός απενεργοποιητής) στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) ασθενών με ARDS και ασθενών ομάδας ελέγχου. B) Σύγκριση κατά ζεύγη Ακτιβίνης A και Φολιστατίνης στον ίδιο πλυθησμό. C) Ποσοτική ανάλυση PCR Ακτιβίνης A, Ακτιβίνης B και TGFβ1 mRNA σε επτά ασθενείς με ARDS (φαίνονται ανοιχτοί κύκλοι στο A). Παρασκευάσματα περιφερικών μονοκυττάρων χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου. Η σύγκριση των ομάδων έγινε με ανάλυση διασποράς κατά ένα παράγοντα (one-way analysis of variance, ANOVA) με post hoc διόρθωση Bonferonni. \*P<0.05, \*\*P<0.01 και \*\*\*P<0.001.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙΣΤΟ ARDS**

<b>Βιοδείκτης</b>	<b>Ταξινόμηση</b>	<b>Πρόβλεψη έκβασης</b>	<b>Προέλευση</b>	<b>Δεδομένα από</b>	<b>Παθοφυσιολογικός ρόλος</b>
					<b>πολυκεντρικές μελέτες</b>
IL-1β	Προφλεγμονώδης	Θετική	Πλάσμα, BAL	Όχι	Αύξηση κυψελιδικής διαπερατότητας, επαγωγή κυτταροκινών, επιστράτευση κυττάρων φλεγμονής, ίνωση, επιδιόρθωση επιθηλίου
IL-1Ra/sIL-1RII και λόγος σε σχέση με την IL-1β	Αντιφλεγμονώδης	Αρνητική	Πλάσμα, BAL	Όχι	Αντιφλεγμονώδης ανταγωνιστής της IL-1β
TNF-α	Πλειοτροπική	Θετική	Πλάσμα, BAL	Όχι	Αύξηση κυψελιδικής διαπερατότητας, επαγωγή κυτταροκινών, επιστράτευση κυττάρων φλεγμονής, σχηματισμός πνευμονικού οιδήματος, μηχανισμοί επιδιόρθωσης
sTNFr-I και II	Αντιφλεγμονώδης	Θετική	Πλάσμα, BAL	Ναι	Ρυθμίζει τη δραστηριότητα του TNF-α
IL-8	Προφλεγμονώδης	Θετική	Πλάσμα	Ναι	Επιστράτευση κυττάρων φλεγμονής, ενεργοποίηση ουδετερόφιλων, ενίσχυση της έκφρασης μορίων προσκολλητικότητας, ενεργοποίηση του ενδοθηλίου



**Βιοδείκτης****Ταξινόμηση****Πρόβλεψη****Προέλευση****Δεδομένα****από Παθοφυσιολογικός****έκβασης****πολυκεντρικές****ρόλος****μελέτες**

Αντίσωμα στην IL-8/Ανοσοσυμπλέγματα IL-8	Προφλεγμονώδης	Θετική	Πλάσμα, BAL	Όχι	Ενεργοποίηση συμπληρώματος, δυσλειτουργία επιθηλίου και ενδοθηλίου, τροποποίηση βιολογικής δράσης IL-8
IL-6	Πλειοτροπική	Θετική	Πλάσμα, BAL	Ναι	Διαφοροποίηση και ενεργοποίηση Β και Τ λεμφοκυττάρων, ενεργοποίηση μακροφάγων, επιδιόρθωση και κυτταρική προστασία επιθηλίου
sIL-6R και λόγος προς IL-6	Προφλεγμονώδης	Θετική	Πλάσμα	Όχι	Ενίσχυση δράσης της IL-6
IL-18	Προφλεγμονώδης	Δεν έχει καθοριστεί	Πλάσμα	Πειραματικά μοντέλα	Επιστράτευση και ενεργοποίηση ουδετερόφιλων, συμπαράγοντας για ενεργοποίηση και διαφοροποίηση λεμφοκυττάρων
IL-10	Αντιφλεγμονώδης	Αρνητική	Πλάσμα	Ναι	Αναστολή της T <sub>H</sub> διαφοροποίησης, της απελευθέρωσης κυτταροκινών και καταστολή των ουδετερόφιλων
IL-4	Αντιφλεγμονώδης	Όχι	Πλάσμα, BAL	Όχι	Επιδιόρθωση επιθηλίου, αναστολή σύνθεσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αύξηση

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΣΤΟ ARDS (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)**

<b>Βιοδείκτης</b>	<b>Ταξινόμηση</b>	<b>Πρόβλεψη</b>	<b>Προέλευση</b>	<b>Δεδομένα</b>	<b>από</b>	<b>Παθοφυσιολογικός ρόλος</b>
<b>πολυκεντρικές μελέτες</b>						
<b>έκβασης</b>						
IL-13	Πλειοτροπικός	Αρνητική	Πλάσμα	Όχι		Αναστολή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αύξηση παραγωγής IL-1Ra
TGF-β	Πλειοτροπικός	Αρνητική	Πλάσμα	Όχι		Αναστέλλει την έκφραση προφλεγμονωδών μορίων προσκολλητικότητας
Πρωτεΐνη C	Πήξη	Θετική	Πλάσμα	Ναι		Ενδογενές αντιπηκτικό, βελτιώνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, καταστέλλει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες
PAI-1	Πήξη	Θετική	Πλάσμα, BAL	Ναι		Έλεγχος ινωδολυσης και διάλυση θρόμβων ινική-άμεση αναστολή της κυτταρικής μετανάστευ μέσω ιντεγκρίνης
Θρομβομοδουλίνη	Πήξη	Θετική	BAL	Όχι		Μειώνει την εναπόθεση ινικής, την άθροιση λευκοκυττάρων, την κυψελιδική διαπερατότητα και το πνευμονικό οίδημα
HGF	Αυξητικός παράγοντας	Θετική	BAL	Όχι		Μιτογόνο των κυψελίδων επιθηλιακών κυττάρων επιδιόρθωση επιθηλίου
KGF	Αυξητικός παράγοντας	Δεν έχει καθοριστεί	BAL	;Οχι		Μιτογόνο των κυψελίδων επιθηλιακών κυττάρων επιδιόρθωση επιθηλίου
						Αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα, την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΣΤΟ ARDS (ΣΥΝΕΧΕΙΑ)**

Βιοδείκτης	Ταξινόμηση		Πρόβλεψη		Δεδομένα		από Παθοφυσιολογικός ρόλος	
	Αυξητικός παράγοντας	Θετική	Πλάσμα, BAL (χαμηλά επίπεδα)	Όχι	Δεδομένα	από	Παθοφυσιολογικός ρόλος	
		έκβασης	πολυκεντρικές μελέτες					
VEGF	Αυξητικός παράγοντας	Θετική	Πλάσμα, BAL (χαμηλά επίπεδα)	Όχι				Αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα, την επιβίωση τον πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων
Ang-2/Ang-1	Αυξητικός παράγοντας	Θετική	Πλάσμα	Όχι				Προάγει την ενδοθηλιακή και επιθηλιακή απόπτωση, προκαλεί δυσλειτουργία του φραγμού
Πρωτεΐνη D επιφανειοδραστικού παράγοντα	Δείκτης επιθηλιακών κυττάρων τύπου 2	Θετική	Πλάσμα, BAL	Ναι				Μειώνει την επιφανειακή τάση ενδογενής ανοσία
RAGE	Δείκτης επιθηλιακών κυττάρων τύπου 1	Θετική	Πλάσμα, BAL	Ναι				Παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ROS και προτεασών
VWF	Δείκτης ενδοθηλιακών κυττάρων	Θετική	Πλάσμα, BAL	Ναι				Αιμόσταση, λειτουργία αιμοπεταλίων

## **ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ (HFO) ΚΑΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ (HFO-TGI)**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

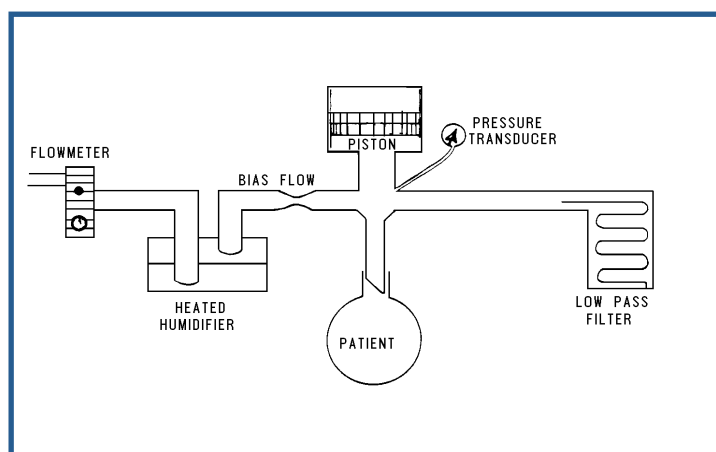
Όταν κατά την εφαρμογή μηχανικού αερισμού χρησιμοποιούνται υψηλές τιμές πιέσεων, εισπνεόμενου οξυγόνου και αναπνεόμενου όγκου προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής ανταλλαγή αερίων, ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικής βλάβης (ventilation induced lung injury, VILI) αυξάνεται [Ranieri et al 1999]. Η οξεία πνευμονική βλάβη που προκαλείται από το μηχανικό αερισμό περιλαμβάνει τό βαρότραυμα (barotrauma), την κυψελιδική υπερδιάταση (volutrauma), την περιοδική σύγκλιση και επαναδιάνοιξη των κυψελίδων (atelectrauma) καθώς και τη φλεγμονή (biotrauma) [Slutsky et al 1999, Gattinoni et al 2003]. Ο αερισμός με μεγάλες συχνότητες σχεδιάστηκε και εφαρμόζεται με στόχο να ελαχιστοποιήσει την βλάβη που προκαλείται μέσω των ανωτέρω μηχανισμών [Derdak et al 2003].

Παραλλαγές του αερισμού με ψηλές συχνότητες είναι ο υψίσυχνος αερισμός θετικών πιέσεων (high frequency positive pressure ventilation), ο υψίσυχνος αερισμός με εκτόξευση αερίων (high frequency jet ventilation), και ο υψίσυχνος ταλαντευτικός αερισμός (high frequency oscillatory ventilation) [Slutsky et al 2002]. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στον υψίσυχνο ταλαντευτικό αερισμό (HFO), η αρχική εφαρμογή του οποίου αφορούσε αποκλειστικά σε νεογνά με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας αλλά εφαρμόζεται πλέον και ως εναλλακτικό μοντέλο αερισμού σε ασθενείς με ARDS.

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΗΦΟ

Κατά τον αερισμό με μεγάλες συχνότητες ο αναπνεόμενος όγκος (Tidal Volume,  $V_t$ ) είναι εξ' ορισμού μικρότερος από τον ανατομικό νεκρό χώρο και η αναπνευστική συχνότητα υψηλότερη από 120 αναπνοές το λεπτό για τον ενήλικα ασθενή [Imai et al 2005, Krishnan et al 2000, Derdak et al 2003, Mehta et al 2004]. Οι αναπνευστήρες ΗΦΟ διαθέτουν ενσωματωμένη αντλία με έμβολο που προκαλεί την ταλάντωση ενός διαφράγματος σε συχνότητες 3-9 Hz. Η μέση πίεση αεραγωγών (mean airway pressure, mPaw) η οποία αποτελεί και το βασικό ρυθμιστικό παράγοντα της οξυγόνωσης δημιουργείται μέσω μιας συνεχούς ροής αερίων (bias flow) που βρίσκεται προς τον ασθενή και διέρχεται μέσω μιας αντίστασης που ρυθμίζεται με βαλβίδα (Εικόνα 1) [Derdak et al 2003].

### ΕΙΚΟΝΑ 1: ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ ΗΦΟ

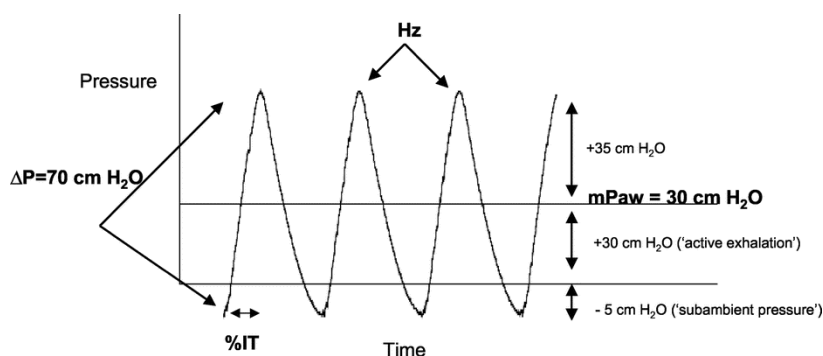


Σχηματική απεικόνιση του αναπνευστήρα ΗΦΟ. Το ταλαντευόμενο διάφραγμα δημιουργεί ημιτονοειδή ροή αέρα. Η mPaw ρυθμίζεται μέσω της παράπλευρης ροής αέρα (bias flow).

Ο αερισμός επιτυγχάνεται με την κίνηση του εμβόλου η οποία υπερθέτει μια διαφορά πίεσης ( $\Delta P$ ) επί της mPaw δημιουργώντας μια ταλάντωση γύρω από την mPaw. Έτσι διατηρείται μια περιοδική χορήγηση όγκου, κατά την

οποία ο αναπνεόμενος όγκος είναι ανάλογος της τιμής της  $\Delta P$  (βλέπε Εικόνα 2). Κατά τη διάρκεια εφαρμογής HFOV τόσο η εισπνευστική όσο και η εκπνευστική φάση είναι ενεργητικές.

**ΕΙΚΟΝΑ 2: ΠΙΕΣΗ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΣΕ HFO**



Κατά τον υψίσυχο αερισμό (High Frequency Oscillation – HFO) εφαρμόζεται μία θετική μέση πίεση αεραγωγών (Mean Airway Pressure –  $mPaw$ ), στην οποία επιπροστίθεται μία περιοδική διακύμανση πίεσης προκαθορισμένου εύρους (Oscillatory Pressure Amplitude -  $\Delta P$ ).  $IT$ =Inspiratory Time (Χρόνος Εισπνοής). Παρατηρούμε ότι η μετρούμενη πίεση στο εγγύς τμήμα του κυκλώματος μπορεί να είναι υποατμοσφαιρική όταν η τιμή της  $\Delta P$  είναι μεγαλύτερη από τη διπλάσια τιμή της  $mPaw$ .

Κατά την εφαρμογή HFOV η μέση πίεση αεραγωγών,  $mPaw$ , καθορίζεται από τον χειριστή του αναπνευστήρα ενώ ο αναπνεόμενος όγκος που χορηγείται μέσω της ταλάντωσης υπερτίθεται στην  $mPaw$ . Καθίσταται έτσι εφικτή η εφαρμογή υψηλής μέσης πίεσης αερισμού (Mean Pressure) με μικρότερη μέγιστη πίεση (Peak Pressure). Δίχως την παρουσία της  $\Delta P$ , η εφαρμογή μόνης της  $mPaw$ , θα αποτελούσε ένα σύστημα εφαρμογής συνεχούς θετικής πίεσης (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Η βέλτιστη τιμή της  $mPaw$  εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και ιδιαίτερα από την ελαστικότητα [Wood et al 2002].

Για την παρακολούθηση της οξυγόνωσης κατά την χρήση HFO χρησιμοποιείται ο “δείκτης οξυγόνωσης” (oxygenation index, OI) που ορίζεται ως  $OI = mPaw \times FiO_2 / PaO_2$ , και συσχετίζει την  $mPaw$  με τη συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου  $FiO_2$  και την μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ( $PaO_2$ ) [Mehta et al 2004, Fort et al 1997, van Genderingen et al 2002].

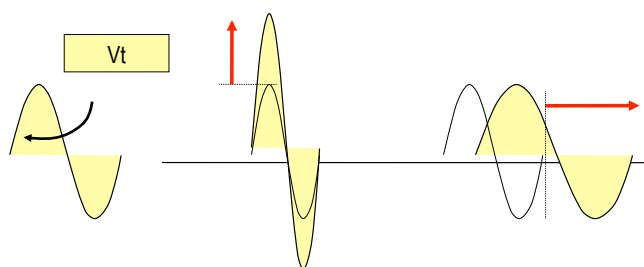
Όπως στον συμβατικό μηχανικό αερισμό, έτσι και στον μηχανικό αερισμό με υψηλές συχνότητες, η αποβολή του διοξειδίου εξαρτάται από τον κατά λεπτό αερισμό (minute ventilation,  $\dot{V}$ ). Στο συμβατικό αερισμό ο κατά λεπτό αερισμός περιγράφεται από την εξίσωση  $\dot{V} = V_t \times f$  όπου  $V_t$  = αναπνεόμενος όγκος, και  $f$  = αναπνευστική συχνότητα. Στο HFO, η σχέση αυτή γίνεται  $Q = V_t^{1.5-2.5} \times f$ , όπου  $Q$  ο δείκτης επάρκειας του αερισμού, συνεπώς η μεταβολή του αναπνεόμενου όγκου επηρεάζει την αποβολή του διοξειδίου με μη γραμμικό τρόπο [Fredberg et al 1980, Slutsky et al 1981, Rossing et al 1981, Jarger et al 1984, Pillow 2005].

Ο αναπνεόμενος όγκος, στο HFO, καθορίζεται από τον όγκο του αέρα που εκτοπίζεται κατά την κίνηση του εμβόλου στον αναπνευστήρα και αποτελεί συνάρτηση της  $\Delta P$  (η οποία εκφράζει το εύρος της ταλάντωσης), της συχνότητας  $f$ , καθώς και του εισπνευστικού χρόνου (%Ti). Η αποβολή του διοξειδίου ελέγχεται κυρίως από τη  $\Delta P$ , η οποία με τη σειρά της καθορίζεται με ανάλογη ρύθμιση της ισχύος (Power,  $P$ ) στον αναπνευστήρα. Η τελευταία ορίζει και τη δύναμη με την οποία μετακινείται το έμβολο [Derdak et al 2003, Slutsky 1985].

Την αποβολή του διοξειδίου, όμως επηρεάζει και η συχνότητα  $f$ , καθώς αυτή ελέγχει το χρόνο, και με τον τρόπο αυτό και την απόσταση, κατά την οποία μετακινείται το έμβολο. Όσο μικρότερη είναι η συχνότητα, τόσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος που κινείται το έμβολο, μεγαλύτερη η απόσταση που αυτό διανύει, και

μεγαλύτερος ο όγκος αέρα που εκτοπίζεται ( $V_t$ ), ενώ όσο αυξάνεται η συχνότητα, ο  $V_t$  γίνεται μικρότερος (Εικόνα 3) [Goldstein et al 1981, Rossing et al 1981, Slutsky et al 1981].

**ΕΙΚΟΝΑ 3: ΣΧΕΣΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ  $f$  ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΟΓΚΟΥ  $V_t$**



Αύξηση του  $V_t$  και της αποβολής διοξειδίου μπορούμε να επιτύχουμε μεγαλώνοντας το εύρος της ταλάντωσης ή ελαττώνοντας τη συχνότητα  $f$ .

Τέλος, ο εισπνευστικός χρόνος  $T_i$ , επηρεάζει με τη σειρά του την αποβολή του διοξειδίου, καθορίζοντας το χρονικό διάστημα, σε κάθε αναπνευστικό κύκλο, κατά τον οποίο το έμβολο κινείται προς τα εμπρός. Η αύξηση του  $\%T_i$  επιδρά και στην  $mPaw$  και κατά συνέπεια στην οξυγόνωση, όπως θα δούμε στη συνέχεια.

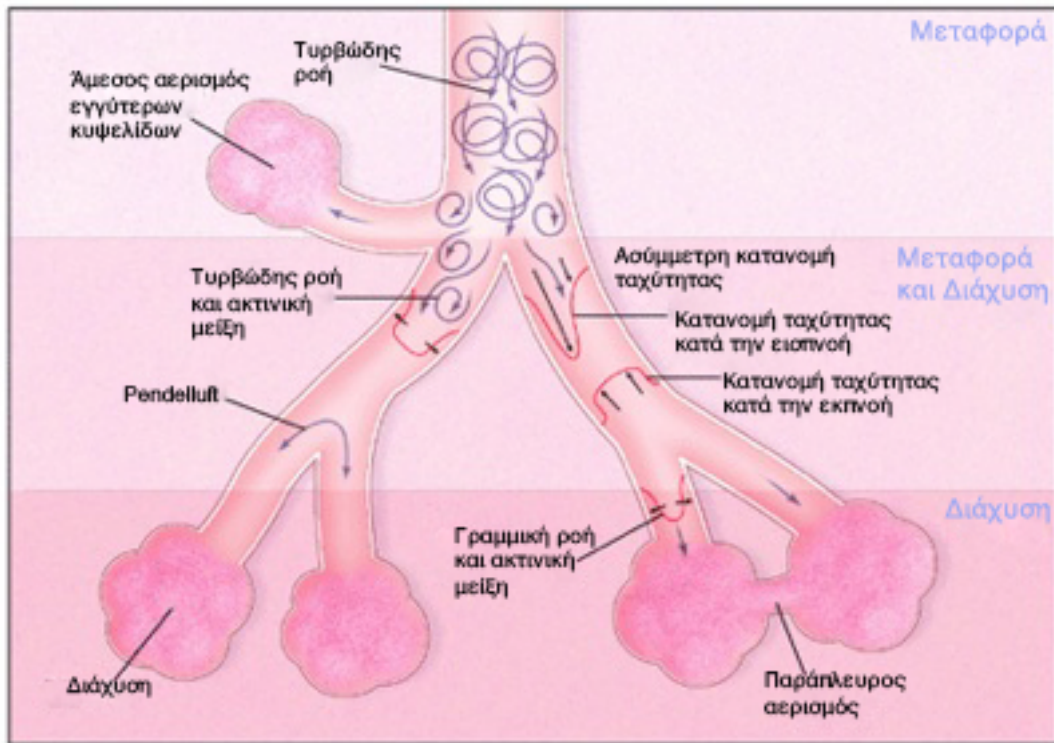
Κατά την εφαρμογή HFO, υπάρχει σχετική «αποσύνδεση» της οξυγόνωσης και του αερισμού, με την οξυγόνωση να επηρεάζεται κυρίως από την  $mPaw$  και την  $FiO_2$  ενώ ο αερισμός καθορίζεται κυρίως από το πλάτος (amplitude), τη  $\Delta P$  και τη συχνότητα  $f$  της ταλάντωσης [Chang et al 1984, Drazen et al 1984, Slutsky 1984].



## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ/ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΑΕΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΨΙΣΥΧΝΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Κατά τη φυσιολογική αναπνοή αλλά και το συμβατικό μηχανικό αερισμό, οι κύριοι φυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η μεταφορά και η ανταλλαγή των αερίων είναι η μαζική μεταφορά (bulk flow) και η μοριακή διάχυση (molecular diffusion). Κατά τον μηχανικό αερισμό με HFO στη διαδικασία μεταφοράς και ανταλλαγής των αερίων συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί, όπως φαίνεται στην Εικόνα 4, εκ των οποίων ο καθένας είναι επικρατέστερος σε διαφορετική ζώνη του πνεύμονα. Στους μηχανισμούς αυτούς συμπεριλαμβάνονται η μετακίνηση φορτίου αέρα προς τις κυψελίδες που βρίσκονται κοντά σε κεντρικούς αεραγωγούς (bulk convection), το ασύμμετρο προφίλ ταχυτήτων (asymmetric velocity profile) και η κατά μήκος διασπορά κατά Taylor (Taylor dispersion), η ασύγχρονη πλήρωση γειτονικών κυψελιδικών αεροχώρων (pendelluft), ο παράπλευρος αερισμός γειτονικών κυψελίδων (collateral ventilation), και η καρδιογενής μίξη μορίων αέρα σε περιοχές του πνεύμονα που γειτνιάζουν με το μυοκάρδιο (cardiogenic mixing) [Pillow et al 2005, Scherer et al 1982, Taylor et al 1954].

**ΕΙΚΟΝΑ 4: ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΑΕΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟ ΗΦΟ**



Μηχανισμοί μεταφοράς/ανταλλαγής αερίων κατά τον αερισμό με ΗΦΟ σε διαφορετικές περιοχές του αναπνευστικού συστήματος (Δεξιά σημειώνονται οι κύριοι μηχανισμοί)

## ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΗFO

Κατά τον αερισμό ΗFO η μεταφορά και ανταλλαγή αερίων εξαρτάται σημαντικά από τη συνολική εμπέδηση (impedance) του μηχανικού κυκλώματος και του αναπνευστικού συστήματος. Ως εμπέδηση ορίζεται το ανοισματικό άθροισμα των αντιστάσεων τριβής (resistance), ελαστικότητας (elastance), και αδράνειας (inertance) του μελετούμενου συστήματος. Όσο η εμπέδηση αυξάνει, τόσο μεγαλύτερες διακυμάνσεις της πίεσης εκατέρωθεν της mPaw απαιτούνται για τη ροή αερίων στον πνεύμονα [Pillow et al 2005].

Όσον αφορά στην mPaw, έχει βρεθεί ότι η τιμή της ελαττώνεται σημαντικά κατά μήκος των τεχνητών αεραγωγών. Η πτώση αυτή φαίνεται πως είναι ανάλογη της αναπνευστικής συχνότητας και αντιστρόφως ανάλογη του εύρους του τραχειοσωλήνα [Venegas et al 1986]. Επιπρόσθετα, σε ΗFOV και συνθήκες ανοικτού πνεύμονα, εάν επιλεγεί  $Ti=50\%$  η μεταβολή της mPaw κατά μήκος του τραχειοσωλήνα είναι αμελητέα ενώ η επιλογή  $Ti=33\%$  επιφέρει σημαντική πτώση της mPaw, λόγω της εμφάνισης υψηλότερης αντίστασης ροής που επιφέρει η μείωση του %Ti [Pillow et al 1999, Hatcher et al 1998].

Στην κλινική πράξη η συνεχής ροή αέρα (bias flow) συνήθως επιλέγεται μεταξύ 30-40 L/min ενώ η mPaw τιτλοποιείται με οδηγό τη βελτιστοποίηση του δείκτη οξυγόνωσης (oxygenation index, OI). Σε μελέτη κατά την οποία η mPaw επιλεγόταν κατά 1 cm H<sub>2</sub>O υψηλότερη από το σημείο μέγιστης καμπυλότητας της εκπνευστικής καμπύλης πίεσης-όγκου παρατηρήσαμε ταχεία και σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης [Metzelopoulos et al 2007]. Επισημαίνεται ότι το σημείο μέγιστης καμπυλότητας σηματοδοτεί την έναρξη απώλειας της κυψελιδικής επιστράτευσης κατά την εκπνοή. Ένας ακόμα τρόπος να επιλέξει κανείς την mPaw βασισμένος στη φυσιολογία είναι με βάση το σημείο μέγιστης μεταβολής της καμπυλότητας της

εκπνευστικής καμπύλης πίεσης-όγκου, λαμβάνοντας υπ' όψη ότι η mPaw στην τραχεία είναι 3-7 cm H<sub>2</sub>O χαμηλότερη από την τιμή που καθορίζουμε στον αναπνευστήρα HFO [Albaiceta et al 2004].

Η συχνότητα αερισμού f, επηρεάζει κι αυτή σημαντικά όπως έχουμε ήδη αναφέρει, τον αερισμό. Υψηλότερες συχνότητες έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του αναπνεόμενου όγκου και της αποβολής διοξειδίου, συνδυάζονται ωστόσο με μικρότερες μεταβολές της ενδοκυψελιδικής πίεσης [Pillow et al 2005]. Οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται σε ενήλικες ασθενείς κυμαίνονται μεταξύ 3-7 Hz. Στην πράξη η αναπνευστική συχνότητα συνήθως τιτλοποιείται σύμφωνα με το αποδεκτό αρτηριακό pH αλλά ιδανικό θα ήταν να επιλέγεται έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται το ενδεχόμενο παρεγχυματικής πνευμονικής βλάβης δίχως να παρεμποδίζεται η ανταλλαγή των αερίων.

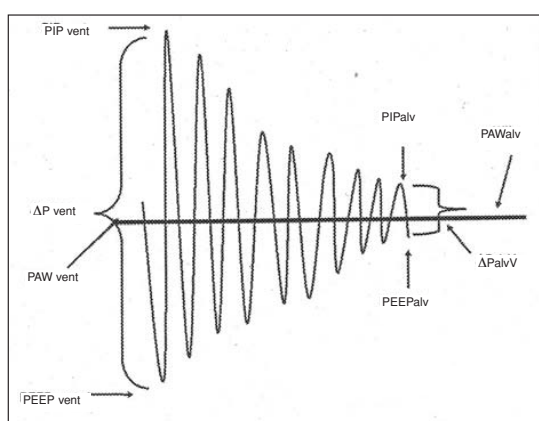
Η συνθήκη αυτή ικανοποιείται όταν η συχνότητα ταλάντωσης προσεγγίζει τη συχνότητα αντήχησης του αναπνευστικού συστήματος  $f_0$  ( $f_0=1/2\pi\sqrt{IC}$ , όπου I η αδράνεια και C η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος αντίστοιχα) ενώ μία ελάχιστη συμπληρωματική απόσβεση της ΔP επιτυγχάνεται λίγο πιο πάνω από τη “συχνότητα γωνίας”  $f_c$  ( $f_c=1/2\pi RC$ , όπου R η αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος) [Fredberg 1980]. Στο ARDS όπου η ενδοτικότητα του πνεύμονα έχει ελαττωθεί στο 1/10 του φυσιολογικού, η  $f_c$  υπολογίζεται ότι είναι περίπου 3.2 Hz. Στη συχνότητα αυτή θεωρητικά επιτυγχάνουμε και την ελάχιστη ανομοιογένεια αερισμού [Pillow et al 2005].

Και η επιλογή της ΔP γίνεται με στόχο το συνδυασμό επάρκειας του αερισμού και ελαχιστοποίησης των μεταβολών της πίεσης στις κυψελίδες. Για το σκοπό αυτό μπορεί να βοηθήσει η εφαρμογή διαφυγής αέρα γύρω από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα (cuff leak). Αυτή η διαφυγή διευκολύνει το

“ξέπλυμα” διοξειδίου, μπορεί να αυξήσει τον αναπνεόμενο όγκο και να ελαττώσει την τιμή αλλά και τη μεταβολή της πίεσης στους περιφερικούς αεραγωγούς, ακόμα και μετά την αποκατάσταση της mPaw στα επίπεδα πρό της διαφυγής [Derdak 2003].

Στην Εικόνα 5, φαίνεται η διακύμανση της πίεσης αεραγωγών καθώς αποσβένεται κατά τη μεταφορά αερίων από τον αναπνευστήρα προς τις κυψελίδες. Η μετάδοση της ταλάντωσης και κατά συνέπεια της  $\Delta P$  στους περιφερικούς αεραγωγούς εξαρτάται από την αναπνευστική συχνότητα, τον εισπνευστικό χρόνο, τη διάμετρο του ενδοτραχειακού σωλήνα, και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Πτώση της ενδοτικότητας συνεπάγεται αύξηση της περιφερικής μετάδοσης της  $\Delta P$ , ενώ αύξηση των αναπνευστικών αντιστάσεων στους περιφερικούς αεραγωγούς θα έχει ως αποτέλεσμα μείωση της μετάδοσης της  $\Delta P$  στις κυψελίδες και αυξημένη μετάδοση στις κεντρικές αεροφόρες οδούς [Pillow 2005, Pillow et al 2001, Pillow et al 2004, van Genderingen et al 2002].

#### ΕΙΚΟΝΑ 5: ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ $\Delta P$



Η  $\Delta P$  που δημιουργεί η ταλαντωτής αποσβένεται κατά τη μεταφορά αερίων από το κύκλωμα του αναπνευστήρα προς τον τραχειοσωλήνα και τους περιφερικούς αεραγωγούς.

## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΗΦΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ARDS

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ARDS έχουν δείξει ότι η χρήση του ΗΦΟ μπορεί να επιτύχει βελτίωση της κυψελιδικής επιστράτευσης, της ανταλλαγής των αερίων, της μηχανικής του αερισμού και της μορφολογίας του πνευμονικού παρεγχύματος καθώς και λιγότερο σχηματισμό υαλίνης μεμβράνης, και μείωση της έκφρασης προφλεγμονωδών παραγόντων και ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων σε σχέση με το συμβατικό μηχανικό αερισμό χαμηλών όγκων [Hamilton et al 1983, McCulloh et al 1988, Meredith et al 1989, Imai et al 1994, Takata et al 1997, von der Hardt et al 2004]. Τα παραπάνω εργαστηριακά δεδομένα δεν έχουν ωστόσο επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο.

Σε μία μεταανάλυση που περιελάμβανε οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες που αφορούσαν ενήλικες ασθενείς και παιδιά με ALI/ARDS βρέθηκε σημαντική μείωση της θνητότητας και της αποτυχίας κατά την εφαρμογή μηχανικού αερισμού (ανθεκτική υποξυγοναιμία, υπερκαπνία, υπόταση ή βαρότραυμα) στην ομάδα των ασθενών που αερίζονταν με ΗΦΟ [Sud et al 2010]. Επιπλέον, σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή συνεδριών ΗΦΟ-TGI σε ασθενείς με πρώιμο, βαρύ ARDS μπορεί να βελτιώσει την έκβαση [Mentzelopoulos et al 2012]. Από τις παραπάνω μελέτες επίσης γνωρίζουμε ότι η παρατεταμένη εφαρμογή συμβατικού αερισμού για περισσότερες από 7 ημέρες πριν την έναρξη του ΗΦΟ σχετίζεται με δυσμενή έκβαση.

Αντίθετα όμως με τα παραπάνω δεδομένα, ήταν τα αποτελέσματα δύο μεγάλων πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών για την εφαρμογή του ΗΦΟ σε ασθενείς με πρώιμο ARDS, συγκριτικά με την εφαρμογή συμβατικού προστατευτικού μηχανικού αερισμού (CMV). Η μία από τις μελέτες δεν ανέδειξε διαφορά στην έκβαση μεταξύ των ομάδων ΗΦΟ και CMV [Young et al 2013] ενώ η

δεύτερη, έδειξε χειρότερη έκβαση στους ασθενείς της ομάδας HFO, στους οποίους σημειώθηκε αιμοδυναμική επιβάρυνση και αυξημένη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων [Ferguson et al 2013]. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση του HFO σαν θεραπεία διάσωσης στο ARDS, επισημαίνουν όμως παράλληλα τη σημασία της συνεχούς αιμοδυναμικής παρακολούθησης κατά την εφαρμογή του και την ανάγκη αναθεώρησης των μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενων πρωτοκόλλων HFO.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ

### *Ενδείξεις και αντενδείξεις του HFO*

Η χρήση του HFO περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας του ενήλικα σε περιπτώσεις οξείας διάχυτης κυψελιδικής παθολογίας. HFO εφαρμόζεται κυρίως όταν δεν μπορούμε να πετύχουμε ικανοποιητική οξυγόνωση και αερισμό σε συνθήκες προστατευτικού συμβατικού μηχανικού αερισμού (π.χ. σε  $PaO_2 < 60$  mmHg με  $FiO_2 > 0.6$  και  $PEEP \geq 14$  cmH<sub>2</sub>O ή/και  $pH < 7.20$ ). Κύριες αντενδείξεις για το HFO θεωρούνται η βαριά αποφρακτική νόσος των αεραγωγών και η ενδοκράνια υπέρταση [Thome et al 1998].

### *Εφαρμογή*

Συνιστώμεντες μέχρι σήμερα αρχικές ρυθμίσεις του υψίσυχνου αναπνευστήρα είναι οι ακόλουθες:  $mPaw = 35 \pm 5$  cmH<sub>2</sub>O,  $\Delta P = 90$  cmH<sub>2</sub>O,  $FiO_2 = 1.0$ , χρόνος εισπνοής 33%, Bias Flow = 40-60 L/min, και συχνότητα  $f = 4-5$  Hz αν  $pH < 7.20$ , με προοπτική αύξησης στα 6-8 Hz εφόσον το pH υπερβαίνει σταθερά το επίπεδο του 7.20. Αμέσως μετά τη σταθεροποίηση του αερισμού εφαρμόζεται Χειρισμός Κυψελιδικής Επιστράτευσης (Recruitment Maneuver – RM) ασκώντας συνεχή θετική πίεση αεραγωγών  $45 \pm 5$  cmH<sub>2</sub>O για τουλάχιστον 40-45 sec, εφόσον παράλληλα η μέση

αρτηριακή πίεση διατηρείται  $>60$  mmHg (συνιστάται προηγούμενη διόρθωση υποογκαιμίας ή/και χρήση αγγειοσπαστικών) και δεν επισυμβαίνει αποκορεσμός (π.χ. πτώση του οξυμετρικού  $SpO_2 < 85\%$ , ή αρνητική μεταβολή του  $SpO_2$  κατά  $10\%$  από την τιμή εκκίνησης της RM). Ανάλογα με τη βαρύτητα της διαταραχής της οξυγόνωσης και την επιτυχία (ή μη) των στόχου οξυγόνωσης, η αρχική RM δύναται να επαναληφθεί 2-3 φορές εντός των πρώτων 60 min από την έναρξη του HFO και κάθε φορά να ακολουθείται από αύξηση της  $mPaw$  κατά  $1-2$   $cmH_2O$ .

Οι επόμενες ρυθμίσεις του αναπνευστήρα εξαρτώνται κυρίως από την επιτυχία/διατήρηση προκαθορισμένων στόχων οξυγόνωσης/pH. Γενικά συνιστάται η προοδευτική (π.χ. 0.05/30-60 min) μείωση/τιτλοποίηση του  $FiO_2$  σε  $SpO_2 = 88-95\%$  και των  $f$ ,  $\Delta P$ , Bias Flow σε  $pH > 7.20$ . Ο στόχος pH δύναται να επιτευχθεί ευκολότερα με την εγκατάσταση «διαφυγής» στο επίπεδο του αεροθαλάμου (cuff) του τραχειοσωλήνα. Η «διαφυγή» προκαλεί πτώση της  $mPaw$  κατά  $3-5$   $cmH_2O$  και αντιστοιχεί σε αφαίρεση  $1-3$  mL αέρα από το cuff. Το cuff πρέπει να διατηρεί εσωτερική πίεση  $>20$  mmHg για την αποφυγή εισρόφησης φαρυγγικών υγρών στην τραχεία. Επίσης, πριν την εγκατάσταση της «διαφυγής» εφαρμόζουμε αναρρόφηση στο στοματοφάρυγγα.

Εφ'όσον η οξυγόνωση καθίσταται επαρκής με  $FiO_2 \leq 0.6$ , ξεκινάμε να μειώνουμε τη  $mPaw$  με ρυθμό  $1-2$   $cmH_2O/ 8$  ώρες. Αμέσως πριν την κάθε μείωση εφαρμόζουμε έναν RM. Η επιστροφή στο συμβατικό αερισμό συνιστάται όταν το  $SpO_2$  είναι  $88-95\%$  σε  $FiO_2 \leq 0.5$  και  $mPaw \leq 25$   $cmH_2O$  [Mehta et al 2004, Mehta et al 2001].

Για την ομαλή εφαρμογή HFO χρειάζεται βαθιά αναισθησία (Ramsay sedation score 5-6), συνήθως σε συνδυασμό με νευρομυϊκό αποκλεισμό. Ο τελευταίος δεν θεωρείται απαραίτητος όταν δεν προκαλούνται διακυμάνσεις στη



mPaw >5 cmH<sub>2</sub>O από την όποια πιθανή αυτόματη αναπνευστική δραστηριότητα του βαθιά αναισθητοποιημένου ασθενούς.

#### *Περιορισμοί κατά την εφαρμογή HFO*

Οι περισσότεροι από τους περιορισμούς κατά τη χρήση HFO αποτελούν στην ουσία περιορισμό των συσκευών (αναπνευστήρων) παρά της τεχνικής καθ'εαυτής. Σημαντικός περιοριστικός παράγοντας είναι η αδυναμία υποστήριξης της αυτόματης αναπνοής, που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη χορήγηση καταστολής και μυοχάλασης. Επίσης, η έλλειψη ροής κατ'επίκλιση καθιστά αναγκαία την αλλαγή σε συμβατικό αναπνευστήρα προκειμένου ο ασθενής να προχωρήσει σε απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό [Froese 2006].

