

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**Διευθύντρια: Καθηγήτρια Ευμορφία Κονδύλη**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

«Αξιολόγηση μη επεμβατικών παραμέτρων  
στην αναγνώριση και πρόληψη βλάβης πνεύμονα και διαφράγματος  
σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό με υποβοήθηση πίεσης»

**Στέλλα Σουνδουλουνάκη**

**Παθολόγος - Εντατικολόγος**

**Επιβλέπουσα: Αικατερίνη Βαπορίδη**

**Αναπληρώτρια καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής**

**Ηράκλειο Κρήτης, Ιούνιος 2024**



Πανεπιστήμιο Κρήτης  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



### **Επιβλέπουσα Καθηγήτρια**

Αικατερίνη Βαπορίδη – Αναπλ. Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής

### **Συμβουλευτική Τριμελής Επιτροπή**

Αικατερίνη Βαπορίδη – Αναπλ. Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής

Δημήτριος Γεωργόπουλος – Ομ. Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής

Πάνος Τραχανιάς - Καθηγητής τμήματος Επιστήμης Υπολογιστών

### **Επταμελής Επιτροπή**

Αικατερίνη Βαπορίδη – Αναπλ. Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής

Δημήτριος Γεωργόπουλος – Ομ. Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής

Πάνος Τραχανιάς - Καθηγητής τμήματος Επιστήμης Υπολογιστών

Ευμορφία Κονδύλη - Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας

Ηλιόπουλος Ιωάννης – Αναπλ. καθηγητής Μοριακής Βιολογίας και Βιοπληροφορικής

Ευαγγελία Ακουμιανάκη – Επίκ. Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας

Σταυρούλα Ηλία – Επίκ. Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων



*A thesis is not just a conclusion;  
It's a journey of self-discovery and growth.*



## Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Βαπορίδη όχι μόνο για την αμέριστη στήριξη, συμπαράσταση και βοήθεια στην ολοκλήρωση της διατριβής, όπου χωρίς την οποία το αποτέλεσμα δε θα ήταν σίγουρα το ίδιο, αλλά και για τα πολύτιμα μαθήματα τρόπου επιστημονικής σκέψης και έρευνας.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Γεωργόπουλο για την καθοδήγηση και την έμπνευση που μου προσέφερε όλα αυτά τα χρόνια, καθώς δε με βοήθησαν μόνο να ολοκληρώσω την παρούσα διατριβή αλλά και να γίνω αδιαμφισβήτητα καλύτερη κλινικός γιατρός μέσω της βαθύτερης γνώσης της φυσιολογίας.

Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον καθηγητή κ Τραχανιά και τους πολύτιμους συνεργάτες του Μάρκο Σιγάλα και Μάνο Συλλιγάρδο για την άριστη συνεργασία με το τμήμα Επιστήμης Υπολογιστών χωρίς την οποία δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κα Κονδύλη, η οποία μου παρείχε κυριολεκτικά γη και ύδωρ όλα αυτά τα χρόνια, αλλά και την επίκουρη καθηγήτρια Ευαγγελία Ακουμιανάκη για την πρακτική και ηθική υποστήριξή τους.

Τέλος τα θερμά μου ευχαριστώ στο νοσηλευτικό και βοηθητικό προσωπικό της ΜΕΘ ΠΑΓΝΗ για την άριστη συνεργασία και υπομονή που επέδειξαν τα τελευταία χρόνια.





# Περιεχόμενα

Περιεχόμενο εικόνων/πινάκων.....	11
Συντομογραφίες.....	13
Πρόλογος.....	15
<b>I. <u>Γενικό μέρος</u></b>	
1. Μηχανικός αερισμός με υποβοήθηση πίεσης (Pressure Support Ventilation-PSV).....	20
1.1 Ρυθμίσεις PSV.....	21
1.2 Η κυματομορφή της ροής σε PSV.....	24
2. Αναπνευστική ώση και προσπάθεια - Respiratory drive and effort.....	26
2.1 Ορισμός αναπνευστικής ώσης.....	26
2.2 Ορισμός αναπνευστικής προσπάθειας.....	29
2.3 Μέθοδοι εκτίμησης της αναπνευστικής ώσης και της αναπνευστικής προσπάθειας.....	29
3. VILI.....	34
3.1 Κυτταρικοί παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης VILI.....	35
3.2 Παθοφυσιολογία του VILI.....	37
3.3 Πρόληψη του VILI - Προστατευτικός μηχανικός αερισμός.....	39
4. P-SILI.....	42
4.1 Πειραματική τεκμηρίωση του P-SILI.....	43
4.2 Παθοφυσιολογία του P-SILI.....	44
4.3 Δυσκολίες στην αναγνώριση και αντιμετώπιση του P-SILI.....	48
5. VIDD.....	51
5.1 Επιδημιολογία και κλινική σημασία.....	51

5.2 Παθοφυσιολογία της VIDD.....	53
5.3 Τρέχουσες και νέες τεχνικές στη διαγνωστική προσέγγιση της VIDD.....	54
5.4 Θεραπευτικές στρατηγικές και αντιμετώπιση.....	56
<b>II. <u>Ειδικό μέρος</u></b>	
<b>II.α Μέρος Α.....</b>	<b>62</b>
1. Εισαγωγή.....	62
2. Μέθοδος.....	63
2.1 Πληθυσμός της μελέτης.....	63
2.2 Καταγραφή δεδομένων.....	64
2.3 Ανάλυση δεδομένων.....	65
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	69
3. Αποτελέσματα.....	69
3.1 Ασθενείς και χαρακτηριστικά αποφραγμένων αναπνοών.....	69
3.2 Ανάλυση της δραστηριότητας των εισπνευστικών μυών κατά την παύση....	71
3.3 Ανάλυση της σύσπασης των εκπνευστικών μυών κατά την παύση.....	71
3.4 Ανάλυση της κυματομορφής της P <sub>aw</sub> κατά τη διάρκεια της παύσης.....	74
3.5 Μέτρηση της οδηγού πίεσης – dP.....	75
4. Συζήτηση.....	76
5. Συμπεράσματα.....	81
<b>II.β Μέρος Β.....</b>	<b>82</b>
1. Εισαγωγή.....	82
2. Μέθοδος.....	84
2.1 Πληθυσμός της μελέτης.....	84
2.2 Καταγραφή δεδομένων.....	84

2.3 Ανάπτυξη του χαρακτηρισμένου συνόλου δεδομένων.....	85
2.4 Ανάπτυξη του 1D-CNN για την αναγνώριση των ασθενών προσπαθειών....	88
2.5 Στατιστική ανάλυση.....	90
3. Αποτελέσματα.....	91
3.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών.....	91
3.2 Αξιολόγηση του χαρακτηρισμένου συνόλου δεδομένων.....	93
3.3 Αποτελέσματα του προγνωστικού μοντέλου.....	93
4. Συζήτηση.....	94
5. Συμπεράσματα.....	101
Βιβλιογραφία.....	102
Περιλήψεις.....	114
Abstracts.....	118
Βιογραφικό σημείωμα.....	121
Δημοσιεύσεις.....	125

## Περιεχόμενο εικόνων/πινάκων

<b>Εικόνα 1:</b> Αναπνευστική προσπάθεια και αναπνεόμενος όγκος σε PSV.....	21
<b>Εικόνα 2:</b> Σχηματική απεικόνιση των ρυθμίσεων σε PSV.....	23
<b>Εικόνα 3:</b> Αλλαγή του σχήματος της κυματομορφής της ροής σε PSV.....	26
<b>Εικόνα 4:</b> Η αναπνευστική ώση και η μετάδοσή της.....	28
<b>Εικόνα 5:</b> Τελο-εκπνευστική παύση.....	33
<b>Εικόνα 6:</b> Η παθοφυσιολογία του P-SILI.....	45
<b>Εικόνα 7:</b> Ανάλυση κυματομορφής μιας τελο-εισπνευστικής παύσης.....	66
<b>Εικόνα 8:</b> Ταξινόμηση της κυματομορφής της πίεσης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης.....	68
<b>Εικόνα 9:</b> Εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα σε διαφορετικά επίπεδα υποβοήθησης.....	72
<b>Εικόνα 10:</b> Μοτίβα της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας κατά την παύση.....	72
<b>Εικόνα 11:</b> Αλλαγές στη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών με την αύξηση του επιπέδου υποστήριξης.....	73
<b>Εικόνα 12:</b> Αναπνευστική συχνότητα και ώση σε παρουσία ή απουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της απόφραξης.....	74
<b>Εικόνα 13:</b> Προσδιορισμός του εισπνευστικού χρόνου και υπολογισμός του προϊόντος πίεσης-χρόνου (Pressure-Time Product - PTP) των αναπνευστικών μυών.....	86
<b>Εικόνα 14:</b> Αρχιτεκτονική και λειτουργία του μοντέλου.....	89
<b>Εικόνα 15:</b> Εύρος εισπνευστικών προσπαθειών.....	92
<b>Εικόνα 16:</b> Αποτελέσματα μοντέλου.....	93
<b>Εικόνα 17:</b> Κατανομή ψευδώς ασθενών αναπνοών.....	94
<b>Πίνακας 1:</b> Χαρακτηριστικά ασθενών (μέρος Α).....	70
<b>Πίνακας 2:</b> Χρονισμός της σύσπασης των εκπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης.....	73
<b>Πίνακας 3:</b> Χαρακτηριστικά των αποφραγμένων αναπνοών για κάθε μοτίβο της P <sub>aw</sub> κατά τη διάρκεια της παύσης.....	75
<b>Πίνακας 4:</b> Χαρακτηριστικά ασθενών (μέρος Β).....	91