Το ενδεχόμενο μετάδοσης λοιμώξεων με μικροσταγονίδια από τις αεροφόρες οδούς, έχει περιορισθεί σημαντικά με την εφαρμογή ειδικών εκπνευστικών φίλτρων. Ο κίνδυνος μετάδοσης όμως δεν μπορεί να αποκλεισθεί όταν επιτρέπεται διαφυγή από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα (cuff leak).

Η απουσία ηχητικών συναγερμών από τους περισσότερους αναπνευστήρες καθιστά αναγκαία τη συνεχή και προσεκτική παρακολούθηση των ενδείξεων του αναπνευστήρα από το προσωπικό της μονάδας γεγονός που συντελεί στην αύξηση του νοσηλευτικού φόρτου. Η εφαρμογή HFO χρειάζεται πολλές φορές να διακόπτεται λόγω αναγκών μεταφοράς του ασθενούς ή διενέργειας ιατρικών χειρισμών, π.χ βρογχοσκόπησης. Τέλος κατά το HFO δεν είναι δυνατή η χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων [Froese 2006].

### *Επιπλοκές/Συμβάματα*

Οι επιπλοκές και τα συμβάματα κατά την εφαρμογή αερισμού υψηλών συχνοτήτων είναι όμοια με εκείνα του συμβατικού μηχανικού αερισμού. Η κλινική τους εκδήλωση όμως, μπορεί να διαφέρει στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. **Βαρότραυμα/Πνευμοθώρακας:** Ο πνευμοθώρακας ακόμα και υπό τάση στο HFO μπορεί να μην εκδηλωθεί με μεταβολές της mPaw και ΔP αλλά να έχει ως αρχική εκδήλωση την υπόταση και την υποξαιμία. Οι διαφυγές αέρα κατά τη διάρκεια του HFO μπορεί να ελαττωθούν με την εφαρμογή χαμηλότερης mPaw και ΔP, υψηλότερων συχνοτήτων και βραχύτερου εισπνευστικού χρόνου [Mehta et al 2004].
2. **Απόφραξη του τεχνητού αεραγωγού:** Μπορεί να εκδηλωθεί με απότομη άνοδο της μερικής πίεσης του CO<sub>2</sub> σε έναν προηγουμένως σταθερό ασθενή. Σοβαρή υπερκαπνία μπορεί επίσης να εμφανισθεί σε περίπτωση υπεργλωττιδικού οιδήματος (π.χ. σε εισπνευστικό έγκαυμα) το οποίο δεν επιτρέπει τη διαφυγή αέρα από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα [Derdak 2003].
3. **Μεταβολές της ΔP και της mPaw:** Απότομη άνοδος της ΔP που δεν συνοδεύεται από μεταβολή της mPaw μπορεί να σηματοδοτεί ενδοβρογχική διασωλήνωση ή αύξηση των αναπνευστικών αντιστάσεων. Μια πτώση της mPaw χωρίς μεταβολή της ΔP αποτελεί εκδήλωση νέας ή επιδεινούμενης διαφυγής αέρα [Derdak 2003].
4. **Αιμοδυναμικές επιπτώσεις:** Άνοδος της κεντρικής φλεβικής πίεσης και της πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών με παράλληλη πτώση της καρδιακής παροχής έχουν αναφερθεί [Mehta et al 2004].

### ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΤΟΥ HFO

Ο συνδυασμός του HFO με την πρηνή θέση ή με την παράλληλη χορήγηση μονοξειδίου του αζώτου (NO) έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την οξυγόνωση. Η εφαρμογή

HFO στην πρινή θέση απαιτεί ωστόσο επισταμένη φροντίδα διότι ενέχει τον κίνδυνο μετακίνησης του τεχνητού αεραγωγού ή και απόφραξης του από βύσματα βρογχικών εκκρίσεων. Βελτίωση της οξυγόνωσης έχει δείχθει και με το συνδυασμό του HFO με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων (Tracheal Gas Insufflation-TGI). Το HFO-TGI επιτυγχάνει βελτίωση του δείκτη οξυγόνωσης, της πνευμονικής παράκαμψης και του κορεσμού του μεικτού φλεβικού αίματος σε οξυγόνο σε σχέση με την εφαρμογή μόνο HFO [Varkul et al 2001].

#### ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ HFO-TGI

Οι άμεσες επιδράσεις του HFO-TGI σε ασθενείς με βαρύ πρώιμο ARDS έχουν μελετηθεί σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη (crossover) φυσιολογική μελέτη. Στη μελέτη αυτή, τα αποτελέσματα προήλθαν από 14 ασθενείς που εμφάνιζαν λόγο  $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg και στους οποίους η διάγνωση του ARDS είχε τεθεί σε διάστημα  $< 72$  ώρες. Οι ασθενείς λάμβαναν μηχανικό αερισμό με απλό HFO για 60 λεπτά και μηχανικό αερισμό με συνδυασμό HFO-TGI σε τυχαία σειρά. Οι συνεδρείες HFO ακολουθούνταν και έπονταν από συμβατικό προστατευτικό μηχανικό αερισμό. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αυτής έγιναν στους ασθενείς 4 χειρισμοί επιστράτευσης. Η μέση πίεση αεραγωγών τέθηκε  $1$  cmH<sub>2</sub>O υψηλότερα από το σημείο μέγιστης καμπυλότητας της εκπνευστικής καμπύλης πίσης όγκου του αναπνευστικού συστήματος.

Το HFO-TGI βελτίωσε τη σχέση  $PaO_2/FiO_2$  συγκριτικά με το HFO και το CMV ( $174.5 \pm 10.4$  έναντι  $136.0 \pm 10.0$  και  $105.0 \pm 3.7$  mmHg αντίστοιχα,  $p < 0.05$ ) και ο δείκτης οξυγόνωσης βελτιώθηκε συγκριτικά με το HFO ( $17.1 \pm 1.3$  vs  $22.3 \pm 1.7$ ,  $p < 0.05$ ). Ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$  επέστρεψε στη βασική τιμή μέσα σε 3 ώρες μετά το HFO (Εικόνα 6). Κατά τη διάρκεια του HFO-TGI η καρδιοπνευμονική

παράκαμψη και ο κορεσμός του μεικτού φλεβικού αίματος βελτιώθηκαν συγκριτικά με το CMV ( $0.36 \pm 0.01$  έναντι  $0.45 \pm 0.01$  και  $77.8\% \pm 1.2\%$  έναντι  $71.8\% \pm 1.3\%$  αντίστοιχα  $p < 0.05$ ). Το PaCO<sub>2</sub> και οι αιμοδυναμικές παράμετροι δεν επηρεάστηκαν από το HFO-TGI (Εικόνα 7). Συμπερασματικά, σε ασθενείς με πρώιμο, βαρύ ARDS η βραχύχρονη εφαρμογή HFO-TGI βελτιώνει την οξυγόνωση σε σχέση με το απλό HFO και τον συμβατικό μηχανικό αερισμό [Mentzelopoulos et al 2007].

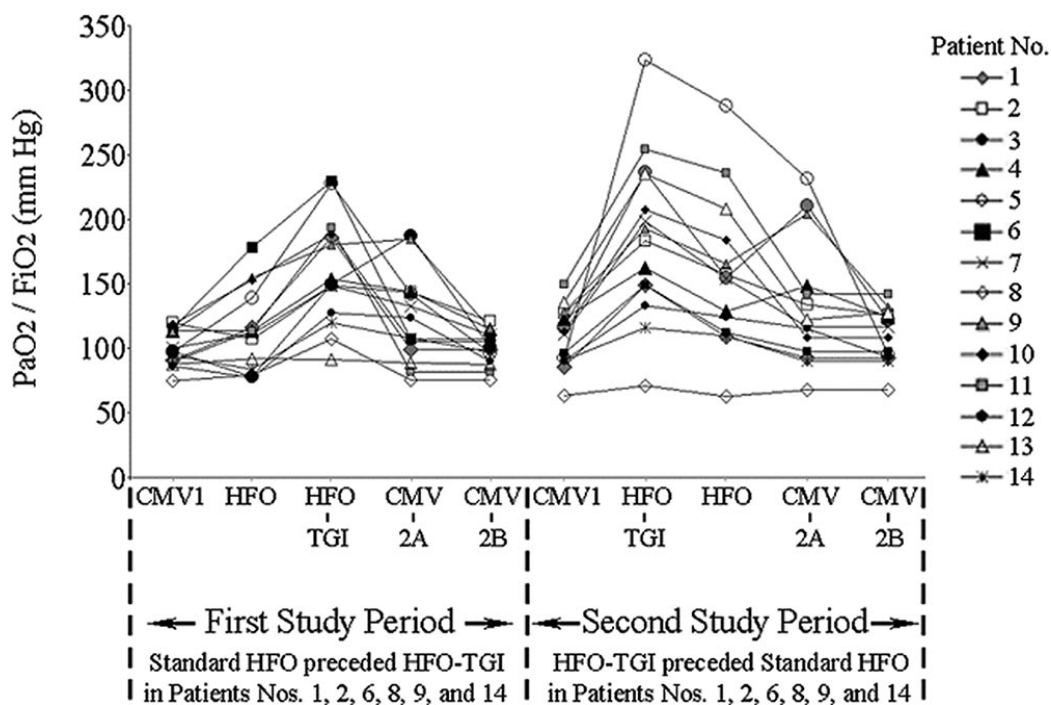
Σε ασθενείς με ARDS ο συνδυασμός ταλαντωτή υψηλής συχνότητας (HFO) και τραχειακής εμφύσησης αερίων (TGI) μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση μέσω της αύξησης της μέσης τραχειακής πίεσης P<sub>tr</sub>, που επιτυγχάνει το TGI. Όταν συγκρίθηκε το απλό HFO με το HFO-TGI στην ίδια P<sub>tr</sub> προκειμένου να προσδιοριστεί αν το TGI βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων ανεξάρτητα από την P<sub>tr</sub>, βρέθηκε ότι το HFO-TGI-υψηλής P<sub>aw</sub> έναντι του HFO-υψηλής P<sub>aw</sub> επέφερε σημαντική αύξηση του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [μέση τιμή  $\pm$  τυπικό σφάλμα :  $281.6 \pm 15.1$  έναντι  $199.0 \pm 15.0$  mmHg; ποσοστό αύξησης 42%;  $p < 0.001$ ]. Στο HFO-TGI-χαμηλής P<sub>aw</sub> σε σχέση με το HFO-χαμηλής P<sub>aw</sub> βρέθηκε επίσης υψηλότερος ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $222.8 \pm 14.6$  έναντι  $141.3 \pm 8.7$  mmHg; ποσοστό αύξησης 58%,  $p < 0.001$ ). Το PaCO<sub>2</sub> ήταν σημαντικά χαμηλότερο κατά το HFO-TGI-υψηλής P<sub>aw</sub> σε σχέση με το HFO-υψηλής P<sub>aw</sub> ( $45.3 \pm 1.6$  έναντι  $53.7 \pm 1.9$  mmHg; ποσοστό μείωσης 16%;  $p = 0.037$ ). Συμπερασματικά, για το ίδιο επίπεδο τραχειακής πίεσης το HFO-TGI επιτυγχάνει καλύτερη ανταλλαγή αερίων σε σχέση με το απλό HFO (Εικόνα 8).

Όταν προστίθεται στον συμβατικό μηχανικό αερισμό, το TGI βελτιώνει την αποβολή του CO<sub>2</sub>, αυξάνει την συνολική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) και επιτρέπει την μείωση του αναπνεόμενου όγκου και των πιέσεων αερισμού. Το γεγονός αυτό μπορεί να βοηθήσει στον μηχανικό αερισμό ασθενών με ARDS που δεν

ανέχονται την υπερκαπνία λόγω εγκεφαλικού οιδήματος ή μεταβολικής οξέωσης [Mentzelopoulos et al 2010]. Σε τέτοια κλινικά σενάρια η εφαρμογή HFO-TGI μπορεί να αποδειχθεί καταλληλότερη από την εφαρμογή του κλασσικού HFO.

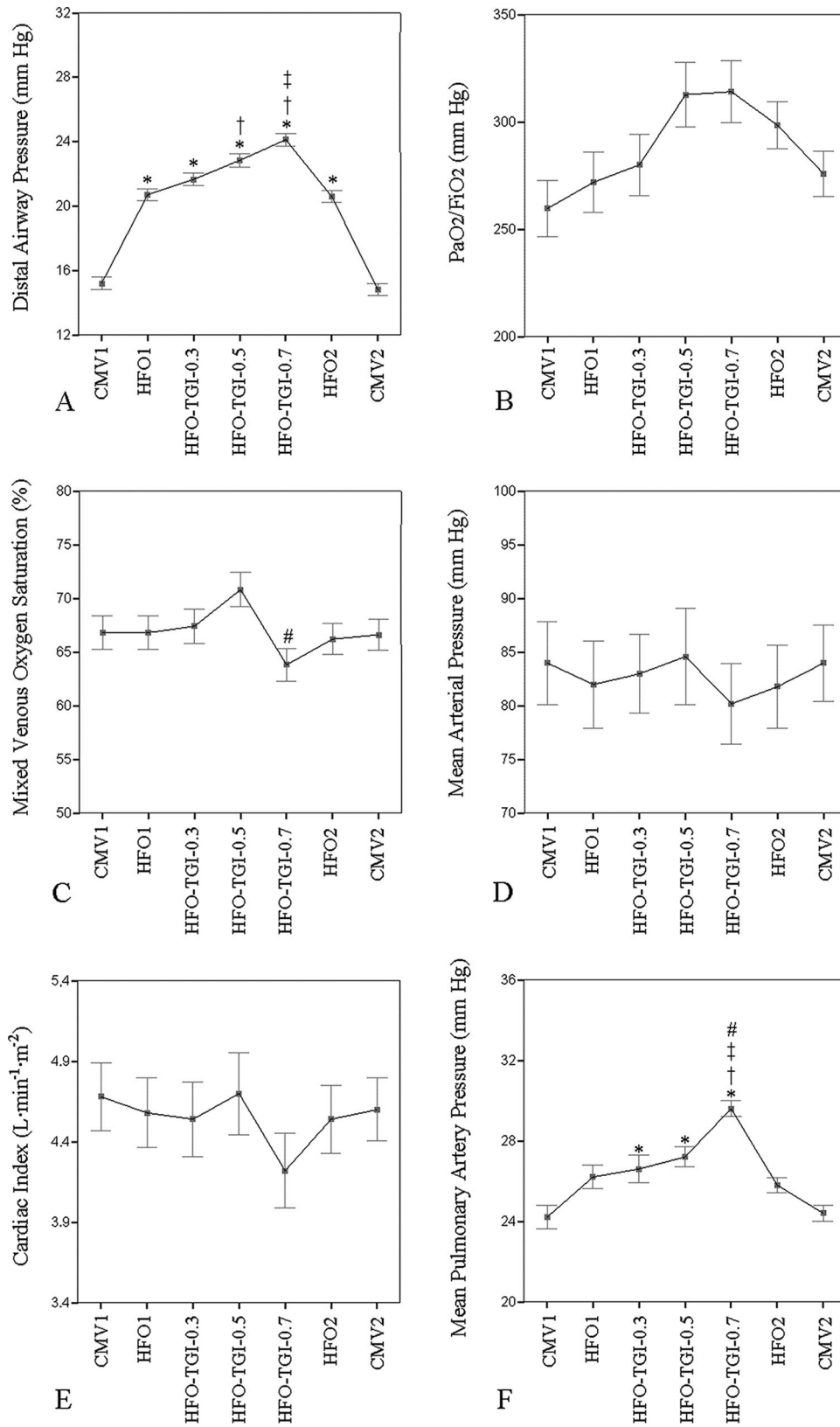
Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι σταθερές ροές όπως αυτή που ασκεί το TGI ευνοούν την πλήρωση των χαμηλότερων (κάτω από την τραχεία) περιοχών του πνεύμονα [3]. Χρησιμοποιήθηκε αξονική (CT) τομογραφία πνεύμονα για να προσδιορισθεί εάν το HFO-TGI βελτιώνει την επιστράτευση των χαμηλότερων περιοχών του πνεύμονα όπου η απώλεια αερισμού είναι μέγιστη στο ARDS, σε σχέση με το απλό HFO. Στο σύνολο του πνευμονικού παρεγχύματος το HFO-TGI έναντι του HFO και του CMV πέτυχε μικρότερο ποσοστό μη αεριζόμενου πνευμονικού ιστού ( μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση  $51.4 \pm 5.1\%$  έναντι  $60.0 \pm 2.5\%$  και  $62.1 \pm 9.0\%$  αντίστοιχα;  $p < 0.04$ ). Το HFO-TGI αύξησε το φυσιολογικά αεριζόμενο πνευμονικό ιστό σε σχέση με το CMV ( $p=0.04$ ) και τον φτωχά αεριζόμενο ιστό σε σχέση με το απλό HFO και το CMV ( $p \leq 0.04$ ) (Εικόνα 9) και βελτίωσε την οξυγόνωση έναντι του HFO και του CMV ( $p \leq 0.04$ ) [Mentzelopoulos et al 2011].

**ΕΙΚΟΝΑ 6:** ΑΜΕΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ HFO-TGI ΣΤΟ ΛΟΓΟ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>



Τιμές του PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια των δύο περιόδων της μελέτης. CMV, συμβατικός μηχανικός αερισμός; HFO, υψηλής συχνότητας ταλαντωτικός αερισμός; TGI, τραχειακή εμφύσηση αερίων. CMV1 αρχικές μετρήσεις σε συμβατικό μηχανικό αερισμό που πραγματοποιήθηκαν 24-30 λεπτά πριν την έναρξη HFO-TGI; Οι μετρήσεις σε HFO/HFO-TGI πραγματοποιήθηκαν 54-60 λεπτά μετά την έναρξη HFO/HFO-TGI; CMV 2A και CMV 2B είναι η δεύτερη και τρίτη μέτρηση κατά το συμβατικό μηχανικό αερισμό, που πραγματοποιήθηκαν μέσα σε 30-36 λεπτά και 150-156 λεπτά αντίστοιχα μετά τη διακοπή του HFO. Παρουσιάζεται για κάθε χρονική περίοδο η σειρά των HFO/HFO-TGI. (Από Μεντζελόπουλος και συν 2007).

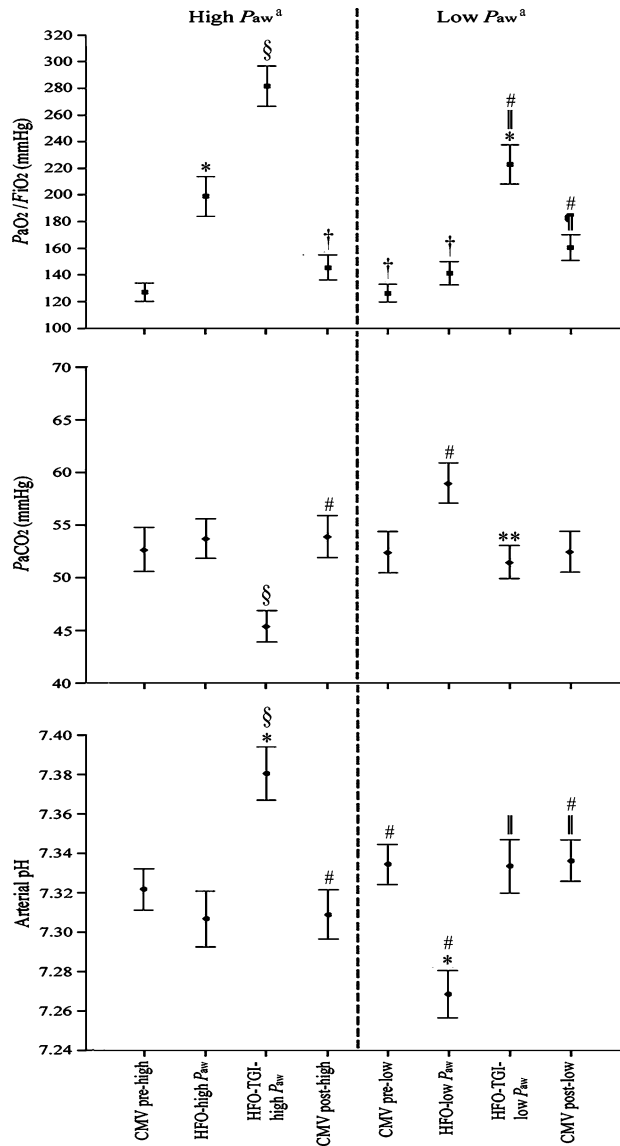
**ΕΙΚΟΝΑ 7: ΑΜΕΣΕΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΗFO-TGI**



Περιφερική (τροπιδική) πίεση αεραγωγών (A), οξυγόνωση (B), κορεσμός μεικτού φλεβικού αίματος (C), και αιμοδυναμικές μεταβλητές (D-F). CMV1 και CMV2 συμβατικός μηχανικός αερισμός πριν και μετά την εφαρμογή ηψήσυχνου ταλαντωτικού αερισμού (HFO), αντίστοιχα; TGI, τραχειακή εμφύσηση αερίων; 0.3, 0.5 και 0.7 αναλογούν στη ροή του TGI σαν κλάσμα του κατά λεπτό αερισμού κατά τον CMV1. \* $p < 0.05$  έναντι των CMV1 και CMV2; † $p < 0.05$  έναντι HFO; ‡ $p < 0.05$  έναντι HFO-TGI-0.3; # $p < 0.05$  έναντι HFO-TGI-0.5. Η στατιστική ανάλυση έγινε με ανάλυση διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και ακολούθως με δοκιμασία Tukey, ανάλογα με τις ενδείξεις. Η στατιστική σημασία ορίζεται από τιμή  $p < 0.05$ . Οι ράβδοι παρουσιάζουν το τυπικό σφάλμα. (Από Μεντζελόπουλος και συν 2007).



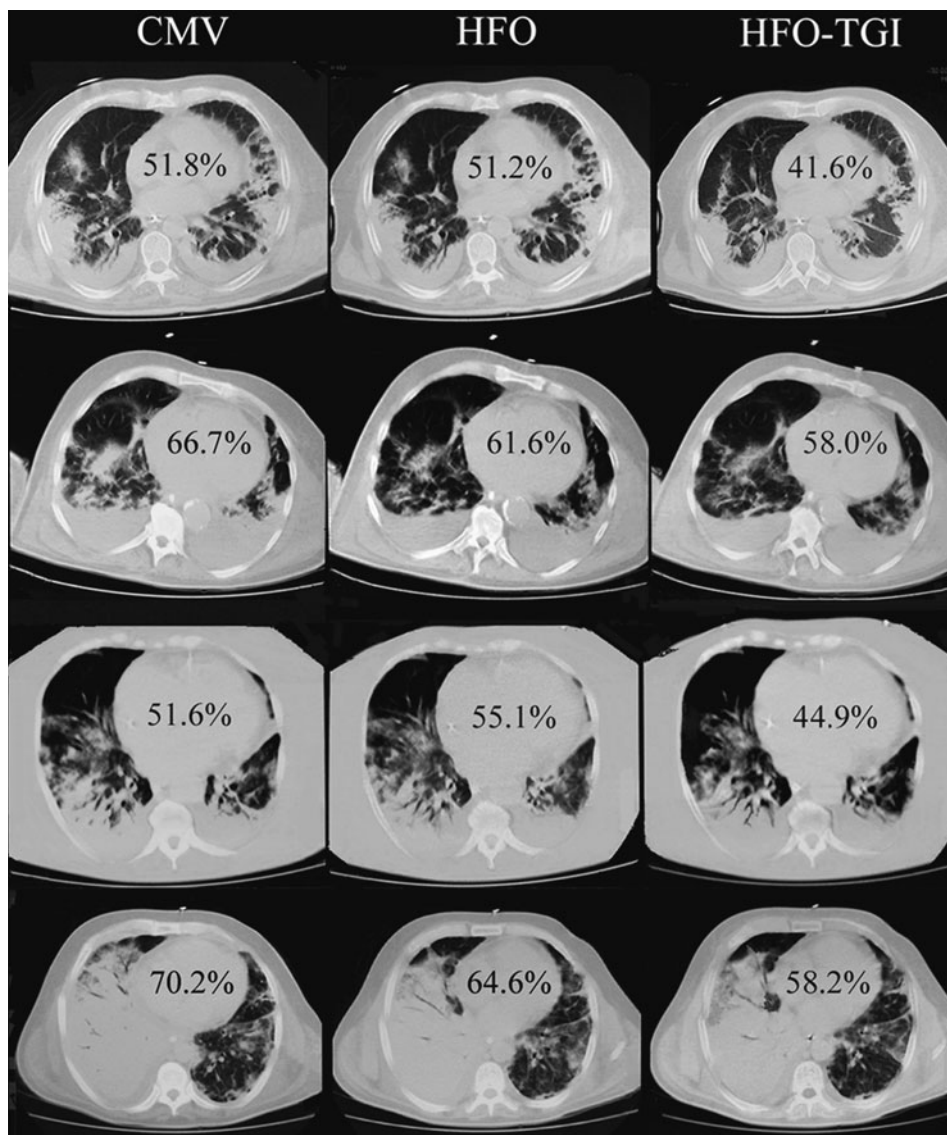
**ΕΙΚΟΝΑ 8:** ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΑΕΡΙΩΝ ΣΕ ΔΥΟ ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΙΕΣΗΣ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ



FiO<sub>2</sub> κλάσμα εισπνεόμενου O<sub>2</sub>, CMV συμβατικός μηχανικός αερισμός, HFO υψηλής συχνότητας ταλαντωτικός αερισμός, TGI ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων, Paw μέση πίεση αεραγωγών, CMV pre-/post-high CMV προ/μετά HFO-/HFO-TGI-high Paw, CMV pre-/post-low CMV προ/μετά HFO-/HFO-TGI-low Paw. Οι γεμάτοι ρόμβοι και κύκλοι αναπαριστούν μέσες τιμές και οι ράβδοι τυπικό σφάλμα. Το <sup>a</sup> αναφέρεται στην τιτλοποίηση της Paw στο HFO/HFO-TGI σε υψηλότερο (high Paw) ή χαμηλότερο επίπεδο (low Paw) μέσης τραχειακής πίεσης.

\*p < 0.05 έναντι προηγούμενου CMV. †p < 0.05 έναντι HFO-high Paw και HFO-TGI-high Paw. ‡p < 0.05 έναντι HFO-high Paw. §p < 0.05 έναντι HFO-high Paw. #p < 0.05 έναντι HFO-TGI-high Paw. ||p < 0.05 έναντι HFO-low Paw. ¶p < 0.05 έναντι HFO-TGI-low Paw. \*\*p = 0.09 έναντι HFO-low Paw. (Από Μεντζελόπουλος και συν 2010).

**ΕΙΚΟΝΑ 9: ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΣΤΡΑΤΕΥΣΗ ΜΕ ΗFO-TGI ΕΝΑΝΤΙ ΑΠΛΟΥ ΗFO ΚΑΙ CMV**



Τομές αξονικής τομογραφίας κατώτερων περιοχών του πνεύμονα από 4 αντιπροσωπευτικούς ασθενείς (1-4). CMV συμβατικός μηχανικός αερισμός, ΗFO αερισμός με ταλαντωτή υψηλής συχνότητας, TGI τραχειακή εμφύσηση αερίων. Οι τομές αντιστοιχούν σε ύψος περίπου 7 εκατοστών κάτω από την τρόπιδα. Στους ασθενείς 1 και 3 το απλό ΗFO προηγήθηκε του ΗFO-TGI. Στους ασθενείς 2 και 4 το ΗFO-TGI προηγήθηκε του ΗFO. Τα ποσοστά ανατακλούν τις περιοχές μη αεριζόμενου πνευμονικού ιστού. (Από Μεντζελόπουλος και συν 2011).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΟΥ ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ ΣΤΙΣ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΑΙΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η εφαρμογή συνεδριών μηχανικού αερισμού με ταλαντωτή υψηλής συχνότητας (High Frequency Oscillation - HFO) σε συνδυασμό με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων (Tracheal Gas Insufflation -TGI) και χειρισμούς επιστράτευσης (Recruitment Maneuvers – RMs) με στόχο την επιστράτευση του πνευμονικού παρεγχύματος στα πλαίσια προστατευτικού συμβατικού μηχανικού αερισμού (Conventional Mechanical Ventilation – CMV), βελτιώνει τις φυσιολογικές παραμέτρους αερισμού καθώς και την έκβαση ασθενών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσπραγίας (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) συγκριτικά με την εφαρμογή μόνο CMV μαζί με RMs [Mentzelopoulos et al. 2012]. Θεωρητικά, ο συνδυασμός HFO-TGI παρέχει ένα ιδανικό μοντέλο πνευμονικής επιστράτευσης καθώς επιτυγχάνει επιστράτευση για μεγάλη χρονική περίοδο (>6 ώρες), που αφορά επιλεκτικά κατώτερες περιοχές του πνεύμονα χωρίς να προκαλεί ανάλογη υπερδιάταση των περιοχών που ήδη αερίζονται [Mentzelopoulos et al. 2011], ενώ παράλληλα χορηγείται αερισμός με μικρούς όγκους και με σχετικά υψηλή μέση πίεση αεραγωγών (mPaw).

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων και διαπνευμονικών πιέσεων και το επαναλαμβανόμενο άνοιγμα και κλείσιμο ασταθών πνευμονικών μονάδων κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού επιφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά πνευμονικής βλάβης που εκδηλώνεται με επιδείνωση του πνευμονικού οιδήματος [Corbridge et al. 1990; Dreyfuss et al. 1988; Albert et al

1979] και αυξημένες τιμές κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (bronchoalveolar lavage- BAL) [de Prost et al. 2011]. Ένα ιδανικό μοντέλο μηχανικού αερισμού είναι εκείνο κατά το οποίο αποφεύγεται η ατελεκτασία αλλά και η κυψελιδική υπερδιάταση, ενώ παράλληλα επιτυγχάνεται και διατηρείται η καλύτερη δυνατή κυψελιδική επιστράτευση. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι μια στρατηγική με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους και υψηλή τελοεκπνευστική πίεση προκαλεί μείωση των τιμών των κυτταροκινών και ιδιαίτερα της IL6 και του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στο BAL ασθενών με ARDS [Ranieri et al. 1999].

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συγκρίνει την φυσιολογική απάντηση και τους δείκτες φλεγμονής στο BAL μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν προστατευτικό CMV με RMs και ασθενών στους οποίους ο CMV συνδυάζεται με συνεδρίες HFO-TGI και RMs. Δεν υπάρχουν προς το παρόν δεδομένα για τη επίδραση του HFO-TGI στους δείκτες φλεγμονής στο BAL. Αναμένουμε ότι η εφαρμογή HFO-TGI θα επιφέρει βελτίωση τόσο των φυσιολογικών παραμέτρων όσο και των βιολογικών δεικτών του BAL των ασθενών με ARDS.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη, η οποία είχε την έγκριση της επιστημονικής επιτροπής του νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» συμμετείχαν ασθενείς μετά από γραπτή συναίνεση του συγγενικού τους προσώπου πρώτου βαθμού. Οι ασθενείς είχαν πρώιμο (έναρξη πριν από < 72 ώρες) ARDS [Bernard et al 1994] και σοβαρές διαταραχές στην οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος ( $PaO_2/FiO_2 < 150$  mmHg) για περισσότερες από 12 ώρες με PEEP  $\geq 8$  cmH<sub>2</sub>O, και βρίσκονταν σε καταστολή (Ramsay score= 6) και διαλείποντα νευρομυϊκό αποκλεισμό με cis-ατρακούριο.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται αναλυτικά τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού της μελέτης. Επιπλέον, στην τελική ανάλυση συμπεριλάβαμε και ομάδα ελέγχου από διασωληνωμένους ασθενείς που βρίσκονταν σε μηχανικό αερισμό από μία έως και επτά ημέρες και δεν είχαν ARDS. Οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε βρογχοσκόπηση και λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος για διαγνωστικούς λόγους μέσα στην πρώτη εβδομάδα της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ, και ο έλεγχος δεν ανέδειξε σημαντική παθολογία από τον πνεύμονα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ
Ηλικία 18-75 ετών	Ενεργή ή πρόσφατη διαρροή αέρα από το ημιθώρακιο*
Σωματικό βάρος >40 Kg	Σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια <sup>†</sup>
Διάγνωση ARDS κατά τις προηγούμενες 72 ώρες	Σοβαρή καρδιακή νόσος <sup>‡</sup>
Ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός	Διάγνωση ΧΑΠ ή άσθματος <sup>§</sup>
Σοβαρή διαταραχή οξυγόνωσης: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 150 mmHg για >12 ώρες σε μηχανικό αερισμό με PEEP ≥ 8 cm H <sub>2</sub> O	Μη ελεγχόμενη ενδοκράνια υπέρταση <sup>¶</sup>  Χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια Βιοψία πνεύμονα ή πνευμονεκτομή κατά την τρέχουσα εισαγωγή Ανοσοκαταστολή** Αδυναμία απογαλακτισμού από πρινηθήση ή iNO Κύηση Νοσογόνος παχυσαρκία <sup>††</sup> Συμμετοχή σε άλλη παρεμβατική μελέτη

ARDS, Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσπραγίας του ενήλικα; FiO<sub>2</sub>, κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου; ΧΑΠ, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια; iNO, εισπνεόμενο οξείδιο του αζώτου.

\* , >1 σωλήνας παροχέτευσης ανά ημιθώρακιο με εμμένουσα διαρροή αέρα για >72 ώρες.

<sup>†</sup> , Συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg, παρά τη χορήγηση υγρών και νοραδρεναλίνης σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ≥ 0.5 μg/Kg/min.

<sup>‡</sup> , Κλάσμα εξώθησης <40% και/ή ιστορικό πνευμονικού οιδήματος και/ή ενεργός μυοκαρδιακή ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

<sup>§</sup> , Προηγούμενη νοσηλεία για άσθμα/ΧΑΠ, χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή για άσθμα/ΧΑΠ και σε περίπτωση ΧΑΠ επιβεβαιωμένη χρόνια κατακράτηση CO<sub>2</sub> με βασική τιμή PaCO<sub>2</sub> > 50mmHg.

<sup>¶</sup> , Ενδοκράνια πίεση > 20 mmHg παρά την εφαρμογή βαθιάς καταστολής, αναλγησίας, υπεροσμωτικής θεραπείας και τιτλοποίησης του κατά λεπτό αερισμού με τιμή PaCO<sub>2</sub>= 35mmHg.

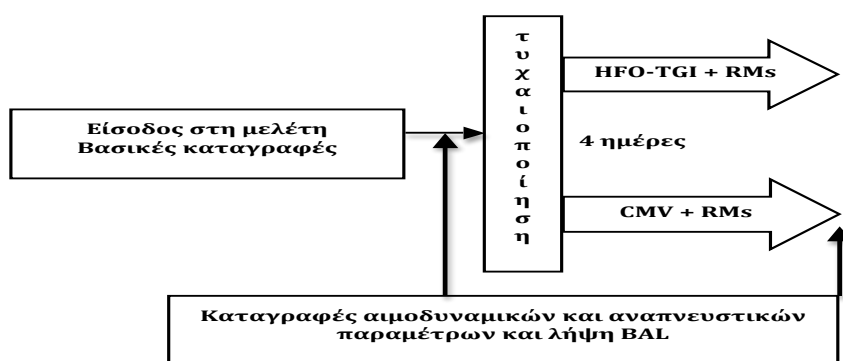
\*\* , Οφειλόμενη σε 1) ουδετεροπενία, π.χ. αριθμός πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων <1.0 x 10<sup>3</sup>/μL μετά από χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση μυελού των οστών για αιματολογικό νόσημα, ή 2) θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή κυτταροστατικά φάρμακα για μη νεοπλασματικό νόσημα, ή 3) σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας.

<sup>††</sup> , Δείκτης μάζας σώματος >40Kg/m<sup>2</sup>.

### Σχεδιασμός της μελέτης και τυχαιοποίηση

Διενεργήσαμε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη. Μετά τη λήψη γραπτής συναίνεσης οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης (HFO-TGI), ή στην ομάδα ελέγχου (CMV) σύμφωνα με μια σειρά τυχαίων αριθμών. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε συνεδρίες HFO-TGI σε συνδυασμό με RMs και στα μεσοδιαστήματα προστατευτικό CMV. Η ομάδα ελέγχου έλαβε προστατευτικό CMV σε συνδυασμό με RMs (Σχήμα 1). Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει του στόχους που θέσαμε για τις συνθήκες αερισμού κατά τη διάρκεια του CMV. Και στις δύο ομάδες ασθενών διενεργήθηκαν τουλάχιστον τέσσερις RMs κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

**ΣΧΗΜΑ 1**



Σχηματική απεικόνιση του πρωτοκόλλου της μελέτης.



## ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΣΥΜΒΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ (CMV)

Μοντέλο μηχανικού αερισμού	Ελεγχόμενου όγκου/σταθερή εισπνευστική ροή
Στόχος αναπνεόμενου όγκου (mL/Kg PBW) <sup>#</sup>	6.0 (5.5-7.5)
Στόχος τελοεισπνευστικής πίεσης cmH <sub>2</sub> O	≤ 30, μέγιστη επιτρεπτή ≤ 35 <sup>##</sup>
Στόχος αναπνευστικής συχνότητας (αναπνοές/min)/pH	16-35/7.20-7.45
Λόγος εισπνευστικού/εκπνευστικό χρόνο	1:2
Συνδυασμοί FiO <sub>2</sub> και PEEP <sup>¶</sup>	40/5-8, 50/8, 60/10, 70/10-14, 80/14, 90/16, 100/16-20
Στόχος PaO <sub>2</sub> (mmHg)	60-80
Χειρισμοί επιστράτευσης <sup>+§f</sup>	CPAP 45 cmH <sub>2</sub> O για 40 s

pH, pH αρτηριακού αίματος; FiO<sub>2</sub>, κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου; PEEP, θετική τελοεκπνευστική πίεση; PaO<sub>2</sub>, μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα; CPAP, συνεχής θετική πίεση αεραγωγών.

<sup>#</sup>, για τους άνδρες υπολογίζεται ως εξής: 50+(ύψος (cm) -152.4) x 0.91 και για τις γυναίκες: 45.5+(ύψος (cm) -152.4) x 0.91.

<sup>##</sup>, προκειμένου να επιτευχθούν οι κατώτατοι στόχοι pH ή/και PaO<sub>2</sub>. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο αναπνεόμενος όγκος ήταν 5.5-6.0 mL/Kg PBW.

<sup>¶</sup> Σε περίπτωση υπέρβασης των στόχων για την οξυγόνωση, τιτλοποιήθηκε αρχικά η PEEP με ρυθμό 1-2 cm H<sub>2</sub>O/ώρα και στη συνέχεια η συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου.

<sup>+</sup>, στην ομάδα CMV κάθε 4-6 ώρες.

<sup>§</sup>, στην ομάδα HFO-TGI χειρισμοί εφαρμόστηκαν κατά τη διάρκεια του HFO-TGI.

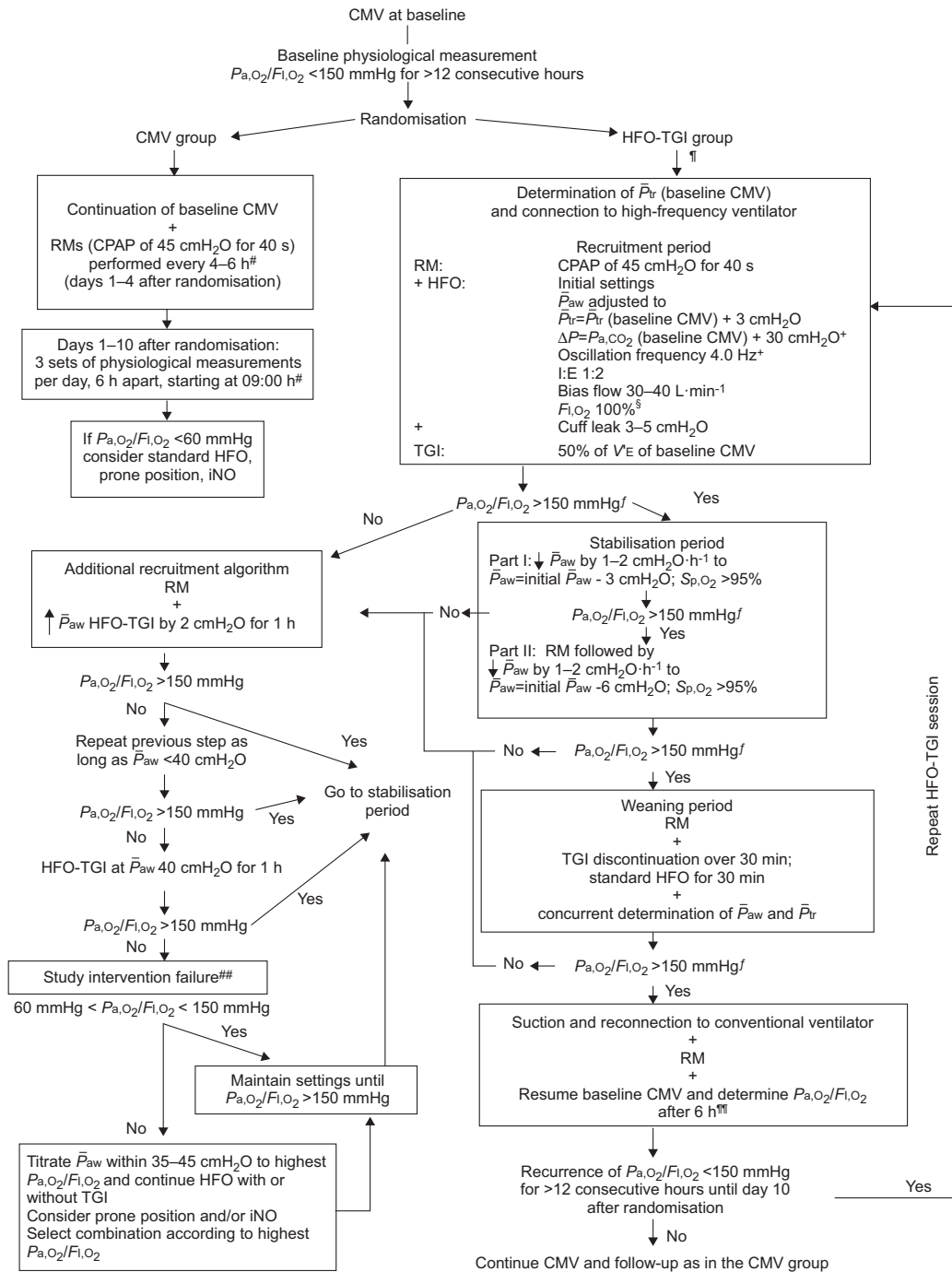
<sup>f</sup>, σε κάθε περίπτωση πριν το χειρισμό επιστράτευσης εφαρμόστηκε προοξυγόνωση με FiO<sub>2</sub>=100% για διάστημα ≥ 5 λεπτά.

### Στρατηγική HFO-TGI

#### Φάση επιστράτευσης πνευμονικού παρεγχύματος

Για την χορήγηση HFO-TGI χρησιμοποιήσαμε τον αναπνευστήρα HFO 3100B (Sensormedics, Yorba Linda, CA, USA). Στόχος σε κάθε συνεδρία ήταν να αυξηθεί ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 150 mmHg με την εφαρμογή αρχικά υψηλής μέσης πίεσης αεραγωγών (mean airway Pressure-mPaw) και στη συνέχεια να διατηρηθεί η βελτίωση της οξυγόνωσης με παράλληλη σταδιακή μείωση της mPaw κατά 6 cmH<sub>2</sub>O χαμηλότερα από την αρχική της τιμή. Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται ο αλγόριθμος του πρωτοκόλλου μηχανικού αερισμού για το HFO-TGI.

## ΣΧΗΜΑ 2



Αλγόριθμος του πρωτοκόλλου αερισμού στην ομάδα HFO-TGI (δεξιά) και στην ομάδα CMV (αριστερά). Από Mentzelopoulos et al 2011 με την άδεια των συγγραφέων.

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

Ένας δύσκαμπτος καθετήρας εσωτερικής διαμέτρου 1.0 mm και εξωτερικής διαμέτρου 2.0 mm τοποθετήθηκε δια μέσου του τραχειοσωλήνα κατά τη διάρκεια του συμβατικού μηχανικού αερισμού. Το μήκος του καθετήρα προσαρμοζόταν έτσι ώστε να προεξέχει από το άκρο του τραχειοσωλήνα κατά 0.5-1.0 cm. Κατόπιν, υπολογιζόταν η μέση τραχειακή πίεση (Ptr) στο συμβατικό μηχανικό αερισμό (Direct218B, Raytech Instruments, Vancouver, Canada), ο ασθενής συνδεόταν με τον αναπνευστήρα HFO και γινόταν ένας χειρισμός επιστράτευσης. Στη συνέχεια εφαρμόζαμε διαρροή από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα της τάξης των 3-5 cmH<sub>2</sub>O και εκτιμούσαμε ξανά την Ptr. Η mPaw κατά τον αερισμό με HFO τιτλοποιούνταν έτσι ώστε η Ptr σε HFO να είναι υψηλότερη κατά 3 cmH<sub>2</sub>O από την Ptr σε CMV. Με τον τρόπο αυτό, η mPaw σε HFO ήταν 8-9 cm H<sub>2</sub>O υψηλότερη από την mPaw σε CMV καθώς η πτώση της mPaw κατά μήκος του τραχειοσωλήνα όταν εφαρμόζεται HFO είναι ~ 6 cmH<sub>2</sub>O [Mentzelopoulos et al 2010].

### *Έναρξη TGI*

Μετά τον καθορισμό της mPaw, το εγγύς άκρο του καθετήρα συνδεόταν με ροόμετρο και υγραντήρα που παρείχε καθαρό οξυγόνο σε θερμοκρασία δωματίου. Η ροή του TGI ήταν ίση με το 50% της τιμής του κατά λεπτό αερισμού κατά τη διάρκεια του CMV [Nahum et al 1998]. Η έναρξη TGI προκάλεσε άνοδο της mPaw κατά 1-2 cm H<sub>2</sub>O την οποία αντιστρέψαμε προσαρμόζοντας την βαλβίδα mPaw.

Εάν μέσα σε 60'-90' από την έναρξη HFO-TGI ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ξεπερνούσε τα 150 mm Hg τότε προχωρούσαμε στη φάση σταθεροποίησης. Διαφορετικά η φάση επιστράτευσης παρατεινόταν με σταδιακή αύξηση της mPaw

έως ότου ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ξεπεράσει τα 150 mmHg ή η mPaw φτάσει τα 40 cm H<sub>2</sub>O. Η FiO<sub>2</sub> κατά τη φάση αυτή παρέμενε 100% (Σχήμα 2).

#### *Φάση σταθεροποίησης*

Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής, της οποίας η ελάχιστη διάρκεια είχε καθοριστεί να είναι 240', η mPaw ελαττωνόταν σταδιακά (κατά 1-2 cmH<sub>2</sub>O/ώρα) έως τα 3 cmH<sub>2</sub>O κάτω από την αρχική της τιμή. Εάν κατά την σταδιακή ελάττωση της mPaw ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> έπεφτε χαμηλότερα από τα 150 mmHg επαναλαμβανόταν ένας χειρισμός επιστράτευσης και η mPaw αυξανόταν κατά 2 cmH<sub>2</sub>O για 1 ώρα. Εφόσον ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> παρέμενε >150 mmHg προχωρούσαμε στη φάση απογαλακτισμού (Σχήμα 2).

#### *Φάση απογαλακτισμού*

Κατά τη φάση αυτή γινόταν διακοπή του TGI και προσαρμογή της mPaw στην προηγούμενη τιμή της μέσω της ειδικής βαλβίδας. Οι ασθενείς παρέμεναν σε αερισμό με απλό HFO για 30' και εφόσον ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> παρέμενε > 150 mmHg ο ασθενής επέστρεφε σε μηχανικό αερισμό με CMV. Σε περίπτωση επιδείνωσης της οξυγόνωσης ακολουθούσε εκ νέου αλγόριθμος επιστράτευσης όπως φαίνεται στο Σχήμα 2. Η ελάχιστη διάρκεια της συνεδρίας HFO-TGI ήταν 6 ώρες. Κριτήριο για την επανέναρξη HFO-TGI ήταν η οξυγόνωση (λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg για 12 τουλάχιστον ώρες κατά τον αερισμό με CMV.

#### *Καταγραφές*

Οι αρχικές καταγραφές έγιναν αμέσως πριν από την τυχαιοποίηση. Οι καθημερινές καταγραφές περιελάμβαναν φυσιολογικά και εργαστηριακά δεδομένα,

επιπλοκές και εκτίμηση οργανικών ανεπαρειών. Στην ανάλυση συμπεριλάβαμε εκτός από τις αρχικές, και τις καταγραφές της 5<sup>ης</sup> ημέρας για κάθε ασθενή, σε CMV, πριν τη δεύτερη λήψη BAL. Επιπλέον καταγράφηκε η έκβαση στη ΜΕΘ και η έκβαση στις 28 ημέρες.

#### *Λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL)*

Βρογχοσκόπηση και λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος έγιναν μετά την τυχαιοποίηση (ημέρα 1) και κατά την ημέρα 5 σε CMV όπως έχει περιγραφεί (Nakos et al 1998) από δύο βρογχοσκόπους προκειμένου να διασφαλιστεί η συνέπεια κατά τη διαδικασία. Πέντε σύριγγες με 20 mL φυσιολογικό ορό σε θερμοκρασία δωματίου εγχέονταν δια μέσου του βρογχοσκοπίου κατά προτίμηση στο δεξιό μέσο λοβό ή στον αριστερό κάτω. Τα πρώτα 10 mL ανακτώμενου υγρού στέλνονταν για καλλιέργειες ενώ το υπόλοιπο συλλεγόταν σε παγωμένη βρογχική παγίδα. Ακολουθούσε διήθηση του εκπλύματος σε αποστειρωμένη γάζα, και φυγοκέντρηση (600 x g) για 15 λεπτά στους 4° C. Το υπερκείμενο υγρό χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των βιοχημικών παραμέτρων.

#### *Μέτρηση ολικής πρωτεΐνης*

Ο προσδιορισμός της ολικής πρωτεΐνης στο υπερκείμενο υγρό έγινε με τη μέθοδο Lowry [Lowry et al 1951].

#### *Μέτρηση Κυτταροκινών*

Οι συγκεντρώσεις των IL6, IL8, IL10 Ακτιβίνης-A και Φολιστατίνης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN).

### *Μέτρηση αριθμού και τύπου κυττάρων*

Η μέτρηση των κυτταρικών πληθυσμών και ο καθορισμός του κυτταρικού τύπου έγινε με την καταμέτρηση τουλάχιστον 300 κυττάρων σε φυγοκεντρημένα παρασκευάσματα μετά από χρώση May Grumwald-Giemsa.

### *Στατιστική ανάλυση*

Ο στατιστικός έλεγχος διενεργήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL). Έγιναν μη παραμετρικοί έλεγχοι και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σαν διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Η ανάλυση ισχύος που έγινε με βάση δημοσιευμένα δεδομένα [Parazian et al 2005] ανέδειξε ότι χρειάζεται να συμπεριληφθούν τουλάχιστον 10 ασθενείς σε κάθε ομάδα για να αναδειχθεί μεταβολή στο λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> της τάξης των 70 mmHg, προϋποθέτοντας αμφίπλευρο έλεγχο, με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$  και ισχύ  $\beta= 0.80$ . Τους στατιστικούς ελέγχους ακολούθησε διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις με τη μέθοδο FDR (False Discovery Rate) [Storey 2002].

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για τη μελέτη εκτιμήθηκαν αρχικά 57 ασθενείς με ARDS. Από αυτούς κρίθηκαν κατάλληλοι σύμφωνα με τα κριτήρια και βρογχοσκοπήθηκαν την πρώτη ημέρα 38, εκ των οποίων οι 22 ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες φαίνονται στον Πίνακα 3. Οκτώ ασθενείς δεν υπεβλήθησαν σε δεύτερη βρογχοσκόπηση διότι απεβίωσαν και άλλοι οκτώ δεν βρογχοσκοπήθηκαν λόγω σοβαρής επιδείνωσης της οξυγόνωσης την πέμπτη ημέρα της μελέτης.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3 : ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

	ΟΜΑΔΑ CMV	ΟΜΑΔΑ HFO-TGI
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	18	20
ΗΛΙΚΙΑ (Ετη)	62.5 (38.3-75.0)	50.5(36.3-68.5)
ΦΥΛΟ (Αρρεν/Θήλυ)	10/1	8/3
ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ (Kg)	65.9 (59.6-70.5)	70.5 (59.4-73.6)
SAPS II ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ	44 (34-55)	40 (33-51)
SOFA ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ	10 (9-11)	11 (10-12)
SOFA ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	10 (9-11)	11 (10-12)
ALI ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	3.0 (2.7-3)	3.0 (2.6-3.3)
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ARDS (αριθμός ασθενών)	8	9
ΑΙΤΙΟ ARDS		
	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	5
	ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ	2
	ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΕΙΣΡΟΦΗΣΗ	1
	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΘΛΑΣΕΙΣ	3
	ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΣΗΨΗ	3
ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΣ ΟΓΚΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (mL/Kg ΠΣΒ)	6.9 (6.5-7.0)	7.6 (6.5-8.1)
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (αναπνοές κατά λεπτό)	28 (25-30)	25 (22-29)
ΤΕΛΟΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (cmH <sub>2</sub> O)	28 (25.3-28.7)	29.0 (26.5-30.7)
ΤΕΛΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (PEEP <sub>tot</sub> / cmH <sub>2</sub> O)	12.0 (11.0-15.0)	14.5 (11.5-15.0)
ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (cmH <sub>2</sub> O)	18.0 (16.6-22.0)	21.0 (19.1-22.1)
ΕΝΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΑΠ/ΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (mL/cmH <sub>2</sub> O)	33.3 (32.0-45.0)	35.0 (43.7-25.6)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (mmHg)	127 (115-149)	126 (86-144)
PaCO <sub>2</sub> ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ (mmHg)	46.6 (40.4-53.4)	44.3 (34.9-54.0)
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ (mmHg)	73 (69-89)	81 (78-93)
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (παλμοί ανά λεπτό)	90 (86-104)	90 (85-91)
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (mmHg)	11.0 (8.0-13.0)	11.5 (10.3-13.0)
ΚΟΡΕΣΜΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ %	75 (70-80)	79 (74-84)
ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ (μg/Kg/min)	0.1 (0.02-0.14)	0.05 (0.00-0.16)

ΠΣΒ: Προβλεπόμενο Σωματικό Βάρος

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες

*Επίδραση του HFO-TGI στην οξυγόνωση και στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος*

Στο σύνολο των ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, η ομάδα ασθενών που έλαβε HFO-TGI εμφάνισε σημαντική βελτίωση στο λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και στο δείκτη οξυγόνωσης μεταξύ της πρώτης και της πέμπτης ημέρας, ενώ ανάλογη σημαντική

βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε συμβατικό μηχανικό αερισμό (Πίνακας 4). Η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος επίσης βελτιώθηκε στην ομάδα που έλαβε HFO-TGI, ενώ στην ομάδα CMV επιδεινώθηκε μεταξύ των μετρήσεων με αποτέλεσμα την 5<sup>η</sup> ημέρα να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p < 0.03$ ).

#### *Επίδραση του HFO-TGI στις αιμοδυναμικές μεταβλητές*

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, στο ισοζύγιο των υγρών και στη δόση των αγγειοσυσπαστικών (Πίνακας 4).



**ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ, ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΗΜΕΡΕΣ ΤΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ**

		ΗΜΕΡΑ 1	ΗΜΕΡΑ 5
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	CMV	11	11
	HFO-TGI	11	11
ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΣ ΟΓΚΟΣ (L/Kg PBW)	CMV	6.9 (6.7-7.2)	6.9 (6.6-7.1)
	HFO-TGI	7.6 (6.5-8.1)	7.6 (6.5-8.3)
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (1/min)	CMV	28 (25-30)	29 (28-30)
	HFO-TGI	25 (22-32)	28 (25-32)
ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ (mmHg)	CMV	17.4 (16.6-21.6)	17.9 (15.9-21.0)
	HFO-TGI	21.0 (19.3-22.3)	19.3 (18.3-19.7) <sup>#</sup>
ΤΕΛΟΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (mmHg)	CMV	26.0 (25.0-28.0)	26.0 (25.0-29.0)
	HFO-TGI	30.0 (27.5-30.7)	26.0 (24.5-26.7) <sup>#</sup>
ΤΕΛΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (mmHg)	CMV	12.0 (11.0-14.5)	12.0 (10.0-14.5)
	HFO-TGI	14.5 (13.0-15.0)	15.0 (14-16.8)
ΕΝΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (mL/cmH <sub>2</sub> O)	CMV	34.2 (32.0-45.3)	33.2 (31.0-36.0) <sup>#</sup>
	HFO-TGI	35.0 (27.0-41.7)	43.8 (33.8-54.1) <sup># §</sup>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	CMV	127 (115-150)	132 (115-159)
	HFO-TGI	135 (98-144)	157 (113-180) <sup>#</sup>
ΔΕΙΚΤΗΣ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ	CMV	14 (12-17)	13 (11-16)
	HFO-TGI	15 (14-18)	12 (11-16) <sup>#</sup>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	CMV	48.7 (45.7-54.2)	49.0 (38.7-50.9)
	HFO-TGI	45.1 (40.0-54.0)	45.0 (38.9-55.0)
ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ (mmHg)	CMV	76 (69-90)	75 (73-86)
	HFO-TGI	87 (80-97)	80 (73-90)
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (mmHg)	CMV	11 (9-13)	12 (10-12)
	HFO-TGI	12 (11-13)	12 (11-15)
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ (παλμοί ανά λεπτό)	CMV	90 (89-102)	90 (84-96)
	HFO-TGI	90 (85-90)	90 (85-100)
ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ (L/min/m <sup>2</sup> )	CMV	4.5 (3.9-4.6)	4.0 (3.6-4.1)
	HFO-TGO	4.0 (3.1-4.5)	3.5 (2.8-4.1)
ΚΟΡΕΣΜΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ (%)	CMV	80 (70-80)	75 (75-80)
	HFO-TGI	78 (75-83)	77 (72-79)
ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΥΓΡΩΝ (L/24h)	CMV	2.1 (0.8-3.6)	1.2 (0.6-2.5)
	HFO-TGI	2.3 (1.2-3.6)	1.1 (0.6-2.4)
ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ (μg/Kg/min)	CMV	0.05 (0.01-0.10)	0.05 (0.05-0.09)
	HFO-TGI	0.05 (0.00-0.10)	0.08 (0.04-0.15)
SOFA	CMV	10 (9-11)	11 (8-12)
	HFO-TGI	11 (10-12)	11 (9-14)
ALI score	CMV	3.0 (2.5-3.5)	3.0 (2.5-3.0)
	HFO-TGI	3.0 (2.5-3.5)	3.0 (2.8-3.0)

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

<sup>#</sup> p<0.03 σε σύγκριση με την ημέρα 1 στην ίδια ομάδα ασθενών (Wilcoxon Signed Rank Test).

<sup>§</sup> p<0.0 σε σύγκριση με την ομάδα CMV την ίδια μέρα (Mann-Whitney Test).

### *Επίδραση του HFO-TGI στον αριθμό των κυττάρων και τις κυτταροκίνες του BAL*

Ο συνολικός αριθμός κυττάρων στο BAL και ο αριθμός των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και των μακροφάγων ήταν χαμηλότερος κατά τη δεύτερη μέτρηση στην ομάδα CMV σε σχέση με την ομάδα HFO-TGI. Τα επίπεδα της ολικής πρωτεΐνης δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες ούτε και μεταξύ των μετρήσεων στην ίδια ομάδα ασθενών. (Πίνακας 6). Οι τιμές της IL6 την πέμπτη μέρα μετά την έναρξη της παρέμβασης ήταν σημαντικά ψηλότερες στην ομάδα HFO-TGI σε σχέση με την ομάδα CMV. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις στάθμες της IL10 ή της IL8 στις δύο ομάδες. Επιπλέον η Ακτιβίνη A ήταν χαμηλότερη κατά τη δεύτερη μέτρηση στην ομάδα CMV, αλλά όχι στην ομάδα HFO-TGI όπως και η Φολιστατίνη (Πίνακας 6). Τέλος, σημαντικές διαφορές στον ολικό αριθμό και τους πληθυσμούς των κυττάρων, όσο και στις τιμές της ολικής πρωτεΐνης, των ιντερλευκινών 6 και 8 καθώς και της Ακτιβίνης A και της Φολιστατίνης βρέθηκαν μεταξύ των ασθενών με ARDS και της ομάδας ελέγχου χωρίς ARDS (Εικόνες 1-9)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΣΤΟ ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ**

	ΟΜΑΔΑ CMV 1 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ CMV 5 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ HFO 1 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ HFO 5 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ
ΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ/μL	358 (169-552)	218 (121-268) <sup>#</sup>	370 (239-469)	348 (219-425) <sup>§</sup>
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ/μL	152 (91-272)	75 (48-144) <sup>#</sup>	210 (124-242)	150 (114-232) <sup>§</sup>
% ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ	51.2 (44.6-55.4)	45.5 (32.7-52.3)	50.7 (49.5-52.4)	50.7 (48.3-53.8)
ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ/μL	185 (67-215)	83 (54-136) <sup>#</sup>	133 (101-206)	159 (87-191) <sup>§</sup>
% ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ	42.9 (38.9-47.7)	46 (42.1-49.0)	43.6 (41.5-46.9)	44.5 (39.0-47.6)
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ/μL	11 (8-27)	15 (7-17)	19 (11-21)	15 (9-19)
% ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ	4.6 (3.6-5.6)	4.2 (2.8-14.1)	4.3 (3.6-5.6)	3.4 (2.8-5.7)
ΗΩΣΗΝΟΦΙΛΑ/μL	3 (2-5)	2 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-4)
% ΗΩΣΗΝΟΦΙΛΑ	1.0 (0.6-1.6)	1.3 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.3)

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

<sup>§</sup> p<0.03 έναντι της ομάδας CMV την 5<sup>η</sup> μέρα (Mann Whitney U test).

<sup>#</sup> p<0.03 έναντι της ίδιας ομάδας ασθενών την 1<sup>η</sup> ημέρα (Wilcoxon Signed Rank Test).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΣΤΑΘΜΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΟ ΒΡΟΓΧΟΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟ ΕΚΠΛΥΜΑ**

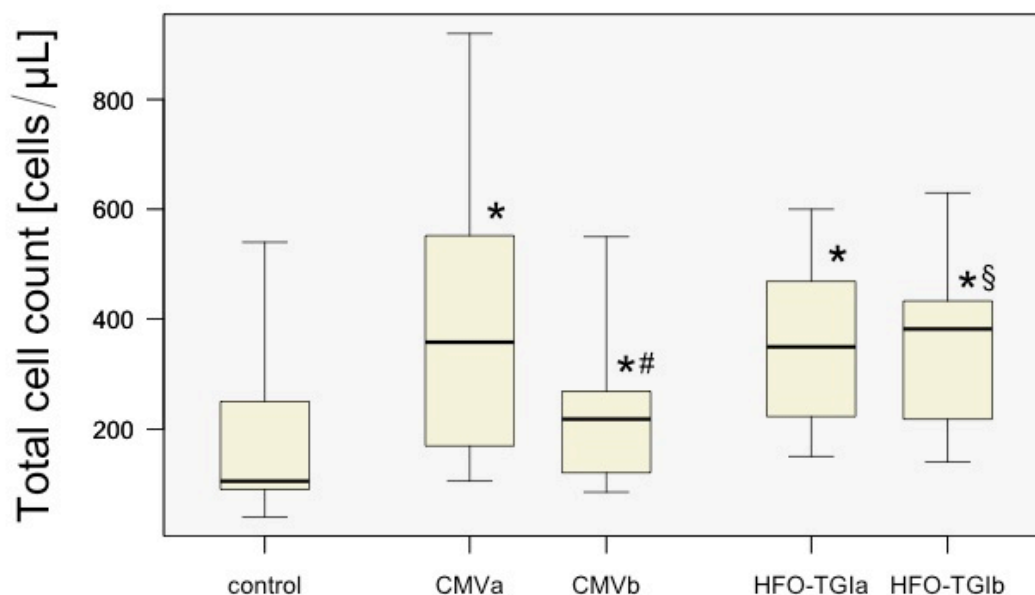
	ΟΜΑΔΑ CMV 1 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ CMV 5 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ HFO 1 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ	ΟΜΑΔΑ HFO 5 <sup>Η</sup> ΜΕΡΑ
ΟΛΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (μg/μL)	2.5 (1.5-4.1)	2.8 (1.5-5.2)	3.1 (1.6-6.4)	2.8 (0.9-5.0)
IL6 (pg/mL BALF)	991 (866-1110)	416 (321-721) <sup>#</sup>	995 (923-1058)	926 (838-951) <sup>§</sup>
IL8 (pg/mL BALF)	6073 (3892-6705)	5762 (2357-6375)	5812 (4088-6637)	4845 (3986-5908)
IL10 (pg/mL BALF)	11.5 (11.0-11.8)	10.9 (10.6-24.4)	12.6 (10.9-17.5)	11.6 (10.8-24.4)
ΑΚΤΙΒΙΝΗ A (pg/mL BALF)	1375 (693-1787)	621 (228-1147) <sup>#</sup>	838 (408-1716)	1056 (622-1556)
ΦΟΛΙΣΤΑΤΙΝΗ (pg/mL BALF)	221 (95-584)	84 (60-315) <sup>#</sup>	325 (109-582)	265 (79-520)

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

<sup>§</sup> p<0.03 έναντι της ομάδας CMV την 5<sup>η</sup> μέρα (Mann Whitney U test).

<sup>#</sup> p<0.03 έναντι της ίδιας ομάδας ασθενών την 1<sup>η</sup> ημέρα (Wilcoxon Signed Rank Test).

**ΕΙΚΟΝΑ 1: ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ BAL**



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

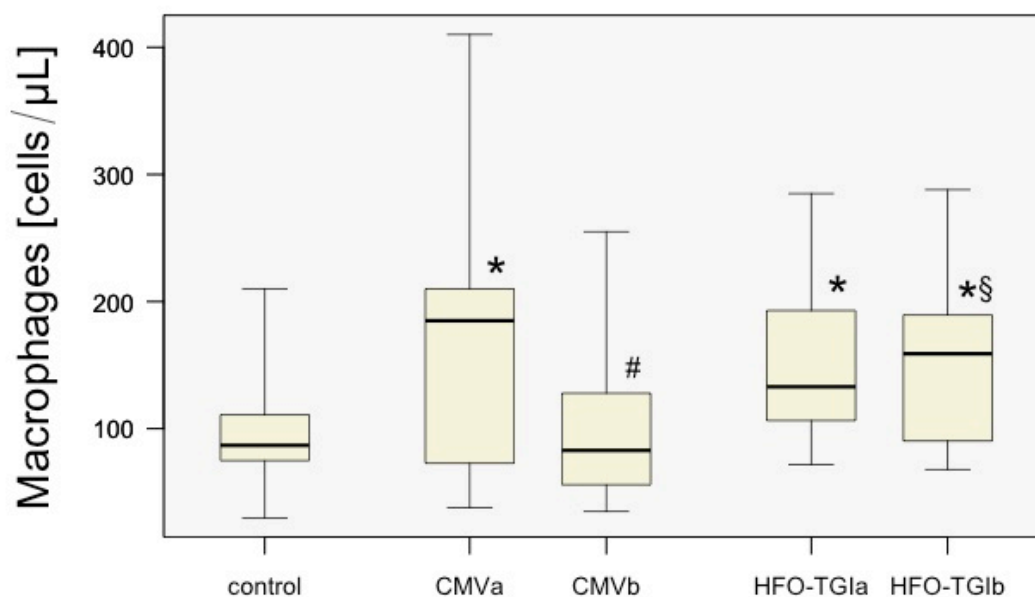
Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

# Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης λήψης στην ίδια ομάδα ασθενών (Wilcoxon Signed Ranks test).

§ Στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη δεύτερη λήψη μεταξύ των ομάδων CMV και HFO-TGI (Mann Whitney U test).

**ΕΙΚΟΝΑ 2: ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΣΤΟ BAL**



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

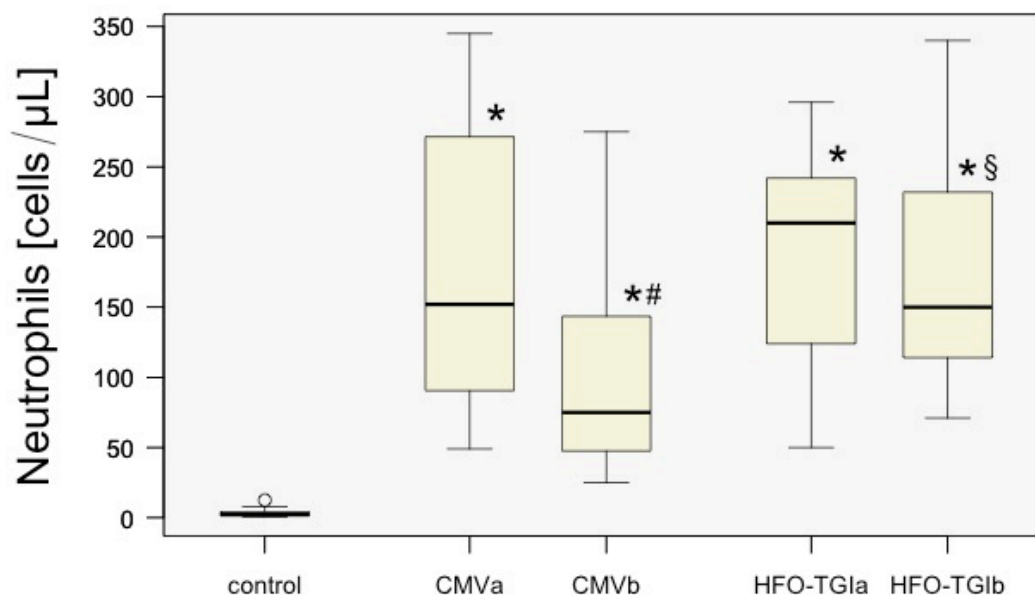
Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

# Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης λήψης στην ίδια ομάδα ασθενών (Wilcoxon Signed Ranks test).

§ Στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη δεύτερη λήψη μεταξύ των ομάδων CMV και HFO-TGI (Mann Whitney U test).

**ΕΙΚΟΝΑ 3: ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΣΤΟ BAL**



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

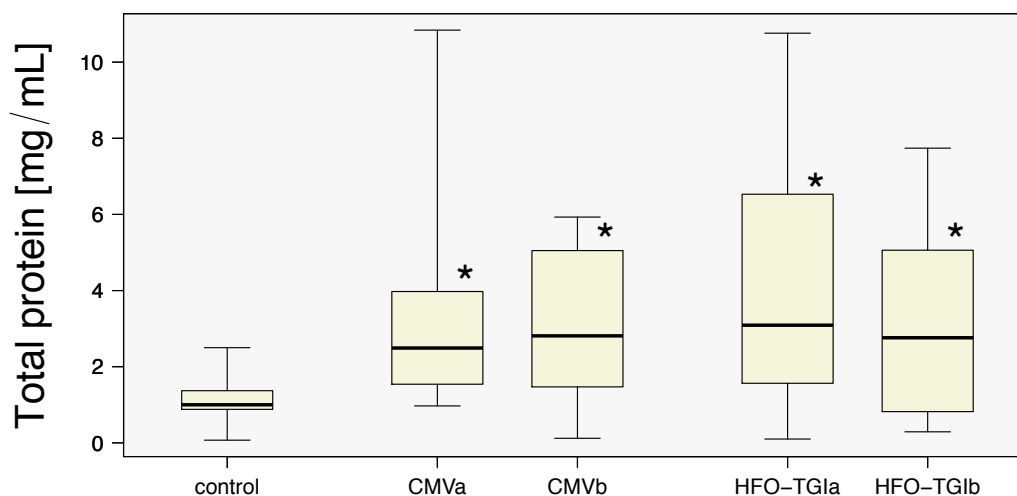
Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

# Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης λήψης στην ίδια ομάδα ασθενών (Wilcoxon Signed Ranks test).

§ Στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη δεύτερη λήψη μεταξύ των ομάδων CMV και HFO-TGI (Mann Whitney U test).

**ΕΙΚΟΝΑ 4: ΟΛΙΚΗ ΠΡΩΤΕΙΝΗ ΣΤΟ BAL**



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

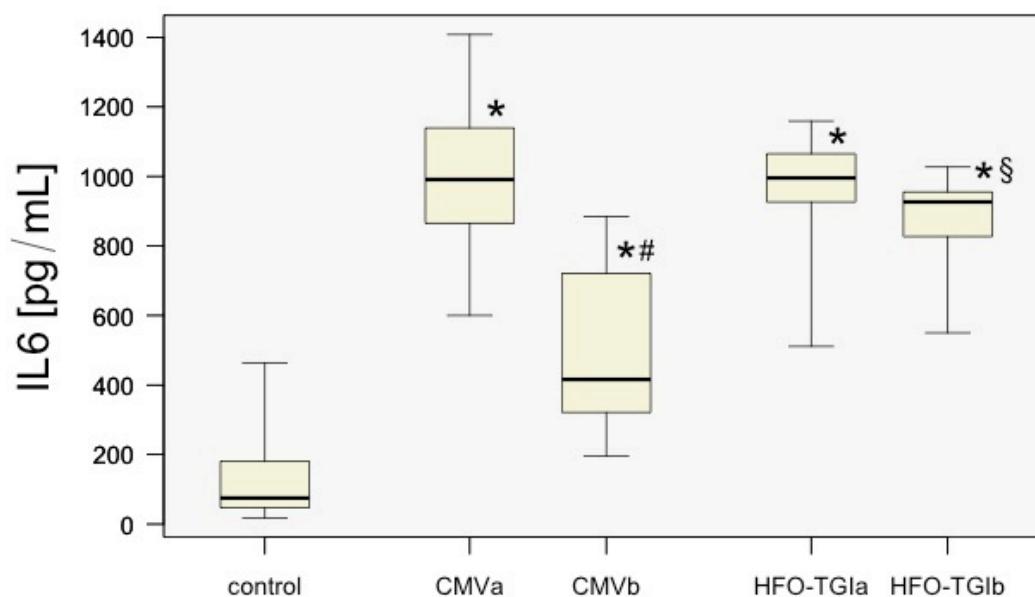
HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

**ΕΙΚΟΝΑ 5: IL6 ΣΤΟ BAL**



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

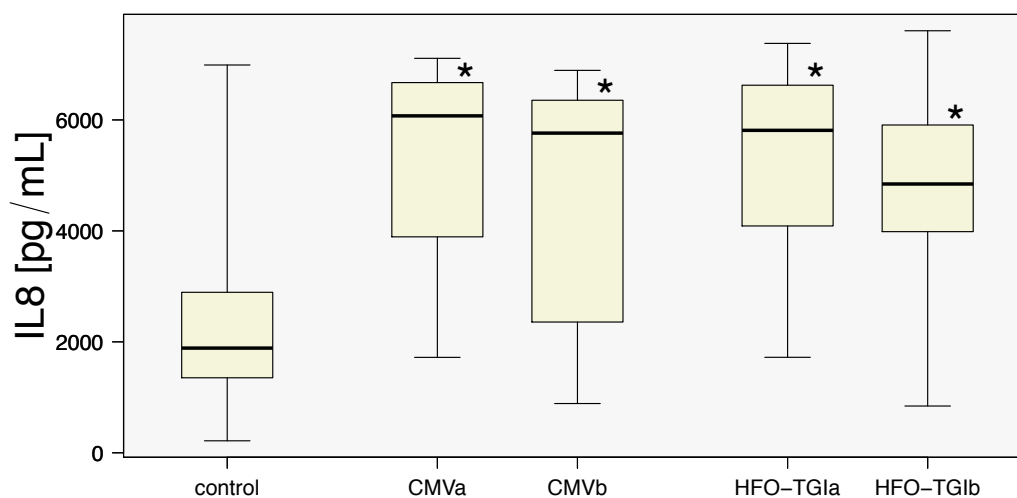
\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

# Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης λήψης στην ίδια ομάδα ασθενών (Wilcoxon Signed Ranks test).

§ Στατιστικά σημαντική διαφορά κατά τη δεύτερη λήψη μεταξύ των ομάδων CMV και HFO-TGI (Mann Whitney U test).



**ΕΙΚΟΝΑ 6: IL8 ΣΤΟ BAL**



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

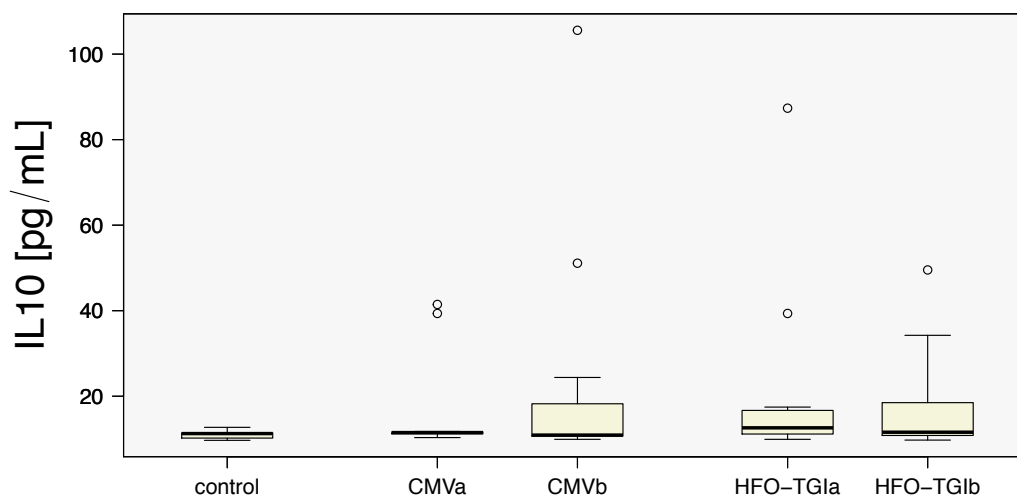
HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

## ΕΙΚΟΝΑ 7: IL10 ΣΤΟ BAL



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

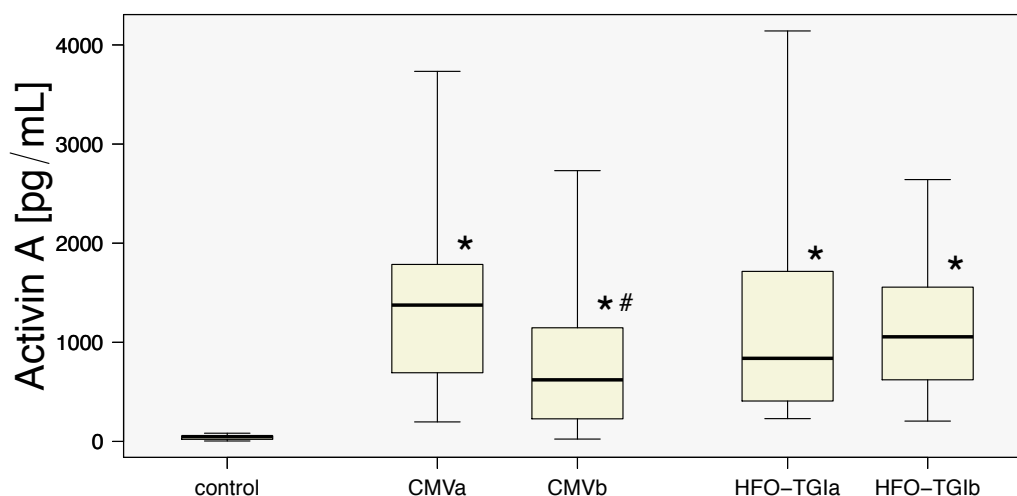
HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

Με τους κύκλους επισημαίνονται οι ακραίες τιμές.