## Συντομογραφίες

1D-CNN: 1 Dimensional Convolutional Neuronal Network  
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II  
ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome  
BMI: Body Mass Index  
CPAP: Continuous Positive Airway Pressure  
dEAdi/dt: delta Electrical Activity of the diaphragm/ delta time  
dEAph/dt: delta Electrical Activity of the phrenic nerve/ delta time  
dP: driving Pressure  
dPdi/dt: delta diaphragmatic Pressure/ delta time  
dPmus/dt: delta muscle Pressure/ delta time  
EAbrian: Electrical Activity of the brain  
EAbrian/dt: Electrical Activity of the brain/ delta time  
E<sub>cw</sub>: Elastance chestwall  
E<sub>di</sub>: Electrical activity of the diaphragm  
E<sub>rs</sub>: Elastance respiratory system  
f: respiratory rate  
FRC: Functional Residual Capacity  
IBW: Ideal Body Weight  
IGF-1: Insulin Growth Factor-1  
IQR: Interquartile Range  
LSTM: Long Short-Term Memory  
ML: Machine Learning  
MuRF-1: muscle RING-finger protein-1  
NN: Neuronal Network  
NPV: Negative Predictive Value  
P<sub>aw</sub>: airway Pressure  
P<sub>aw,tw</sub>: airway Pressure twitch  
PBW: Predicted Body Weight  
P<sub>di</sub>: diaphragmatic Pressure  
P<sub>di,tw</sub>: diaphragmatic Pressure twitch  
P<sub>dimax</sub>: Maximum diaphragmatic Pressure  
PEEP: Positive End-Expiratory Pressure  
P<sub>es</sub>: esophageal Pressure  
P<sub>ga</sub>: gastric Pressure  
P<sub>mus</sub>: muscle Pressure  
P<sub>0.1</sub>: delta airway Pressure in the first 100ms of an occluded breath  
pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen  
P<sub>plateau</sub>: plateau Pressure  
PPV: Positive Predictive Value  
P-SILI: Patient-Sel Induced Lung Injury  
PSV: Pressure Support Ventilation  
PTP: Pressure-Time Product

PTP<sub>pdi</sub>: diaphragmatic Pressure-Time Product  
P<sub>vent</sub>: ventilator Pressure  
RASS: Richmond Agitation Sedation Scale  
R<sub>cw</sub>: Resistance chestwall  
ReLU: Rectified Linear Unit  
R<sub>rs</sub>: Resistance respiratory system  
SD: Standard Deviation  
TGF $\beta$ : Tissue Growth Factor  $\beta$   
V $\dot{}$ : Flow  
VAP: Ventilator Acquired Pneumonia  
VC: Vital Capacity  
VIDD: Ventilator Induced Diaphragmatic Dysfunction  
VILI: Ventilator Induced Lung Injury  
V<sub>t</sub>: tidal Volume  
WOB: Work of Breathing  
 $\Delta P_{occ}$ : delta airway pressure in an occluded breath  
ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας  
ΜΕΜΑ: Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι πλέον γνωστό ότι ο μηχανικός αερισμός, εκτός από σωτήρια για τη ζωή παρέμβαση στη σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, μπορεί να προκαλέσει και σημαντικές βλάβες στους ασθενείς όταν δεν τιτλοποιείται κατάλληλα το επίπεδο υποστήριξης. Η υπερδιάταση των κυψελίδων από παροχή σχετικά μεγάλου αναπνεόμενου όγκου οδηγεί σε πνευμονική βλάβη οφειλόμενη στον αναπνευστήρα (Ventilator-Induced Lung Injury, VILI), ενώ η παρατεταμένη υπολειτουργία του διαφράγματος οδηγεί σε ατροφία-δυσλειτουργία αυτού (δυσλειτουργία του διαφράγματος σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα, ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, VIDD)(1–5).

Ο υποβοηθούμενος μηχανικός αερισμός με υποβοήθηση πίεσης (Pressure Support Ventilation, PSV), αποτελεί ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μοντέλα μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής στους ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας. Η πλειονότητα των ασθενών θα τεθεί σε αυτό το μοντέλο αερισμού για ποικίλο χρονικό διάστημα (από λεπτά έως εβδομάδες) κατά τη διαδικασία αφύπνισης/ αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, ωστόσο, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μη επεμβατικές μέθοδοι ρύθμισης της παρεχόμενης πίεσης υποστήριξης, ούτε παρακολούθησης για την αποφυγή πνευμονικής και διαφραγματικής βλάβης από το μηχανικό αερισμό (VILI και VIDD).

Κατά τη διάρκεια του ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού, η παράμετρος με την οποία αξιολογείται η ύπαρξη κυψελιδικής υπερδιάτασης, είναι η οδηγός πίεση του αναπνευστικού συστήματος κατά το τέλος της εισπνοής (driving pressure, dP), με απουσία σύσπασης των αναπνευστικών μυών(6). Ενώ η αξία της dP ως δείκτη

υπερδιάτασης δεν εξαρτάται από το μοντέλο αερισμού, η σωστή μέτρησή της, προϋποθέτει απουσία σύσπασης των αναπνευστικών μυών. Αν και πρόσφατα προτάθηκε η χρήση της dP στην καθημερινή κλινική πράξη σε ασθενείς σε PSV, η αξιοπιστία της μεθόδου μέτρησης της δεν έχει εξεταστεί(7). **Το πρώτο κύριο καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης είναι να αναγνωρίσει το ποσοστό των ασθενών σε PSV στους οποίους η μετρούμενη dP είναι λανθασμένη λόγω παρουσίας μυικής σύσπασης, και να μελετήσει τα χαρακτηριστικά της αναπνοής τους.**

Η παροχή υπερβολικής υποστήριξης σε ασθενή σε PSV (over-assistance) μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία/ατροφία του διαφράγματος, μη συγχρονισμό ασθενούς-αναπνευστήρα και αναποτελεσματικές προσπάθειες επιβαρύνοντας την πρόγνωση του ασθενούς(4). Η παροχή υπερβολικής υποστήριξης είναι, όχι μόνο λιγότερο μελετημένη, αλλά και πολλές φορές δύσκολο να αναγνωρισθεί(8). Η υπερβολική υποστήριξη, που οδηγεί σε υπερβολικά μικρή αναπνευστική προσπάθεια από τον ασθενή, τεκμηριώνεται με την μέτρηση μειωμένου έργου αναπνοής και ολοκληρώματος της πίεσης στο χρόνο (Work Of Breathing, WOB και Pressure - Time Product, PTP)(9). Υπολογισμός των παραμέτρων αυτών απαιτεί μέτρηση οισοφάγιας ή/και γαστρικής πίεσης με τοποθέτηση αντίστοιχων καθετήρων, και έτσι δεν είναι πρακτικό να εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πράξη(9). Μεταβλητές όπως ο κατά λεπτό αερισμός, ο αναπνεόμενος όγκος, η αναπνευστική συχνότητα, και η αναπνευστική ώση (όπως εκτιμάται από την  $P_{0.1}$ ) που λαμβάνονται με μη επεμβατικό τρόπο φάνηκαν να μην έχουν καλή ακρίβεια στη διάγνωση της υπερβολικής υποστήριξης(9–11). **Το δεύτερο κύριο καταληκτικό σημείο της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την υπόθεση ότι μπορεί να αναγνωρισθεί η υπερβολική υποστήριξη στο Pressure Support με την ανάπτυξη υπολογιστικών**



αλγορίθμων που θα αξιολογούν σε πραγματικό χρόνο το σχήμα της κυματομορφής της ροής και θα ταξινομούν τις εισπνευστικές προσπάθειες των ασθενών σε αδύναμες ή όχι. Για την ανάπτυξη των αλγορίθμων θα χρησιμοποιηθούν σύγχρονες καταγραφές των κυματομορφών πίεσης και ροής του αναπνευστήρα, μετρήσεις των οισοφάγειων πιέσεων καθώς και μετρήσεις του PTP των αναπνευστικών μυών.



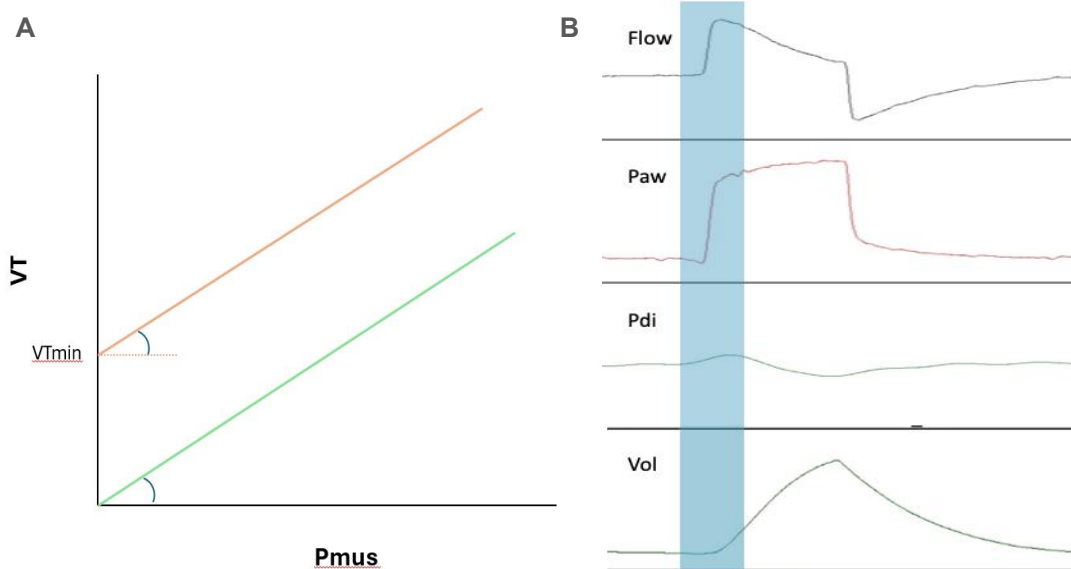
# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Μηχανικός αερισμός με υποβοήθηση πίεσης (Pressure Support Ventilation- PSV)

Όπως προαναφέρθηκε, το μοντέλο PSV, είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Σε αντίθεση με τον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό, το μοντέλο αυτό προϋποθέτει αναπνευστικές προσπάθειες από τους ασθενείς και τις υποστηρίζει με μια προκαθορισμένη, από τον θεράπων ιατρό, υποβοήθηση. Η τελική πίεση που θα χρειαστεί να αναπτυχθεί για τον επαρκή αερισμό αλλά και για την υπερνίκηση των αντιστάσεων των αεραγωγών και της ελαστικής πίεσης επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος, δίνεται από τον τύπο:

$$P_{aw} + P_{mus} = R_{rs} \times V' + E_{rs} \times V_t \quad (1)$$

Όπως μπορούμε να συμπεράνουμε από την εξίσωση (1), ο αναπνεόμενος όγκος θα καθοριστεί από το μέγεθος της προσπάθειας του ασθενούς, από την επιλογή του μεγέθους της υποβοήθησης του ιατρού και από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Αν ο ασθενής χαλαρώσει τους εισπνευστικούς του μυς αμέσως μετά τη διέγερση του αναπνευστήρα, θα λάβει τον ελάχιστο όγκο που μπορεί να προσφέρει το προκαθορισμένο ύψος υποβοήθησης. Έτσι, αν η υποβοήθηση είναι σχετικά μεγάλη και οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος σχετικά φυσιολογικές, ο ασθενής θα καταβάλει την ελάχιστη δυνατή προσπάθεια με άμεσο κίνδυνο ανάπτυξης ατροφίας του διαφράγματος (εικόνα 1).