## ΕΙΚΟΝΑ 8: ΑΚΤΙΒΙΝΗ Α ΣΤΟ BAL



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

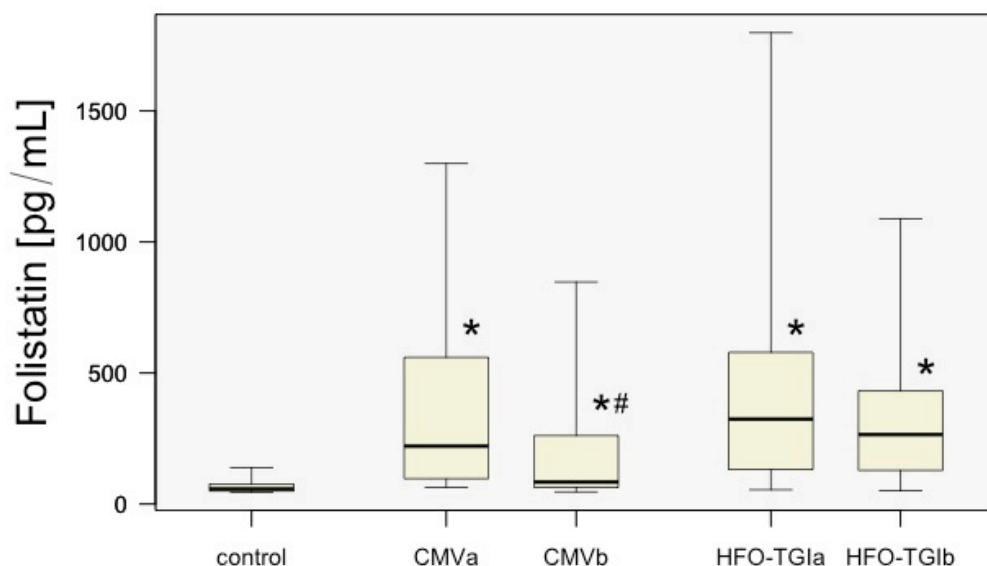
HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

# Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης λήψης στην ίδια ομάδα ασθενών (Wilcoxon Signed Ranks test).

**ΕΙΚΟΝΑ 9: ΦΟΛΙΣΤΑΤΙΝΗ ΣΤΟ BAL**



control: Ομάδα ασθενών χωρίς ARDS

CMVa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 1<sup>η</sup> λήψη.

CMVb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συμβατικό μηχανικό αερισμό, 2<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIa: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 1<sup>η</sup> λήψη.

HFO-TGIb: Ομάδα ασθενών ARDS που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μηχανικό αερισμό με HFO-TGI, 2<sup>η</sup> λήψη.

Παρουσιάζεται η διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι μπάρες δείχνουν την ελάχιστη/μέγιστη μέτρηση που απέχει από το 1<sup>ο</sup>/3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο αντίστοιχα λιγότερο από 2 ενδοτεταρτημοριακά εύρη.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου (control) (Mann Whitney U test).

# Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ πρώτης και δεύτερης λήψης στην ίδια ομάδα ασθενών (Wilcoxon Signed Ranks test).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν βελτίωση της οξυγόνωσης και των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος με την εφαρμογή συνεδριών HFO-TGI στους ασθενείς με πρώιμο ARDS και συμφωνούν με εκείνα προηγούμενων μελετών [Mentzelopoulos et al 2007, Mentzelopoulos et al 2012]. Ωστόσο τόσο ο ολικός αριθμός κυττάρων (Πίνακας 5 και Εικόνα 1) αλλά και ο συνολικός αριθμός μακροφάγων (Πίνακας 5 και Εικόνα 2), ουδετεροφίλων (Πίνακας 5 και Εικόνα 3), καθώς και τα επίπεδα IL6 στο BAL (Πίνακας 5 και Εικόνα 5) ήταν υψηλότερα στους ασθενείς μετά την εφαρμογή HFO-TGI. Επιπλέον, τα επίπεδα της Ακτιβίνης Α και Φολιστατίνης, ενώ μειώθηκαν σημαντικά μεταξύ πρώτης και δεύτερης λήψης στους ασθενείς της ομάδας CMV, δεν μειώθηκαν ανάλογα στην ομάδα HFO-TGI (Πίνακας 6 και Εικόνες 8 και 9) χωρίς όμως τελικά να διαφέρουν σημαντικά στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα αυτά δεν υποστηρίζουν την ερευνητική μας υπόθεση, ότι η εφαρμογή του HFO-TGI επηρεάζει ευνοϊκά τη φλεγμονώδη απάντηση και διαφέρουν από προηγούμενες μελέτες σε μοντέλα ARDS στα οποία η βελτίωση των φυσιολογικών μεταβλητών κατά την εφαρμογή HFO συνδυαζόταν και με βελτίωση των βιολογικών δεικτών φλεγμονής [Imai et al 1994, Rotta et al 2001, Imai et al 2001, Muellenbach et al 2007].

Δύο πιθανές ερμηνείες θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα αποτελέσματα αυτά:

1) Οι μετρήσεις των παραμέτρων του BAL να μην έχουν σχέση με τις μεταβολές στην οξυγόνωση και στη μηχανική του αερισμού, αλλά ούτε και με την πρόγνωση των ασθενών, η οποία όπως είδαμε σε προηγούμενη μελέτη βελτιώθηκε με την εφαρμογή HFO-TGI [Mentzelopoulos et al 2012], ή 2) η εφαρμογή HFO-TGI να βλάπτει μακροπρόθεσμα τους πνεύμονες, παρά την παρατηρούμενη βελτίωση της οξυγόνωσης.

Σχετικά με τη δεύτερη ερμηνεία, το ενδεχόμενο δηλαδή η εφαρμογή HFO-TGI να βλάπτει μακροπρόθεσμα τους πνεύμονες, παρά την παρατηρούμενη βελτίωση της οξυγόνωσης, η μία και μόνη σχετική μελέτη που έχει διεξαχθεί με τελικό σημείο την επιβίωση, αναφέρει σαφή βελτίωση της ανταλλαγής αερίων, της μηχανικής του αερισμού και της επιβίωσης στην ομάδα των ασθενών που εφαρμόστηκε HFO-TGI. Το αποτέλεσμα αυτό είναι πολύ διαφορετικό από εκείνα δύο πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελέτων (Young et al 2013, Ferguson et al 2013) που έδειξαν αντίστοιχα την ίδια και χειρότερη επιβίωση στην ομάδα παρέμβασης με HFO, λόγω κυρίως αιμοδυναμικών επιπλοκών και αυξημένης ανάγκης σε αγγειοσυσπαστικά (Guervilly et al 2012, Viellard-Baron 2013). Οι διαφορές στην εφαρμογή του HFO μεταξύ αυτών των δύο πολυκεντρικών μελετών και εκείνης των Μεντζελόπουλου και συν. είναι αρκετές, και περιλαμβάνουν εκτός από την παράλληλη εφαρμογή TGI, και την εφαρμογή χαμηλότερων μέσων πιέσεων αερισμού, τη συχνότερη τιτλοποίησή τους, τη διαλείπουσα εφαρμογή της παρέμβασης καθώς και την τακτική εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης τόσο στην ομάδα παρέμβασης όσο και στην ομάδα ελέγχου. Τέλος είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι τόσο στην προηγούμενη [Mentzelopoulos et al 2012] όσο και στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές στην ομάδα παρέμβασης HFO-TGI.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η συσχέτιση φυσιολογικών μεταβλητών και παραμέτρων του BAL κατά την εφαρμογή HFO έχει παρατηρηθεί σε πειραματικές μελέτες [Imai et al 1994, Rotta et al 2001, Imai et al 2001, Muellenbach et al 2007]. Όμως τα δεδομένα από μελέτες σε ασθενείς με ARDS δεν εκφράζουν αυτή τη σχέση με τόση σαφήνεια. Έχει βρεθεί ότι η εφαρμογή προστατευτικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS μπορεί να επιφέρει βελτίωση της οξυγόνωσης και παράλληλη αύξηση ή μείωση της φλεγμονώδους απάντησης όπως αυτή ανιχνεύεται στο BAL [Parazian et

al 2005] καθώς και ότι ένα πιο προστατευτικό μοντέλο αερισμού, που προκαλεί μείωση της φλεγμονής στο BAL μπορεί να μην σχετίζεται με βελτίωση της ανταλλαγής αερίων στην αρχική φάση του ARDS [Ranieri et al 1999]. Από τα παραπάνω αναδεικνύεται μια σαφής διαφοροποίηση μεταξύ πειραματικών μοντέλων και κλινικών μελετών σε ασθενείς με ARDS.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η στάθμη των κυττάρων φλεγμονής και των κυτταροκινών στο BAL είναι πιθανώς υψηλότερες με την εφαρμογή HFO-TGI, ενώ δεν σχετίζονται με την επίδραση που έχει το HFO-TGI στην οξυγόνωση και πιθανώς και στην πρόγνωση των ασθενών με ARDS. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από κλινικές δοκιμές που θα περιλαμβάνουν και τη μελέτη παραγόντων συστηματικής φλεγμονής προκειμένου να διευκρινισθούν πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ευεργετική επίδραση του HFO-TGI.

Περιορισμοί της παρούσας μελέτης είναι ο μικρός αριθμός ασθενών, ο οποίος όμως ήταν επαρκής για να αναδειχθούν διαφορές στην οξυγόνωση αλλά και στη φλεγμονώδη απάντηση στις δύο ομάδες. Επίσης σημαντικός αριθμός ασθενών που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη δεν ολοκλήρωσε το πρωτόκολλο γεγονός που μπορεί να επηρέασε τα τελικά αποτελέσματα εισάγοντας σφάλμα επιλογής.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο διαλείπων μηχανικός αερισμός με HFO-TGI βελτιώνει σημαντικά την οξυγόνωση και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς με ARDS, μπορεί όμως να αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής στο BAL. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να διευκρινισθεί ο ρόλος των

κυτταροκινών στο BAL για την πρόγνωση των ασθενών αυτών, και ιδιαίτερα ο ρόλος της Ακτιβίνης.



## **Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΨΙΣΥΧΝΟΥ ΤΑΛΑΝΤΕΥΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ (HFO-TGI) ΣΤΟ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΥΔΩΡ (EVLW) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ (ARDS): ΜΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο διαλείπων μηχανικός αερισμός με ταλαντωτή υψηλής συχνότητας σε συνδυασμό με ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων (HFO-TGI), εφαρμογή διαρροής από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα, και χειρισμούς επιστράτευσης (RMs) βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσπραγίας (ARDS) [Mentzelopoulos et al 2007, Mentzelopoulos et al 2010, Mentzelopoulos et al 2011, Mentzelopoulos et al 2012]. Οι υποκείμενοι φυσιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν: 1) την πνευμονική επιστράτευση που πιθανά ενισχύεται από το TGI (PEEP effect) 2) την επιλεκτική επιστράτευση κατώτερων περιοχών του πνεύμονα που προηγουμένως δεν αερίζονταν 3) την ενίσχυση των μηχανισμών ανταλλαγής αερίων που σχετίζονται με το HFO [Pillow et al 2005] και 4) την αυξημένη έκπλυση του ανατομικού νεκρού χώρου και την αποβολή CO<sub>2</sub> [Dolan et al 1996].

Ένας επιπλέον πιθανός ευεργετικός μηχανισμός του HFO-TGI που δεν έχει μέχρι τώρα μελετηθεί θα μπορούσε να είναι η μείωση του παρατηρούμενου στο ARDS πνευμονικού οιδήματος. Η μέτρηση του εξωπνευμονικού ύδατος (EVLW) στους ασθενείς με ARDS χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στην διάγνωση, την παρακολούθηση, και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για τους ασθενείς αυτούς, εφόσον σήμερα έχει γίνει εφικτή με την τεχνική της απλής θερμοαραίωσης (simple thermodilution technique) [Brown et al 2009, Ware et al 2001, Sakka et al 2000, Monnet et al 2007]. Στην παρούσα μελέτη ελέγξαμε την υπόθεση ότι ο συνδυασμός HFO-TGI και RMs μειώνει το EVLW συγκριτικά με την εφαρμογή

συμβατικού μηχανικού αερισμού (CMV) και RMs χωρίς να επηρεάζει αρνητικά τις άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Ιούνιο έως το Δεκέμβριο του 2011 στη μονάδα εντατικής θεραπείας του νοσοκομείου Ευαγγελισμός, η οποία είναι μία μονάδα με 30 κλίνες που υποστηρίζει παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς και τραυματίες. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου. Για όλους τους ασθενείς είχε ληφθεί γραπτή συναίνεση από τους συγγενείς.

### *Ασθενείς*

Στη μελέτη συμπεριλάβαμε ασθενείς που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: 1) ηλικία 18-75 ετών; 2) βάρος σώματος >40 kg; 3) ARDS διαγνωσθέν εντός 96 ωρών [Bernard et al 1994]; 4) ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός; 5) διαταραχή της οξυγόνωσης με λόγο  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$  σε  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Κριτήρια αποκλεισμού ήταν [Mentzelopoulos et al 2012]: 1) επίμονη διαρροή αέρα από παροχέτευση ημιθωρακίου διάρκειας >72 ωρών, 2) αιμοδυναμική αστάθεια (συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg παρά τη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών  $\geq 0.5 \text{ μg/kg/min}$ ), 3) σοβαρή καρδιακή νόσος ή βαλβιδοπάθεια (κλάσμα εξωθήσεως <40%, ιστορικό πνευμονικού οιδήματος ή ενεργός ισχαιμία του μυοκαρδίου), 4) σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα, χρόνια θεραπεία για πνευμονοπάθεια, ή άσθμα, ή προηγούμενη νοσηλεία, ή χρόνια υπερκαπνία με  $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ , 5) χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια, 6) βιοψία πνεύμονα ή εκτομή κατά την παρούσα νοσηλεία, 7) διάγνωση ή υποψία θρομβοεμβολικής νόσου, 8)

ενδοκράνια υπέρταση με ενδοκράνια πίεση  $\geq 20$  mmHg, 9) κύηση; 10) νοσογόνος παχυσαρκία με δείκτη μάζας σώματος BMI  $>40$  kg/m<sup>2</sup>, και 11) συμμετοχή σε άλλη παρεμβατική μελέτη.

### *Πρωτόκολλο*

Μετά την είσοδο στη μελέτη έγιναν οι βασικές μετρήσεις ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν σε συμβατικό μηχανικό αερισμό CMV, όπως είχαν καθορίσει οι θεράποντες ιατροί (Πίνακας 1). Στη συνέχεια οι ασθενείς έλαβαν είτε μηχανικό αερισμό με 8 ώρες CMV και ακολούθως 8 ώρες HFO-TGI (HF-1), ή αντιστρόφως (HF-2) (Εικόνα 1a και Σχήμα 1). Κάθε ασθενής μπορούσε να λάβει μία ή περισσότερες συνεδρίες εφόσον πληρούνταν τα προαναφερθέντα κριτήρια για  $\geq 6$  ώρες κατά το χρονικό διάστημα του συμβατικού μηχανικού αερισμού μεταξύ των συνεδριών. Χρησιμοποιήσαμε τυχαιοποίηση υπό περιορισμό (constraint randomization) [Armitage et al 2002] έτσι ώστε να πετύχουμε ίσο αριθμό HF-1 και HF-2 συνεδριών. Οι συνεδρίες με μονό αριθμό εντάχθηκαν τυχαία σε μία από τις HF-1 ή HF-2 ομάδες ενώ οι συνεδρίες με ζυγό αριθμό εντάχθηκαν στην αντίθετη από την προηγούμενη ομάδα. Δεν υπήρχε ενδιάμεση περίοδος έκπλυσης (wash-out) μεταξύ των 8ωρων συνεδριών (CMV και HGO-TGI), διότι δεν ήταν εφικτό να μείνουν ασθενείς με ARDS χωρίς μηχανικό αερισμό. Η 8ωρη διάρκεια των συνεδριών επελέγη διότι γνωρίζουμε από προηγούμενες μελέτες ότι η εφαρμογή HFO-TGI για  $> 6$  ώρες σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης και της μηχανικής του αερισμού [Mentzelopoulos et al 2012]. Μεταξύ διαδοχικών συνεδριών οι ασθενείς αερίζονταν με CMV, ενώ οι συνθήκες αερισμού, και η αγωγή για καταστολή και αναλγησία μπορούσαν να τροποποιηθούν από τους θεράποντες.

### *Εφαρμογή συμβατικού μηχανικού αερισμού (CMV)*

Κατά τη διάρκεια του CMV οι ασθενείς λάμβαναν αερισμό θετικής πίεσης ελεγχόμενου όγκου με τις παρακάτω συνθήκες αερισμού: Αναπνεόμενος όγκος 6-8 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους, συνδυασμό PEEP (cmH<sub>2</sub>O) και FiO<sub>2</sub> σύμφωνα με το πρωτόκολλο ARDSnet (10/0.6, 10-14/0.7, 14/0.8, 14-18/0.9, 18-24/1), λόγο εισπνευστικού προς εκπνευστικό χρόνο 1:2, αναπνευστική συχνότητα 18-35 αναπνοές κατά λεπτό, στόχος pH 7.20-7.45, και στόχος τελοεισπνευστικής πίεσης αεραγωγών <30 cmH<sub>2</sub>O (μέγιστο επιτρεπτό όριο <35 cmH<sub>2</sub>O). Στόχος PaO<sub>2</sub> ήταν τα 60-80 mmHg, εκτός των ασθενών με ΚΕΚ στους οποίους ο στόχος ήταν PaO<sub>2</sub> >90 mmHg. Χειρισμοί επιστράτευσης έγιναν κατά τον CMV με την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) 40 cmH<sub>2</sub>O για 40 sec στις 0, 4 και 8 ώρες.

Για να επιτύχουμε τους προαναφερθέντες στόχους και να αποφύγουμε την δυσυγχρονία ασθενούς-αναπνευστήρα (αναπνευστικές προσπάθειες που προκαλούν περιοδική άνοδο >5 cmH<sub>2</sub>O της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης σε CMV [Murray et al 2002]), οι ασθενείς έλαβαν μιδαζολάμη και/ή προποφόλη με στόχο βαθμολογία Ramsay 4-6. Εάν εμφάνιζαν δυσυγχρονία παρά τη βαθμολογία Ramsay 6, χορηγούσαμε για μυοχάλαση cis-ατρακούριο 0.1-0.2 mg/kg/h. Για αναλγησία χορηγήθηκε συνεχής έγχυση Φεντανύλης 1-3 μg/kg/h εφόσον υπήρχε κλινική υποψία πόνου, π.χ. τραύμα ή χειρουργική επέμβαση κατά τις προηγούμενες 48-72 ώρες.

### *Εφαρμογή HFO-TGI*

Σε κάθε ασθενή πριν την εφαρμογή HFO-TGI κόψαμε τους τραχειοσωλήνες (μεγέθους =8.0-9.0 mm) στα 26 cm, ελέγξαμε τη θέση του άκρου (~4 cm πάνω από

την τρόπιδα) με ακτινογραφία θώρακος, και τη βατότητα με βραχεία ( $\leq 10$  sec) βρογχοσκόπηση [Mentzelopoulos et al 2007]. Χρησιμοποιήσαμε μία επέκταση στο κύκλωμα 4.8 cm (Smiths Medical International, Watford, UK) μεταξύ του αναπνευστικού κυκλώματος και του τραχειοσωλήνα. Μέσω της επέκτασης προσαρμόσαμε έναν δύσκαμπτο καθετήρα (Vygon, Ecouen, France; εσωτερική διάμετρος=1.0 mm, εξωτερική διάμετρος=2.0 mm) και μέσω αυτού χορηγήσαμε TGI. Το μήκος του καθετήρα TGI προσαρμόστηκε ώστε το άκρο του να βρίσκεται 0.5-1.0 cm πέραν του τραχειοσωλήνα.

Οι ασθενείς λάμβαναν καταστολή με μιδαζολάμη ή/και προποφόλη με στόχο βαθμολογία Ramsay 6 και παράλυση με cis-ατρακούριο. Το HFO χορηγήθηκε με αναπνευστήρα 3100B (Sensormedics, Yorba Linda, CA, USA). Οι ασθενείς συνδέονταν στο κύκλωμα και στη συνέχεια γινόταν ένας χειρισμός επιστράτευσης για 40 sec με συμπίεση του αναπνευστικού κυκλώματος, ενώ το πιστόνι του ταλαντωτή HFO παρέμεινε κλειστό. Ακολούθως, συνεχίσαμε το HFO και ξεκινήσαμε διαρροή από τον αεροθάλαμο 3-5 cmH<sub>2</sub>O. Επαναφέραμε την μέση πίεση αεραγωγών (mPaw) στα προηγούμενα επίπεδα προσαρμόζοντας την ειδική βαλβίδα. Τελικά η mPaw που εφαρμοζόταν ήταν 6-8 cmH<sub>2</sub>O υψηλότερη από ότι στον CMV [Mentzelopoulos et al 2010]. Στη συνέχεια συνδέαμε τον καθετήρα TGI σε ρυθμιζόμενη παροχή O<sub>2</sub> με εφύγρανση σε θερμοκρασία δωματίου και χορηγούσαμε TGI με ροή 50% από τον κατά λεπτό αερισμό σε CMV. Η έναρξη TGI προκαλούσε άνοδο της mPaw κατά 1-2 cmH<sub>2</sub>O, που αντιστρέφαμε με την ειδική βαλβίδα. Το FiO<sub>2</sub> ήταν 1, το εύρος ταλάντωσης της πίεσης ( $\Delta P$ ) 65-90 cmH<sub>2</sub>O (30 cmH<sub>2</sub>O υψηλότερα από την τιμή PaCO<sub>2</sub> στον CMV), και η συχνότητα ταλάντωσης (f) 3.5-5.5 Hz. Οι  $\Delta P$  και f προσαρμόζονταν στη συνέχεια με στόχο αρτηριακό pH 7.20-7.45. Οι χειρισμοί

επιστράτευσης επαναλαμβάνονταν στις 4 και στις 8 ώρες μετά την έναρξη HFO-TGI, όπως έχει ήδη περιγραφεί.

### *Μετρήσεις*

Οι μετρήσεις λαμβάνονταν σε τρεις χρονικές περιόδους: στην αρχή και στο τέλος του πρώτου δώρου κάθε συνεδρίας, και στο τέλος της κάθε συνεδρίας (Εικόνα 1a και Σχήμα 1). Σε κάθε εκτίμηση συμπεριλάβαμε μέτρηση του EVLW, των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των αρτηριακών και φλεβικών αερίων αίματος.

Χρησιμοποιήσαμε την τεχνική της μηριαίας αρτηριακής θερμοαραίωσης (PiCCOplus<sup>®</sup>, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) για τη μέτρηση του EVLW και την αιμοδυναμική παρακολούθηση. Η τεχνική αυτή εμφανίζει καλή συσχέτιση με την πρότυπη σταθμική μέθοδο στα ζώα και με την τεχνική θερμοαραίωσης με δυο δείκτες που αποτελεί την πρότυπη μέθοδο στον άνθρωπο για την εκτίμηση του EVLW [Brown et al 2009]. Στους ασθενείς τοποθετήσαμε μηριαία αρτηριακή γραμμή 5-F με θερμίστορ και κεντρική φλεβική γραμμή. Για κάθε σειρά μετρήσεων γινόταν έγχυση 15cc φυσιολογικού ορού 0.9% (<8 °C) από την κεντρική φλεβική γραμμή με επίτευξη κατάλληλης καμπύλης θερμοαραίωσης στην οθόνη του μηχανήματος δύο φορές και οι μέσες τιμές λαμβάνονταν υπ'όψιν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων [Michard et al 2007]. Η μηχανική του αναπνευστικού μελετήθηκε με διενέργεια τελοεισπνευστικής και τελοεκπνευστικής παύσης [Mentzelopoulos et al 2007] σε CMV με σταθερή εισπνευστική ροή. Μετά το HFO-TGI, οι μετρήσεις έγιναν άμεσα με την επιστροφή σε CMV.

### *Στατιστική ανάλυση*

Η στατιστική ανάλυση έγινε σύμφωνα με το σχεδιασμό διασταυρούμενης δοκιμής (crossover) [Senn 1993]. Χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικοί έλεγχοι. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στην αρχή συγκρίθηκαν με Mann-Whitney U-test και Fisher's exact test. Οι μεταβολές των μεταβλητών μέσα σε κάθε ομάδα αναλύθηκαν με Wilcoxon-matched paired test. Οι συσχετίσεις ελέγχθηκαν με μη παραμετρικό έλεγχο Spearman's R. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του HFO-TGI (η διαφορά crossover μεταξύ HFO-TGI και CMV) αναλύθηκε με σύγκριση των τιμών στο τέλος κάθε περιόδου με τη δοκιμασία Wilcoxon με "HFO-TGI ανεξάρτητη" p-τιμή ( $p_{hd}$ ) ενδεικτική της στατιστικής σημασίας. Το ενδεχόμενο φαινομένου μεταφοράς (carryover) εκτιμήθηκε με σύγκριση των μεταβολών των τιμών στο τέλος κάθε περιόδου μεταξύ των ομάδων HF-1 και HF-2 με τη δοκιμασία Mann-Whitney και "HFO-TGI ανεξάρτητη" p-τιμή ( $p_{hi}$ ) ενδεικτική της στατιστικής σημασίας (Εικόνα 1). Η διαδικασία ποσοστών εσφαλμένης ανακάλυψης (false discovery rate) [Storey 2002] ανέδειξε τη διορθωμένη τιμή  $p < 0.03$  να είναι σημαντική για πολλαπλές συγκρίσεις. Οι στατιστικοί έλεγχοι έγιναν χρησιμοποιώντας τα στατιστικά πακέτα SPSS Statistics έκδοση 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) και "R" έκδοση 3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Μία *a priori* ανάλυση ισχύος έγινε σε GPower 3.1 (Franz Faul, University of Kiel, Germany). Το ελάχιστο μέγεθος δείγματος υπολογίστηκε με βάση 90% ισχύ και επίπεδο σημαντικότητας 0.05. Το μέγεθος δείγματος για την ανάδειξη διαφοράς 1 mL/kg στο EVLWI έγινε χρησιμοποιώντας στοιχεία από προηγούμενη μελέτη [Zeravik et al 1989]. Το κρίσιμο μέγεθος δείγματος ήταν 25 συνεδρίες. Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range), εκτός εάν προσδιορίζεται διαφορετικά.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 20 διαδοχικούς ασθενείς (15 άρρενες) που εκτιμήθηκαν, οι 12 ασθενείς (10 άρρενες, ηλικία 45.0 (31.3-47.5) έτη; δείκτης μάζας σώματος 25.0 (23.0-26.9) kg/m<sup>2</sup>; προβλεπόμενο σωματικό βάρος 72.7 (66.8-80.2) kg; βαθμολογία SAPS II 35.0 (28.0-40.9)] μπήκαν στη μελέτη. Από τους ασθενείς αυτούς οι 11 εμφάνιζαν πρωτοπαθές (πνευμονικό ARDS, και 3 ασθενείς είχαν και ΚΕΚ. ΟΙ λόγοι που αποκλείστηκαν οι υπόλοιποι 8 ασθενείς ήταν: αιμοδυναμική αστάθεια με υψηλή δόση αγγειοσυσπαστικών (3 ασθενείς), κρανιοεγκεφαλική κάκωση με ενδοκράνιο υπέρταση (1 ασθενής), διάγνωση ΧΑΠ με διαπιστωμένη χρόνια κατακράτηση CO<sub>2</sub> (2 ασθενείς), υποψία θρομβοεμβολικής νόσου (1 ασθενής), και ηχοκαρδιογραφική ένδειξη σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας (1 ασθενής). Ο χρόνος μηχανικού αερισμού πριν την είσοδο στη μελέτη ήταν 108 (66-120) ώρες.

Συνολικά χορηγήθηκαν 32 συνεδρίες μηχανικού αερισμού. Δεκαέξι συνεδρίες στην ομάδα HF-1 και δεκαέξι στην HF-2. Τέσσερις ασθενείς έλαβαν 4 συνεδρίες και 8 ασθενείς έλαβαν 2. Δεν υπήρχε διαφορά στις αρχικές ρυθμίσεις του αναπνευστήρα μεταξύ των δύο ομάδων. (Πίνακας 1, Εικόνες 1 και 2). Δεν εμφανίσθηκαν επιπλοκές κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου και όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη χωρίς συμβάματα.

### *Ανταλλαγή αερίων και μηχανική του αναπνευστικού*

Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> αυξήθηκε μετά την εφαρμογή HFO-TGI συγκριτικά με το CMV (183 (128-254) έναντι 113 (84-136) mmHg, p<sub>hd</sub> <0.001) (Εικόνα 1b), ενώ ο δείκτης οξυγόνωσης μειώθηκε σε σύγκριση πάντα με το CMV (0.151 (0.106-0.223) έναντι 0.191 (0.160-0.277), p<sub>hd</sub> =0.029) (Εικόνα 2a). Η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος ήταν ψηλότερη μετά το HFO-TGI (36.8 (24.7-44.0)



έναντι 31.7 (24.8-39.1) mL/cmH<sub>2</sub>O,  $p_{hd} < 0.001$ ). Το PaCO<sub>2</sub> ήταν χαμηλότερο σε HFO-TGI σε σύγκριση με το CMV (42.5 (38.7-54.0) έναντι 46.3 (40.9-63.5) mmHg,  $p_{hd} = 0.045$ ), αλλά η διαφορά αυτή δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις και δεν επηρέασε σημαντικά το pH (7.38 (7.33-7.44) έναντι 7.36 (7.31-7.41),  $p_{hd} = 0.166$ ).

#### *EVLW και αιμοδυναμικές μετρήσεις*

Ο δείκτης EVLWI ήταν χαμηλότερος μετά το HFO-TGI σε σύγκριση με το CMV (12.3 (9.8-15.5) έναντι 13.2 (10.5-18.2) mL/kg,  $p_{hd} = 0.021$ ) (Εικόνα 2a). Ο δείκτης αγγειακής διαπερατότητας του πνεύμονα (PVPI) ήταν επίσης χαμηλότερος μετά το HFO-TGI (2.50 (1.90-2.90) έναντι 2.65 (2.10-3.43),  $p_{hd} = 0.047$ ), αλλά αυτή η μεταβολή δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις (Πίνακας 2). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο τεχνικές αερισμού για τις υπόλοιπες αιμοδυναμικές μεταβλητές (Πίνακας 2). Υπήρχε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβολές του δείκτη EVLWI και στη μεταβολή του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> κατά το HFO-TGI (Spearman's rho=-0.452, p=0.009) (Εικόνα 3).

#### *Ισοζύγιο υγρών και υποστήριξη με αγγειοσυσπαστικά*

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες στο ισοζύγιο των υγρών και στη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων (νοραδρεναλίνης) (Πίνακας 2).

#### *Φαινόμενο Μεταφοράς (Carryover)*

Ο έλεγχος για φαινόμενο μεταφοράς ή άλλη επίδραση της εφαρμογής του CMV στο αποτέλεσμα του HFO-TGI στην ομάδα HF-1 και της εφαρμογής του HFO-TGI στο αποτέλεσμα του CMV στην ομάδα HF-2 δεν ήταν σημαντικός για τα EVLWI (Εικόνα

2a), PVPI, ενδοτικότητα, δείκτη οξυγόνωσης,  $PaO_2/FiO_2$  (Εικόνα 1b), το  $PaCO_2$  και τις αιμοδυναμικές μεταβλητές (Πίνακας 2). Μπορούμε συνεπώς να θεωρήσουμε ότι τέτοια επίδραση δεν επηρέασε τα αποτελέσματα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα δεδομένα μας δείχνουν βελτίωση της οξυγόνωσης και της μηχανικής του αερισμού και μείωση του EVLWI με την εφαρμογή του HFO-TGI σε ασθενείς με ARDS. Η βελτίωση στην οξυγόνωση επιπλέον σχετίζεται με τη μείωση του EVLWI. Οι αιμοδυναμικές μεταβλητές συμπεριλαμβανομένων και του ενδοθωρακικού όγκου ύδατος (ITBI) και του καρδιακού δείκτη (CI) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων HFO-TGI και CMV. Στην Εικόνα 2b φαίνεται ότι ενώ ο EVLWI ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα HFO-TGI/RM η απάντηση αυτή δεν ήταν ομοιογενής ούτε μεταξύ των ασθενών ούτε μεταξύ των συνεδριών του ίδιου ασθενούς.

Κατά το μηχανικό αερισμό, η επιστράτευση του πνεύμονα μπορεί να επηρεάσει το EVLW με διαφορετικούς τρόπους [Michard et al 2007]. Μπορεί να το ελαττώσει λόγω της προκαλούμενης σύμπτωσης των τοιχωμάτων μικρών πνευμονικών αγγείων [Myers et al 1988] ή πτώσης της καρδιακής παροχής [Colmenero-Ruiz et al 1997, Ruiz-Bailen 1999] και μπορεί επίσης να το αυξήσει αυξάνοντας τον όγκο του πνεύμονα [Demling et al 1975], ανακατανέμοντας την αιματική ροή ή αυξάνοντας την κεντρική φλεβική πίεση [Richard et al 2001]. Έχουμε δει ότι η πνευμονική επιστράτευση στο HFO-TGI διαφέρει από εκείνη σε CMV. Η συνεχής ροή αερίου μέσω του TGI ασκεί μια θετική πίεση (PEEP-effect) που αντισταθμίζεται στην εκπνευστική ροή [Mentzelopoulos et al 2007, Dolan et al 1996].

Εικόνες από αξονικές τομογραφίες έχουν δείξει μια κατεξοχήν επιστράτευση υποτροπιδικών περιοχών χωρίς να προκαλείται υπερδιάταση των περιοχών του πνεύμονα που ήδη αερίζονται [Mentzelopoulos et al 2011].

Η πρόληψη της πνευμονικής βλάβης και η μείωση του πνευμονικού οιδήματος και του EVLW με την εφαρμογή PEEP και τη χορήγηση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων έχει μελετηθεί σε πειραματικό μοντέλο [Colmenero-Ruiz 1997]. Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες [Carlile et al 1986, Willems et al 2012, Shimaoku et al 1998, Kerr et al 2001] η αποφυγή της επαναλαμβανόμενης διάνοιξης και σύγκλισης των κυψελίδων κατά την εφαρμογή HFO προλαμβάνει τη φλεγμονώδη απάντηση που προκαλείται από τον αναπνευστήρα, προάγει την επιδιόρθωση των ιστών και βελτιώνει το κυψελιδικό και διάμεσο οίδημα. Με την προσθήκη του TGI στο HFO συνδυάσαμε τις δύο προστατευτικές στρατηγικές ελαχιστοποιώντας τον αναπνεόμενο όγκο και ενισχύοντας την επιστράτευση στις κατώτερες περιοχές του πνεύμονα [Mentzelopoulos et al 2011]. Μια προστατευτική επιστράτευση που οδηγεί σε ελάττωση του πνευμονικού οιδήματος σαν αιτία της πτώσης του EVLW υποστηρίζεται και από την οριακά χαμηλότερη τιμή του δείκτη πνευμονικής διαπερατότητας (PVPI) (Πίνακας 2) ο οποίος έχει προταθεί και σαν δείκτης διάγνωσης στο ARDS [Monnet et al 2007].

Για τους χειρισμούς επιστράτευσης εφαρμόσαμε τη μέθοδο 40/40 τόσο κατά το CMV όσο και στο HFO-TGI. Μια διαφορετική προσέγγιση θα ήταν να εφαρμόσουμε μια σταδιακή τιτλοποίηση της εφαρμοζόμενης πίεσης [Gernoth et al 2009]. Δεν μπορούμε να προβλέψουμε τον τρόπο με τον οποίο μια τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματά μας. Η Εικόνα 3 δείχνει τη συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του EVLWI και της βελτίωσης του PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Αυτή η συσχέτιση δεν είχε παρατηρηθεί κατά την εφαρμογή RMs σε CMV [Toth et al 2007].

Εάν υποθέσουμε ότι με το HFO-TGI επιτυγχάνεται μια παρατεινόμενη χρονικά και λιγότερο τραυματική για τον πνευμονα επιστράτευση, τότε η συσχέτιση αυτή θα μπορούσε να εξηγηθεί με βάση τον όγκο του πνευμονικού ιστού που επιστρατεύεται. Δεν διαθέτουμε όμως τα ακτινολογικά δεδομένα για να υποστηρίξουμε περισσότερο αυτή την υπόθεση.

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιούμε για την εφαρμογή του HFO-TGI είναι εντελώς διαφορετικό από εκείνο που χρησιμοποίησαν οι Ferguson και συν. [Ferguson et al 2013]. Σε αυτή τη μεγάλη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που έδειξε χειρότερη έκβαση με την εφαρμογή HFO σε ασθενείς με πρώιμο ARDS εφαρμόστηκαν υψηλές mPaw, κάτι που ενδέχεται να συνέβαλλε στην αιμοδυναμική επιβάρυνση των ασθενών επιδεινώνοντας το μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας με συνέπεια την αυξημένη ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά και την εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας στην ομάδα HFO [Guervilly et al 2012, Ferguson et al 2013]. Ο συνδυασμός HFO-TGI και RMs που χρησιμοποιήσαμε σ' αυτή τη μελέτη είναι παρόμοιος με το συνδυασμό που χρησιμοποιήσαμε σε προηγούμενη μελέτη που έδειξε σημαντική φυσιολογική βελτίωση χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση καθώς και βελτιωμένη επιβίωση [Mentzelopoulos et al 2011]. Το ίδιο πρωτόκολλο έχουμε επίσης εφαρμόσει με επιτυχία σαν αερισμό διάσωσης σε ασθενείς με ARDS και κρανιοεγκεφαλική κάκωση [Vrettou et al 2013]. Πιθανοί μηχανισμοί που συνδράμουν στην αιμοδυναμική σταθερότητα κατά την εφαρμογή HFO-TGI περιλαμβάνουν α) την επιστράτευση κατώτερων πνευμονικών μονάδων με την προσθήκη TGI, γεγονός που ενδεχομένως ελαττώνει τις πνευμονικές αντιστάσεις και τον κίνδυνο δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας [Guervilly et al 2012]. β) την ενίσχυση της αποβολής CO<sub>2</sub> με την παράλληλη εφαρμογή TGI και διαφυγής από τον αεοθάλαμο, προστατεύοντας περισσότερο τη δεξιά κοιλία [Mekontso et al 2009].

Επιπλέον, η διαλείπουσα εφαρμογή HFO-TGI ενδέχεται να έπαιξε ρόλο στην αποφυγή αρνητικών συμβαμάτων που σχετίζονται με την παρατεταμένη χρήση HFO. Στον Πίνακα 2 φαίνονται οι αιμοδυναμικές παράμετροι που σχετίζονται με τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας όπως η κεντρική φλεβική πίεση, οι οποίες ήταν όμοιες στις δύο ομάδες ασθενών χωρίς την ανάγκη χορήγησης περισσότερων υγρών ή αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων.

### *Περιορισμοί*

Ο σχεδιασμός διασταυρούμενης δοκιμής 2 x 2 χωρίς περίοδο έκπλυσης εισαγάγει ορισμένους περιορισμούς στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων λόγω της πιθανής παρουσίας φαινομένου μεταφοράς. Ο περιορισμός αυτός ισχύει σε κάποιο βαθμό για κάθε διασταυρούμενη δοκιμή [Jones et al 2003]. Συνεδρίες μεγαλύτερης διάρκειας μπορεί να έδειχναν μεγαλύτερη και πιο ομοιογενή επίδραση του HFO-TGI στον EVLWI. Ας σημειωθεί ότι για την πρηνή θέση ο χρόνος που απαιτήθηκε για να διαπιστωθεί μεταβολή στον EVLWI σε σχέση με την ύπτια θέση μηχανικού αερισμού ήταν 18 ώρες [McAuley et al 2002]. Παρά το ότι τα φυσιολογικά μας δεδομένα δεν αναδεικνύουν μια παρατεταμένη επίδραση του HFO-TGI, έχει δειχθεί μια προοδευτικά διατηρούμενη βελτίωση της οξυγόνωσης και της μηχανικής του αερισμού με επαναλαμβανόμενες συνεδρίες (μέχρι και 10 ημέρες) HFO-TGI.

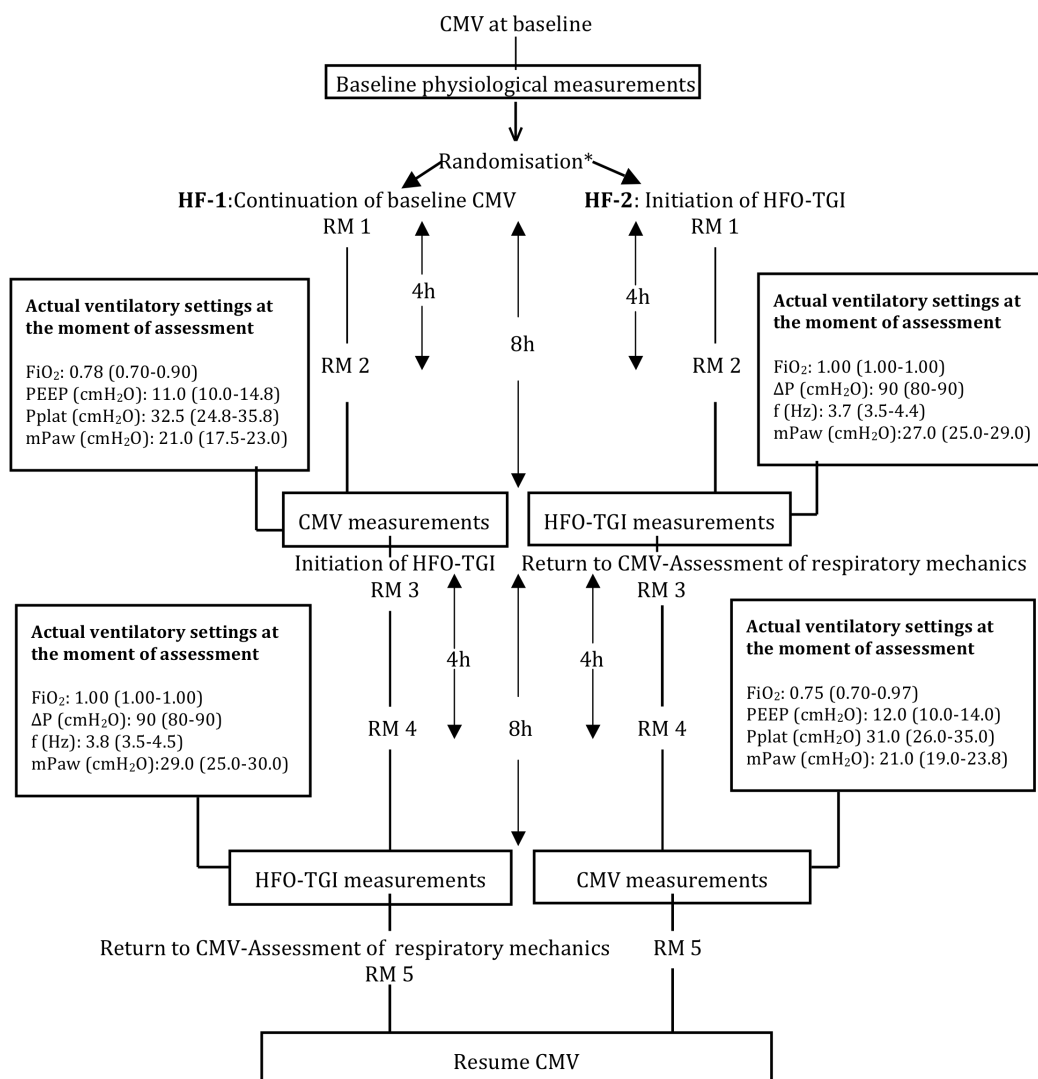
Περιορισμοί της τεχνικής της μηριαίας θερμοαεραίωσης περιλαμβάνουν την υποεκτίμηση του EVLW σε νοσήματα που εμποδίζουν την διόδο του δείκτη μέσω του πνεύμονα π.χ. σε μαζική πνευμονική εμβολή, σοβαρό πνευμονικό οίδημα, υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση και εκτομή πνεύμονα [Michard et al 2007]. Στη μελέτη μας οι ασθενείς που είχαν υποψία ή διάγνωση πνευμονικής εμβολής αποκλείονταν, ενώ όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε προφυλακτική αγωγή με

αντιπηκτικά. Οι περιορισμοί της μακροχρόνιας χορήγησης TGI περιγράφονται αλλού [Mentzelopoulos et al 2012]. Τέλος, ο δεξιός καθετηριασμός θα μας επέτρεπε την μέτρηση των πιέσεων ενσφήνωσης και των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία, αλλά οι θεράποντες ιατροί προτίμησαν την θερμοαραίωση με ένα δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών τους με ARDS.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιοδική εφαρμογή επιστράτευσης με HFO-TGI βελτιώνει την μηχανική του αερισμού και ενδέχεται να μειώνει το EVLW σε ασθενείς με ARDS συγκριτικά με τον προστατευτικό CMV. Αυτή η επίδραση σχετίζεται με βελτίωση της οξυγόνωσης.

## ΣΧΗΜΑ 1: ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ



Κατά τη διάρκεια του αερισμού με HFO-TGI οι χειρισμοί επιστράτευσης (RMs) πραγματοποιήθηκαν με κλειστό το TGI και πλήρη τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα. Στο σχήμα φαίνονται τα χρονικά σημεία των μετρήσεων και οι συνθήκες αερισμού στα σημεία αυτά. Παρουσιάζονται σαν διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος).

\* Για κάθε ασθενή οι μονές συνεδρίες (1<sup>η</sup> και όπου έγινε 3<sup>η</sup>) τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες HF-1 ή HF-2. Οι ζυγές συνεδρίες τοποθετήθηκαν στην αντίθετη ομάδα από την προηγούμενη.

# Οι φυσιολογικές μετρήσεις έγιναν κατά τα τελευταία 15 λεπτά της εφαρμοζόμενης τεχνικής αερισμού.

§ Η μηχανική του αναπνευστικού εκτιμήθηκε μέσα σε 1-5 λεπτά μετά την επιστροφή σε CMV.

CMV: συμβατικός μηχανικός αερισμός,  $F_iO_2$ : κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου, PEEP: θετική τελοεκπνευστική πίεση,  $P_{plat}$ : τελοεισπνευστική (plateau) πίεση αεραγωγών,  $mPaw$ : μέση πίεση αεραγωγών,  $\Delta P$ : εύρος πίεσης ταλάντωσης,  $f$ : συχνότητα ταλάντωσης.



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΑΡΧΙΚΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΡΥΘΜΙΣΕΙΣ**

	HF-1	HF-2
Συνεδρίες (n)	16	16
Αναπνεόμενος όγκος (mL/kg PBW) <sup>a,b,c</sup>	6.73 (6.01-7.27)	7.17 (6.22-7.76)
Αναπνευστική συχνότητα (αναπνοές/min) <sup>b,c</sup>	24 (24-28)	27 (23-31)
Κατά λεπτό αερισμός (L/min) <sup>b,c</sup>	12.3 (11.6-15.3)	14.4 (12.1-15.3)
Λόγος εισπνευστικού/εκπνευστικό χρόνο <sup>b,c</sup>	1:2	1:2
Θετική τελοεκπνευστική πίεση (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b,c</sup>	12 (11-12)	12 (11-16)
Κλάσμα εισπνεόμενου O <sub>2</sub> <sup>b,c</sup>	0.7 (0.7-0.8)	0.7 (0.7-0.9)
PaO <sub>2</sub> /κλάσμα εισπνεόμενου O <sub>2</sub> (mmHg) <sup>b,c</sup>	129.6 (93.9-186.8)	131.0 (89.7-181.1)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>b,c</sup>	42.3 (39.5-53.2)	39 (35.6-45.3)
Δείκτης οξυγόνωσης <sup>b,c,d</sup>	0.182 (0.103-0.223)	0.168 (0.105-0.187)
Τελοεισπνευστική πίεση plateau (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b,c</sup>	28.5 (24-31)	26.5 (25.7-30.2)
Μέση πίεση αεραγωγών (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b,c</sup>	20 (17-22)	19.5 (19.5-22.3)
Ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος (mL/cmH <sub>2</sub> O) <sup>b,c,e</sup>	35.2 (21.5-45.2)	35.9 (27.9-38.7)
Βαθμολογία SOFA <sup>b</sup>	10.0 (8.25-11.0)	10.5 (9.0-12.0)
Βαθμολογία πνευμονοκής βλάβης <sup>b</sup>	3.00 (2.75-3.50)	2.88 (2.65-3.44)

Παρουσιάζεται η διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) εκτός εάν αναφέρεται αλλιώς. Οι ασθενείς στην ομάδα HF-1, έλαβαν αρχικά 8 ώρες αερισμό με CMV και ακολούθησαν 8 ώρες αερισμού με HFO-TGI; Οι ασθενείς στην ομάδα HF-2, έλαβαν αρχικά 8 ώρες HFO-TGI και ακολούθως 8 ώρες CMV. PBW (Predicted Body Weight): προβλεπόμενο σωματικό βάρος.

<sup>a</sup> Για τους άρρενες το προβλεπόμενο σωματικό βάρος PBW υπολογίζεται  $50 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$ ; για τις γυναίκες  $45.5 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$ .

<sup>b</sup> Υπολογίσθηκε πριν από την έναρξη κάθε συνεδρίας.

<sup>c</sup> Καταγράφηκε/προσδιορίσθηκε σε μηχανικό αερισμό ελεγχόμενου όγκου με σταθερή εισπνευστική ροή.

<sup>d</sup> Υπολογίζεται ως μέση πίεση αεραγωγών προς το λόγο PaO<sub>2</sub>/κλάσμα εισπνεόμενου O<sub>2</sub>.

<sup>e</sup> Υπολογίζεται ως ο αναπνεόμενος όγκος προς τη διαφορά τελοεισπνευστική πίεση-τελοεκπνευστική πίεση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

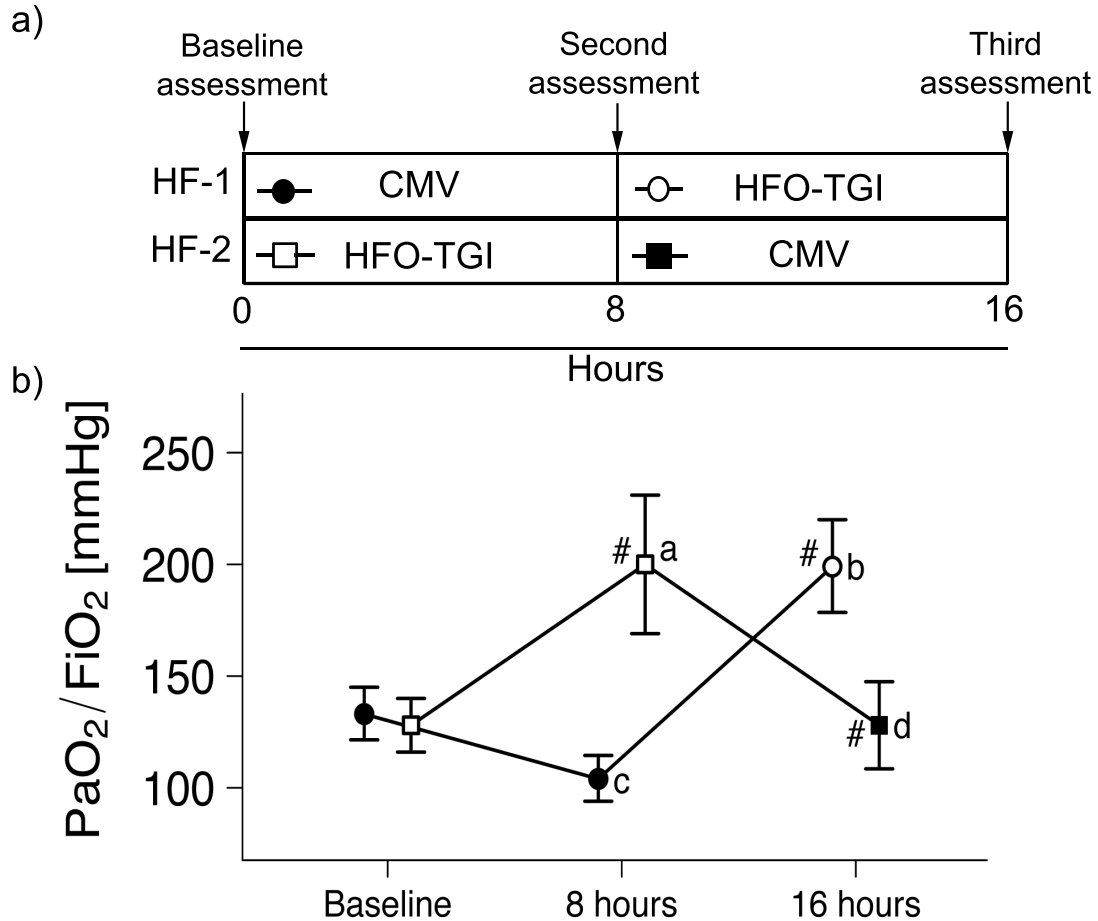
Παράμετρος	Αρχική τιμή	8 ώρες	16 ώρες	p <sub>hd</sub>	p <sub>hi</sub>
ΜΑΠ (mmHg)					
	HF-1 85.5 (75.8-98.0)	84.5 (78.5-92.5)	85.6 (81.8-93.8)	0.140	0.669
	HF-2 81.0 (72.5-93.3)	83.8 (78.2-94.5)	80.0 (72.5-93.2)		
Καρδιακή συχνότητα (beats/min)					
	HF-1 100.5 (81.0-113.7)	101.5 (84.8-112.8)	109.0 (81.0-119.5)	0.266	0.361
	HF-2 100.0 (81.0-113.0)	98 (75.0-112.5)	101.5 (81.8-112.5)		
CI (L/min/m <sup>2</sup> )					
	HF-1 4.17 (2.72-6.64)	4.22 (3.51-5.48)	3.96 (3.22-6.17)	0.144	0.239
	HF-2 4.44 (2.70-5.69)	4.42 (3.44-5.23)	4.82 (3.47-5.92)		
SVI (mL/m <sup>2</sup> )					
	HF-1 46.9 (33.5-55.5)	47.3 (32.3-50.5)	43.0 (28.5-62.6)	0.164	0.445
	HF-2 49.9 (30.3-60.4)	45.3 (33.6-58.0)	48.3 (32.3-67.7)		
ScvO <sub>2</sub> (%)					
	HF-1 78.3 (64.9-81.6)	73.0 (58.5-82.4)	82.4 (76.8-88.3)	0.001	0.402
	HF-2 76.6 (67.5-86.1)	83.2 (74.3-90.4)	75.4 (70.5-82.5)		
GEDI (mL/m <sup>2</sup> )					
	HF-1 726 (621-787)	690 (570-852)	748 (551-858)	0.410	0.892
	HF-2 767 (624-867)	759 (615-916)	831 (661-971)		
ITBI (mL/m <sup>2</sup> )					
	HF-1 908 (776-983)	862 (712-1065)	935 (689-1073)	0.399	0.874
	HF-2 959 (780-1083)	948 (768-1144)	1038 (826-1213)		
CFI (min <sup>-1</sup> )					
	HF-1 6.4 (5.1-8.8)	6.9 (4.5-7.9)	6.8 (4.7-8.2)	0.056	0.247
	HF-2 5.8 (4.1-7.6)	5.7 (3.5-7.4)	6.4 (4.7-7.6)		
SVRI (dyn x sec x cm <sup>-5</sup> x m <sup>2</sup> )					
	HF-1 1428 (958-1991)	1270 (1015-1788)	1374 (1191-1965)	0.210	0.780
	HF-2 1315 (866-1875)	1398 (1143-2077)	1246 (886-1771)		
CVP (mmHg)					
	HF-1 11.0 (8.0-15.5)	9.5 (8.0-14.5)	11.0 (7.3-13.8)	0.113	0.224
	HF-2 11.5 (10.0-16.7)	11.5 (10.3-16.0)	11.5 (7.3-15.0)		
Νοραδρεναλίνη (μg/kg/min)					
	HF-1 0.07 (0.05-0.19)	0.12 (0.04-0.25)	0.14 (0.05-0.26)	0.360	0.188
	HF-2 0.13 (0.05-0.24)	0.11 (0.06-0.32)	0.19 (0.06-0.34)		
Ισοζύγιο υγρών (mL)					
	HF-1 385 (55-858)	395 (116-1008)	185 (-337-1025)	0.633	0.260
	HF-2 435 (78-1030)	385 (148-1045)	375 (100-1060)		

Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Η ομάδα HF-1, έλαβε αρχικά 8 ώρες συμβατικό μηχανικό αερισμό (CMV) και κατόπιν 8 ώρες αερισμό με HFO-TGI. Η ομάδα HF-2, έλαβε αρχικά 8 ώρες μηχανικό αερισμό με HFO-TGI και κατόπιν 8 ώρες συμβατικό μηχανικό αερισμό (CMV). ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, CI (cardiac index): καρδιακός δείκτης, SVI (stroke volume index): δείκτης όγκου παλμού, ScvO<sub>2</sub>: κορεσμός κεντρικού φλεβικού αίματος, GEDI (global end diastolic volume index): δείκτης τελοδιαστολικού όγκου, ITBI (intrathoracic blood volume index): δείκτης ενδοθωρακικού όγκου αίματος, CFI (cardiac function index): δείκτης καρδιακής λειτουργίας, SVRI (systemic vascular resistance index): δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, CVP (central venous pressure): κεντρική φλεβική πίεση.

“HFO-TGI εξαρτημένη” p τιμή (p<sub>hd</sub>) <0.03 δηλώνει επίδραση του HFO-TGI.

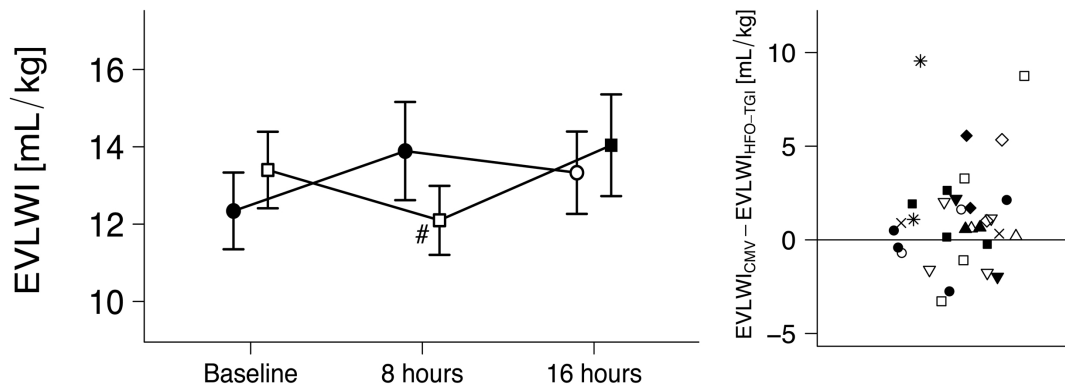
“HFO-TGI ανεξάρτητη” p τιμή (p<sub>hi</sub>) <0.03 δηλώνει επίδραση ανεξάρτητη του HFO-TGI.

**ΕΙΚΟΝΑ 1: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ**



Σχεδιασμός μελέτης και τιμές PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. a) Σχεδιασμός μελέτης crossover. Μετά την αρχική εκτίμηση οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (HF-1) αρχικά έλαβαν 8 ώρες συμβατικού μηχανικού αερισμού (CMV) και ακολούθως 8 ώρες αερισμό με HFO-TGI, ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας (HF-2) αρχικά έλαβαν 8 ώρες μηχανικό αερισμό με HFO-TGI και στη συνέχεια 8 ώρες συμβατικό μηχανικό αερισμό (CMV). b) Το HFO-TGI ανέβασε σημαντικά το λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και στις δύο χρονικές περιόδους που χρησιμοποιήθηκε σε σχέση με το CMV. Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα. #: p<0.05 έναντι της προηγούμενης τιμής. Η πιθανότητα φαινομένου μεταφοράς (carryover) εκτιμήθηκε συγκρίνοντας τις διαφορές στο τέλος κάθε περιόδου μεταξύ των ομάδων HF-1 and HF-2 με δοκιμασία Mann-Whitney (d μείον a έναντι c μείον b) και “HFO-TGI ανεξάρτητη” τιμή p (p<sub>hi</sub>) < 0.03 ενδεικτική σημαντικότητας. Η επίδραση του HFO-TGI (η διαφορά crossover μεταξύ HFO-TGI και CMV) αναλύθηκε με σύγκριση των τιμών στο τέλος κάθε περιόδου (a και b έναντι c και d) με Wilcoxon-matched paired test και “HFO-TGI εξαρτώμενη” p τιμή (p<sub>hd</sub>) < 0.03 ενδεικτική σημαντικότητας.

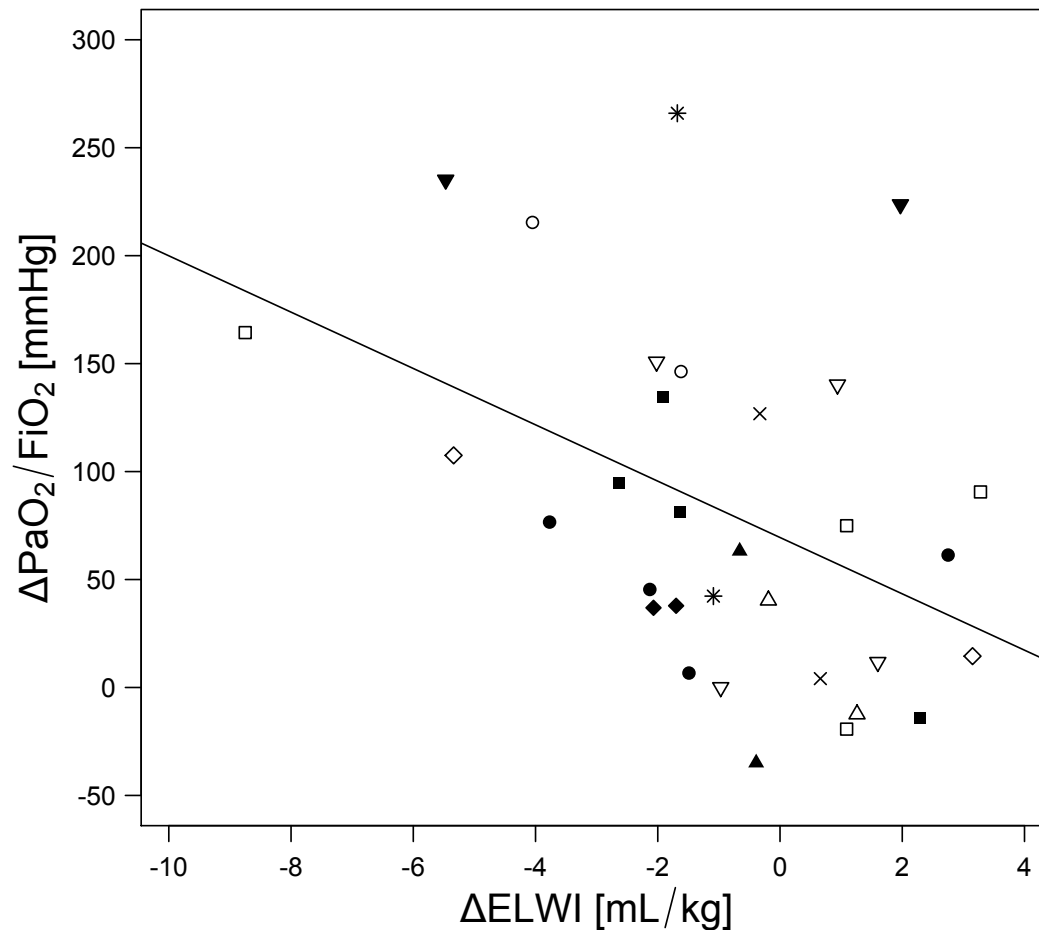
**ΕΙΚΟΝΑ 2:** ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΕΙΚΤΗ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΥ ΥΔΑΤΟΣ (EVLWI)



a) Το HFO-TGI σε συνδυασμο με χειρισμούς επιστράτευσης (RMs) επέφερε μείωση του EVLWI στην ομάδα HF-2 ενώ ο CMV δεν επέδρασε σημαντικά στον EVLWI σε καμία ομάδα. Παρουσιάζονται η μέση τιμή  $\pm$  τυπικό σφάλμα. #:  $p < 0.05$  έναντι προηγούμενης τιμής.

b) Μεμονωμένες διαφορές στον EVLWI μεταξύ των δύο στρατηγικών αερισμού. Κάθε σύμβολο αναφέρεται σε μία συνεδρία και αναπαριστά τη διαφορά στην τιμή του EVLWI μετά από 8 ώρες CMV μείον την τιμή του EVLWI μετά από 8 ώρες HFO-TGI. Οι συνεδρίες που αφορούν στον ίδιο ασθενή αναπαριστώνται με το ίδιο σύμβολο. Τα σύμβολα που βρίσκονται πάνω από το μηδέν αναφέρονται στις συνεδρίες κατά τις οποίες ο EVLWI ήταν χαμηλότερος μετά από HFO-TGI (23/32). Αυτά κάτω από το μηδέν αναφέρονται στις συνεδρίες εκείνες στις οποίες ο EVLWI βρέθηκε χαμηλότερος μετά από CMV (9/32).

**ΕΙΚΟΝΑ 3: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ ΚΑΙ EVLWI**



Διάγραμμα διασποράς (scatter plot) για τις τιμές της μεταβολής του δείκτη εξωπνευμονικού ύδατος (ΔEVLWI) και του PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (ΔPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) στο τέλος της περιόδου HFO-TGI σε σύγκριση με την έναρξή της. Φαίνεται και η εξίσωση παλινδρόμησης (ευθεία γραμμή) (Rs=-0.452, p=0.009). Υπήρχε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και της μείωσης της τιμής του δείκτη EVLWI κατά το HFO-TGI. Κάθε σύμβολο αναπαριστά μία συνεδρία. Όμοια σύμβολα αναπαριστούν τον ίδιο ασθενή.

# **ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΑΛΑΝΤΩΤΗ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΕΝΔΟΤΡΑΧΕΙΑΚΗ ΕΜΦΥΣΗΣΗ ΑΕΡΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΑΡΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ: ΜΙΑ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η αντιμετώπιση ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ) γίνεται ιδιαίτερα δύσκολη όταν επιπλέκεται από το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσπραγίας του Ενήλικα (Acute Respiratory Distress Syndrome- ARDS) [Bratton et al 1997, Holland et al 2003]. Η υποξαιμία, η υπερκαπνία και η υπόταση παρατηρούνται συχνά στο ARDS, είτε σαν αρχικές κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, είτε σαν συνέπειες του εφαρμοζόμενου μηχανικού αερισμού [Mascia et al 2007, Young et al 2010]. Οι στόχοι του μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ΚΕΚ περιλαμβάνουν τόσο την επαρκή οξυγόνωση, όσο και την επαρκή αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα ( $CO_2$ ), για τον έλεγχο της ενδοκράνιας πίεσης (Intracranial Pressure-ICP) και της πίεσης εγκεφαλικής άρδευσης (Cerebral Perfusion Pressure- CPP) [Young et al 2010, Bratton et al 2007]. Ωστόσο, η εφαρμογή υψηλών αναπνεόμενων όγκων και αναπνευστικών συχνοτήτων, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής βλάβης σχετιζόμενης με το μηχανικό αερισμό (Ventilator Induced Lung Injury- VILI) [Mascia et al 2007, Young et al 2010].

Ο μηχανικός αερισμός με τη χρήση Ταλάντωσης Υψηλής Συχνότητας (High Frequency Oscillation-HFO) στοχεύει στη βελτιστοποίηση της επιστράτευσης του πνευμονικού παρεγχύματος στα πλαίσια ενός προστατευτικού μοντέλου μηχανικού αερισμού [Imai et al 2005, Derdak 2003, Muellenbach et al 2007, Ferguson et al 2005, Ferguson et al 2008]. Όμως τα δεδομένα που αναφέρονται στην επίδραση που έχει το HFO στην αποβολή  $CO_2$  και στις αιμοδυναμικές μεταβλητές και την ενδοκράνια πίεση σε ασθενείς με ΚΕΚ και ARDS είναι ελάχιστα και προέρχονται

από μικρές αναδρομικές μελέτες που περιελάμβαναν σειρές ασθενών [David et al 2005, Bennet et al 2007, Young et al 2011]. Στις μελέτες αυτές έχει αναφερθεί άνοδος της ICP σε συνδυασμό με παροδική άνοδο του αρτηριακού CO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού με HFO [David et al 2005, Bennet et al 2007]. Η υπερκαπνία αποτελεί συχνό φαινόμενο κατά τη διάρκεια του HFO ακόμα και όταν χρησιμοποιούνται σχετικά χαμηλές συχνότητες αερισμού ~5 Hz [Derdak et al 2002]. Γνωρίζουμε ότι η προσθήκη ενδοτραχειακής εμφύσησης αερίων (Tracheal Gas Insufflation-TGI) στο HFO βελτιώνει την αποβολή CO<sub>2</sub> και την οξυγόνωση [Mentzelopoulos et al 2007, Mentzelopoulos et al 2010, Mentzelopoulos et al 2011, Mentzelopoulos et al 2012]. Στην παρούσα μελέτη υποθέσαμε ότι η εφαρμογή συνεδριών διάσωσης με HFO-TGI σε ασθενείς με βαρύ ARDS και ΚΕΚ θα είχε σαν αποτέλεσμα καλύτερη ανταλλαγή αερίων, βελτίωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος και κατά συνέπεια λιγότερο τραυματικό συμβατικό μηχανικό αερισμό, χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις στην ICP και τη CPP.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη διενεργήθηκε από τον Ιούνιο του 2009 έως τον Ιούνιο του 2012 στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Νοσοκομείου “Ευαγγελισμός”. Η μελέτη είχε εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου. Για όλους τους ασθενείς είχε ληφθεί η γραπτή συναίνεση των συγγενών.

## Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλάβαμε ασθενείς με πρώιμο (έναρξη  $\leq 72$  ώρες) ARDS με σοβαρή διαταραχή της οξυγόνωσης ( $\text{PaO}_2/\text{FiO} \leq 100$  mmHg) κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού με θετική τελοεκπνευστική πίεση (Positive End Expiratory Pressure-PEEP)  $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O και σοβαρή ΚΕΚ (βαθμός στην Κλίμακα Γλασκόβης-Glasgow Coma Scale GCS score προ διασωλήνωσης  $< 8$ ). Ο στόχος της ICP ήταν  $\leq 20$  mmHg; συνεπώς το κατώφλι για την κλιμάκωση της θεραπευτικής παρέμβασης (Therapy Intensity Level-TIL) για τον έλεγχο της ICP ήταν  $> 20$  mmHg [Young et al 2010, Bratton et al 2007, Helmy et al 2007]. Η ανωτέρω θεραπευτική παρέμβαση περιελάμβανε την κλίση της κεφαλής κατά 20-30° σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο, την τιτλοποίηση των δόσεων καταστολής η/και μυοχάλασης, την αιμοδυναμική υποστήριξη με στόχο τη διατήρηση της CPP  $\geq 60$  mmHg, την υπεροσμωτική θεραπεία και την πρόληψη της υπερθερμίας.

Στα προαναφερθέντα κριτήρια αποκλεισμού [Mentzelopoulos et al 2012], επιπλέον συμπεριλάβαμε την τιμή ICP  $> 30$  mmHg καθώς και τη διάγνωση εγκεφαλικού θανάτου και τον άμεσο κίνδυνο εγκολεασμού. Η παρακολούθηση των ασθενών περιελάμβανε τη συνεχή παρακολούθηση της ηλεκτροκαρδιογραφικής απαγωγής II και του περιφερικού αρτηριακού κορεσμού σε οξυγόνο, της αιματηρής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη με την μέθοδο της μηριαίας θερμοαραίωσης (PICCO-plus, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany), της κεντρικής θερμοκρασίας, και της ICP με τη χρήση ενδοπαραγεγυματικού καθετήρα (Codman® ICP monitoring system, Codman & Shurtleff Inc, Raynham, Massachusetts, USA).



### *Σχεδιασμός της μελέτης*

Διενεργήσαμε μια προοπτική μελέτη παρέμβασης για να μελετήσουμε τις φυσιολογικές επιδράσεις των συνεδριών διάσωσης με την εφαρμογή HFO-TGI σε ασθενείς με ΚΕΚ και ARDS. Στα πλαίσια μιας πρόσφατης τυχαιοποιημένης μελέτης σε ασθενείς με βαρύ ARDS [Mentzelopoulos et al 2012] έχει δειχθεί ότι συνεδρίες διάρκειας  $\geq 6$  ωρών σε συνδυασμό με εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης (Recruitment Maneuvers-RMs), επιφέρουν σημαντική βελτίωση στην οξυγόνωση και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, την ενδοτικότητα και τις πιέσεις αερισμού, χωρίς να επηρεάζουν σημαντικά τις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Η παρέμβαση που εφαρμόσαμε αποτελούνταν από 12ωρες συνεδρίες HFO-TGI και RMs μεταξύ 12ωρων διαστημάτων συμβατικού μηχανικού αερισμού (Conventional Mechanical Ventilation-CMV) (Σχήμα 1). Η παρέμβαση σταματούσε όταν γινόταν εφικτή η διατήρηση  $PaO_2/FiO_2 > 100$  mmHg με παράλληλη διατήρηση τελοεισπνευστικής πίεσης plateau  $\leq 35$  cmH<sub>2</sub>O με την εφαρμογή συμβατικού μηχανικού αερισμού για διάστημα μεγαλύτερο των 12 ωρών.

### *Πρωτόκολλο της μελέτης - Αρχική περίοδος CMV*

Κατά την είσοδό τους στη μελέτη οι ασθενείς βρίσκονταν σε CMV ελεγχόμενου όγκου με παραμέτρους αερισμού καθορισμένες από την υπεύθυνη ιατρική ομάδα. Αυτές οι αναπνευστικές παράμετροι είχαν τιτλοποιηθεί στους κατάλληλους συνδυασμούς  $PaO_2/FiO_2$  (στόχος  $\geq 100$  mmHg με  $PaO_2 > 90$  mmHg),  $PaCO_2$  (στόχος=35-45 mmHg), πίεσης plateau (στόχος  $\leq 35$  cmH<sub>2</sub>O), και ICP/ CPP. Πραγματοποιούνταν ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος, εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος με ταχεία τελοεισπνευστική και τελοεκπνευστική σύγκλιση του αναπνευστικού κυκλώματος [Mentzelopoulos et al

2012] και υπολογισμός της βαρύτητας της πνευμονικής βλάβης στην κλίμακα Murray [Murray et al 1988].

Μετά και την επιβεβαίωση της θέσης και της βατότητας του ενδοτραχειακού σωλήνα γινόταν η εφαρμογή του συστήματος TGI [Mentzelopoulos et al 2007] και μετά την πάροδο 60 λεπτών πραγματοποιούνταν οι φυσιολογικές μετρήσεις σε CMV που περιελάμβαναν ανάλυση αρτηριακών και φλεβικών αερίων αίματος, τιμές αιμοδυναμικών μεταβλητών και ICP και των πιέσεων αερισμού, σε κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου  $FiO_2=1.0$  (Σχήμα 1).

#### *Πρωτόκολλο HFO-TGI και RMs*

Οι ασθενείς συνδέονταν στον ταλαντωτή 3100B HFO ventilator (Sensormedics, Yorba Linda, California, USA) και μετά από 20 sec HFO αερισμού πραγματοποιούνταν ένας χειρισμός επιστράτευσης (RM) διάρκειας 20 sec με συμπίεση του αναπνευστικού κυκλώματος στα 40-45 cmH<sub>2</sub>O ενώ το σύστημα ταλάντωσης παρέμενε κλειστό. Οι RMs πραγματοποιούνταν μόνο σε ασθενείς με ICP  $\leq 25$  mmHg και CPP  $\geq 60$  mmHg κατά τη διάρκεια του προηγθέντος CMV. Κριτήρια διακοπής των RMs ήταν η άνοδος της ICP  $>25$  mmHg, είτε η πτώση της CPP  $< 60$  mmHg κατά τη διάρκεια του RM. Στις περιπτώσεις αυτές οι RMs αναβάλλονταν έως την επόμενη συνεδρία HFO-TGI.

Οι αρχικές ρυθμίσεις του HFO είχαν σαν στόχο την βελτιστοποίηση της πνευμονικής επιστράτευσης και τον έλεγχο του αρτηριακού CO<sub>2</sub>. Εφαρμόσαμε διαφυγή από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα καθώς και TGI όπως έχουμε περιγράψει προηγουμένως (Σχήμα 1). Για το σκοπό της μελέτης καταγράφονταν οι φυσιολογικές μετρήσεις (αρτηριακά/φλεβικά αέρια αίματος και αιμοδυναμικές μεταβλητές/ICP) στις 4, 8 και 12 ώρες από την έναρξη του HFO. Η αλληλουχία των

RMs, των τιτλοποιήσεων της μέσης πίεσης αερισμού (mean airway pressure-mPaw) με βάση την οξυγόνωση και της συχνότητας f και του εύρους της ταλάντωσης ΔP με βάση την τιμή του αρτηριακού CO<sub>2</sub> περιγράφονται στο Σχήμα 1. Εάν μετά από 12 ώρες ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> παρέμενε <100 mmHg η συνεδρία HFO θα παρατείνονταν για τουλάχιστον 24 ώρες (δηλαδή έως το τέλος της προγραμματισμένης συνεδρίας της επόμενης μέρας) [Mentzelopoulos et al 2012].

Σε ενδεχόμενη περίπτωση ανόδου της ICP κατά 5mmHg πάνω από την τιμή κατά τον αερισμό με CMV, ή σε τιμές πάνω από 30 mmHg για χρονικό διάστημα >15 min η συνεδρία HFO θα διακόπτονταν και ο ασθενής θα συνέχιζε να αερίζεται με CMV χωρίς να διενεργηθεί άλλη παρέμβαση HFO. Ενδεχόμενα επεισόδια υπότασης κατά τη διάρκεια των RMs ή της εφαρμογής HFO-TGI (πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης <70 mmHg) διάρκειας >1 min θα αντιμετωπίζονταν με χορήγηση νορ-επινεφρίνης και/ή με εφ' άπαξ χορήγηση 300-500 mL κρυσταλλοειδούς [Mentzelopoulos et al 2012].

#### *Περίοδος HFO-TGI μετά την εφαρμογή CMV*

Εάν μετά από 12 ώρες HFO-TGI ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ξεπερνούσε τα 100 mmHg οι ασθενείς επέστρεφαν σε CMV με τις προηγούμενες συνθήκες αερισμού και FiO<sub>2</sub>=1.0 για 30 λεπτά. Στη συνέχεια πραγματοποιούνταν οι μετά-HFO-TGI φυσιολογικές μετρήσεις. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 12 ωρών οι συνθήκες αερισμού και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για τον έλεγχο της ICP μπορούσαν να διαμορφωθούν ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς, σύμφωνα με τα κριτήρια και τους στόχους που έχουμε αναφέρει. Δώδεκα ώρες μετά την επάνοδο σε CMV πραγματοποιούνταν νέα εκτίμηση για την συνέχεια εφαρμογής HFO-TGI με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια οξυγόνωσης και πίεσης plateau. Τα τελευταία 60 λεπτά

κάθε περιόδου CMV αντιστοιχούσαν στην προ-HFO-TGI CMV περίοδο της επόμενης μέρας (Σχήμα 1). Οι φυσιολογικές μετρήσεις προ-HFO-TGI CMV πραγματοποιούνταν σε  $FiO_2=1.0$  για  $\geq 15$  min.

#### *Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση*

Κατά τη διάρκεια της μελέτης η συλλογή των φυσιολογικών μετρήσεων γινόταν κατά 5λεπτα χρονικά διαστήματα στα προαναφερθέντα 5 χρονικά σημεία (Σχήμα 1). Σε κάθε 5λεπτο διάστημα, οι μεταβλητές που είχαν συνεχή παρακολούθηση καταγράφονταν κάθε λεπτό και τελικά σημειωνόταν η μέση τιμή. Από σταθερές εξισώσεις προέκυψαν οι τιμές μεταβλητών όπως η καρδιοπνευμονική παράκαμψη, ο ρυθμός απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς, η CPP, η ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος και ο δείκτης οξυγόνωσης (oxygenation index - OI). Στη στατιστική ανάλυση συμπεριλάβαμε τα συνολικά δεδομένα από όλες τις ημέρες της μελέτης για όλους τους ασθενείς.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν σε SPSS (SPSS Statistics version 20 Inc., Chicago, Illinois, USA) και παρουσιάζονται σαν μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση. Για τον έλεγχο κανονικότητας των κατανομών πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Τα δεδομένα από διαδοχικές μετρήσεις συγκρίθηκαν με ανάλυση διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA) για ένα within-subjects factor. Στις συγκρίσεις post hoc έγινε διόρθωση Bonferroni. Τα δεδομένα της μηχανικής του αερισμού συγκρίθηκαν με paired t-test. Το αποδεκτό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν  $p<0.05$ .