**Εικόνα 1. Αναπνευστική προσπάθεια και αναπνεόμενος όγκος σε PSV.**

**A)** Σχηματική απεικόνιση της σχέσης της αναπνευστικής προσπάθειας ( $P_{mus}$  - οριζόντιος άξονας) και του αναπνεόμενου όγκου ( $V_T$  - κάθετος άξονας) σε αυτόματη αναπνοή (πράσινη γραμμή) και σε υποβοηθούμενη με υποστήριξη πίεσης (πορτοκαλί γραμμή). Κατά την υποβοηθούμενη αναπνοή, η κυματομορφή μετατοπίζεται παράλληλα προς τα πάνω ξεκινώντας από τον  $V_{Tmin}$ , που αποτελεί τον όγκο που θα μπει στο αναπνευστικό σύστημα αν ο ασθενής χαλαρώσει τους εισπνευστικούς του μυς αμέσως μετά τη διέγερση του αναπνευστήρα. Παρατηρείστε ότι η κλίση της καμπύλης παραμένει σταθερή καθώς εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. **B)** Κυματομορφές ροής (Flow), πίεσης αεραγωγών ( $P_{aw}$ ), δια-διαφραγματικής πίεσης ( $P_{di}$ ) και όγκου (Vol) σε ασθενή που σταματά την εισπνευστική προσπάθεια σχεδόν αμέσως μετά την διέγερση του αναπνευστήρα. Η μπλε σκιαζόμενη περιοχή υποδεικνύει τη διάρκεια της σύσπασης των εισπνευστικών μυών.

### 1.1 Ρυθμίσεις PSV (εικόνα 2)

- Διέγερση - Trigger

Κατά τον αερισμό σε PSV όλες οι αναπνοές των ασθενών οφείλουν να ακολουθούνται από μηχανική υποβοήθηση. Για να διεγερθεί ο αναπνευστήρας πρέπει να ανιχνεύσει την αναπνευστική προσπάθεια του ασθενή. Έτσι, οι αναπνευστήρες διαθέτουν μικροανιχνευτές ροής ή πίεσης, η ευαισθησία των οποίων ρυθμίζεται από τον ιατρό. Μόλις η εισπνευστική προσπάθεια γίνει αντιληπτή, ο αναπνευστήρας χορηγεί μια μέγιστη ροή αέρα, η οποία μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Ο χρόνος αντίδρασης του αναπνευστήρα είναι περίπου 100ms(12).

- Pressurization time

Αποτελεί το χρόνο που θα διανυθεί από τη διέγερση του αναπνευστήρα μέχρι την επίτευξη την μέγιστης εισπνευστικής πίεσης. Συνήθως ρυθμίζεται μεταξύ 50-150ms, ώστε να επιτευχθεί άμεση ικανοποίηση των αναγκών του ασθενούς

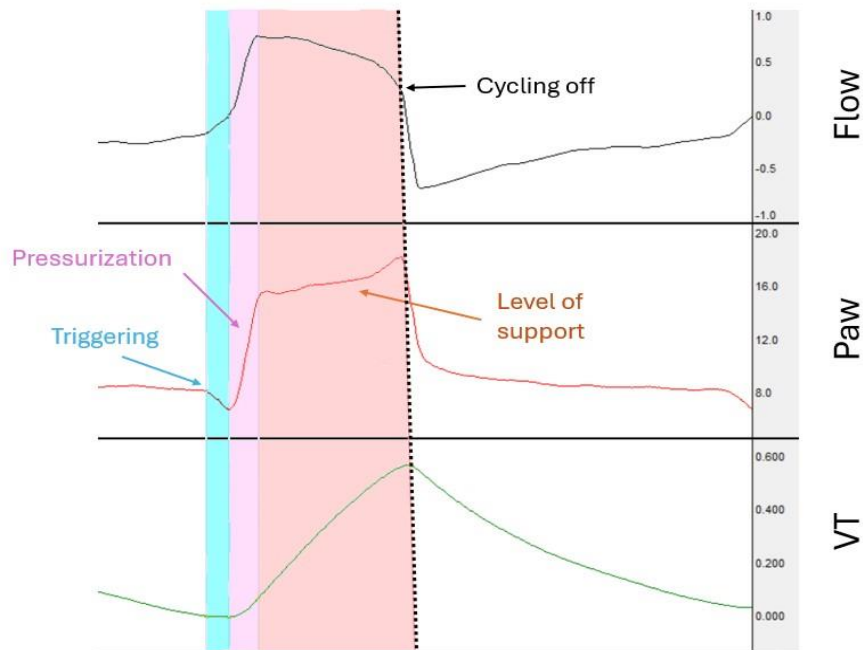
- Εισπνευστική πίεση - Level of support

Είναι η προκαθορισμένη, από τον ιατρό, πίεση που θα χορηγήσει ο αναπνευστήρας σε κάθε εισπνοή.

- Λήξη εισπνοής - Cycling off

Ο αναπνευστήρας θα αναγνωρίσει το τέλος της εισπνοής και θα ανοίξει την εκπνευστική βαλβίδα όταν η ροή φτάσει σε ένα προκαθορισμένο ποσοστό (συνήθως 25%) της μέγιστης. Οι περισσότεροι αναπνευστήρες διαθέτουν και εναλλακτικά κριτήρια cycling off, ως λειτουργίες ασφαλείας, όπως η μείωση της εισπνευστικής ροής σε μια συγκεκριμένη τιμή (2-6l/min), η αύξηση της πίεσης κατά 1-3cmH<sub>2</sub>O πάνω από το προκαθορισμένο όριο εισπνευστικής πίεσης (η οποία συμβαίνει λόγω απότομης χάλασης των εισπνευστικών μυών) ή η παράταση του εισπνευστικού χρόνου πάνω από κάποιο όριο (συνήθως 2sec)(13). Το πιο συχνό κριτήριο cycling off, το ποσοστό, δηλαδή, επί της μέγιστης εισπνευστικής ροής οδηγεί σε έναν μηχανικό εισπνευστικό χρόνο ο οποίος, εξαρτάται τόσο από τη διάρκεια της προσπάθειας του ασθενούς όσο και από το μέγεθος της προσπάθειας αυτής, την προκαθορισμένη πίεση υποστήριξης και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, καθώς όλα τα παραπάνω επηρεάζουν τη μέγιστη εισπνευστική ροή. Ρυθμίζοντας το ποσοστό αυτό είτε προς τα πάνω είτε προς τα κάτω, μπορούμε να μειώσουμε ή να αυξήσουμε αντίστοιχα τον

μηχανικό εισπνευστικό χρόνο και έτσι να συγχρονίσουμε καλύτερα τη νευρική (του ασθενούς) με τη μηχανική (του αναπνευστήρα) εισπνοή.



### **Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση των ρυθμίσεων σε PSV.**

Κυματομορφές ροής (Flow), πίεσης αεραγωγών (Paw) και αναπνεόμενου όγκου (VT) σε μια υποστηριζόμενη αναπνοή με υποβοήθηση πίεσης. *Triggering* (γαλάζιο): Διέγερση του αναπνευστήρα. Παρατηρείστε την πτώση στην κυματομορφή της Paw που υποδηλώνει σύσπαση εισπνευστικών μυών του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής, δεν υπάρχει αύξηση του όγκου, ενώ η ροή εμφανίζει μια αλλαγή στην κλίση της αλλά δεν έχει γίνει ακόμα θετική. *Pressurization* (μωβ): Αποτελεί το χρόνο που θα διανυθεί από τη διέγερση του αναπνευστήρα μέχρι την επίτευξη την μέγιστης εισπνευστικής πίεσης. *Level of support* (ροζ): Η προκαθορισμένη από τον ιατρό σταθερή πίεση που χορηγεί ο αναπνευστήρας κατά τη διάρκεια της μηχανικής εισπνοής. *Cycling off* (μαύρη διακεκομμένη γραμμή): Λήξη της εισπνοής. Το σημείο καθορίζεται ως ποσοστό επί της μέγιστης εισπνευστικής ροής.

Παρότι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μοντέλο στις μονάδες εντατικής θεραπείας, το PSV είναι και το μοντέλο με τη μεγαλύτερη δυσκολία στην τιτλοποίηση. Ενώ στον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό υπάρχουν τουλάχιστον κάποιες σαφείς οδηγίες για την ασφαλή εφαρμογή του (για παράδειγμα αερισμός με αναπνεόμενο όγκο 4-8ml/kg, διατήρηση της dP <15cmH<sub>2</sub>O, διατήρηση της

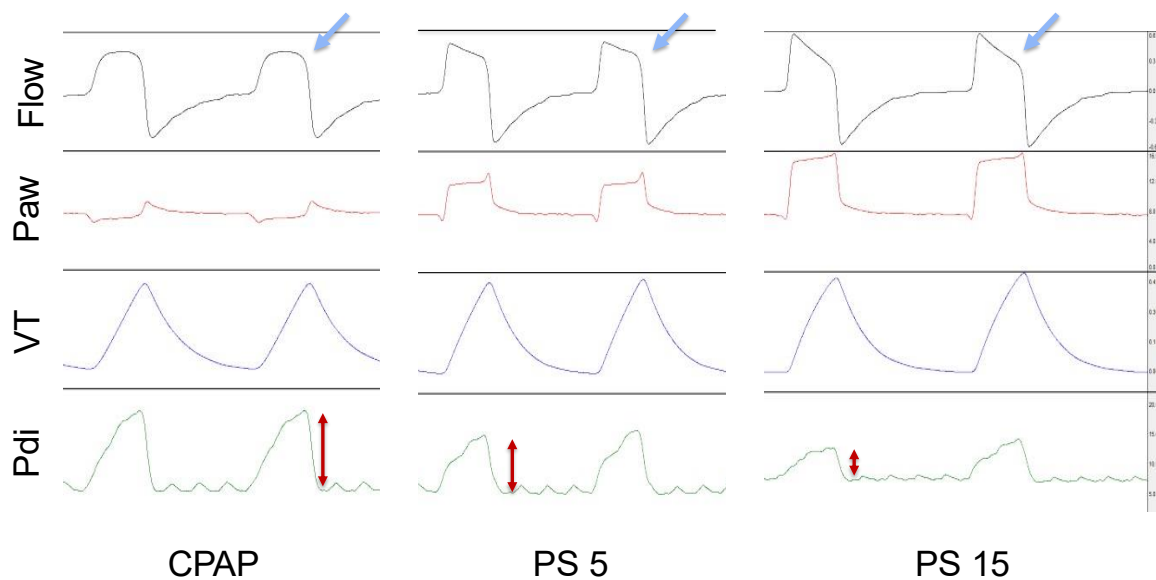
$P_{plateau} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ )(6,14), το τοπίο είναι πολύ λιγότερο σαφές για τα υποβοηθούμενα μοντέλα αερισμού. Μη σωστή ρύθμιση του trigger μπορεί να οδηγήσει από τη μία σε κατανάλωση μεγάλου ποσοστού της προσπάθειας του ασθενούς απλά και μόνο στη διέγερση του αναπνευστήρα ή από την άλλη, σε επεισόδια αυτόματης διέγερσης του αναπνευστήρα χωρίς προσπάθεια του αρρώστου. Ένα μη επαρκές επίπεδο υποστήριξης μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική δυσχέρεια ενώ μια υπερβολική υποστήριξη σε ατροφία του διαφράγματος. Τέλος, ο μη σωστός συντονισμός του νευρικού εισπνευστικού χρόνου με το μηχανικό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα πολλαπλή διέγερση του αναπνευστήρα με εμφάνιση φαινομένων συσσώρευσης αναπνοών (breath stacking) και καταστροφικού για τον πνεύμονα αναπνεόμενου όγκου αλλά και βλάβη του διαφράγματος, καθώς συσπάται ενώ επιμηκύνεται, σε περίπτωση early cycling off(15). Η εμπειρία του κλινικού γιατρού και η εγρήγορση στην αναγνώριση και αντιμετώπιση των φαινομένων μη συγχρονισμού του ασθενούς με τον αναπνευστήρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην τιτλοποίηση της υποστήριξης και τελικά επηρεάζουν το χρόνο αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό, την έξοδο από τη μονάδα εντατικής θεραπείας και τη συνολική έκβαση των ασθενών.

## 1.2 Η κυματομορφή της ροής σε PSV

Κατά τον αερισμό σε PSV, η επισκόπηση της κυματομορφής της ροής μπορεί να αποκαλύψει πληροφορίες για τη διάρκεια και το μέγεθος της εισπνευστικής προσπάθειας του ασθενούς. Από την εξίσωση (1), μπορούμε να συμπεράνουμε ότι με δεδομένο ότι οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος είναι σταθερές και η  $P_{aw}$  έχει ρυθμιστεί από τον ιατρό, ο όγκος που ο ασθενής θα λάβει πάνω από τον ελάχιστο όγκο εξαρτάται από την εισπνευστική προσπάθειά του. Αντίστοιχα θα μεταβληθεί πέρα από την τιμή της μέγιστης εισπνευστικής ροής και η ίδια η



κυματομορφή της ροής. Αν η προσπάθεια του ασθενούς δεν υποστηρίζεται καθόλου (CPAP), η κυματομορφή της εισπνευστικής ροής λαμβάνει ένα καμπύλο σχήμα, το οποίο ακολουθεί την σύσπαση των εισπνευστικών μυών. Αντίθετα, αν ο ασθενής χαλαρώσει του μυς του αμέσως μετά τη διέγερση του αναπνευστήρα, η κυματομορφή της ροής, στην εισπνευστική φάση, γίνεται γραμμική και σταδιακά μειούμενη στο χρόνο μέχρι να φτάσει στο κριτήριο του cycling off και να ανοίξει η εκπνευστική βαλβίδα, ακριβώς όπως σε ελεγχόμενο μοντέλο αερισμού με μεταβλητή πίεσης. Με εξαίρεση αυτές τις δύο ακραίες περιπτώσεις, συνήθως η κυματομορφή της ροής έχει ανάμεικτη μορφή, με τη μετάβαση από το καμπύλο στο γραμμικό σχήμα να σηματοδοτεί και τη χάλαση των εισπνευστικών μυών (εικόνα 3)(15). Κατά κανόνα (με εξαίρεση τη σπάνια περίπτωση πολύ υψηλών εισπνευστικών αντιστάσεων) η ύπαρξη γραμμικά μειούμενης εισπνευστικής ροής υποδηλώνει ασυγχρονίακυκλοφ ασθενούς - αναπνευστήρα, που ανάλογα με τη διάρκειά της μπορεί να είναι εύκολα αναγνωρίσιμη, κλινικά σημαντική και να υποδηλώνει τη ανάγκη μείωσης της υποστήριξης. Ωστόσο, είναι προφανές ότι δεν είναι πρακτικό να βασίζεται κανείς στην οπτική επιθεώρηση της οθόνης του αναπνευστήρα ως τρόπο συνεχούς παρακολούθησης της εισπνευστικής προσπάθειας των ασθενών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη ανεύρεσης άλλων, αυτοματοποιημένων μεθόδων και συναγεργμών.



**Εικόνα 3. Αλλαγή του σχήματος της κυματομορφής της ροής σε PSV.**

Κυματομορφές ροής (Flow), πίεσης αεραγωγών (Paw), αναπνεόμενου όγκου (VT) και δια-διαφραγματικής πίεσης (Pdi) σε ασθενή που αερίζεται με διάφορα επίπεδα υποβοήθησης. Παρατηρείστε την αλλαγή της καμπυλότητας της κυματομορφής της εισπνευστικής ροής καθώς η υποστήριξη του αναπνευστήρα αυξάνεται από 0- $\rightarrow$ 15 cmH<sub>2</sub>O (μπλε βέλη) και την ταυτόχρονη μείωση της δια-διαφραγματικής πίεσης (κόκκινα διπλά βέλη) ενώ ο αναπνεόμενος όγκος μένει ο ίδιος.

## 2. Αναπνευστική ώση και προσπάθεια - Respiratory drive and effort

### 2.1 Ορισμός αναπνευστικής ώσης

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, το προϊόν των αναπνευστικών κέντρων (ηλεκτρική δραστηριότητα, electrical activity of brain, EAbrian) σταδιακά ανεβαίνει, φτάνοντας τελικά σε μια μέγιστη τιμή. Στη συνέχεια, αρχίζει η μετα-εισπνευστική φάση όπου η δραστηριότητα αυτή υποχωρεί στην αρχική τιμή. Τέλος, ξεκινά η εκπνευστική φάση, κατά την οποία δεν υπάρχει δραστηριότητα των αναπνευστικών κέντρων. Η διάρκεια αυτών των τριών φάσεων, αν και δεν είναι πάντα διακριτές, καθορίζει το χρόνο της αναπνοής και ως εκ τούτου τη συχνότητα της αναπνοής, ενώ ο ρυθμός αύξησης της ηλεκτρικής δραστηριότητας αναφέρεται ως αναπνευστική ώση(16–21). Η

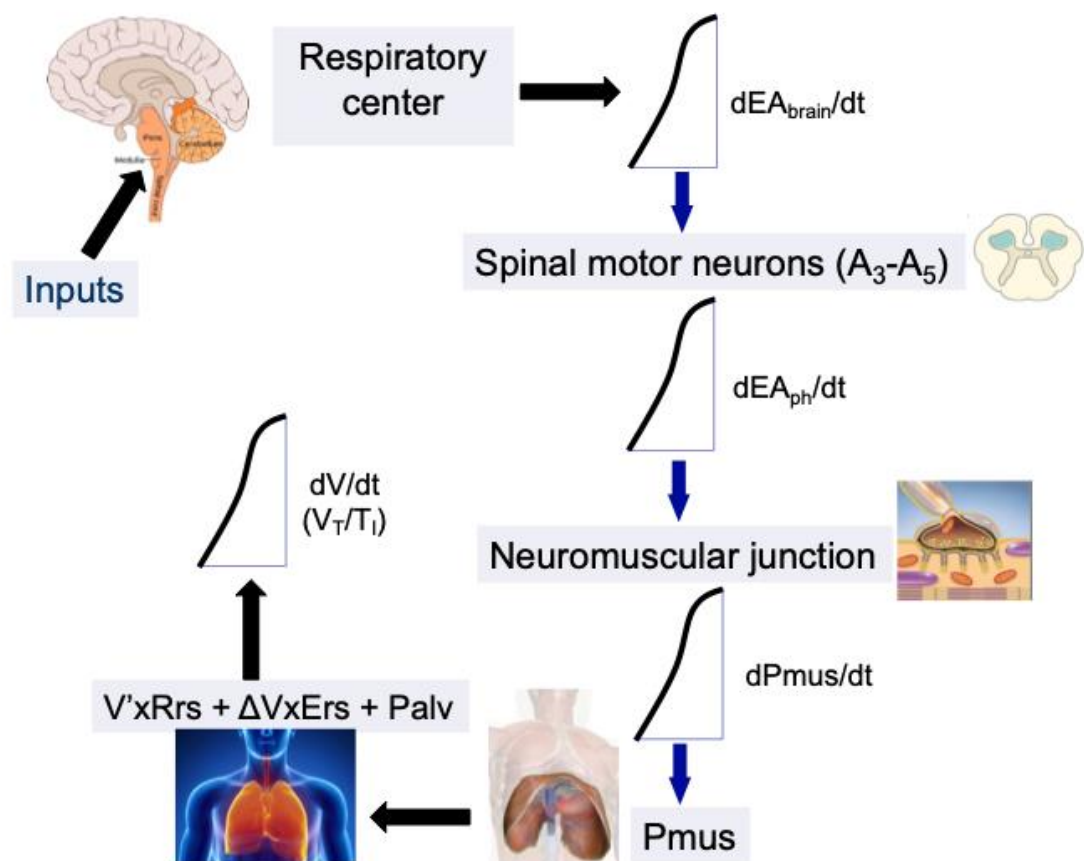
διάκριση αυτή είναι σημαντική καθώς η αναπνευστική ώση μπορεί να αλλάξει χωρίς αλλαγές στο χρόνο αναπνοής (δηλαδή τη συχνότητα) και αντίστροφα(22,23).

Η αναπνευστική ώση, καθορίζει την προσπάθεια που καταβάλλεται σε κάθε αναπνοή. Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τόσο οι ισχυρές όσο και αδύναμες αναπνευστικές προσπάθειες μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την έκβαση του ασθενούς μέσω πολλαπλών οδών, όπως μη συγχρονισμό ασθενή- αναπνευστήρα, πρόκληση VILI και VIDD, κακή ποιότητα ύπνου και καρδιαγγειακών επιπλοκών(24–29). Η αιτία πίσω από τις βλαπτικές ισχυρές ή αδύναμες προσπάθειες είναι μια ισχυρή ή αδύναμη αναπνευστική ώση. Η αναγνώριση του γεγονότος αυτού αλλά και η συνεχής παρακολούθηση και εκτίμηση της αναπνευστικής ώσης των ασθενών κατά τη διάρκεια της τροποποίησης των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα, είναι ζωτικής σημασίας για την έκβαση των ασθενών.