Πριν την έναρξη της μελέτης πραγματοποιήσαμε ανάλυση ισχύος (G\*Power version 3.1, Duesseldorf University, Duesseldorf, Germany). Για μέγεθος αποτελέσματος (effect size) 0.1, πιθανότητα σφάλματος τύπου ΙΙ/πιθανότητα σφάλματος τύπου Ι (β/α λόγο)=4/1, συνολικό αριθμό 40 συνεδριών, 5 επίπεδα within-subjects factor (τεχνική μηχανικού αερισμού), και διόρθωση για μη-σφαιρικότητα 0.3 η ανάλυση ανέδειξε μια τιμή άλφα 0.044 και ισχύ 0.83. Κάνοντας την εκτίμηση ότι κάθε ασθενής θα απαιτούσε  $\geq 3$  συνεδρίες HFO-TGI [Mentzelopoulos et al 2012], χρειαζόμασταν τουλάχιστον 13 ασθενείς για την ολοκλήρωση της μελέτης.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλάβαμε 13 ασθενείς με ΚΕΚ και ARDS στους οποίους χορηγήσαμε συνεδρίες HFO-TGI. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αρχικά δεδομένα των ασθενών, η βαρύτητα της ΚΕΚ στην κλίμακα Marshall [Marshall et al 1992] και η νευρολογική έκβαση. Κατά την είσοδο στη μελέτη, 6 ασθενείς είχαν ICP > 20 mmHg και/ή CPP < 60 mmHg. Η συνολική βαθμολογία TIL ήταν κατά μέσο όρο  $17.3 \pm 1.4$  (εύρος: 11-28; Πίνακας 2). Εννέα και 4 ασθενείς χρειάστηκαν συνολικά 3 και 4 ημερήσιες συνεδρίες HFO-TGI αντίστοιχα, σύμφωνα με τα κριτήρια οξυγόνωσης που είχαμε καθορίσει. Καμμία από τις συνεδρίες δεν χρειάστηκε να παραταθεί ή να διακοπεί. Σε 13/43 συνεδρίες HFO-TGI (30.2%), οι RMs ακυρώθηκαν (n=11) ή διεκόπησαν (n=2) (Πίνακας 3).

Δευτερογενή συμβάματα όπως άνοδος της ICP > 20 mmHg, και πτώση της CPP < 60 mmHg με ή χωρίς ταυτόχρονα επεισόδια υπότασης καταγράφηκαν σε 23/43 ημέρες μελέτης (53.5%) και αντιστοιχούσαν σε 9/13 ασθενείς (69.2%). Τα συμβάματα αυτά αντιμετωπίστηκαν επαρκώς με αύξηση στο επίπεδο TIL και συνέβησαν κυρίως κατά τη διάρκεια του CMV (Πίνακας 3). Το γεγονός αυτό

συμφωνεί με την παρατηρούμενη βελτίωση των ICP και CPP κατά τη διάρκεια του HFO-TGI. Σε 3/43 (7%) ημέρες μελέτης η ταυτόχρονη αύξηση του PaCO<sub>2</sub> (κατά >5 mmHg) και της ICP (στα 23-26 mmHg) μετά τη διακοπή του HFO-TGI αντιμετωπίστηκαν με αύξηση του κατά λεπτό αερισμού κατά 1-2 L/min (Πίνακας 3).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές από το HFO ή/και το TGI [Mentzelopoulos et al 2007], εκτός της παροδικής υπότασης κατά τα 2 πρώτα λεπτά της έναρξης του HFO-TGI. Η επιπλοκή αυτή παρατηρήθηκε αμέσως μετά το χειρισμό επιστράτευσης σε 9/43 συνεδρίες (20.9%) που αναλογούσαν σε 6/13 ασθενείς (46.2%). Σε όλες τις περιπτώσεις οι αιμοδυναμικές παράμετροι αποκαταστάθηκαν στα επίπεδα πριν την έναρξη του HFO-TGI μέσα σε 15 λεπτά μετά την παροδική αύξηση των χορηγούμενων αγγειοσυσπαστικών και την εφ' άπαξ χορήγηση υγρών (Εικόνα 1).

#### *Συνθήκες αερισμού και αποτελέσματα φυσιολογικών μεταβλητών*

Ο εφαρμοζόμενος αναπνεόμενος όγκος, αναπνευστική συχνότητα, κατά λεπτό αερισμός και θετική τελοεκπνευστική πίεση ήταν  $8.3 \pm 0.2$  mL/Kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους,  $26.6 \pm 0.8$  αναπνοές/min,  $15.0 \pm 0.4$  L/min, and  $14.6 \pm 0.4$  cm H<sub>2</sub>O, αντίστοιχα. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι ρυθμίσεις του HFO-TGI (καθώς και η μέση πίεση αεραγωγών mPaw σε CMV; βλέπε και Σχήμα 1), και τα αποτελέσματα για τον δείκτη οξυγόνωσης και τη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος σε CMV. Το HFO-TGI επέφερε σημαντική βελτίωση στην πίεση plateau και στην ενδοτικότητα (P<0.01).

Τα αποτελέσματα για το λόγο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, το PaCO<sub>2</sub>, το pH, την ICP και τη CPP παρουσιάζονται στην Εικόνα 2. Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ήταν υψηλότερος κατά τις συνεδρίες HFO-TGI έναντι των προ/μετά HFO-TGI CMV τιμών (P<0.01).

Επιπρόσθετα, ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$  παρέμεινε υψηλότερος μετά τη συνεδρία HFO-TGI έναντι της προ-HFO-TGI τιμής ( $P<0.01$ ). Κατ' αναλογία, το HFO-TGI επέφερε σημαντική βελτίωση του δείκτη οξυγόνωσης (Πίνακας 4) της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, του  $ScVO_2$  και της απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς. (Πίνακας 5). Επιπλέον, το  $PaCO_2$  και το pH βελτιώθηκαν μετά από 4 ώρες σε HFO-TGI σε σχέση με τα προ/μετά HFO-TGI επίπεδα, καθώς και μετά από 8 ώρες HFO-TGI σε σχέση με τα μετά HFO-TGI CMV επίπεδα (Εικόνα 2). Η ICP και η CPP επίσης εμφάνισαν βελτίωση μετά από 4 ώρες σε HFO-TGI σε σχέση με τις τιμές τους πριν/μετά το HFO-TGI συμβατικό αερισμό (Εικόνα 2). Τέλος, αν εξαιρέσουμε τα επεισόδια υπότασης που σχετίζονταν με τους χειρισμούς επιστράτευσης, το HFO-TGI δεν επηρέασε τις συστηματικές αιμοδυναμικές μεταβλητές (Πίνακας 5).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν την εφαρμογή του HFO-TGI σαν τεχνική μηχανικού αερισμού διάσωσης σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ και ταυτόχρονη επικείμενη ανεπάρκεια οξυγόνωσης λόγω ARDS. Στους ασθενείς με ΚΕΚ ακόμη και η ήπια αρτηριακή υποξυγοναιμία (π.χ.  $PaO_2=55-58$  mmHg) μπορεί να προκαλέσει διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και επιδείνωση της ενδοκράνιας υπέρτασης [Gupta et al 1997]. Η γραμμική σχέση μεταξύ του  $PaCO_2$  και της εγκεφαλικής αιματικής ροής και όγκου [Grubb et al 1974] καθιστά υποχρεωτικό τον παράλληλο έλεγχο του  $PaCO_2$ .

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής καθώς και προηγούμενων μελετών [Mentzelopoulos et al 2007, Mentzelopoulos et al 2011, Mentzelopoulos et al 2012] δείχνουν ότι η στρατηγική HFO-TGI βελτιώνει σημαντικά την οξυγόνωση σε σχέση με το συμβατικό μηχανικό αερισμό. Τόσο σε σχέση με το συμβατικό αερισμό, όσο και σε σχέση με την εφαρμογή μόνο HFO, το HFO-TGI αυξάνει την επιστράτευση των βασικών περιοχών του πνεύμονα [Mentzelopoulos et al 2011]. Η υψηλή ταχύτητα της ροής του TGI πιθανά ενισχύει τους μηχανισμούς μεταφοράς αερίων που σχετίζονται με το HFO, όπως η μοριακή διάχυση, τα προφίλ ασύμμετρων εισπνευστικών ταχυτήτων και η ακτινική πρόσμιξη αερίων [Pillow et al 2005, Mentzelopoulos et al 2011]. Το TGI επίσης αυξάνει την έκπλυση του νεκρού χώρου, τον χορηγούμενο αναπνεόμενο όγκο και τον κυψελιδικό αερισμό, βελτιώνοντας έτσι την αποβολή του  $CO_2$  [Mentzelopoulos et al 2011, Mentzelopoulos et al 2012].

Κατά την εφαρμογή του HFO-TGI στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε και την τεχνική της διαφυγής αέρα από τον αεροθάλαμο του τραχειακού σωλήνα, καθώς και συνδυασμό υψηλής παράπλευρης ροής, συχνότητας και  $\Delta P$  που αντιστοιχούν σε χορηγούμενο αναπνεόμενο όγκο 180-200 mL (Σχήμα 1, Πίνακας 4)



[Hager et al 2007]. Ο όγκος αυτός αντιστοιχεί σε 65-67% μείωση του χορηγούμενου όγκου κατά τη περίοδο του προ-HFO-TGI συμβατικού αερισμού και αποτελεί προστατευτική συνθήκη για τον πνεύμονα [Ferguson et al 2008]. Σύμφωνα με τον προστατευτικό μας στόχο ήταν και η βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος κατά την περίοδο μετά την εφαρμογή HFO-TGI σε σχέση με την περίοδο πριν. (Πίνακας 4) [Mentzelopoulos et al 2012].

Εάν θεωρήσουμε ότι η ελαστικότητα του θωρακικού τοιχώματος ( $E_{cw}$ = Chest Wall Elastance) παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου (Σχήμα 1), τότε η παρατηρούμενη αύξηση της ενδοτοκότητας (δηλαδή, μείωση της ελαστικότητας του αναπνευστικού συστήματος) θα πρέπει να αντανακλά μια μείωση της ελαστικότητας του πνεύμονα ( $E_L$ =Lung Elastance) που οφείλεται στην επιστράτευση πνευμονικού παρεγχύματος από το HFO-TGI [Mentzelopoulos et al 2007]. Επίσης, η διαπνευμονική πίεση ( $P_{pl}$ = intrapleural pressure) περιγράφεται από την εξίσωση: " $P_{pl}$  = πίεση αεραγωγών x  $E_{cw}/(E_L+E_{cw})$ " [Gattinoni et al 2004]; αυτό σημαίνει ότι για την ίδια πίεση αεραγωγών και  $E_{cw}$ , η αύξηση της  $E_L$  σχετίζεται με αύξηση της  $P_{pl}$ . Στην παρούσα μελέτη η μέση τιμή της  $mPaw$  κατά την εφαρμογή HFO-TGI ξεπερνούσε την αντίστοιχη τιμή σε συμβατικό μηχανικό αερισμό κατά ~11 cmH<sub>2</sub>O (Πίνακας 4). Συνεπώς και η  $P_{pl}$  ήταν πιθανά υψηλότερη κατά τη διάρκεια του HFO-TGI συγκριτικά με τον συμβατικό μηχανικό αερισμό.

Η αύξηση της  $P_{pl}$  θα μπορούσε να έχει αρνητική επίδραση στη συστηματική και σφαγιτιδική φλεβική επιστροφή, να μειώσει την καρδιακή παροχή και τη μέση αρτηριακή πίεση, και να προκαλέσει άνοδο της ICP, και ελάττωση της CPP [McGuire et al 1997]. Αντίθετα παρατηρήθηκε μια αρχική βελτίωση των ICP και CPP με την έναρξη του HFO-TGI (Εικόνα 2). Πιθανά αίτια για το φαινόμενο αυτό περιλαμβάνουν 1) την πτώση της  $mPaw$  κατά μήκος του τραχειακού σωλήνα κατά τη

διάρκεια του HFO-TGI, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα μέση τραχειακή πίεση να είναι 5-6 cmH<sub>2</sub>O χαμηλότερη από την ένδειξη του αναπνευστήρα. Αυτό σημαίνει ότι στην παρούσα μελέτη η πραγματική αύξηση στη μέση πίεση αεραγωγών κατά τη διάρκεια του HFO-TGI ήταν πιθανόν της τάξης των 5-7 cmH<sub>2</sub>O [Mentzelopoulos et al 2010]; και 2) μια πνευμονική επιστράτευση που οφείλεται στο HFO-TGI χωρίς την εμφάνιση υπερδιάτασης [Mentzelopoulos et al 2011]; κάτι τέτοιο είναι σύμφωνο με τα ευνοϊκά αποτελέσματα στην οξυγόνωση, την καρδιοπνευμονική παράκαμψη, και το PaCO<sub>2</sub> (Εικόνα 2 και Πίνακας 5). Μια προηγούμενη μελέτη σε ασθενείς με KEK/ARDS [Mascia et al 2005], έδειξε ότι οι ICP και CPP παραμένουν σταθερές όταν αυξανόμενες πιέσεις αερισμού (αύξηση της PEEP από 0 σε 10 cmH<sub>2</sub>O) βελτιώνουν την επιστράτευση, ενώ στην περίπτωση αυτή το PaCO<sub>2</sub> δεν επηρεάζεται.

Εναλλακτικές στρατηγικές μηχανικού αερισμού για ασθενείς με συνδυασμό βαριάς KEK και ARDS περιλαμβάνουν την πρηγή θέση, τον υψηλής συχνότητας επικρουστικό αερισμό (high frequency percussive ventilation HFPV) [Young et al 2010], τον συνδυασμό CMV-TGI [Martinez-Pérez et al 2004], την εξωσωματική οξυγόνωση (pumpless extracorporeal lung assist pECLA) με χρήση ηπαρινησμένου κυκλώματος [Bein et al 2005], και την εξωσωματική μεμβρανική οξυγόνωση (extracorporeal membrane oxygenation ECMO) [Combes et al 2012]. Σχετικά με την εφαρμογή των δυο πρώτων τεχνικών υπάρχουν λίγα μόνο κλινικά δεδομένα χωρίς ξεκάθαρα συμπεράσματα [Young et al 2010]. Ο συνδυασμός CMV-TGI μπορεί να επιτρέψει λιγότερο τραυματικές συνθήκες CMV με ταυτόχρονο καλύτερο έλεγχο του PaCO<sub>2</sub> [Martinez-Pérez et al 2004]. Ο συνδυασμός CMV-TGI εμφανίζει τους περιορισμούς του TGI [Bein et al 2002], χωρίς να επιτρέπει την επιλογή διαφυγής από τον αεροθάλαμο προκειμένου να μειωθούν οι εκπνευστικές αντιστάσεις των αεραγωγών. Οι τεχνικές pECLA και ECMO συνδυάζουν καλύτερη ανταλλαγή αερίων και

προστατευτικό αεριμό με ελάχιστο κίνδυνο παρενεργειών από τη χρήση αντιπηκτικών [Combes et al 2012].

Κατά τον σχεδιασμό της παρούσας μελέτης αναμέναμε ότι σε ασθενείς με σοβαρή ΚΕΚ κάθε νέο επεισόδιο υποξαιμίας ή/και υπερκαπνίας σχετιζόμενο με το ARDS θα μπορούσε να προκαλέσει αναστρέψιμες διακυμάνσεις της ICP σε τιμές >20 mmHg [Helmy et al 2007, Young et al 2010]. Επιπλέον θεωρήσαμε ότι η τιμή ICP ίση με 30 mmHg αποτελεί το ανώτατο όριο που θα επέτρεπε τον ασφαλή και αποτελεσματικό έλεγχο στο επίπεδο των  $\leq 20$  mmHg μέσω κλιμάκωσης της θεραπευτικής αγωγής (TIL) [Stochetti et al 2008]. Για τους λόγους αυτούς επιλέξαμε το συγκεκριμένο όριο τόσο για την επιλογή των ασθενών της μελέτης όσο και για την ολοκλήρωση της παρέμβασης με HFO-TGI. Με ανάλογο σκεπτικό και αναφορικά με τους χειρισμούς επιστράτευσης (RMs), επιλέξαμε το ανώτατο όριο "ICP=25 mmHg", διότι αναμέναμε ότι κάθε ενδεχόμενη άνοδος της ICP κατά τη διάρκεια των χειρισμών αυτών θα ήταν της τάξης  $\leq 5$  mmHg, φτάνοντας έτσι μια μέγιστη τιμή  $\leq 30$  mmHg. Οι προβλέψεις αυτές βασίζονται σε αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης κατά την οποία είχε χρησιμοποιηθεί το ίδιο όριο στην ICP, >25 mmHg σαν κριτήριο για τη διακοπή των χειρισμών επιστράτευσης [Bein et al 2002].

Κατά τη διάρκεια του συμβατικού μηχανικού αερισμού ελεγχόμενης πίεσης ένας χειρισμός επιστράτευσης διάρκειας 60 sec ο οποίος προκαλεί άνοδο της μέγιστης πίεσης αεραγωγών έως και 60 cmH<sub>2</sub>O (επίπεδο που διατηρείται για 30 sec) ενδέχεται να ελαττώσει την μέση αρτηριακή πίεση κατά ~15% και να προκαλέσει άνοδο της ICP κατά ~23%, με ταυτόχρονη μείωση κατά ~17% στη CPP [Bein et al 2002]. Στην παρούσα μελέτη εφαρμόσαμε συνεχή θετική πίεση 40-45 cmH<sub>2</sub>O για χρονικό διάστημα 20 sec. Σε 9 συνεδρίες HFO-TGI ο πρώτος χειρισμός επιστράτευσης προκάλεσε μείωση κατά ~35% και ~44% στην μέση αρτηριακή πίεση

και στην πίεση εγκεφαλικής άρδευσης αντίστοιχα έναντι των τιμών σε συμβατικό μηχανικό αερισμό πριν την εφαρμογή HFO-TGI; μέσα σε 1-2 min μετά το χειρισμό επιστράτευσης παρατηρήθηκε άνοδος της ICP κατά ~19% έναντι της τιμής προ της έναρξης HFO-TGI (Εικόνα 1). Τέτοια δευτερογενή συμβάματα αντιμετωπίστηκαν επαρκώς με μια προσωρινή αύξηση της αιμοδυναμικής υποστήριξης και με χορήγηση υγρών (Εικόνα 1). Επεισόδια παροδικής υπότασης που προκαλούνται από τους χειρισμούς επιστράτευσης μπορούν να προληφθούν με την αύξηση της αιμοδυναμικής υποστήριξης αμέσως πριν την έναρξη των χειρισμών [Borges et al 2006]. Τα κριτήρια ακύρωσης των χειρισμών αυτών τα οποία είχαν τεθεί από το σχεδιασμό της μελέτης πιθανά εξάλειψαν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρότερων επιπλοκών στους περισσότερο ευπαθείς ασθενείς της μελέτης (Πίνακας 3). Θα πρέπει ακόμα να σημειωθεί ότι επεισόδια υπότασης εμφανίσθηκαν μόνο στον πρώτο χειρισμό επιστράτευσης και δεν παρατηρήθηκαν σε επόμενους χειρισμούς κατά τη διάρκεια της ίδιας συνεδρίας. (Εικόνα 1). Είναι πιθανό ότι η βελτιστοποίηση του ενδαγγειακού όγκου συνέβαλλε στην πρόληψη τέτοιων επεισοδίων κατά τους επόμενους χειρισμούς κάθε συνεδρίας [Borges et al 2006].

Οι περιορισμοί της μακρόχρονης εφαρμογής TGI περιλαμβάνουν το ενδεχόμενο νέκρωσης ή/και αιμορραγίας του βλεννογόνου λόγω της εφαρμοζόμενης υψηλής ροής αερίων ή της ταλάντωσης του καθετήρα μέσω του οποίου χορηγείται TGI [Nahum 1998, Sznajder et al 1989], την συσσώρευση των εκκρήσεων και την ενδεχόμενη μερική ή πλήρη απόφραξη του αεραγωγού από αποξηραμένες εκκρήσεις σε ενδεχόμενη ανεπαρκή εφύγραση των αερίων του TGI [Burton et al 1991], και τη δυναμική πνευμονική υπερδιάταση, την αιμοδυναμική επιβάρυνση και τον πνευμοθώρακα λόγω παρεμπόδισης της εκπνοής από το TGI [Nahum 1998]. Άλλες πιθανές επιπλοκές περιλαμβάνουν την εμβολή αέρα την παρεμπόδιση των

αναρροφήσεων του αεραγωγού από τον καθετήρα TGI [38], την απόφραξη του τελευταίου από εκκρήσεις, και την απουσία υλικού ειδικά σχεδιασμένου για τη χορήγηση TGI στο εμπόριο [Nahum 1998]. Κατά την εφαρμογή του στην μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε σύστημα εφύγρανσης και περιορίσαμε το χρόνο εφαρμογής σε  $\leq 12$  ώρες [Mentzelopoulos et al 2012]. Επιπλέον κατά τη διάρκεια του HFO-TGI εφαρμόσαμε διαφυγή αέρα από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα προκειμένου να αυξήσουμε αποτελεσματικά το εύρος της εκπνευστικής οδού, να μειώσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης υπερδιάτασης και να βελτιώσουμε την αποβολή CO<sub>2</sub> [Mentzelopoulos et al 2010, Mentzelopoulos et al 2012].

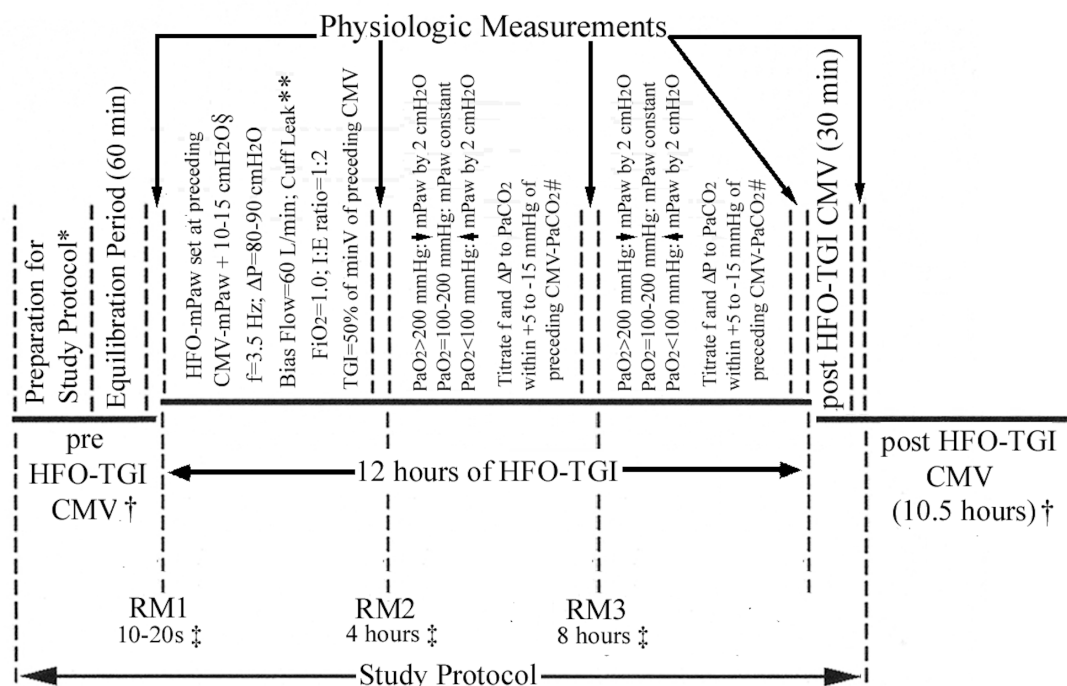
Κατά την παρούσα μελέτη η παρακολούθηση της εγκεφαλικής ιστικής οξυγόνωσης (SrbO<sub>2</sub>) θα παρείχε τη δυνατότητα να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα στη βελτίωση της οξυγόνωσης του αρτηριακού αίματος κατά τη διάρκεια του HFO-TGI και την οξυγόνωση του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Θα είχε επίσης ενδιαφέρον η ταυτόχρονη εφαρμογή διακράνιας υπερηχογραφίας Doppler για να μελετηθεί η επίδραση του HFO-TGI στην εγκεφαλική αιματική ροή. Τέλος η μελέτη μας δεν περιλαμβάνει ομάδα ελέγχου και δεν είναι τυχαιοποιημένη. Παρέχει ωστόσο τα πρώτα κλινικά δεδομένα σχετικά με την δυνατότητα εφαρμογής, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του HFO-TGI σε ασθενείς με ΚΕΚ και βαρύ ARDS.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εφαρμογή της τεχνικής μηχανικού αερισμού με ταλαντωτή υψηλών συχνοτήτων σε συνδυασμό με την τραχειακή εμφύσηση αερίων (HFO-TGI) προκαλεί βελτίωση της οξυγόνωσης και των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα χωρίς να προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, την αποβολή CO<sub>2</sub>, την ICP και την CPP όταν χρησιμοποιείται για τον μηχανικό αερισμό ασθενών με

ΚΕΚ και βαρύ ARDS. Οι εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης μπορεί να έχει αιμοδυναμικές επιπτώσεις και για το λόγο αυτό ενδέχεται να χρειαστή διακοπή ή ματαίωσή τους.

ΣΧΗΜΑ 1: ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ



Σχηματική αναπαράσταση του πρωτοκόλλου. CMV-conventional mechanical ventilation, συμβατικός μηχανικός αερισμός; RM-recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης; HFO-high frequency oscillation, ταλάντωση υψηλής συχνότητας; TGI-tracheal gas insufflation, τραχειακή εμφύσηση αερίων; mPaw- mean airway pressure, μέση πίεση αεραγωγών; f, αναπνευστική συχνότητα; ΔP, εύρος της πίεσης της ταλάντωσης; minV-minute ventilation, κατά λεπτό αερισμός; FiO<sub>2</sub>-fractional inspired oxygen, κλάσμα εισπνεόμενου O<sub>2</sub>.

\*, Περιλαμβάνει 1) επιβεβαίωση της σωστής θέσης και της βατότητας του τραχειακού σωλήνα με ακτινογραφία θώρακος και βρογχοσκόπηση διάρκειας ≤10-sec αντίστοιχα 2) εισαγωγή του καθετήρα TGI και τοποθέτηση του άκρου του καθετήρα 0.5-1.0 cm πέραν του άκρου του τραχειακού σωλήνα όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως και 3) τροποποιήσεις των παραμέτρων αερισμού με στόχο την βελτιστοποίηση του PaCO<sub>2</sub>, της ενδοκρανίου πίεσης και της πίεσης plateau.

†, Διάρκεια της περιόδου όπως φαίνεται την ημέρα μελέτης 1; σε επόμενη ημέρα αποτελούσε το 60-min χρονικό διάστημα προ HFO-TGI CMV που ακολουθούσε την 11-ωρη περίοδο μετά HFO-TGI CMV της προηγούμενης ημέρα μελέτης.

§, Ανάλογα με τη διάμετρο του τραχειακού σωλήνα (9.0, 8.5, or 8.0 mm) η mPaw ήταν 10, 12, or 15 cmH<sub>2</sub>O αντίστοιχα υψηλότερη από εκείνη κατά τον CMV.

‡, Πραγματοποιείται με τη συμπίεση του αναπνευστικού κυκλώματος του HFO στα 40-45 cmH<sub>2</sub>O για 20s με το πιστόνι του ταλαντωτή εκτός λειτουργίας.

\*\*, Προκαλείται μία πτώση 3-5 cmH<sub>2</sub>O στην mPaw, που αναστρέφεται με προσαρμογή της βαλβίδας της mPaw; η διαρροή από τον αεροθάλαμο εγκαθίσταται αμέσως μετά τον πρώτο χειρισμό επιστράτευσης.

#, για την τιμή του PaCO<sub>2</sub> στο HFO-TGI είχαμε στόχο τα 30-50 mmHg.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΑΡΧΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ**

Ηλικία (έτη)	33.1±11.7
Φύλο (άρρεν/θύλι)	9/4
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m <sup>2</sup> )	25.0±1.8
Προβλεπόμενο σωματικό βάρος(Kg) <sup>a</sup>	68.6±8.3
Αιτιολογία ΚΕΚ	
Τροχάιο ατύχημα, no./συνολικό no. (%)	12/13 (92.3)
Πτώση από ύψος >5 μέτρα, no./συνολικό no. (%)	1/13 (7.7)
Χρονικό διάστημα από την ΚΕΚ (ημέρες) <sup>b</sup>	7.1±1.8
Ταξινόμηση Marshall της CT εγκεφάλου στην εισαγωγή στη ΜΕΘ	
Τάξη III: Διάχυτη βλάβη και οίδημα, no./συνολικό no. (%)	7/13 (53.9)
Τάξη VI: Χωροκατακτητική βλάβη>25 ml, no./συνολικό no. (%) <sup>c,d</sup>	6/13 (46.2)
Βαθμολογία SAPS II <sup>e</sup>	48.2±11.9
Έγχυση θειοπεντάλης, no/συνολικό no (%) <sup>f,g</sup>	4/13 (30.1)
Λόγος PaO <sub>2</sub> /κλάσμα εισπνεόμενου O <sub>2</sub> (mmHg) <sup>f</sup>	85.9±12.2
Κλασματική συγκέντρωση εισπνεόμενου O <sub>2</sub> <sup>f</sup>	0.84±0.14
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>f</sup>	42.4±15.5
Αρτηριακό pH <sup>f</sup>	7.39±0.10
Θετική τελοεκπνευστική πίεση (cmH <sub>2</sub> O) <sup>f</sup>	13.9±2.9
Αναπνεόμενος όγκος (mL/Kg PBW) <sup>f</sup>	8.6±1.8
Αναπνευστική συχνότητα (αναπνοές/min) <sup>f</sup>	25.8±6.5
Κατά λεπτό αερισμός (L/min) <sup>f</sup>	14.5±2.9
Λόγος εισπνευστικού προς εκπνευστικό χρόνο <sup>f</sup>	1:2
Τελοεισπνευστική πίεση plateau (cm H <sub>2</sub> O) <sup>f</sup>	33.5±4.7
Μέση πίεση αεραγωγών (cmH <sub>2</sub> O) <sup>f</sup>	21.1±2.9
Δείκτης οξυγόνωσης <sup>f,h</sup>	25.3±3.2
Ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος (ml/cmH <sub>2</sub> O) <sup>fi</sup>	31.5±6.1
Βαθμολογία Murray <sup>f</sup>	3.4±0.4
Χρονικό διάστημα από τη διάγνωση του ARDS (ώρες) <sup>k</sup>	34.9±15.1
Πνευμονικό ARDS, no./σύνολο no. (%) <sup>l</sup>	13/13 (100.0)
Νευρολογική έκβαση κατά GOSE	
Ανώτερη καλή έκβαση (GOSE=8), no/συνολικό no (%) <sup>m</sup>	5/13 (38.5)
Κατώτερη καλή έκβαση (GOSE=7), no/συνολικό no (%) <sup>m</sup>	2/13 (15.4)
Θάνατος (GOSE=1), no/συνολικό no (%) <sup>n</sup>	6/13 (46.2)

Οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση εκτός εάν προσδιορίζονται διαφορετικά. ΚΕΚ, κρανιοεγκεφαλική κάκωση; CT, (computed tomography) αξονική τομογραφία; PBW, (predicted body weight) προβλεπόμενο σωματικό βάρος; ARDS, (acute respiratory distress syndrome) σύνδρομο αναπνευστικής δυσπραγίας του ενήλικα; GOSE, Glasgow Outcome Scale Extended.

<sup>a</sup>, Για τους άνδρες το PBW υπολογίζεται  $50 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$ ; για τις γυναίκες  $45.5 + [\text{ύψος (cm)} - 152.4] \times 0.91$ .

<sup>b</sup>, Αναφέρεται στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την ΚΕΚ έως την είσοδο στη μελέτη.



<sup>c</sup>, Δύο ασθενείς με επισκληρίδιο αιμάτωμα και 2 με υποσκληρίδιο αιμάτωμα υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για την παροχέτευση των αιματωμάτων κατά τις 3 πρώτες ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο; Σε επόμενη CT εγκεφάλου, 3 ασθενείς είχαν διάχυτη βλάβη σταδίου III και 1 ασθενής (ο οποίος υποβλήθηκε σε αποσυμπιεστική κρανιεκτομή) είχε διάχυτη βλάβη σταδίου IV .

<sup>d</sup>, Δύο ασθενείς με ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα υποβλήθηκαν σε κοιλιοστομία; σε επόμενη CT εγκεφάλου, ένας ασθενής εμφάνιζε διάχυτη βλάβη σταδίου III και ένας σταδίου II.

<sup>e</sup>, Όπως καθορίστηκε 12 ώρες μετά την είσοδο στη μελέτη.

<sup>f</sup>, Προσδιορισμός/καταγραφή 10 min μετά την είσοδο στη μελέτη.

<sup>g</sup>, Και στους 4 ασθενείς, η έγχυση θειοπεντάλης 6 mg/kg/hour ξεκίνησε μέσα σε 24 ώρες πριν την είσοδο στη μελέτη, λόγω της υψηλής ενδοκράνιας πίεσης, η οποία ξεπερνούσε τα 30 mmHg, παρά το συνδυασμό αναισθησίας με μισαζολάμη/προποφόλη, υπεροσμωτικής θεραπείας και αύξησης του κατά λεπτό αερισμού.

<sup>h</sup>, Υπολογιζόμενη ως εξής: (Μέση πίεση αεραγωγών/PaO<sub>2</sub>/κλασματική συγκέντρωση O<sub>2</sub>) x 100.

<sup>i</sup>, Υπολογιζόμενη ως εξής: Αναπνεόμενος όγκος/(Τελοεισπνευστική πίεση-τελοεκπνευστική πίεση).

<sup>k</sup>, Αναφέρεται στο χρονικό διάστημα μεταξύ της διάγνωσης του ARDS και της εισόδου στη μελέτη.

<sup>l</sup>, Ένδεκα ασθενείς είχαν σοβαρή αμφοτερόπλευρη πνευμονία του αναπνευστήρα από *Klebsiella pneumoniae*, (n=5), *Acinetobacter baumannii* (n=4), και *Pseudomonas aeruginosa* (n=2); Τέσσερις ασθενείς είχαν αμφοτερόπλευρες πνευμονικές βλάβες ενώ ένας από αυτούς εμφάνιζε και μία περιοχή πύκνωσης με παρουσία αεροβρογχογράμματος που αποδόθηκε σε πνευμονία από *Acinetobacter baumannii*; Επίσης ένας ασθενής έλαβε μαζική μετάγγιση με παράγωγα αίματος μέσα σε 48 ώρες μετά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο.

<sup>m</sup>, Όπως καθορίζεται 3 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο; τα δεδομένα προήλθαν από το αρχείο νης νευροχειρουργικής κλινικής του νοσοκομείου Ευαγγελισμός.

<sup>n</sup>, Αντιστοιχεί σε θάνατο στη ΜΕΘ μέσα σε 6-16 μέρες μετά την είσοδο στη μελέτη.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (THERAPY INTENSITY LEVEL-TIL) ΓΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑΣ ΠΙΕΣΗΣ  $\leq 20$  mmHg ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ**

υποδιαίρεση TIL	Αριθμός ασθενούς												
	1	2 <sup>a</sup>	3	4	5 <sup>a</sup>	6	7 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>	9	10 <sup>a</sup>	11	12	13 <sup>a</sup>
Κλίση κεφαλής	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Καταστολή (υψηλότερη δόση)	2	0	2	2	0	0	0	2	2	2	2	2	0
Καταστολή του μεταβολισμού <sup>b</sup>	0	5	0	0	5	5	5	0	0	0	0	0	5
Νευρομυικός αποκλεισμός	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Παροχέτευση ENY $\leq 5$ mL/h	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
Παροχέτευση ENY $> 5$ mL/h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Χορήγηση υγρών <sup>c</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Έγχυση νορεπινεφρίνης <sup>c</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PaCO <sub>2</sub> 35-40 mmHg	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
PaCO <sub>2</sub> 30-35 mmHg	0	0	2	2	0	0	0	0	2	0	0	2	0
PaCO <sub>2</sub> $< 30$ mmHg	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Μανιτόλη $< 2$ g/kg/24 h <sup>d</sup>	2	0	2	2	2	2	2	2	2	0	2	0	2
Μανιτόλη $\geq 2$ g/kg/24 h <sup>d</sup>	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
Υπέρτονο 3% $< 0.3$ g/kg/24 h <sup>d</sup>	2	0	0	2	2	2	2	0	2	0	0	2	0
Υπέρτονο 3% $\geq 0.3$ g/kg/24 h <sup>d</sup>	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
Αντιμετώπιση του πυρετού <sup>e</sup>	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1
Υποθερμία έως 35 °C	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Υποθερμία (33-34 °C)	0	0	0	0	0	5	5	0	0	5	0	0	0
Ενδοκράνια επέμβαση <sup>f</sup>	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Αποσυμπιεστική κρανιεκτομή <sup>g</sup>	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Σύνολο TIL</b>	<b>14</b>	<b>28</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>16</b>

Το συνολικό TIL είναι το κάθετο άθροισμα των επιμέρους βαθμών. ENY, Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό.

<sup>a</sup>, Το TIL αυξήθηκε τις 3 ώρες πριν την είσοδο των ασθενών στη μελέτη λόγω ICP > 20 mmHg.

<sup>b</sup>, Συνεχής έγχυση θειοπεντάλης έως 6.0 mg/kg/h (ασθενείς . 2, 5, 7, και 10) ή έγχυση προποφόλης 4.3 mg/kg/h (ασθενής 6 με ταυτόχρονη χορήγηση μιδαζολάμης 0.2 mg/kg/h) χρησιμοποιήθηκαν για να πετύχουμε ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταστολή σε συνδυασμό με ICP of  $\leq$  20 mmHg.

<sup>c</sup>, Χρησιμοποιήθηκε για τη διατήρηση πίεσης εγκεφαλικής έρδευσης  $\geq$  60 mmHg; Αιμοδυναμική υποστήριξη ήταν απαραίτητη λόγω σηπτικής καταπληξίας από πνευμονία του αναπνευστήρα σε 12 από τους 13 ασθενείς και σε αιμορραγική καταπληξία μετά από ενδοκοιλιακή επέμβαση για έλεγχο αιμορραγίας στον ασθενή no. 3.

<sup>d</sup>, Η υπεροσμωτική θεραπεία χορηγούνταν με την προϋπόθεση ότι η οσμωτικότητα του ορού δεν ξεπερνούσε τις 320 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

<sup>e</sup>, Θερμοκρασία σώματος > 38° C; ο πυρετός αντιμετωπίστηκε με συνήθη αντιπυρετικά και μέσα υποθερμίας; η αυτόματη πτώση της θερμοκρασίας < 34.5 ° C αύξησε το βαθμό TIL κατά 1 .

<sup>f</sup>, Δεν ήταν προγραμματισμένη κατά την είσοδο στο νοσοκομείο και είχε ένδειξη για την αντιμετώπιση προοδευτικά αυξανόμενης σε μέγεθος βλάβης; ειδικά στην περίπτωση του ασθενούς no. 2, υπήρχε ένα επεκτεινόμενο υποσκληρίδιο αιμάτωμα (από < 0.5 cm πάχος σε ~1 cm) που επιβεβαιώθηκε με επανεξέταση με CT εγκεφάλου η οποία πραγματοποιήθηκε 24 h μετά την είσοδο στο νοσοκομείο.