Στους ανθρώπους, ο ρυθμός αύξησης της δραστηριότητας του αναπνευστικού κέντρου, δε μπορεί να μετρηθεί άμεσα. Έτσι, η αναπνευστική ώση ποσοτικοποιείται χρησιμοποιώντας το μέσο ρυθμό αύξησης άλλων παραμέτρων, οι οποίες υπό περιπτώσεις αντανακλούν την  $E_{A\text{brain}}/dt$ (30). Αυτές είναι οι:

- Η ηλεκτρική δραστηριότητα των κινητικών νεύρων των αναπνευστικών μυών (ιδίως του φρενικού νεύρου  $dE_{Aph}/dt$ )
- Η ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος ( $dE_{Adi}/dt$ )
- Η δια-διαφραγματική κλίση πίεσης ( $dP_{di}/dt$ ) ή η κλίση πίεσης όλων των αναπνευστικών μυών ( $dP_{mus}/dt$ )

Τελικά η κλίση πίεσης των αναπνευστικών μυών θα δημιουργήσει ροή αέρα και τον αναπνεύσιμο όγκο με βάση την εξίσωση της κίνησης (εξίσωση 1) (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4. Η αναπνευστική ώση και η μετάδοσή της.**

Το αναπνευστικό κέντρο με βάση τα ερεθίσματα που δέχεται, παράγει ηλεκτρική δραστηριότητα, ο ρυθμός αύξησης της οποίας ορίζεται ως αναπνευστική ώση ( $dEA_{\text{brain}}/dt$ ). Στη συνέχεια το σήμα μεταβιβάζεται στους κινητικούς νευρώνες των αναπνευστικών μυών (ιδίως του φρενικού νεύρου -  $dEA_{\text{ph}}/dt$ ) και καταλήγει στη σύσπαση των αναπνευστικών μυών ( $dP_{\text{mus}}/dt$ ). Αναλόγως των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος, η σύσπαση των μυών δημιουργεί εισπνευστική ροή το ολοκλήρωμα της οποίας στο χρόνο είναι ο αναπνευόμενος όγκος ( $dV/dt$ )

Όπως μπορούμε να καταλάβουμε και από την παραπάνω εικόνα, η εκτίμηση της αναπνευστικής ώσης από τις προαναφερθείσες παραμέτρους προϋποθέτει ότι το μονοπάτι μετάδοσης της ώσης αυτής είναι ακέραιο. Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει βλάβη στα νεύρα (πχ πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, κάκωση/διατομή νωτιαίου μυελού ή φρενικών νεύρων) ή στους μύες (μυοπάθεια μονάδος, μυσθενική κρίση κλπ), υπάρχει σαφής υποεκτίμηση της αναπνευστικής ώσης.

## 2.2 Ορισμός αναπνευστικής προσπάθειας

Η αναπνευστική προσπάθεια εκφράζει το συνολικό έργο των αναπνευστικών μυών και κατ' επέκταση σχετίζεται με την ενέργεια που αυτοί οι μύες καταναλώνουν κατά τη διάρκεια κάθε αναπνευστικού κύκλου. Η παρακολούθηση της αναπνευστικής προσπάθειας του ασθενούς, προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στον κλινικό γιατρό, απαραίτητες για τη σωστή θεραπευτική προσέγγισή του κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Αρχικά, δίνει μια εκτίμηση της καταλληλότητας του ύψους της αναπνευστικής υποστήριξης και του βάθους της καταστολής, καθώς μια ανεπαρκής ή υπερβολική αναπνευστική προσπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία ή δυσλειτουργία του διαφράγματος. Επιπλέον επιτρέπει τον υπολογισμό της συνολικής πίεσης που εφαρμόζεται στο αναπνευστικό σύστημα. Τρίτον, σε περίπτωση συνυπάρξης αιμοδυναμικής αστάθειας, η ενέργεια που καταναλώνεται από τους αναπνευστικούς μύες μπορεί να είναι αρκετά σημαντική και να επιβάλλει την αύξηση της καταστολής ή/και τη χορήγηση μυοχάλασης. Τέλος, η αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας κατά τη διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των ασθενών εκείνων που δεν θα καταφέρουν να τελικά να αποδεσμευτούν(31–34).

## 2.3 Μέθοδοι εκτίμησης της αναπνευστικής ώσης και της αναπνευστικής προσπάθειας

### A) Παρακολούθηση ενδοθωρακικών πιέσεων

Για να μετρήσουμε το συνολικό έργο της αναπνοής (Work Of Breathing - WOB) είναι απαραίτητο να έχουμε έναν καθετήρα μέτρησης οισοφάγειων πιέσεων. Αν και το έργο της αναπνοής υπολογίζεται ως η επιφάνεια που περικλείεται σε ένα βρόχο πίεσης-όγκου του αναπνευστικού κύκλου (διάγραμμα Cambell), αυτό δεν

συμπεριλαμβάνει την ισομετρική σύσπασση των αναπνευστικών μυών, ούτε τη διάρκεια της συστολής τους. Αυτός ο περιορισμός υπερβαίνεται με το ολοκλήρωμα της οισοφάγειας πίεσης στο χρόνο, το οποίο ισούται με το ολοκλήρωμα της πίεσης όλων των αναπνευστικών μυών ( $PTP_{P_{mus}}$ ) στο χρόνο και το οποίο έχει καλή συσχέτιση με την ενέργεια που δαπανάται από τους εισπνευστικούς μύς. Η  $P_{mus}$  υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ της ελαστικής πίεσης επαναφοράς του θωρακικού τοιχώματος και της οισοφάγειας πίεσης(35).

Μια ακόμη μέθοδος παρακολούθησης της εισπνευστικής προσπάθειας είναι το μέγεθος της πτώσης της  $P_{es}$  ( $P_{es}$  swing). Παρά το γεγονός ότι είναι λιγότερο ακριβής και πιο απλοϊκή από τον υπολογισμό των WOB ή PTP, είναι εύκολα μετρούμενη παρά την κλίνη του ασθενούς και σε πραγματικό χρόνο(36,37).

## B) Αναπνεόμενος όγκος και αναπνευστική συχνότητα

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι αλλαγές στον κατά λεπτό αερισμό επιτυγχάνονται πρωτίστως με αλλαγές στο μέγεθος της εισπνευστικής προσπάθειας και κατ' επέκταση στον αναπνεόμενο όγκο και σε μικρότερο βαθμό με αλλαγές στην αναπνευστική συχνότητα. Παρά ταύτα, σε περίπτωση αυξημένων αναγκών, όταν η περαιτέρω αύξηση του αναπνεόμενου όγκου περιορίζεται από επηρεασμένες μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος ή από μυϊκή αδυναμία των εισπνευστικών μυών, η αναπνευστική συχνότητα μπορεί να αυξηθεί δυσανάλογα. Ακόμα πιο σημαντικό όμως είναι το γεγονός ότι όταν οι ανάγκες αερισμού μειωθούν, η αναπνευστική συχνότητα φαίνεται να μειώνεται μόνο κατά μικρό ποσοστό (10-20%) συγκριτικά με μια πολύ μεγαλύτερη μείωση της αναπνευστικής προσπάθειας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω ο τρόπος λειτουργίας του PSV διασφαλίζει έναν ελάχιστο αναπνεόμενο όγκο που εξαρτάται από το επίπεδο της υποστήριξης και τις μηχανικές

ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Έτσι, είναι πιθανό οι ασθενείς να βρίσκονται σε πρακτικά παθητικές συνθήκες αερισμού, χωρίς αυτό να γίνεται κλινικά εμφανές. Αυτή η μειωμένη ευαισθησία της αναπνευστικής συχνότητας στη μείωση των αναγκών μπορεί να αποτρέψει τη μείωση της υποστήριξης, ιδίως στους βαρέως πάσχοντες όπου συχνά η συχνότητα είναι μεγάλη, δεν ακολουθεί την αναπνευστική ώση για ένα μεγάλο εύρος τιμών  $pCO_2$  (23-45mmHg) και επηρεάζεται από πληθώρα άλλων παραμέτρων. Μόνο ακραίες τιμές αναπνευστικής συχνότητας (<12 και >30) έχουν συσχετιστεί με χαμηλή και υψηλή αντίστοιχα αναπνευστική ώση(23,38,39).

### Γ) $P_{0.1}$

Η  $P_{0.1}$  είναι η πτώση της πίεσης που δημιουργείται από τον ασθενή στα πρώτα 100 ms της εισπνευστικής προσπάθειας, κατά τη διάρκεια μιας σύντομης απόφραξης αεραγωγού. Αποτελεί μια μέθοδο εκτίμησης της κεντρικής αναπνευστικής ώσης, καθώς δεν υπάρχει αντίδραση του εγκεφάλου σε μια τόσο σύντομη απόφραξη (ο χρόνος που απαιτείται από τον εγκεφαλικό φλοιό για να αντιληφθεί ότι υπάρχει κλειστός αεραγωγός είναι >200ms). Επιπλέον, είναι ανεξάρτητη από τις αντιστάσεις των αεραγωγών, γιατί μετριέται με μηδενική ροή αέρα. Λόγω της εγγενούς μεταβλητότητας μεταξύ των αναπνοών, η  $P_{0.1}$ , πρέπει να μετρηθεί κατά μέσο όρο 3–4 φορές για να αναπαριστά αξιόπιστα την αναπνευστική ώση. Έχει φανεί ότι σε υγιή άτομα η  $P_{0.1}$  κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 1,5 cmH<sub>2</sub>O(11). Ένα από τα πλεονεκτήματά της είναι ότι είναι εύκολα μετρήσιμη από τους περισσότερους από τους διαθέσιμους αναπνευστήρες της ΜΕΘ. Μια πρόσφατη μελέτη(40) επικύρωσε την  $P_{0.1}$ , όπως μετρήθηκε από εμπορικούς αναπνευστήρες, και επιβεβαίωσε τον ρόλο της ως εργαλείο παρακολούθησης της αναπνευστικής ώσης του ασθενούς και του έργου της αναπνοής. Ειδικότερα, σε μια πρόσφατη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε το όριο του 1

cmH<sub>2</sub>O για τον προσδιορισμό χαμηλής εισπνευστικής προσπάθειας (PTP/min < 50 cmH<sub>2</sub>O\*s/min), ενώ μια τιμή P<sub>0.1</sub> μεγαλύτερη από 3,5 έως 4 cmH<sub>2</sub>O αντιστοιχήθηκε σε υψηλή εισπνευστική προσπάθεια (PTP/min > 200 έως 300 cmH<sub>2</sub>O\*s/min). Παρά το γεγονός ότι καμία τιμή υψηλής ή χαμηλής P<sub>0.1</sub> δε συσχετίστηκε σαφώς με την αποτυχία απογαλακτισμού από το μηχανικό αερισμό, αυτά τα κατώφλια μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη για την παρακολούθηση της απάντησης της προσπάθειας των ασθενών στις αλλαγές της μηχανικής υποστήριξης(40).

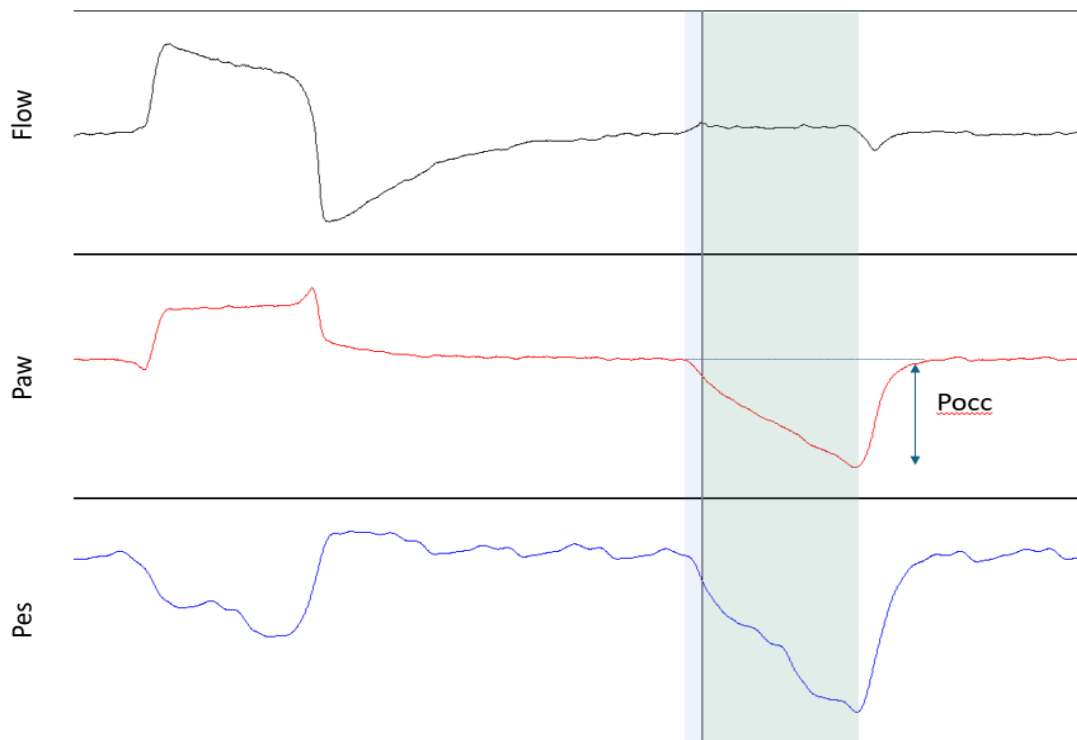
#### Δ) Κλίση πίεσης σε απεφραγμένο αεραγωγό (Occlusion Pressure)

Άλλος ένας τρόπος εκτίμησης της αναπνευστικής προσπάθειας είναι η κλίση της πίεσης των αεραγωγών, μετά από μια μεγαλύτερη απόφραξη, καθ' όλη, δηλαδή, τη διάρκεια της εισπνοής ( $\Delta P_{occ}$ ), (εικόνα 5). Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε πριν λίγα χρόνια οι Bertoni et al δείξαν ότι αυτή η διαφορά πίεσης σχετίζεται με την P<sub>mus</sub> με τον τύπο:

$$\text{Predicted } P_{mus} = -3/4 \Delta P_{occ} \quad (2)$$

Και σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να ληφθούν τουλάχιστον 3 μετρήσεις και να υπολογιστεί ο μέσος όρος τους(41).





**Εικόνα 5. Τελο-εκπνευστική παύση.**

Κυματομορφές ροής (*Flow*), πίεσης αεραγωγών (*Paw*) και οισοφάγειας πίεσης (*Pes*) από έναν ασθενή, με τελο-εκπνευστική παύση κατά τη δεύτερη αναπνοή. Η σκιασμένη περιοχή υποδεικνύει τη διάρκεια της εισπνοής κατά τη διάρκεια της απόφραξης - η γαλάζια περιοχή τα πρώτα 100ms και η πράσινη την υπόλοιπη. Η *Pocc* υποδηλώνει την κλίση πίεσης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της απόφραξης.

#### Ε) Ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος (*E<sub>di</sub>*)

Η ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος (*E<sub>di</sub>*) μπορεί να παρακολουθηθεί μέσω ενός καθετήρα σίτισης οποίος έχει διατεταγμένα οκτώ ηλεκτρόδια στο απομακρυσμένο άκρο του ή και με ηλεκτρόδια επιφανείας που τοποθετούνται σε διατεταγμένα σημεία στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα(42). Σε σύγκριση με την παρακολούθηση της ροής και της πίεσης στον αναπνευστήρα, η ηλεκτρική ενεργοποίηση του διαφράγματος είναι προφανώς πιο κοντά χρονικά στο προϊόν των αναπνευστικών κέντρων, που αποτελεί μέτρο της αναπνευστικής ώσης(43). Ακόμη, η *E<sub>di</sub>* συσχετίζεται στενά με τη δια-διαφραγματική πίεση και μεταβάλλεται αναλογικά με το επίπεδο της αναπνευστικής βοήθειας(44). Παρά την σχετική ευκολία της μεθόδου,

απαιτεί συγκεκριμένο εξοπλισμό που δεν είναι ευρέως διαθέσιμος στις ΜΕΘ, αλλά και η μετατροπή της Ed1 σε Pmus απαιτεί ετεροχρονισμένη ανάλυση και δεν μπορεί να γίνει σε πραγματικό χρόνο παρά την κλίνη του ασθενούς.

### 3. VILI

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες ιατρικές και φαρμακολογικές παρεμβάσεις, ο μηχανικός αερισμός πρέπει να χορηγείται μέσα σε ένα θεραπευτικό παράθυρο, παρέχοντας την απαιτούμενη υποστήριξη για τη διατήρηση της ζωής και ελαχιστοποιώντας την ακούσια τοξικότητα. Η πιθανότητα ο μηχανικός αερισμός να προκαλέσει βλάβη περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1744 όταν ο John Fothergill υποστήριξε ότι η ανάνηψη στόμα με στόμα μπορεί να είναι προτιμότερη από τον μηχανικό αερισμό επειδή *«οι πνεύμονες ενός ανθρώπου μπορούν να ανεχθούν, χωρίς τραυματισμό, μια δύναμη τόσο μεγάλη όσο μπορεί να ασκήσει ένας άλλος άνθρωπος, η οποία δεν μπορεί πάντα να προσδιοριστεί από τη φύσυνα»*. Πάνω από 250 χρόνια αργότερα, η βλάβη του πνεύμονα που προκαλείται από τον αναπνευστήρα (VILI) αποδείχθηκε οριστικά ότι συμβάλλει στη θνητότητα σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), μέσω τεσσάρων κλασικών μηχανισμών:

- Βαρότραυμα - Βλάβη από υψηλές διατοιχωματικές πνευμονικές πιέσεις, οι οποίες προκαλούν ρήξη κυψελίδων και διαφυγή αέρα στον υπεζωκότα και το μεσοπνευμόνιο
- Ογκότραυμα - Βλάβη από κυψελιδική υπερδιάταση
- Ατελέκτραυμα - Βλάβη από το κυκλικό άνοιγμα και κλείσιμο των κυψελίδων κατά την εναλλαγή εισπνοής/εκπνοής
- Βιότραυμα - Βλάβη απομακρυσμένων οργάνων από απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων και άλλων μορίων από το πνευμονικό παρέγχυμα

### 3.1 Κυτταρικοί παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης VILI

Τα περισσότερα κύτταρα είναι μηχανοευαίσθητα, καθώς ανιχνεύουν και αντιδρούν σε μηχανικά ερεθίσματα. Αυτή η ιδιότητα λαμβάνει βαρύνουσα σημασία σε ιστούς που υποβάλλονται σε συνεχείς ή κυκλικές δυνάμεις, όπως το αναπνευστικό σύστημα. Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία κυτταρικών μηχανοαισθητήρων, συμπεριλαμβανομένων των καναλιών ιόντων στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, του κυτταροσκελετού και του ίδιου του πυρηνικού περιβλήματος, ενώ η ενεργοποίηση αυτών των αισθητήρων προκαλεί αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση των κυττάρων.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το αναπνευστικό κέντρο του εγκεφάλου, ρυθμίζει τη συχνότητα και το βάθος της αναπνοής, ενώ δέχεται αρνητική και θετική ανατροφοδότηση από μια πληθώρα μηχανισμών όπως χημικά ερεθίσματα (κυρίως το pH και το pCO<sub>2</sub>) και μηχανικά ερεθίσματα (από πιεσο-υποδοχείς στο τοίχωμα των βρογχιολίων - αντανακλαστικό Hering-Breuer), καθορίζοντας έτσι το μέγεθος του μηχανικού φορτίου που επιδρά στο αναπνευστικό σύστημα(45). Η διάταση του αναπνευστικού επιθηλίου κατά την εισπνοή, ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των κυττάρων αλλά και την έκκριση επιφανειοδραστικού παράγοντα. Υπερβολική ή παρατεταμένη ενεργοποίηση αυτών των μηχανισμών οδηγεί σε φλεγμονή, αλλαγή στη ρύθμιση της του κύκλου της ζωής των κυττάρων και αναδιαμόρφωση του εξωκυττάρου χώρου, οδηγώντας στην ανάπτυξη VILI.