<sup>g</sup>, Πραγματοποιήθηκε ~48 ώρες πριν την είσοδο στη μελέτη.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ**

Αριθμός ασθενούς/ ημέρα συμβάματος	Τύπος, φάση του πρωτοκόλλου και διάρκεια του επεισοδίου	Χειρότερη τιμή ICP και/ή CPP που καταγράφηκε σε κάθε περίοδο της μελέτης	Θεραπεία του συμβάματος	GOS <sup>a</sup>
1 / ημέρα μελέτης 3	ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg για <15 min <sup>b</sup> κατά τη διάρκεια του CMV2	ICP=21 mmHg & CPP=57 mmHg (σε CMV2)	↑ Προποφύλαξη από 2.6 σε 3.3 mg/kg/h στο CMV2	8: Ανώτερη καλή έκβαση 1: Θάνατος (σηπτικό σοκ/ ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων την 1.1η μέρα από την είσοδο στη μελέτη
2 / ημέρα μελέτης 1	ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg κατά τον CMV1, τις τελευταίες 4 ώρες του HFO-TGI και στο CMV2 - ανθεκτική σηπτική καταπληξία <sup>c</sup> ; RMs σε <b>HFO-TGI ακυρώθηκαν</b> <sup>c</sup>	ICP=26 mmHg & CPP=48 mmHg (κατά τον CMV2)	Έναρξη υποθερμίας (33-34 °C) στο CMV1; 500 mL κρυσταλλοειδούς στο CMV1 και στο CMV2; προσθήκη δοβουταμίνης 5 μg/kg/min και βαζοπρεσίνης 0.02 IU/min <sup>d</sup> σε CMV2	
2 / ημέρα μελέτης 2	ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg κατά τον CMV1 και σε HFO-TGI; CPP<60 mmHg & MAPI 60-65 mmHg κατά τη μέρα 2 - Ανθεκτικό σηπτικό σοκ <sup>c</sup> ; <b>RMs σε HFO-TGI ακυρώθηκαν</b> <sup>c</sup>	ICP=23 mmHg <sup>i</sup> & CPP=25 mmHg (στο CMV2), με MAPI=48 mmHg	↑ νοραδρεναλίνης από 0.27 σε 0.3 μg/kg/min στο CMV1; ↓ συχνότητας HFO στα 3.0-3.2 Hz & ↑ του CMV κατά λεπτό αερισμού κατά 2 L/min για έλεγχο του PaCO <sub>2</sub> στο CMV2; ↑ έγχυσης βαζοπρεσίνης από 0.02 σε 0.04 IU/min <sup>d</sup> 1000 mL κρυσταλλοειδούς στο CMV2	
2 / ημέρα μελέτης 3	ICP>20 mmHg για <15 min κατά το HFO-TGI; ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg για <15 min σε CMV2	ICP=23 mmHg <sup>i</sup> & CPP=56 mmHg (σε CMV2)	↓ PaCO <sub>2</sub> στα 30-35 mmHg στο HFO-TGI; ↑ του CMV αερισμού κατά 1 L/min για έλεγχο του PaCO <sub>2</sub> στο CMV2	
3 / ημέρα μελέτης 1	CPP<60 mmHg για <15min σε HFO-TGI; ICP>20 mmHg σε CMV2 για <60min <sup>e</sup>	CPP=58 mmHg σε CMV2 (ICP≤20); ICP=23 mmHg σε CMV2 (CPP≥60)	Προσθήκη υπέρτονου 3% NaCl 0.1 g/kg/24 h στο CMV2	1: Θάνατος (σηπτικό σοκ/ ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων την 6η μέρα από την είσοδο στη μελέτη
3 / ημέρα μελέτης 2	ICP>20 mmHg καθόλη τη μέρα 2, εκτός από τις πρώτες 4 ώρες του HFO-TGI; <b>Ο πρώτος RM της HFO-TGI συνεδρίας διακόπηκε λόγω ICP &gt;25 mmHg</b>	ICP=24 mmHg σε CMV1 (CPP≥60)	↑ Θειοπεντάλης από 6.0 σε 7.0 mg/kg/h στο CMV1	
3 / ημέρα μελέτης 3	ICP>20 mmHg σε CMV1 και τις 4 πρώτες ώρες του HFO-TGI; <b>Ο πρώτος RM της HFO-TGI συνεδρίας ακυρώθηκε λόγω ICP &gt;25 mmHg</b>	ICP=24 mmHg σε CMV1 (CPP≥60)	↑ υπέρτονου 3% NaCl σε 0.32 g/kg/24 h στο CMV1	
3 / ημέρα μελέτης 4	ICP>20 mmHg για <60 min σε HFO-TGI και σε CMV2	ICP=24 mmHg σε CMV2 (CPP≥60)	Θειοπεντάλη άπαξ 250 mg στο HFO-TGI και μία δόση σε CMV2	

Αριθμός ασθενούς/ ημέρα συμβάματος	Τύπος, φάση του πρωτοκόλλου και διάρκεια του επεισοδίου	Χειρότερη τιμή ICP και/ή CPP που καταγράφηκε σε κάθε περίοδο της μελέτης	Θεραπεία του συμβάματος	GOSE <sup>a</sup>
5 / ημέρα μελέτης 1	ICP<60 mmHg στο CMV1; ICP>20 mmHg καθόλη τη μέρα 1; ακυρώθηκαν οι <b>RMS στο HFO-TGI</b> <sup>1</sup>	ICP=40 mmHg στο CMV1 (ICP≤20); ICP=27 mmHg στο CMV2 (CPP≥60)	↑ Νοραδρεναλίνης από 0.22 σε 0.26 μg/kg/min & ↑ υπέρτονου NaCl σε >0.3 g/kg/24 h στο CMV1; Μανιτόλη >2 g/kg/24 h στο CMV2	1: Θάνατος σηπτικού σοκ ΠΟΑ 8 ημέ μετά την εισ στη μελέτη
5 / ημέρα μελέτης 3	ICP>20 mmHg καθόλη τη 3	ICP=23 mmHg στο CMV2 (CPP≥60)	↑ Θειοπεντάλης από 6.0 σε 6.5 mg/kg/h στο CMV1	
5 / ημέρα μελέτης 4	ICP>20 mmHg καθόλη τη μέρα 4; CPP<60 mmHg για <15 min κατά το HFO-TGI και για<60 min στο CMV2; οι <b>RMS σε HFO-TGI ακυρώθηκαν</b> <sup>9</sup>	ICP=30 mmHg στο CMV1 (CPP≥60); CPP=50 mmHg & ICP=27 mmHg στο CMV2	↑ Θειοπεντάλης από 6.5 σε 7.5 mg/kg/h στο CMV1; ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.30 σε 0.36 μg/kg/min σε CMV2	
6 / ημέρα μελέτης 1	ICP>20 mmHg καθόλη τη μέρα 1, εκτός από τις 4 πρώτες ώρες του HFO-TGI	ICP=40 mmHg <sup>k</sup> στο CMV2 (CPP≥60)	↑ Νοραδρεναλίνης από 0.18 σε 0.24 μg/kg/min & άπαξ Θειοπεντάλη 250 mg & ↑ Προποφόλης σε 5.0 mg/kg/h στο CMV2	1: Θάνατος σηπτικού σοκ ΠΟΑ 7 ημέ μετά την εισ στη μελέτη
6 / ημέρα μελέτης 2	ICP >20 mmHg στο HFO-TGI και στο CMV2	ICP=33 mmHg <sup>k</sup> στο CMV2 (CPP≥60)	↑ Μανιτόλης από 0.7 σε 2.1 g/kg/24 h στο HFO-TGI; ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.24 σε 0.29 μg/kg/min & άπαξ Θειοπεντάλη 250 mg στο CMV2	
6 / ημέρα μελέτης 3	ICP>20 mmHg στο CMV1 και τις 8 πρώτες ώρες του HFO-TGI; CPP<60 mmHg για <60min σε CMV1 και για <15 min στο HFO-TGI ; οι <b>RMS σε HFO-TGI ακυρώθηκαν</b> <sup>1</sup>	ICP=23 mmHg & CPP=53 mmHg (στο CMV1); ICP=22 mmHg & CPP=49 mmHg (στο HFO-TGI); ICPmax=25 mmHg στο HFO-TGI (CPP≥60)	↑ υπέρτονου NaCl από 0.11 σε 0.33 g/kg/24 h & ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.29 σε 0.31 μg/kg/min στο CMV1; 300 mL κρυσταλλοειδές άπαξ στο HFO-TGI	
7 / ημέρα μελέτης 1	ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg σε CMVBL; ICP>20 mmHg τις πρώτες 8 ώρες του HFO-TGI; οι <b>RMS σε HFO-TGI ακυρώθηκαν</b> <sup>c</sup>	ICP=30 mmHg & CPP=42 mmHg (CMV1); ICP=29 mmHg (CPP≥60 mmHg), στο HFO-TGI	↑ Θειοπεντάλης από 6.0 σε 7.0 mg/kg/h & ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.27 σε 0.31 μg/kg/min στο CMVBL; ↓ PaCO <sub>2</sub> σε 30-35 mmHg στο HFO-TGI	1: Θάνατος 1 από επειση θρομβοπενία και ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία
7 / ημέρα μελέτης 2	ICP>20 mmHg και CPP<60 mmHg σε CMV1; ICP>20 mmHg τις πρώτες 8 ώρες του HFO-TGI, και του CMV2; CPP<60 mmHg & MAP 65-69 mmHg τις τελευταίες 8 ώρες του HFO-TGI και του CMV2 – ανθεκτικό σηπτικό σοκ; οι <b>RMS σε HFO-TGI ακυρώθηκαν</b> <sup>c</sup>	ICP=26 mmHg & CPP=39 mmHg (CMV2), με MAP=65 mmHg; μέγιστη ICP=27 mmHg (CMV2), με CPP≥45 mmHg & MAP>70 mmHg	↑ Νοραδρεναλίνης από 0.31 σε 0.35 μg/kg/min & προσθήκη Βαζοπρεσσίνης 0.04 IU/min <sup>d</sup> & ↑ Μανιτόλης από 0.9 σε 2.2 g/kg/24 h στο CMV1; ↑ υπέρτονου από 0.14 σε 0.32 g/kg/24 h στο CMV2; 500 mL κρυσταλλοειδές άπαξ στο HFO-TGI και στο CMV2	1: Θάνατος 2; είσοδο μελέτη

Αριθμός ασθενούς/ ημέρα συμβάματος	Τύπος, φάση του πρηντοκόλλου και διάρκεια του επεισοδίου	Χειρότερη τιμή ICP και/ή CPP που καταγράφηκε σε κάθε περίοδο της μελέτης	Θεραπεία του συμβάματος
7 / ημέρα μελέτης 3	ICP>20 mmHg όλη την ημέρα 3; CPP<60 mmHg για <15 min σε HFO-TGI και για <60 min στο CMV2	ICP=25 mmHg & CPP=54 mmHg ( στο CMV2)	↑ Θειοπεντάλης από 7.0 σε 8.0 mg/kg/h & ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.35 σε 0.38 μg/kg/min στο CMV2
8 / ημέρα μελέτης 1	ICP>20 mmHg για <60 min σε HFO-TGI και CMV2	ICP=26 mmHg <sup>l</sup> (στο CMV2)	Προσθήκη υπέρτονου 0.13 g/kg/24 h & ↑ του CMV κατά λεπτό αερισμού κατά 1 L/min για έλεγχο του PaCO <sub>2</sub> στο CMV2
8 / ημέρα μελέτης 2	ICP>20 mmHg και CPP mmHg <60 για <60 min στο CMV1; <b>RMs σε HFO-TGI ακυρώθηκαν<sup>c</sup></b>	ICP=29 mmHg & CPP=55 mmHg (στο CMV1)	1: Θάνε (σηπτικό σοκ/ I την 9η μ από εισοδο μελέτη
8 / ημέρα μελέτης 3	CPP<60 mmHg για <15 min σε HFO-TGI; ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg για <60 min στο CMV2	CPP=54 mmHg (σε HFO-TGI); ICP=23 mmHg & CPP=51 mmHg (στο CMV2)	↑ Προποφόλης από 3.5 σε 4.5 mg/kg/h & ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.18 σε 0.20 μg/kg/min στο CMV1
10 / ημέρα μελέτης 1	ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg στο CMV1; CPP<60 mmHg για <15 min στο HFO-TGI; <b>RMs σε HFO-TGI ακυρώθηκαν<sup>c</sup></b>	ICP=41 mmHg <sup>k</sup> & CPP=50 mmHg (στο CMV1); CPP=58 mmHg (σε HFO-TGI)	↑ Νοραδρεναλίνης από 0.20 σε 0.24 μg/kg/min για 15 min στο HFO-TGI και μετά ↓ σε 0.20 μg/kg/min μετά από έγχυση 500 mL κρυσταλλοειδούς; ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.23 μg/kg/m και ↑ υπέρτονου σε 0.31 g/kg/24 h στο CMV2
13 / ημέρα μελέτης 1	ICP>20 mmHg & CPP<60 mmHg στο CMV1 για <60 min; CPP<60 mmHg για <60 min στο CMV2; <b>RMs στο HFO-TGI ακυρώθηκαν<sup>f</sup></b>	ICP=22 mmHg & CPP=55 mmHg ( CMV1); CPP=56 mmHg (CMV2)	↑ Νοραδρεναλίνης από 0.20 σε 0.22 μg/kg/min & ↑ Προποφόλης από 3.0 σε 3.5 mg/kg/h στο CMV1; ↑ Νοραδρεναλίνης από 0.22 σε 0.24 μg/kg/mi στο CMV2
13 / ημέρα μελέτης 3	CPP<60 mmHg για 5 min στο CMV1; <b>O πρώτος RM στο HFO-TGI δεν ακυρώθηκε από σφάλμα στην εκτίμηση της CPP<sup>h</sup>; Ακύρωση 2ου και 3ου RM<sup>h</sup></b>	CPP=58 mmHg (CMV1)	H CPP απόκαταστάθηκε σε ≥60 mmHg χωρίς άλλη παρέμβαση

GOSE, Glasgow Outcome Scale Extended; ICP, intracranial pressure, ενδοκρανια πίεση; CPP, cerebral perfusion pressure, πίεση εγκεφαλικής άρδευσης; MAPI, Μέση Αρτηριακή Πίεση; CMV, conventional mechanical ventilation, συμβατικός μηχανικός αερισμός; HFO, high-frequency oscillation, υψηλής συχνότητας ταλαντευτικός αερισμός; TGI, tracheal gas insufflation, τραχειακή εμφύσηση αερίων; CMV1 και CMV2, αντιστοιχούν σε προ HFO-TGI CMV και μετά HFO-TGI CMV; ΠΟΑ, πολυοργανική ανεπάρκεια. CPP= MAPI- ICP.

<sup>a</sup> Καθορίστηκε 3 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο; δεδομένα από το αρχείο της Νευροχειρουργικής κλινικής του νοσοκομείου Ευαγγελισμός.

<sup>b</sup> Αφορά σε φυσιολογικά συμβλήματα διάρκειας 5-15 min κατά την αναφερόμενη περίοδο της μελέτης.

<sup>c</sup> Χειρισμοί επιστράτευσης (Recruitment maneuvers -RMs) σε HFO-TGI ακυρώθηκαν λόγω ICP>25mmHg και CPP<60 mmHg στο CMV1 (Βλέπε και Μέθοδο στο κυρίως χειρόγραφο και συμπλήρωμα στα Αποτελέσματα).

<sup>d</sup> Ορίζεται ως ανάγκη για βαζοπρεσίνη 0.02 to 0.04 IU/min επιπλέον της νορδρεναλίνης για τη διατήρηση της MAPI >70 mmHg; Στον ασθενή Νο. 2, η δοβουταμίνη και η βαζοπρεσίνη προστέθηκαν τις τελευταίες 3 ώρες του CMV2 την ημέρα 1, η έγχυση βαζοπρεσίνης αμείωθηκε σε 0.04 IU/min κατά την 3<sup>η</sup> ως την 7<sup>η</sup> ώρα του CMV2 την ημέρα 2, και κατόπιν προοδευτικά ελατώθηκε και διεκόπη κατά την 8<sup>η</sup> έως τη 10<sup>η</sup> ώρα του CMV2 την ημέρα 2; Στον ασθενή Νο. 7, η βαζοπρεσίνη προοδευτικά μειώθηκε και διεκόπη έως την 7<sup>η</sup> με 9<sup>η</sup> ώρα του CMV2 της ημέρας 2; Το ισοζύγιο υγρών των δυο ασθενών τη μέρα 2 ήταν θετικό 3.0-3.5 L.

<sup>e</sup> Αφορά σε φυσιολογικά συμβλήματα διάρκειας 15-60 min κατά τα αναφερόμενα διαστήματα της μελέτης.

<sup>f</sup> Οι χειρισμοί επιστράτευσης (RMs) ακυρώθηκαν λόγω CPP<60 mmHg στο CMV1 (Βλέπε και Μέθοδος στο κύριο κείμενο).

<sup>g</sup> Οι χειρισμοί επιστράτευσης (RMs) ακυρώθηκαν λόγω ICP>25mmHg στο CMV1 (Βλέπε και Μέθοδος στο κύριο κείμενο).

<sup>h</sup> Ο πρώτος χειρισμός επιστράτευσης σε HFO-TGI δεν ακυρώθηκε λόγω σφάλματος στον υπολογισμό της CPP . Μετά την επιβεβαίωση του σφάλματος οι επόμενοι χειρισμοί ματαιώθηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

<sup>i</sup> Διακόμανση της ICP που σχετίζεται με άνοδο του PaCO<sub>2</sub> κατά >5 mmHg μετά το HFO-TGI ως προς το τέλος του HFO-TGI.

<sup>k</sup> Ελαττώθηκε σε ≤30 mmHg μέσα σε <5 min από τη χορήγηση Θειοπεντάλης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΣΥΝΕΔΡΕΙΕΣ HFO-TGI ΔΕΙΚΤΗΣ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Τεχνική μηχανικού αερισμού	mPaw (cmH <sub>2</sub> O)	Συχνότητα (Hz)	ΔΡ (cmH <sub>2</sub> O)	Ροή TGI (L/min)	Δείκτης οξυγόνωσης	Πίεση plateau (cmH <sub>2</sub> O)	Cst (ml/cmH <sub>2</sub> O)
<b>Προ HFO-TGI CMV</b>	20.5±3.1	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	26.0±8.5	30.4±4.5	37.8±9.2
<b>HFO-TGI (4 ώρες)</b>	31.6±3.9	3.5±0.4	80.9±7.3	3.5±0.4	20.6±10.5*	ΔΕ	ΔΕ
<b>HFO-TGI (8 ώρες)</b>	30.9±4.3	3.6±0.6	80.4±8.5	3.6±0.8	17.5±7.8*	ΔΕ	ΔΕ
<b>HFO-TGI (12 ώρες)</b>	30.2±5.0	3.7±0.9	80.1±8.6	3.7±0.9	15.3±5.9*§	ΔΕ	ΔΕ
<b>Μετά HFO-TGI CMV</b>	19.5±3.0	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	15.3±5.9*§	28.2±4.6*	45.3±13.1*

Παρουσιάζονται μέσες τιμές ± τυπικές αποκλίσεις. CMV-conventional mechanical ventilation, συμβατικός μηχανικός αερισμός; HFO<sub>2</sub>-high frequency oscillation, ταλάντωση υψηλής συχνότητας; TGI-tracheal gas insufflation, τραχειακή εμφύσηση αερίων; προ-HFO-TGI CMV, αντιστοιχεί είτε στην αρχική περίοδο CMV της 1ης ημέρας, ή στα 60 λεπτά που ακολουθούν την 11 ωρη περίοδο μετά HFO-TGI CMV της προηγούμενης ημέρας μελέτης; mPaw-mean airway pressure, μέση πίεση αεραγωγών, ΔΡ, εύρος πίεσης ταλάντωσης; πίεση plateau, τελοεισπνευστική πίεση αεραγωγών; Cst, στατική ενδοτικήτητα αναπνευστικού συστήματος; ΔΕ, Δεν Εφαρμόζεται.

\* P<0.01 έναντι προ HFO-TGI CMV

§ P<0.01 έναντι HFO-TGI στις 4 ώρες



**ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ, ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΡΔΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

Στρατηγική μηχανικού αερισμού	Καρδιοπνευμονική παράκαμψη	ScvO <sub>2</sub> (%)	Καρδιακή συχνότητα (beats/min)	Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)
Προ HFO-TGI CMV	0.49±0.09	70.1 ± 6.2	95±24	92±12
HFO-TGI (4 ώρες)	0.31±0.09*	74.0 ± 3.9 *,§	92±23	94±13
HFO-TGI (8 ώρες)	0.29±0.06*	74.6 ± 4.1 *,§	92±23	93±14
HFO-TGI (12 ώρες)	0.29±0.06*	75.0 ± 4.1 *,§	92±22	90±15
Μετά HFO-TGI CMV	0.33±0.14	70.5 ± 6.2	92±22	90±14

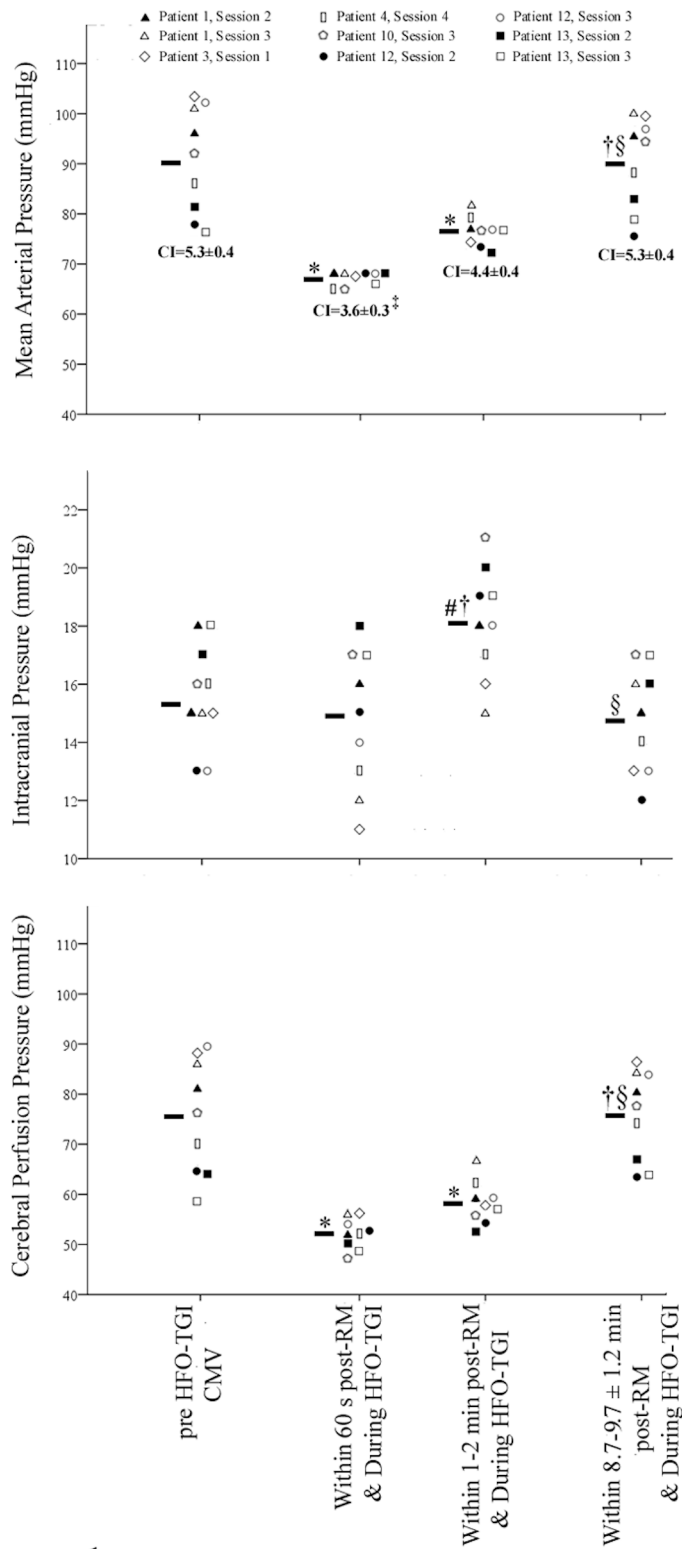
Στρατηγική μηχανικού αερισμού	Καρδιακός Δείκτης- CI (L/min/m <sup>2</sup> BSA)	Απόδοση O <sub>2</sub> - DO <sub>2</sub> Index (mL/min/m <sup>2</sup> BSA)	Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	Κεντρική φλεβική Πίεση CVP (mmHg)
Προ HFO-TGI CMV	4.8±1.3	510 ± 119	1.72±0.70	12±3.4
HFO-TGI (4 ώρες)	4.7±1.1	541 ± 119 §	1.82±0.68	12±3.0
HFO-TGI (8 ώρες)	4.8±1.1	553 ± 114 *,§	1.85±0.68	12±2.9
HFO-TGI (12 ώρες)	4.7±1.2	551 ± 119 *,§	1.82±0.69	12±2.8
Μετά HFO-TGI CMV	4.5±1.1	513 ± 106	1.81±0.74	11.5±3.3

Οι τιμές εκφράζονται σαν μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. CMV, conventional mechanical ventilation συμβατικός μηχανικός αερισμός; HFO, high frequency oscillation ταλάντωση υψηλής συχνότητας; TGI, tracheal gas insufflation τραχειακή εμφύσηση αερίων; προ-HFO-TGI CMV, αντιστοιχεί είτε στην αρχική περίοδο CMV της ημέρας 1, ή στο διάστημα των 60-min που ακολούθησε την 11 ωρη περίοδο μετά HFO-TGI CMV της προηγούμενης ημέρας; ScvO<sub>2</sub>, κορεσμός σε O<sub>2</sub> του κεντρικού φλεβικού αίματος; MAP- mean arterial pressure, Μέση αρτηριακή πίεση; BSA-body surface area, επιφάνεια σώματος; DO<sub>2</sub>, απόδοση O<sub>2</sub> στους ιστούς; CVP-central venous pressure, κεντρική φλεβική πίεση.

\* P<0.01 έναντι προ HFO-TGI CMV

§ P<0.05 έναντι μετά HFO-TGI CMV

**ΕΙΚΟΝΑ 1: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΠΑΡΟΔΙΚΗΣ ΥΠΟΤΑΣΗΣ**



CMV-conventional mechanical ventilation, συμβατικός μηχανικός αερισμός; HFO-high-frequency oscillation, ταλάντωση υψηλής συχνότητας; TGI-tracheal gas insufflation, τραχειακή εμφύσηση αερίων; προ-HFO-TGI CMV, αντιστοιχεί είτε στην αρχική περίοδο CMV της ημέρας μελέτης 1, ή στην 60 λεπτή περίοδο που ακολούθησε τις 11 ώρες μετά HFO-TGI CMV της προηγούμενης ημέρας μελέτης (βλέπε και Εικόνα 2 στο κυρίως χειρόγραφο και τη λεζάντα); RM- recruitment maneuver, χειρισμός επιστράτευσης; CI-cardiac index, καρδιακός δείκτης.

Άνω διάγραμμα: Δεδομένα μεμονωμένων ασθενών για τη μέση αρτηριακή πίεση και συνολικά δεδομένα για τον καρδιακό δείκτη (παρουσιάζονται σαν μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση L/min/m<sup>2</sup> επιφάνεια σώματος). Μεσαίο διάγραμμα: Δεδομένα ασθενών για την ενδοκράνιο πίεση. Κάτω διάγραμμα: Πίεση εγκεφαλικής άρδευσης.

Τα επεισόδια υπότασης (δηλ. μέσης αρτηριακής πίεσης <70 mmHg) παρατηρήθηκαν μέσα σε 2 min από την έναρξη 9 συνεδριών HFO-TGI; οι τιμές που καταγράψαμε αθροίστηκαν για το χρονικό διάστημα των φυσιολογικών μετρήσεων σε προ-HFO-TGI CMV, κατά τα πρώτα 60-s μετά τον πρώτο χειρισμό επιστράτευσης, το δεύτερο διάστημα 60-s μετά τον χειρισμό και τα 60-s που ακολούθησαν το χρονικό σημείο της αποκατάστασης της πίεσης στο  $\pm 10\%$  της τιμής προ -HFO-TGI CMV; η περεταίρω αποκατάσταση της συστηματικής πίεσης και της εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης έγινε σε διάστημα 8.7 $\pm$ 3.6 min μετά το χειρισμό επιστράτευσης.

Οι οριζόντιες μπάρες δείχνουν τη μέση τιμή των μετρήσεων μεμονωμένων ασθενών. Όλα τα δεδομένα που αναφέρονται αναλύθηκαν με ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες με ένα παράγοντα within-subjects, και ακολούθησε διόρθωση Bonferroni για ζεύγη πολλαπλών συγκρίσεων *post hoc* (βλέπε και Μέθοδο στο κυρίως χειρόγραφο).

\*, P<0.01 έναντι προ-HFO-TGI CMV

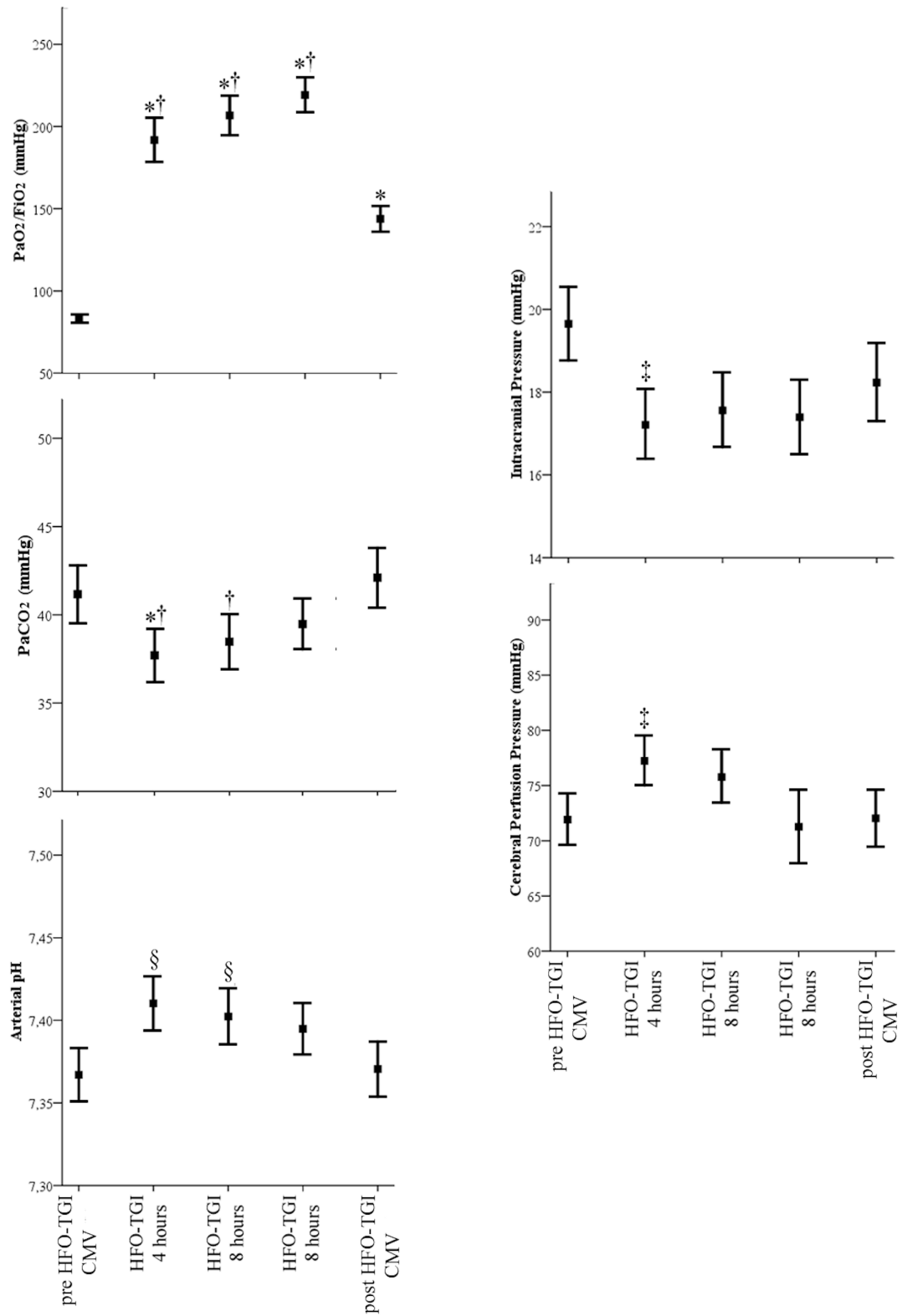
†, P<0.01 vs. "Εντός 60 s μετά-RM & κατά το HFO-TGI"

§, P<0.01 vs. "Εντός 1-2 min μετά-RM & κατά το HFO-TGI"

‡, P>0.05 and <0.10 έναντι προ-HFO-TGI CMV και "Εντός 8.7-9.7 $\pm$ 3.6 min μετά-RM & κατά το HFO-TGI"

#, P<0.05 έναντι προ-HFO-TGI CMV.

**ΕΙΚΟΝΑ 2:** ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΑΕΡΙΩΝ ΤΗΝ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΙΕΣΗ ΑΡΔΕΥΣΗΣ



CMV-conventional mechanical ventilation, συμβατικός μηχανικός αερισμός; HFO-high-frequency oscillation, ταλάντωση υψηλής συχνότητας; TGI-tracheal gas insufflation, τραχειακή εμφύσηση αερίων; προ-HFO-TGI CMV, αντιστοιχεί είτε στην αρχική περίοδο CMV της 1ης ημέρας μελέτης, ή στο 60λεπτο διάστημα που ακολούθησε την 11 ωρη περίοδο μετά HFO-TGI CMV της προηγούμενης ημέρας μελέτης.

Αριστερά: Αποτελέσματα για  $PaO_2$ /κλασματική συγκέντρωση  $O_2$  ( $FiO_2$ ) (άνω),  $PaCO_2$  (μέση), και αρτηριακό pH (κάτω) κατά τη διάρκεια CMV1 (αμέσως πριν την έναρξη HFO-TGI), σε HFO-TGI στις 4, 8, και 12 ώρες, και CMV2 (δηλαδή 30 min μετά τη διακοπή του HFO-TGI). Δεξιά: αποτελέσματα για την ενδοκράνιο πίεση (πάνω) και την πίεση εγκεφαλικής άρδευσης (κάτω) που έχουν ληφθεί στα ίδια χρονικά σημεία. Τα τετράγωνα και οι μπάρες αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις αντίστοιχα.

\*  $P < 0.01$  έναντι προ HFO-TGI CMV

†  $P < 0.01$  έναντι μετά HFO-TGI CMV

§,  $P < 0.05$  έναντι προ HFO-TGI CMV και μετά HFO-TGI CMV

‡,  $P < 0.05$  έναντι προ HFO-TGI CMV

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Albaiceta GM, Taboada F, Parra D, et al (2004) **Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury.** Am J Respir Crit Care Med 170: 1066-1072.
2. Albert RK, Lakshminarayan S, Hildebrandt J, et al (1979) **Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs.** J Clin Invest 63:1015–1018
3. Apostolou E, Stavropoulos A, Sounyoulodis A, et al (2012) **Activin-A overexpression in the murine lung causes pathology that simulates acute respiratory distress syndrome.** Am J Respir Crit Care Med. 15;185(4):382-91
4. Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2002) **Statistical methods in medical research** 4th edn. Oxford , Blackwell Science.
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al (1967) **Acute respiratory distress in adults.** Lancet (7511):319–323.
6. Bein T, Kuhr LP, Bele S, et al (2002) **Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism.** Intensive Care Med 28:554-558.
7. Bein T, Scherer MN, Philipp A, et al (2005) **Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury.** J Trauma 58:1294-1297.
8. Bellingan GJ. (2002) **The pulmonary physician in critical care \* 6: the pathogenesis of ALI/ARDS.** Thorax 57(6):540–546.

9. Bennett SS, Graffagnino C, Borel CO, et al (2007) **Use of high frequency oscillatory ventilation (HFOV) in neurocritical care patients.** *Neurocrit Care* 7:221–226.
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al (1994) **The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination.** *Am J Respir Crit Care Med* 149:818-824.
11. Bernard GR, Brigham KL. (1986) **Pulmonary edema: pathophysiologic mechanisms and new approaches to therapy.** *Chest* 89:594–600.
12. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, et al (2006) **Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med* 174:268-278.
13. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al (2007) **Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation.** *J Neurotrauma* 24 (Suppl 1):S7–13.
14. Bratton SL, Davis RL (1997) **Acute lung injury in isolated traumatic brain injury.** *Neurosurgery* 41:707—712.
15. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. (2004) **Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study.** *Intensive Care Med* 30(1):51–61.
16. Burton GG, Wagshul FA, Henderson D, et al (1991) **Fatal airway obstruction caused by a mucous ball from a transtracheal catheter.** *Chest* 99:1520–1521.
17. Brown LM, Liu KD, Matthay MA (2009) **Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: Research and potential clinical value.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297:L547-L558.

18. Carlile PV, Lowery DD, Gray BA (1986) **Effect of PEEP and type of injury on thermal- dye estimation of pulmonary edema.** J Appl Physiol 60:22–31.
19. Chang HK (1984) **Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation.** J Appl Physiol 56:553--563.
20. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al (2008) **Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury.** Am J Respir Crit Care Med.177 (11):1215–1222.
21. Colmenero-Ruiz M, Fernández-Mondéjar E, Fernández-Sacristán MA, et al (1997) **PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema.** Am J Respir Crit Care Med 155:964–970.
22. Combes A, Bacchetta M, Brodie D, et al (2012) **Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults.** Curr Opin Crit Care 18:99-104.
23. Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, et al (1990) **Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration.** Am Rev Respir Dis 142:311–315
24. Cross MLJ, Matthay MA (2011) **Biomarkers in Acute Lung Injury: Insights into the pathogenesis of Acute Lung Injury.** Crit Care Clin 27: 355–377
25. David M, Karmrodt J, Weiler N, et al (2005) **High-frequency oscillatory ventilation in adults with traumatic brain injury and acute respiratory distress syndrome.** Acta Anaesthesiol Scand 49:209–214.
26. Demling RH, Staub NC, Edmunds LH Jr (1975) **Effect of end-expiratory airway pressure on accumulation of extravascular lung water.** J Appl Physiol 38:907–912.



27. de Prost N, Ricard JD, Saumon G, et al (2011) **Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications.** Ann Intensive Care 23(1):28
28. Derdak S (2003) **High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients.** Crit Care Med 31:S317–S323.
29. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al (2002) **High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomised, controlled trial.** Am J Respir Crit Care Med 166:801-808.
30. Diaz JV, Brower R, Calfee CS, et al. (2010) **Therapeutic strategies for severe acute lung injury.** Crit Care Med 38(8): 1644–50.
31. Dolan S, Derdak S, Solomon D, et al (1996) **Tracheal gas insufflation combined with high-frequency oscillatory ventilation.** Crit Care Med 24:458–465.
32. Drazen JM, Kamm RD, Slutsky AS (1984) **High-frequency ventilation.** Physiol Rev 64:505-543.
33. Dreyfuss D, Saumon G (1998) **Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies.** Am J Respir Crit Care Med 157: 294–323
34. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al (1998) **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
35. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, et al (2009) **Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005.** Crit Care Med. 37(5): 1574–1579.
36. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al (2008) **Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research.** Am J Respir Crit Care Med. 177(2): 170–177.

37. Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, et al (2005) **Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment in adults with early acute respiratory distress syndrome: The Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study.** Crit Care Med 33:479–486.
38. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al (2013) **High-Frequency Oscillation in Early Acute Respiratory Distress Syndrome.** N Engl J Med 368:795-805.
39. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al (2005) **Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions.** Crit Care Med 33(10): 2228–2234.
40. Ferguson ND, Slutsky AS (2008) **Point: High-frequency ventilation is the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients.** J Appl Physiol 104: 1230-1231.
41. Fort P, Farmer C, Westerman J, et al (1997) **High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome – a pilot study.** Crit Care Med 25:937--947.
42. Fredberg JJ (1980) **Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange.** J Appl Physiol 49: 446-448.
43. Froese AB (2006) **High Frequency Ventilation.** In: Principles & Practice of Mechanical Ventilation, Martin J Tobin, McGraw-Hill, Second Edition, 2006 pp: 473-492.
44. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, et al (2003) **Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention.** *Eur Respir J* 22 [suppl. 47]: S15–S25.

45. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, et al (2004) **Bench-to-bedside review: Chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients.** Crit Care 8:350-355.
46. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, et al (2009) **Respiratory and hemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome.** Critical Care 13:R59.
47. Goldstein D, Slutsky AS, Ingram RH et al (1981) **CO<sub>2</sub> elimination by high frequency ventilation (4 to 10 Hz) in normal subjects.** Am Rev Respir Dis 123:251-255.
48. Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO, et al (1974) **The effects of changes in PaCO<sub>2</sub> on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time.** Stroke 5:630–639.
49. Guervilly C, Forel JM, Hraiech S, et al (2012) **Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome.** Crit Care Med 40(5):1539-45.
50. Gupta AK, Menon DK, Czosnyka M, et al (1997) **Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers.** Anesth Analg 85:817 – 820.
51. Hager DN, Fessler HE, Kaczka DW, et al (2007) **Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome.** Crit Care Med 35:1522–1529.
52. Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, et al (1983) **Comparison of conventional and high frequency ventilation.** J Appl Physiol 55:131-138.

53. Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T et al (1998) **Mechanical performance of clinically available, neonatal, high-frequency, oscillatory-type ventilators.** Crit Care Med 26:1081-1088.
54. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK (2007) **Traumatic brain injury: intensive care management.** Br J Anaesth 99:32–42.
55. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, et al (2003) **The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury.** J Trauma 55:106—111.
56. Howard AE, Courtney-Shapiro C, Kelso LA, et al (2004) **Comparison of 3 methods of detecting acute respiratory distress syndrome: clinical screening, chart review, and diagnostic coding.** Am J Crit Care 13(1):59–64.
57. Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, et al (1994) **Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation.** Am J Respir Crit Care Med 150:1550-1554
58. Imai Y, Nakagawa S, Ito Y et al (2001) **Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation.** J Appl Physiol 91:1836-1844.
59. Imai Y, Slutsky AS (2005) **High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury.** Crit Care Med 33: S129–34.
60. Jarger MJ, Kurzweg UH, Banner MJ (1984) **Transport of gases in high-frequency ventilation.** Crit Care Med 12: 708-710.
61. Jones B, Kenward MG (2003) **Design and Analysis of cross-over trials** 2nd edition. Boca Raton, Chapman & Hall/CRC.

62. Kerr CL, Veldhuizen RA, Lewis JF (2001) **Effects of high frequency oscillation on endogenous surfactant in an acute lung injury model.** Am J Respir Crit Care Med 164:237-42.
63. Krishnan JA, Brower RG (2000) **High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS.** Chest 118:795-807.
64. Levitt JE, Gould MK, Ware LB, et al. (2009) **The pathogenetic and prognostic value of biologic markers in acute lung injury.** J Intensive Care Med 24(3): 151–67.
65. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. (2011) **Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota.** Am J Respir Crit Care Med. 83(1): 59–66.
66. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al (1951) **Protein measurement with the Folin phenol reagent.** J Biol Chem 193:265-275
67. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al (1992) **The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography.** J Neurotrauma (Suppl 1):S287-292.
68. Martinez-Pérez M, Bernabé F, Peña R, et al (2004) **Effects of expiratory tracheal gas insufflation in patients with severe head trauma and acute lung injury.** Intensive Care Med 30:2021-2027.
69. Mascia L, Grasso S, Fiore T, et al (2005) **Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure.** Intensive Care Med 31:373-379.
70. Mascia L, Zavala E, Bosma K, et al (2007) **High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study.** Crit Care Med 35:1815–1820.

71. Matsuoka T, Kawano T, Miyasaka K (1994) **Role of high-frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes.** J Appl Physiol 79: 539-544.
72. Matthay MA, Zimmerman GA. (2005) **Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management.** Am J Respir Cell Mol Biol 33:319–27.
73. McAuley DF, Giles S, Fichter H, et al (2002) **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.
74. McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB (1988). **Lung volume maintenance prevents lung injury during high-frequency ventilation in surfactant-depleted rabbits.** Am Rev Respir Dis 137: 1185-1192.
75. McGuire G, Crossley D, Richards J, et al (1997) **Effects of varying levels of positive end expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure.** Crit Care Med 25:1059-1062.
76. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al (2004) **High-frequency oscillatory ventilation in adults. The Toronto experience.** Chest 126: 518-527.
77. Mekontso Dessap A, Charron C, et al (2009) **Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome.** Intensive Care Med 35(11): 1850-8.
78. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, et al (2010) **Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure.** Intensive Care Med 36:810–816.

79. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, et al (2012) **Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome.** Eur Respir J 39:635–647.
80. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A, et al (2007) **Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome.** Crit Care Med 35:1500–1508.
81. Mentzelopoulos SD, Theodoridou M, Malachias S, et al (2011) **Scanographic comparison of high frequency oscillation with versus without tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome.** Intensive Care Med 37:990-999.
82. Meredith KS, Delemos RA, Coalson JJ, et al (1989). **Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons.** J Appl Physiol 66: 2150-2158.
83. Michard F (2007) **Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls.** Crit Care Med 35:1186-1192.
84. Monnet X, Anguel N, Osman D, et al (2007) **Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS.** Intensive Care Med 33:448-453.
85. Morritz de Kretser D, Bensley JG, Pettit V et al (2013) **Serum activin A and B levels predict outcome in patients with acute respiratory failure: a prospective cohort study.** Critical Care 17:R263
86. Muellenbach RM, Kredel M Said HM et al (2007) **High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress.** Intensive Care Med. 33(8): 1423-33

87. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al (2002) **Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient.** Crit Care Med 30:142-156.
88. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al (1988) **An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome.** Am Rev Respir Dis 138:720–723.
89. Myers JC, Reilley TE, Cloutier CT (1988) **Effect of positive end-expiratory pressure on extravascular lung water in porcine acute respiratory failure.** Crit Care Med 16:52–54.
90. Nahum A (1998) **Equipment review: Tracheal gas insufflation.** Crit Care 2:43–47.
91. Nakos G, Kitsioulis EI, Tsangaris I, et al (1998) **Bronchoalveolar lavage fluid characteristics of early intermediate and late phases of ARDS.** Intensive Care Med 24:296-303.
92. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, et al (2004) **Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill.** Intensive Care Med 30: 1702–14.
93. Papazian L, Gainnier M, Marin V, et al (2005) **Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome.** Crit Care Med 33(10): 2162-2171.
94. Pillow JJ (2005) **High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics.** Crit Care Med 33:S135-141.
95. Pillow JJ, Neil H, Wilkinson MH, et al (1999) **Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high-frequency oscillatory ventilation.** J Appl Physiol 87:407-414.



96. Pillow JJ, Sly PD, Hantos Z (2004) **Monitoring of lung volume recruitment and derecruitment using oscillatory mechanics during high-frequency oscillatory ventilation in the preterm lamb.** *Pediatr Crit Care Med* 5:172-180
97. Pillow JJ, Wilkinson MH, Neil HL et al (2001) **In vitro performance characteristics of high-frequency oscillatory ventilators.** *Am J Respir Crit Care Med* 164:1019-1024.
98. Ranieri V, Suter P, Tortorella C, et al (1999) **Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial.** *JAMA* 282:54–61
99. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, et al (2001) **Influence of tidal volume on alveolar recruitment.** *Am J Respir Crit Care Med* 163:1609-13.
100. Rosing TH, Slutsky AS, Lehr JL et al (1981) **Tidal volume and frequency dependence of carbon dioxide elimination by high-frequency ventilation.** *N Engl J Med* 305: 1375-1379.
101. Rotta AT, Gunnarsson B, Fuhrman BP et al (2001) **Comparison of lung protective ventilation strategies in a rabbit model of acute lung injury.** *Crit Care Med.* 29(11):2176-84.
102. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al (1999) **Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS.** *Chest* 116(5): 1347–1353.
103. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al (2005) **Incidence and outcomes of acute lung injury.** *N Engl J Med.* 353(16): 1685–1693.
104. Ruiz-Bailen M, Fernandez-Mondejar E, Hurtado-Ruiz B, et al (1999) **Immediate application of positive end expiratory pressure is more effective than delayed positive end expiratory pressure to reduce extravascular lung water.** *Crit Care Med* 27: 380 –384.

105. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, et al (2000) **Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. Intensive Care Med** 26:180-187.
106. Scherer PW, Haselton PR (1982). **Convective exchange in oscillatory flow through bronchial tree models. J Appl Physiol** 53: 1023-1033.
107. Senn S (1993) **Cross-over trials in clinical research.** New York, John Wiley & Sons.
108. Shimaoku M, Fujino Y, Taenaka N, et al (1998) **High frequency oscillatory ventilation attenuates the activation of alveolar macrophages and neutrophils in lung injury. Crit Care** 2: 35-39.
109. Slutsky AS (1981) **Gas mixing by cardiogenic oscillations: a theoretical quantitative analysis. J Appl Physiol** 51: 1287-1293.
110. Slutsky AS (1984) **Mechanisms affecting gas transport during high-frequency oscillation. Crit Care Med** 12:713-- 717.
111. Slutsky AS (1985) **High frequency oscillations: physiologic considerations. Med Instrum** 19:199-202.
112. Slutsky AS (1999) **Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation. Chest** 116: 9S-15S.
113. Slutsky AS, Drazen JM (2002) **Ventilation with small tidal volumes. N Engl J Med** 347: 630-631.
114. Slutsky AS, Kamm RD, Rossing TH et al (1981) **Effects of frequency, tidal volume, and lung volume on CO<sub>2</sub> elimination in dogs by high frequency (2-30 Hz), low tidal volume ventilation. J Clin Invest** 68:1475-1484.
115. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, et al (2005) **Causes and timing of death in patients with ARDS. Chest** 128(2): 525–532.

116. Stocchetti N, Zanaboni C, Colombo A, et al (2008) **Refractory intracranial hypertension and “second-tier” therapies in traumatic brain injury.** *Intensive Care Med* 34: 461-467.
117. Storey JD (2002) **A direct approach to false discovery rates.** *J R Statist Soc* 3:479-498.
118. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al (2010) **High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 18;340:c2327.
119. Sznajder JI, Nahum A, Crawford G, et al (1989) **Alveolar pressure inhomogeneity and gas exchange during constant-flow ventilation in dogs.** *J Appl Physiol* 67:1489–1496.
120. Takata M, Abe J, Tanaka H, et al (1997) **Intraalveolar expression of tumor necrosis factor-alpha gene during conventional and high frequency ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 156: 272-279.
121. Taylor GI (1954). **Diffusion and mass transport in tubes.** *Proc Phys Soc B* 67: 857-869.
122. Thome U, Pohlandt F (1998) **Effect of the TI/TE ratio on mean intratracheal pressure in high-frequency oscillatory ventilation.** *J Appl Physiol* 84: 1520-1527.
123. Tomashefski J F Jr. (1990) **Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome.** *Clin Chest Med.* 11(4): 593–619.
124. Toth I, Leiner T, Mikor A, et al (2007) **Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome.** *Crit. Care Med* 35:787- 793.

125. van Genderingen HR, van Vught JA, Jansen JR et al (2002) **Oxygenation index, an indicator of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation?** Intensive Care Med 28:1151-1156
126. Varkul MD, Stewart TE, Lapinsky SE, et al (2001) **Successful use of combined high-frequency oscillatory ventilation, inhaled nitric oxide, and prone positioning in the acute respiratory distress syndrome.** Anesthesiology 95: 797-799.
127. Venegas JG, Hales CA, Strieder DJ (1986) **A general dimensionless equation of gas transport by high-frequency ventilation.** J Appl Physiol 60:1025-1030.
128. Vieillard-Baron A, Price LC, Matthay MA, et al (2013) **Acute cor pulmonale in ARDS.** Intensive Care Med 39:1836-1838.
129. Villar J, Blanco J, Anon JM, et al (2011) **The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation.** Intensive Care Med. 37(12): 1932–1941.
130. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, et al (2007) **An early PEEP/FIO2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome.** Am J Respir Crit Care Med. 176(8): 795–804.
131. von der Hardt K, Kandler MA, Fink L, et al (2004) **High frequency ventilation suppresses inflammatory response in lung tissue and microdissected alveolar macrophages in surfactant depleted piglets.** Pediatr Res 55: 339-346.
132. Vrettou CS, Zakyntinos SG, Malachias S, et al (2013) **High-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in patients with severe acute respiratory distress syndrome and traumatic brain injury: an interventional physiological study.** Crit Care 17(4): R136.

133. Walkey AJ, Summer R, Ho V, et al (2012) **Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches.** Clin Epidemiol 4:159-69.
134. Ware LB. (2008) **Modeling human lung disease in animals.** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294 (2):L149–50.
135. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, et al (2010) **Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury.** Chest 137(2): 288–96.
136. Ware LB, Matthay MA. (2000) **The acute respiratory distress syndrome.** N Engl J Med 342:1334–49.
137. Ware LB, Matthay MA (2001) **Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.** Am J Respir Crit Care Med 163:1376-1383.
138. Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, et al (2007) **Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome.** Crit Care Med 35(8): 1821–8.
139. Willems CH, Zimmermann LJ, Langen RM, et al (2012) **Surfactant protein A influences reepitheliazation in an alveocapillary model system.** Lung 190:661-669.
140. Wood B, Karna P, Adams A (2002) **Specific compliance and gas exchange during high-frequency oscillatory ventilation.** Crit Care Med 30:1523-1527.
141. Young NH, Andrews PJ (2011) **High-frequency oscillation as a rescue strategy for brain-injured adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome.** Neurocrit Care 15:623-633.
142. Young D, Lamb SE, Shah S, et al (2013) **High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome.** N Engl J Med 368(9): 806-13.

143. Young N, Rhodes JK, Mascia L, et al (2010) **Ventilatory strategies for patients with acute brain injury.** *Curr Opin Crit Care* 16:45–52.
144. Zeravik J, Pfeiffer UJ (1989) **Efficacy of high frequency ventilation combined with volume controlled ventilation in dependency of extravascular lung water.** *Acta Anaesthesiol Scand* 33:568-574.
145. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) **Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 342:1301–8.
146. The ARDS Definition Task Force (2012) **Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition.** *JAMA* 307:2526-2533.
147. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network (2004) **Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome.** *N Engl J Med* 4:327-336.
148. Department of Defense and Department of Veterans Affairs "Traumatic Brain Injury Task Force". [<http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/Sep08TBI.pdf> ].
149. Therapy Intensity Level [[http://www.tbi-impact.org/cde/mod\\_templates/T\\_TIL.9.1.pdf](http://www.tbi-impact.org/cde/mod_templates/T_TIL.9.1.pdf) ].

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**BAL fluid (BALF) activin A (ActA) levels in ARDS patients ventilated with conventional mechanical ventilation (CMV) vs High Frequency Oscillatory ventilation (HFOv)**

**Vrettou CS, Stavrakaki K, Mentzelopoulos SD, Glynos K, Karavana V, Zakynthinos SG**

**INTRODUCTION:** HFOv is a lung protective strategy in ARDS with beneficial effects on lung recruitment and ultimately on survival (1). ActA is a cytokine that is elevated in early ARDS(2) but its functional role remains unknown.

**OBJECTIVES:** To measure ActA BALF levels in early ARDS patients treated with HFOv vs ARDS-net CMV.

**METHODS:** Sixteen severe ARDS patients ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ ) were randomly assigned to receive HFOv (1) until  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$  or CMV (ARDS-net). BAL was performed within 24 hours from ARDS onset, before randomization. A second BAL sample was obtained four days later. BALF was also collected from 11 control patients with no significant respiratory pathology. ActA levels were determined by Elisa. Non-parametric statistics were used to compare measurements between different groups.

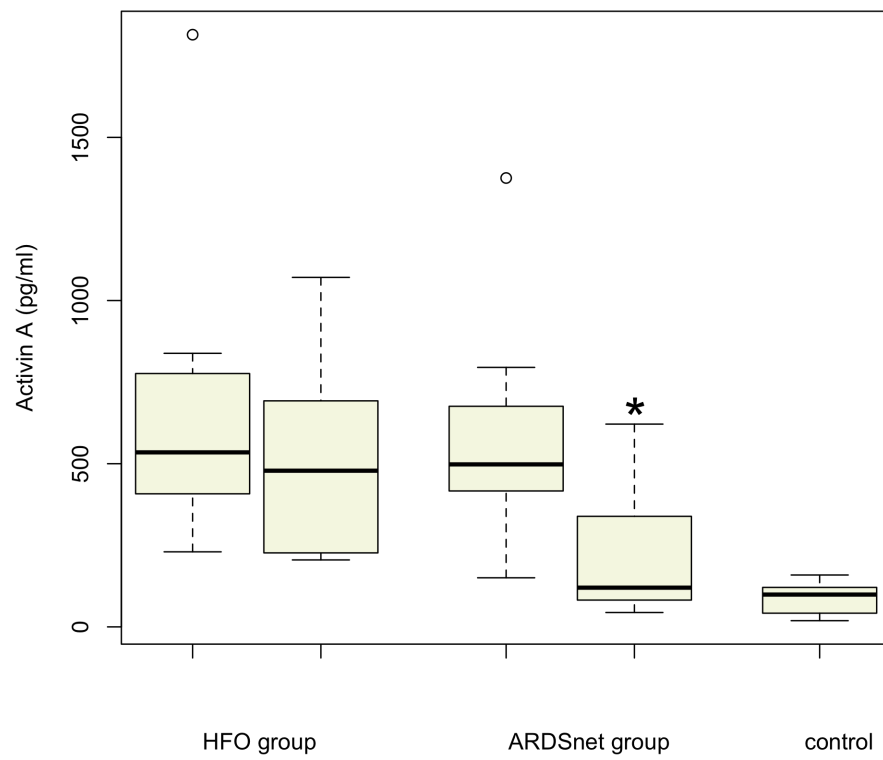
**RESULTS:** There were no differences between groups in the patients' demographic and clinical characteristics. BALF main results are shown in figure 1. BALF ActA levels were higher in ARDS patients compared to controls ( $p < 0.0001$ ). Post intervention ActA levels remained high in the HFOv group vs baseline ( $p = 0.11$ ) whereas they decreased in the CMV group ( $p < 0.05$ ). Notably, post intervention ActA levels in the CMV group did not differ from those of controls. These results were associated with improved lung mechanics and oxygenation after intervention in the HFO group, compared to stabilization of these variables in the CMV group.

**CONCLUSIONS:** Our results suggest an anti-inflammatory and remediating activity of ActA in early ARDS. This activity has also been proposed by in vitro studies (3). Further research is required to better understand the role of ActA in human ARDS.

**REFERENCES**(1) ERJ 2012 vol. 39 no. 3 635-64. (2) Am.J.Respir.Crit.Care Med.2012;185:382-391 (3) J. Interferon Cytokine Res 1998;18(7):491-498

**GRANT ACKNOWLEDGMENT:** This research has been co-financed by the European Union and Greek national funds through the operating programme "Education and Lifelong Learning"- Research Funding Programme Heracleitus II





**Figure 1:** BALF Activin A levels before and after intervention in the HFOv group (left) and CMV-ARDSnet group (middle). Activin A levels for the control patients are shown on the right. Post-intervention Activin A levels remain high in the HFO group compared to baseline while they are decreased (\*) in the CMV group.

## **High Frequency Oscillatory Ventilation (HFO) combined with Tracheal Gas Insufflation (TGI) as a rescue ventilation strategy in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Traumatic Brain Injury (TBI).**

**Malachias S, Vrettou CS, Zakynthinos SG, Mentzelopoulos SD**

**INTRODUCTION:** Adequate oxygen delivery to the brain and maintenance of cerebral perfusion pressure are of paramount importance in the management of TBI patients in order to prevent secondary brain injury. The development of ARDS in this group of patients presents a challenge for the intensivist because conventional ventilation (CV) may fail to restore normocapnia and normoxemia (1).

**OBJECTIVES:** To evaluate HFO-TGI as a rescue ventilation strategy in patients with severe TBI and ARDS, where the application of CV was associated with severe oxygenation disturbances and/or non-protective tidal volumes / plateau pressures to achieve PaCO<sub>2</sub> control.

**METHODS:** We prospectively included patients with severe TBI [pre-intubation GCS < 8), who required an intracranial pressure (ICP) protocol: anesthesia with propofol and/or midazolam, PaCO<sub>2</sub> control with increased minute ventilation, hyperosmolar therapy, and/or induction of barbiturate coma) and severe ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <100 mmHg at positive end-expiratory pressure (PEEP) ≥10cmH<sub>2</sub>O with/without plateau pressure >35 cmH<sub>2</sub>O). The rescue intervention consisted of daily, 12-hour sessions of HFO, combined with recruitment maneuvers, and TGI of 5-8 L/min. HFO-TGI sessions were interspersed with CV. Initial HFO frequency, oscillatory pressure amplitude, and bias flow were 3.5 Hz, 85-95 cmH<sub>2</sub>O, and 60 L/min, respectively; a 3-5 cmH<sub>2</sub>O tracheal tube cuff leak was used. HFO mean airway pressure (mPaw) exceeded preceding CV-mPaw by 10-15 cmH<sub>2</sub>O. Rescue intervention was stopped when PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >100 mmHg could be maintained for >12 hours during post-HFO-TGI CV, and CV-plateau pressure was ≤35 cmH<sub>2</sub>O.

**RESULTS:** Nine patients (4 in barbiturate coma) were enrolled within a two year period (age=34±14 years, male/female=7/2). On enrollment, CV-tidal volume, respiratory rate, Paw, and PEEP were 8.4±1.2 mL/kg-predicted, 26.0±5.2/min, 20.3±3.3 cmH<sub>2</sub>O, and 14.3±2.9 cmH<sub>2</sub>O, respectively. Each patient received 3-4 HFO-TGI sessions and a total of 31 sessions were administered. Patient ICP (during HFO-TGI=19.1±4.8, pre-HFO-TGI=20.1±5.2, post-HFO-TGI=20.0±6.0 mmHg), PaCO<sub>2</sub>, hemodynamics, and cerebral perfusion pressure values did not change significantly during HFO-TGI sessions compared to pre- and post-session CV values. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> was higher during the HFO-TGI sessions (during HFO-TGI=189.4±65.5, pre-HFO-TGI=81.1±16.9, post-HFO-TGI=128.8±40.6 mmHg, P<0.001). Moreover, plateau pressure and respiratory compliance improved after the HFO-TGI sessions (respective values: pre-HFO-TGI=38.7±10.2 vs post-HFO-TGI=45.2±12.8 mL/cmH<sub>2</sub>O, P<0.001; pre-HFO-TGI=30.8±4.8 cmH<sub>2</sub>O vs post-HFO-TGI=28.6±4.8, P<0.001).

**CONCLUSIONS:** HFO-TGI may effectively reverse severe oxygenation disturbances and improve respiratory mechanics in patients with TBI and ARDS, without affecting ICP, PaCO<sub>2</sub>, and hemodynamics.

**REFERENCES:** 1. Neurocrit Care 2011;15:623–633.

**GRANT ACKNOWLEDGMENT:** This research has been co-financed by the European Union and Greek national funds through the operating programme “Education and Lifelong Learning”- Research Funding Programme Heracleitus II

**The effect of high frequency oscillatory ventilation combined with tracheal gas insufflation on extravascular lung water in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized, crossover, physiological study.**

**Authors**

- 1.Charikleia S. Vrettou, MD, MRCP, Research Fellow of Intensive Care Medicine.
- 2.Spyros G. Zakyntinos, MD, PhD, Professor of Intensive Care Medicine.
- 3.Sotirios Malachias, MD, Consultant of Intensive Care Medicine.
- 4.Spyros D. Mentzelopoulos, MD, PhD, Assistant Professor of Intensive Care Medicine.

First Department of Critical Care Medicine and Pulmonary Services, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Evaggelismos General Hospital, Athens, Greece.

**Acknowledgement:** This research has been co-financed by the European Union (European Social Fund – ESF) and Greek national funds through the Operational Programme "Education and Lifelong Learning" of the National Strategic Reference Framework (NSRF) - Research Funding Programme: Heracleitus II, Investing in knowledge society through the European Social Fund.

Corresponding author: Charikleia Spyridon Vrettou, MD, MRCP

Mailing Address: First Department of Critical Care Medicine and Pulmonary Services, University of Athens Medical School, Evaggelismos General Hospital, 45-47 Ipsilandou Street, GR-10676, Athens, Greece.

Email: [vrettou@hotmail.com](mailto:vrettou@hotmail.com) Phone: +306979306535.

**Keywords** Acute Respiratory Distress Syndrome; Extravascular Lung Water; High Frequency Ventilation.

**Abstract**

*Purpose:* High frequency oscillation combined with tracheal gas insufflation (HFO-TGI) improves oxygenation in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). There is limited physiologic data regarding the effects of HFO-TGI on hemodynamics and pulmonary edema during ARDS. The aim of this study was to investigate the effect of HFO-TGI on extravascular lung water (EVLW).

*Materials and Methods:* We conducted a prospective, randomized, crossover study. Consecutive eligible patients with ARDS received sessions of conventional mechanical ventilation (CMV) with recruitment maneuvers (RMs), followed by HFO-TGI with RMs, or vice versa. Each ventilatory technique was administered for 8 hours. The order of administration was randomly assigned. Arterial/central venous blood gas analysis and measurement of hemodynamic parameters and EVLW were performed at baseline and after each 8-hour period using the single-indicator thermodilution technique.

*Results:* Twelve patients received 32 sessions.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  and respiratory system compliance were higher ( $p < 0.001$  for both), while EVLW indexed to predicted body weight (EVLWI) and oxygenation index were lower ( $p = 0.021$  and  $0.029$ , respectively) in HFO-TGI compared with CMV. There was a significant correlation between  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  improvement and EVLWI drop during HFO-TGI ( $R_s = -0.452$ ,  $p = 0.009$ ).

*Conclusions:* HFO-TGI improves gas exchange and lung mechanics in ARDS, and potentially attenuates EVLW accumulation.

RESEARCH

Open Access

# High-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in patients with severe acute respiratory distress syndrome and traumatic brain injury: an interventional physiological study

Charikleia S Vrettou, Spyros G Zakyntinos, Sotirios Malachias and Spyros D Mentzelopoulos\*

## Abstract

**Introduction:** In acute respiratory distress syndrome (ARDS), combined high-frequency oscillation (HFO) and tracheal gas insufflation (TGI) improves gas exchange compared with conventional mechanical ventilation (CMV). We evaluated the effect of HFO-TGI on PaO<sub>2</sub>/fractional inspired O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) and PaCO<sub>2</sub>, systemic hemodynamics, intracranial pressure (ICP), and cerebral perfusion pressure (CPP) in patients with traumatic brain injury (TBI) and concurrent severe ARDS.

**Methods:** We studied 13 TBI/ARDS patients requiring anesthesia, hyperosmolar therapy, and ventilation with moderate-to-high CMV-tidal volumes for ICP control. Patients had PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <100 mm Hg at end-expiratory pressure ≥10 cm H<sub>2</sub>O. Patients received consecutive, daily, 12-hour rescue sessions of HFO-TGI interspersed with 12-hour periods of CMV. HFO-TGI was discontinued when the post-HFO-TGI PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> exceeded 100 mm Hg for >12 hours. Arterial/central-venous blood gases, hemodynamics, and ICP were recorded before, during (every 4 hours), and after HFO-TGI, and were analyzed by using repeated measures analysis of variance. Respiratory mechanics were assessed before and after HFO-TGI.

**Results:** Each patient received three to four HFO-TGI sessions (total sessions, *n* = 43). Pre-HFO-TGI PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mean ± standard deviation (SD): 83.2 ± 15.5 mm Hg) increased on average by approximately 130% to 163% during HFO-TGI (*P* < 0.01) and remained improved by approximately 73% after HFO-TGI (*P* < 0.01). Pre-HFO-TGI CMV plateau pressure (30.4 ± 4.5 cm H<sub>2</sub>O) and respiratory compliance (37.8 ± 9.2 ml/cm H<sub>2</sub>O), respectively, improved on average by approximately 7.5% and 20% after HFO-TGI (*P* < 0.01 for both). During HFO-TGI, systemic hemodynamics remained unchanged. Transient improvements were observed after 4 hours of HFO-TGI versus pre-HFO-TGI CMV in PaCO<sub>2</sub> (37.7 ± 9.9 versus 41.2 ± 10.8 mm Hg; *P* < 0.01), ICP (17.2 ± 5.4 versus 19.7 ± 5.9 mm Hg; *P* < 0.05), and CPP (77.2 ± 14.6 versus 71.9 ± 14.8 mm Hg; *P* < 0.05).

**Conclusions:** In TBI/ARDS patients, HFO-TGI may improve oxygenation and respiratory mechanics, without adversely affecting PaCO<sub>2</sub>, hemodynamics, or ICP. These findings support the use of HFO-TGI as a rescue ventilatory strategy in patients with severe TBI and imminent oxygenation failure due to severe ARDS.

COMMENTARY

# High-frequency oscillatory ventilation with tracheal gas insufflation: the rescue strategy for brain-lung interaction

Paolo Pelosi<sup>1\*</sup> and Yuda Sutherasan<sup>2</sup>

See related research by Vrettou et al., <http://ccforum.com/content/17/4/R136>

## Abstract

The occurrence of moderate to severe acute respiratory distress syndrome due to traumatic brain injury is not uncommon and is associated with an extremely high incidence of morbidity and mortality. Owing to the complex interaction between the lung and brain, protective ventilation for the lung with lower tidal volume and higher positive end-expiratory pressure with or without mild hypercapnia might be harmful for the brain, and maintaining normocapnia or mild hypocapnia by increasing tidal volume or respiratory rate (or both) with lower positive end-expiratory pressure levels for protecting the brain might lead to ventilator-induced lung injury. Balancing the end-point between lungs and brain becomes a challenging issue, and non-conventional modes of mechanical ventilation might play a role in the more difficult clinical cases. In this commentary, the authors discuss the rationale, based on the physiologic principle of targeting both vital organs, of applying high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome patients with traumatic brain injury.

## Introduction

In this issue of *Critical Care*, Vrettou and colleagues [1] introduce the alternative rescue strategies of high-frequency oscillation (HFO) and tracheal gas insufflation (TGI) in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients with traumatic brain injury (TBI). A quarter of patients with TBI develop subsequent pulmonary

dysfunction and are associated with high mortality. The main mechanisms of aggravating lung injury are stimulation of systemic inflammatory response and decreasing of lung tolerance to stress [2]. The evidence from animal models is that massive brain injury can increase the risk of ventilator-induced lung injury (VILI) [3-5].

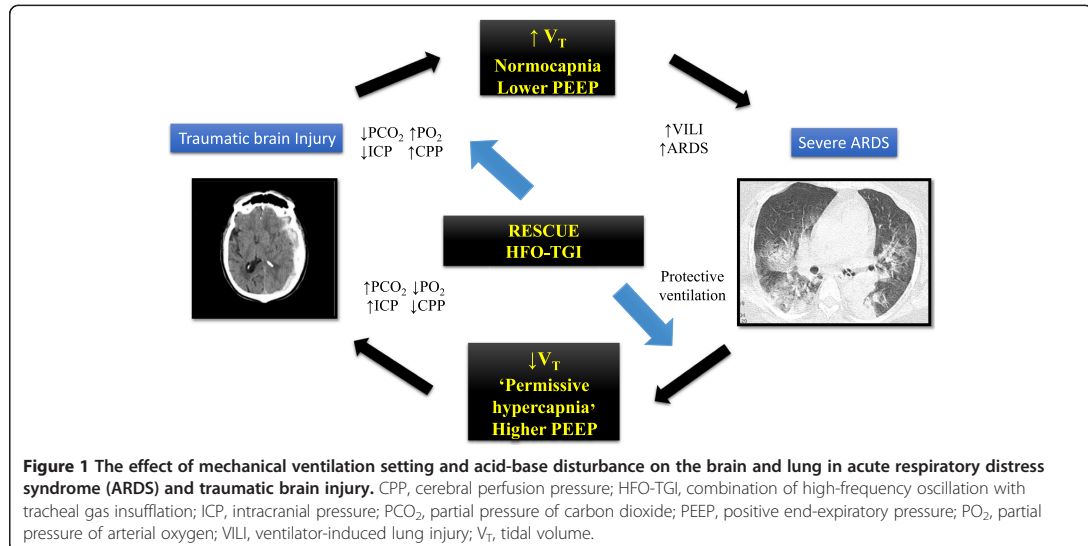
The ventilator management in ARDS comprises low tidal volume ( $V_T$ ) of 6 mL/kg ideal body weight, limited plateau pressure of the respiratory system at 30 cm H<sub>2</sub>O, and maintenance of the partial pressure of arterial oxygen ( $PaO_2$ ) at between 55 and 80 mm Hg. This strategy may cause permissive hypercapnia to negatively affect intracranial pressure (ICP) by cerebral vasodilation in patients with severe TBI. Additionally, the increased ICP in combination with low  $PaO_2$  might promote cerebral tissue hypoxia. Therefore, a low  $V_T$  strategy may result in a progressive deterioration of neurological outcome.

The main end-points of mechanical ventilator management in severe TBI are maintaining the partial pressure of carbon dioxide ( $PaCO_2$ ) at between 31 and 35 mm Hg and maintaining  $PaO_2$  at more than 60 mm Hg or 100 mm Hg [6,7]. Trying to ventilate TBI patients with  $V_T$  to keep that range of  $PaCO_2$  can aggravate VILI in patients either at risk of ARDS or with ARDS [8] (Figure 1). It was recently shown that higher  $V_T$  ventilation can be associated with higher morbidity and mortality in patients with non-previously injured lungs [9]. Consequently, most of the clinical trials about protective ventilation in ARDS exclude patients with TBI.

HFO is an alternative approach in ventilating patients with severe ARDS. Several studies have reported a clear benefit in terms of improvement of oxygenation, prevention of further lung injury from low  $V_T$  ventilation, and ability to recruit the lungs compared with conventional ventilation. However, two recent large randomized control trials have shown clear evidence that applying HFO

\* Correspondence: [ppelosi@hotmail.com](mailto:ppelosi@hotmail.com)

<sup>1</sup>IRCCS AOU San Martino-IST, Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Largo Rosanna Benzi 8, 16132, Genova, Italy  
Full list of author information is available at the end of the article



in moderate to severe ARDS is not superior to low  $V_T$  ventilation [10] and might even be harmful in terms of in-hospital mortality [11]. Nevertheless, the first trial did not specify whether the TBI subgroup was included or excluded, and the second one clearly excluded the TBI subgroup. So we still have a question: are there any places for HFO? Vrettou and colleagues [1] make an effort to answer this question in this issue of *Critical Care*. The authors demonstrate the beneficial effect of the combination of HFO with TGI (HFO-TGI) on oxygenation, hemodynamics, cerebral perfusion pressure (CPP), and ICP in severe ARDS patients with TBI. The authors aimed to achieve optimal oxygenation and lower-to-normal  $PaCO_2$ , avoiding possible adverse effects such as the increase of ICP and decrease of CPP.

### Commentary

From previous study, HFO has been shown to improve oxygenation but also has been reported to increase  $CO_2$  retention. Another limitation is that the increase of intrathoracic pressure in HFO might lead to a decrease of cardiac output and consequently a worsening of CPP. Mentzelopoulos and colleagues [12] have shown that, in patients with early severe ARDS, HFO-TGI (compared with HFO) can improve oxygenation and conventional mechanical ventilation without having adverse effects on  $PaCO_2$  and hemodynamics. TGI can enhance  $CO_2$  elimination by (a) improving the  $CO_2$  washout from the proximal part of the anatomic dead space, (b) increasing lung volume and recruiting non-aerated lung regions by generating additional expiratory flow resistance, and (c) increasing the lung compliance, thus promoting a less

injurious ventilation and better  $CO_2$  removal [13]. In another study, the authors demonstrated that additional recruitment maneuver can improve oxygenation and lung compliance without disturbing hemodynamics in ARDS without TBI [14]. HFO-TGI, compared with conventional ventilation, improves lung compliance and  $PaO_2/fraction$  of inspired oxygen ratio while decreasing the plateau pressure of the respiratory system and the incidences of higher ICP and lower CPP. Furthermore, the improvements in ICP and CPP were demonstrated 4 hours after applying HFO-TGI. The main mechanisms of improvement of cerebral hemodynamics during HFO-TGI are (a) the lowering of mean tracheal pressure to below the actual mean airway pressure displayed by ventilator and (b) lung recruitment without over-distension by the previously mentioned mechanisms.

However, the application of TGI can lead to bronchial mucosal damage from the jet stream and retention of secretion. These complications are not reported in this study. However, the authors applied HFO-TGI for less than 12 hours. The recruitment maneuver during pre-HFO-TGI might lead to transient hypotension and is not life-threatening. An alternative could be the use of extracorporeal  $CO_2$  removal, but this technique might pose a risk in patients with TBI [15].

### Conclusions

HFO-TGI may be considered an alternative rescue ventilation strategy in patients with TBI and severe ARDS. This method might provide non-injurious ventilation for the lung and optimal gas-exchange to protect the brain. When these techniques are used, an intensive

monitoring of the respiratory function as well as brain physiology is mandatory.

#### Abbreviations

ARDS: acute respiratory distress syndrome; CO<sub>2</sub>: carbon dioxide; CPP: cerebral perfusion pressure; HFO: high-frequency oscillation; HFO-TGI: combination of high-frequency oscillation with tracheal gas insufflation; ICP: intracranial pressure; PaCO<sub>2</sub>: partial pressure of carbon dioxide; PaO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial oxygen; TBI: traumatic brain injury; TGI: tracheal gas insufflation; VILI: ventilator-induced lung injury; V<sub>T</sub>: tidal volume.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Authors' contributions

Both authors contributed to manuscript preparation and read and approved the final manuscript.

#### Author details

<sup>1</sup>IRCCS AOU San Martino-IST, Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, University of Genoa, Largo Rosanna Benzi 8, 16132, Genova, Italy. <sup>2</sup>Ramathibodi Hospital, Rama 6 Road, Mahidol University, 10400, Bangkok, Thailand.

Published: 27 Aug 2013

#### References

1. Vrettou CS, Zakyntinos SG, Malachias S, Mentzelopoulos SD: **High frequency oscillation and tracheal gas insufflation in patients with severe acute respiratory distress syndrome and traumatic brain injury: an interventional physiological study.** *Crit Care* 2013, **17**:R136.
2. Pelosi P, Severgnini P, Chiaranda M: **An integrated approach to prevent and treat respiratory failure in brain-injured patients.** *Curr Opin Crit Care* 2005, **11**:37–42.
3. Pelosi P, Rocco PR: **The lung and the brain: a dangerous cross-talk.** *Crit Care* 2011, **15**:168.
4. Heuer JF, Pelosi P, Hermann P, Perske C, Crozier TA, Bruck W, Quintel M: **Acute effects of intracranial hypertension and ARDS on pulmonary and neuronal damage: a randomized experimental study in pigs.** *Intensive Care Med* 2011, **37**:1182–1191.
5. Quilez ME, Fuster G, Villar J, Flores C, Marti-Sistac O, Blanch L, Lopez-Aguilar J: **Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats.** *Crit Care* 2011, **15**:R124.
6. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons: **Guidelines for the management of severe traumatic brain injury.** *J Neurotrauma* 2007, **24**:S1–S106.
7. Helmy A, Vizcaychipi M, Gupta AK: **Traumatic brain injury: intensive care management.** *Br J Anaesthesia* 2007, **99**:32–42.
8. Mascia L, Zavala E, Bosma K, Pasero D, Decaroli D, Andrews P, Isnardi D, Davi A, Arguis MJ, Berardino M, Ducati A, Brain IT group: **High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study.** *Crit Care Med* 2007, **35**:1815–1820.
9. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Esposito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ: **Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis.** *JAMA* 2012, **308**:1651–1659.
10. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH, Group OS: **High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2013, **368**:806–813.
11. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO, OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: **High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2013, **368**:795–805.
12. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A, Sourlas S, Malachias S, Lachana A, Zakyntinos SG: **Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 2007, **35**:1500–1508.
13. Mentzelopoulos SD, Theodoridou M, Malachias S, Sourlas S, Exarchos DN, Chondros D, Roussos C, Zakyntinos SG: **Scanographic comparison of high frequency oscillation with versus without tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome.** *Intensive Care Med* 2011, **37**:990–999.
14. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzas E, Kokkoris S, Zakyntinos E, Makris D, Magira E, Markaki V, Roussos C, Zakyntinos SG: **Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome.** *Eur Respir J* 2012, **39**:635–647.
15. Bein T, Scherer MN, Philipp A, Weber F, Woertgen C: **Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury.** *J Trauma* 2005, **58**:1294–1297.

10.1186/1364-8535-17-R179

Cite this article as: Pelosi and Sutherasan: High-frequency oscillatory ventilation with tracheal gas insufflation: the rescue strategy for brain-lung interaction. *Critical Care* 2013, **17**:R179





**Ευρωπαϊκή Ένωση**  
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
**ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ**  
*επένδυση στην κοινωνία της γνώσης*

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ



**ΕΣΠΑ**  
**2007-2013**  
πρόγραμμα για την ανάπτυξη  
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος ΙΙ . Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