Πιο αναλυτικά, η μηχανική διάταση, αυτή καθαυτή, μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων από το κυψελιδικό επιθήλιο. Οι κυτταροκίνες αυτές, προσελκύουν ουδετερόφιλα από την κυκλοφορία. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν τους κόκκους τους (που περιέχουν πρωτεάσες, δραστικά είδη οξυγόνου και φλεγμονώδεις μεσολαβητές) μέσα στον

κυψελιδικό και το διάμεσο χώρο, προκαλώντας διαταραχή του ιστού(46). Η απώλεια της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού διευκολύνει τη μετακίνηση αυτών των μεσολαβητών από τις κυψελίδες στην κυκλοφορία και αντίστροφα(47). Αξίζει να σημειωθεί, ότι ορισμένα από τα απελευθερωμένα μόρια, όπως η ιντερλευκίνη-1β ή -6 δρουν επίσης ως αυξητικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αποκατάσταση των ιστών(48).

Τα μηχανικά ερεθίσματα, ρυθμίζουν επίσης τη ζωή των κυττάρων μέσα από μια πληθώρα ενδοκυττάρων οδών. Η μηχανική παραμόρφωση των κυττάρων, διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους, βοηθώντας έτσι στην επιδιόρθωση του επιθηλίου. Παρά ταύτα, η υπερβολική ενεργοποίηση των μηχανικών υποδοχέων, μπορεί να πυροδοτήσει κυτταρική απόπτωση(49). Αν και η απόπτωση αποτελεί έναν τρόπο απομάκρυνσης κατεστραμμένων κυττάρων χωρίς την πρόκληση σημαντικής φλεγμονής, η μαζική απώλεια κυττάρων σε περίπτωση μεγάλων εφαρμοζόμενων πιέσεων, μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του αναπνευστικού παρεγχύματος.

Τέλος, η μηχανική παραμόρφωση του αναπνευστικού συστήματος, οδηγεί και στην αναδιαμόρφωση του εξωκυττάρου στρώματος(50). Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TGFβ, ενεργοποιούν τη σύνθεση και εναπόθεση κολλαγόνου. Κυψελιδικά ή κυκλοφορούντα φλεγμονώδη κύτταρα, απελευθερώνουν πρωτεάσες, οι οποίες μπορεί να απομακρύνουν τόσο τμήματα του εξωκυττάρου χώρου όσο και διάφορες κυτταροκίνες και χημειοκίνες. Στην οξεία φάση, οι πρωτεάσες αυτές είναι υπεύθυνες για την καταστροφή των κυψελιδικών κυττάρων, και μια ενδεχόμενη αναστολή τους θα μπορούσε να δράσει αποτρεπτικά στην ανάπτυξη του VILI, όμως τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι παίζουν κάποιο

ρόλο στη επιδιόρθωση των προκληθέντων βλαβών, σε μετέπειτα στάδια της νόσου(51).

Όλοι αυτοί οι παθογενετικοί μηχανισμοί, αποτελούν ακραίες εκφάνσεις φυσιολογικών μηχανισμών που έχουν ως στόχο να προστατεύσουν την ακεραιότητα του αναπνευστικού συστήματος. Αυτή η “διπλή τους ιδιότητα” (πρόκλησης βλάβης και επιδιόρθωσης) μπορεί να εξηγήσει την αποτυχία μιας σειράς θεραπευτικών κλινικών παρεμβάσεων εναντίων του VILI, αφού ενώ βραχυπρόθεσμα, μπορούν να διαταράσσουν τη λειτουργία των πνευμόνων, είναι απαραίτητοι για την αποτελεσματική επιδιόρθωση/αναγέννηση των κυττάρων. Έτσι, γίνεται κατανοητό ότι μέχρι να βρεθεί μια θεραπευτική παρέμβαση που όχι μόνο θα στοχεύει έναν παθοφυσιολογικό μηχανισμό, αλλά θα το κάνει και για συγκεκριμένο μόνο χρονικό διάστημα, η καλύτερη προσέγγιση είναι η αποφυγή της πρόκλησης βλάβης, με τροποποίηση του αερισμού σε προστατευτικά επίπεδα.

### 3.2 Παθοφυσιολογία του VILI

Βάσει των παραπάνω, γίνεται κατανοητό ότι μόνο οι περιοχικές πιέσεις και κατ' επέκταση η παραμόρφωση που αυτές προκαλούν, γίνονται αντιληπτές, και όχι ο συνολικός όγκος του πνεύμονα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο αέρας διανέμεται ομοιόμορφα στο πνευμονικό παρέγχυμα. Αν και οι μη εξαρτώμενες περιοχές δέχονται μεγαλύτερους όγκους λόγω μεγαλύτερης περιοχικής ευενδοτότητας, τελικά ο αέρας διανέμεται ομοιογενώς στις γειτονικές κυψελίδες. Για το λόγο αυτό, οι φυσιολογικός αεριζόμενοι και χωρίς βλάβες πνεύμονες παρουσιάζουν αντίσταση στο VILI. Σε ένα φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα, μόνο μεγάλοι αναπνεόμενοι όγκοι, ικανοί να προκαλέσουν τοπική υπερδιάταση και αύξηση των διατοιχωματικών πιέσεων του πνεύμονα ακόμα και μετά την ανακατανομή τους στο σύνολο του παρεγχύματος,

μπορούν να προκαλέσουν βλάβη. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί η μέτρηση της ζωτικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (Functional Residual Capacity - FRC) ως δείκτης του μεγέθους του πνευμονικού ιστού που είναι διαθέσιμος για αερισμό(52,53). Έτσι, έχει φανεί ότι μόνο όταν ο λόγος VT/FRC, ο οποίος αντικατοπτρίζει την τάση που αναπτύσσεται στο αναπνευστικό σύστημα, αυξηθεί πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο, περίπου 1,5, αρχίζουν να εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές βλάβες του VILI. Η αποτελεσματικότητα των μηχανισμών που κατανέμουν ομοιογενώς τις δυνάμεις που ασκούνται στον πνεύμονα, εξηγεί και τη δυνατότητα των ασθενών με φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα να ανέχονται αναπνεόμενους όγκους αρκετά παραπάνω από 6ml/kg (ο φυσιολογικός αναπνεόμενος όγκος στα περισσότερα θηλαστικά), χωρίς να προκαλείται βλάβη.

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες όμως που προδιαθέτουν για VILI όταν το πνευμονικό παρέγχυμα έχει υποστεί ήδη κάποιες βλάβες. Αρχικά, πνεύμονες οι οποίοι λειτουργούν σε ένα φλεγμονώδες περιβάλλον είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη VILI, καθώς υπάρχει συνέργεια μεταξύ της συστηματικής φλεγμονής και του βλαπτικού αερισμού. Δεύτερον, όταν ένας μεγάλος αριθμός κυψελίδων δεν είναι διαθέσιμος (λόγω ατελεκτασίας, πλήρωσης με υγρό, ή πολύ μικρής περιοχικής ευενδοτότητας), ο αναπνεόμενος όγκος θα κατανεμηθεί μόνο στις αεριζόμενες περιοχές, γεγονός που έχει οδηγήσει στη χρήση της ορολογίας του “baby lung”. Τρίτον, οι περιοχικές πιέσεις που αναπτύσσονται σε κυψελίδες που βρίσκονται μεταξύ αεριζόμενων και μη αεριζόμενων περιοχών (stress raisers) μπορεί να είναι τεράστιες λόγω της άνισης κατανομής των δυνάμεων κατά μήκος των δομών αυτών. Τέλος, όλη αυτή η ανισομερής κατανομή του αναπνεόμενου όγκου αλλά και η αποτυχία των μηχανισμών διατήρησης του τελοεκπνευστικού όγκου (επιφανειοδραστικός παράγοντας, ασταθές θωρακικό τοίχωμα κλπ.) μπορεί να προκαλέσουν μεγάλες

αλλαγές στο μέγεθος των κυψελίδων κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου και να οδηγήσουν σε κλείσιμο των τελευταίων στο τέλος της εκπνοής, αυξάνοντας έτσι το μηχανικό φορτίο που εφαρμόζεται στα κύτταρα του τοιχώματός τους(54–56).

Από την κλινική σκοπιά, οι προαναφερθέντες παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν ομαδοποιηθεί (προφανώς με πολλές αλληλοεπικαλύψεις) στους όρους: βαρότραυμα, ογκότραυμα, ατελέκτραυμα και βιότραυμα.

### 3.3 Πρόληψη του VILI - Προστατευτικός μηχανικός αερισμός

Η συνύπαρξη του VILI με υποκείμενες παθολογίες του πνευμονικού παρεγχύματος καθιστά δύσκολη την αναγνώριση και παρακολούθησή του καθώς προκαλεί παρόμοιες βλάβες. Καθώς η αποφυγή ανάπτυξης VILI αποτελεί μέγα στόχο στην καθημερινή πρακτική στις σύγχρονες ΜΕΘ, ο περιορισμός του μηχανικού φορτίου που εφαρμόζεται στο πνευμονικό παρέγχυμα από τις θετικές πιέσεις του αναπνευστήρα αντανακλά την βέλτιστη πρακτική για την αποφυγή πρόκλησης περαιτέρω βλάβης. Η έννοια του προστατευτικού μηχανικού αερισμού περιλαμβάνει στρατηγικές για την αποφυγή πρόκλησης VILI, ακόμα και αν αυτές προκαλούν διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων ή επιβάλλουν χρήση πρόσθετων επεμβατικών μεθόδων όπως χρήση συσκευών εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Είναι γεγονός ότι η ιατρική κοινότητα χρειάστηκε πάνω από 200 χρόνια για να επιβεβαιώσει τη διαπίστωση του John Fothergill, ενώ το τι θεωρείται προστατευτικός αερισμός συνεχίζει να αλλάζει με την πάροδο των χρόνων. Μετά από κάποιες αρχικές παρατηρήσεις σε μοντέλα με ζώα ήδη από το 1967, το 1974 μια σημαντική πειραματική μελέτη σε ποντίκια, απέδειξε ότι οι υψηλές εισπνευστικές πιέσεις προκαλούν βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος και καθιέρωσε την αναγνώριση του μηχανικού αερισμού ως αίτιο πνευμονικής βλάβης(57). Διάφορα πειραματικά μοντέλα

έπαιξαν επίσης καθοριστικό ρόλο στην αναγνώριση ότι το κυκλικό άνοιγμα και κλείσιμο πνευμονικών περιοχών προκαλεί διατείνουσες πιέσεις (shear stress) στο τοίχωμα των κυψελίδων, το οποίο όμως μπορεί να αποφευχθεί με την εφαρμογή θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης (PEEP)(58). Η ανταπόκριση στο PEEP με την έννοια της στράτευσης πνευμονικού όγκου, που φάνηκε με τη χρήση της αξονικής τομογραφίας, γέννησε τον όρο “baby lung” στους ασθενείς με ARDS(59). Τα πειραματικά μοντέλα ανέδειξαν επίσης ότι δεν ήταν αυτή καθαυτή η εισπνευστική πίεση που προκαλούσε τραύμα αλλά η υπερδιάταση των κυψελίδων, οδηγώντας στην έννοια του ογκοτραύματος(60). Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην έννοια του «ανοιχτού πνεύμονα»(61), η οποία υποστηρίζει ότι μια προσέγγιση αερισμού που δίνει προτεραιότητα στη διατήρηση του όγκου των πνευμόνων θα αποφύγει τον τραυματισμό του πνεύμονα από διατείνουσες πιέσεις. Επίσης, η έννοια του «βιοτραύματος» αποδείχθηκε σε ένα πειραματικό μοντέλο(62), όπου ο αερισμός με μεγάλη παραμόρφωση/υπερδιάταση των κυψελίδων προκαλεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών από τον πνεύμονα, οδηγώντας σε συστηματική φλεγμονή και βλάβη απομακρυσμένων οργάνων, ιδιαίτερα με την παρουσία μηδενικού PEEP.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, τις εργαστηριακές αυτές διαπιστώσεις ακολούθησαν παρατηρήσεις ότι ο αερισμός με χαμηλό αναπνευστικό όγκο, αγνοώντας την προκαλούμενη υπερκαπνία, φαινόταν να βελτιώνει την πρόγνωση(63). Αυτή η έννοια της «επιτρεπόμενης υπερκαπνίας» υπογράμμισε τη λογική του περιορισμού της έντασης του μηχανικού αερισμού και ενέπνευσε το σχεδιασμό της βασικής μελέτης του ARDS Network, ARMA(64). Σε αυτή τη μελέτη, μια στρατηγική «προστατευτικού αερισμού» [αναπνεόμενος όγκος (VT) 6 ml/kg και πίεση plateau 25–30 cmH<sub>2</sub>O] συγκρίθηκε με τον παραδοσιακό αερισμό με VT των 12 ml/kg. Η μελέτη



διεκτόπη πρόωρα καθώς υπήρξε σαφής βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών με ARDS που αερίζονταν με χαμηλό VT. Χρειάστηκαν περίπου άλλα 15 χρόνια για να αποδειχθεί ότι η εφαρμογή χαμηλής VT ωφελούσε επίσης ασθενείς χωρίς ARDS.

Η κατανόησή μας για το τι συνιστά «προστατευτικό αερισμό» συνέχισε να εξελίσσεται. Η κλινική χρήση οισοφάγειων καθετήρων με μπαλόνι επέτρεψε την εκτίμηση της διαπνευμονικής πίεσης ποσοτικοποιώντας τη συμβολή των εξωθωρακικών στοιχείων (θωρακικό τοίχωμα, κοιλιά) στις πιέσεις αερισμού. Σε μια μικρή φυσιολογική μελέτη σε ασθενείς με ARDS, η μέτρηση οισοφάγειων πιέσεων για τη ρύθμιση της PEEP βελτίωσε σημαντικά την οξυγόνωση και την ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος, σε σύγκριση με μια τυπική προσέγγιση με βάση τους πίνακες FiO<sub>2</sub>/PEEP(65). Ακολούθησε η έννοια του «stress and strain» του πνεύμονα, καθώς η διαπνευμονική πίεση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της δύναμης που ασκείται στον πνεύμονα κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού - το λεγόμενο πνευμονικό παρεγχυματικό στρες. Το strain αναφέρεται στη σχετική παραμόρφωση του πνεύμονα ως απόκριση στην εφαρμοζόμενη πίεση και υπολογίζεται ως η αλλαγή στον όγκο του πνεύμονα ως ποσοστό της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας ( $\Delta V/FRC$ ). Μια βασική ιδέα είναι ότι μπορεί να εμφανιστούν επιβλαβή επίπεδα stress και strain ακόμη και κατά την εφαρμογή τυπικών «προστατευτικών» ρυθμίσεων αερισμού(66). Επιπρόσθετα, αποδείχθηκε ότι η οδηγός πίεση ( $dP = P_{plateau} - PEEP$ ) ήταν πιο ισχυρός καθοριστικός παράγοντας του κινδύνου θνησιμότητας από την εισπνευστική πίεση ή τον VT, και ότι οι μειώσεις της dP που προκύπτουν από τη βελτιστοποίηση των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα σχετίζονταν με αυξημένη επιβίωση(6).

Συνολικά, αυτές οι έννοιες κινούνται πέρα από τις τυπικές ρυθμίσεις προστατευτικού αερισμού προς έναν πιο εξατομικευμένο μηχανικό αερισμό. Μέχρι

στιγμής είναι σαφές ότι τόσο οι στατικές (VT, PEEP, P<sub>plateau</sub>, οδηγός διαπνευμονική πίεση) όσο και οι δυναμικές παράμετροι (αναπνευστικός ρυθμός, εισπνευστική και εκπνευστική ροή) εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του πνευμονικού τραυματισμού που προκαλείται από τον αναπνευστήρα (VILI). Αυτό αντικατοπτρίζεται στην έννοια της «μηχανικής ισχύος» που στοχεύει να ποσοτικοποιήσει τη συνολική ποσότητα ενέργειας που παρέχεται κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και ορίζεται ως το άθροισμα του βαθμού καταπόνησης ανά κύκλο και της διάρκειας έκθεσης. Ο αποδεκτός στόχος είναι τώρα η παροχή της ελάχιστης δυνατής μηχανικής ισχύος για τον μετριασμό του κινδύνου του VILI(67), επιτυγχάνοντας παράλληλα επαρκή ανταλλαγή αερίων. Η ευπάθεια του πνευμονικού ιστού στη μηχανική καταπόνηση παίζει επίσης ρόλο. Εφόσον οι πνεύμονες συμπεριφέρονται ως ιξωδοελαστικό σύστημα, τα συστατικά του εξωκυττάριου χώρου απαιτούν χρόνο για να προσαρμοστούν σε κάθε μεταβλητή του αναπνευστήρα, υποδηλώνοντας ότι οι αλλαγές στις ρυθμίσεις θα πρέπει κατά προτίμηση να γίνονται με μικρές αυξήσεις ή μειώσεις. Τέλος, καθώς οι βλάβες των πνευμόνων εξελίσσονται, ο τραυματισμός που προκαλείται από τον μηχανικό αερισμό μπορεί να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου, απαιτώντας συνεχή επαναξιολόγηση των ρυθμίσεων.

#### **4. P-SILI**

Ο τραυματισμός του πνεύμονα από τον ίδιο τον ασθενή (Patient Self Induced Lung Injury - P-SILI) είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που προκύπτει από την υπερβολική αναπνευστική προσπάθεια και του έργου της αναπνοής σε ασθενείς με πνευμονική βλάβη. Η παθοφυσιολογία του P-SILI περιλαμβάνει παράγοντες που σχετίζονται με την υποκείμενη παθολογία των πνευμόνων και την έντονη αναπνευστική προσπάθεια. Το P-SILI μπορεί να αναπτυχθεί τόσο κατά την

αυθόρμητη αναπνοή όσο και κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού με διατήρηση της αυθόρμητης αναπνευστικής δραστηριότητας. Σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή, υπάρχουν κλινικά σημεία αυξημένου έργου αναπνοής και έχουν αναπτυχθεί κλίμακες για την έγκαιρη ανίχνευση δυνητικά επιβλαβούς προσπάθειας που μπορεί να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς να αποτρέψουν την περιττή διασωλήνωση, ενώ, αντίθετα, να εντοπίσουν ασθενείς που θα ωφεληθούν από την πρόωμη διασωλήνωση. Αντίστοιχα, σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, υπάρχουν αρκετές, απλές, μη επεμβατικές μέθοδοι για την αξιολόγηση της εισπνευστικής προσπάθειας που ασκείται από τους αναπνευστικούς μύες. Σε ασθενείς με σημεία υπερβολικής αναπνευστικής προσπάθειας, η παρέμβαση με στόχο την ελαχιστοποίησή της, έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει την επιδείνωση του τραυματισμού των πνευμόνων και, ως εκ τούτου, βελτιώνει την έκβαση των ασθενών.

Σε έναν ασθενή σε αυτόματη αναπνοή, η αναπνευστική προσπάθεια δημιουργείται από τους εισπνευστικούς μύες και ο πνευμονικός ιστός εκτίθεται κατά συνέπεια, στις ίδιες φυσικές δυνάμεις που προκαλούν τραυματισμό του πνεύμονα όπως στο VILI. Εάν συνυπάρχει σοβαρή παθολογία του πνευμονικού παρεγχύματος, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση.

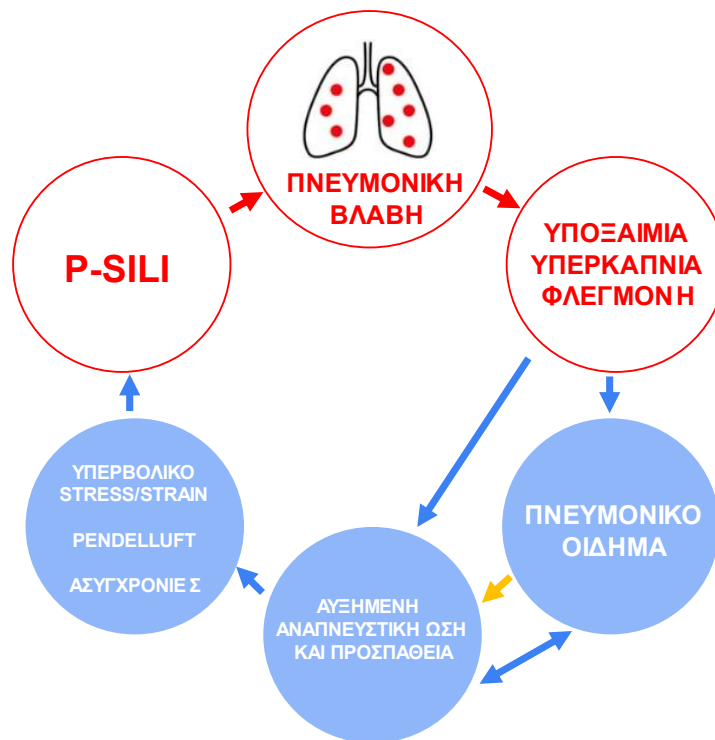
#### 4.1 Πειραματική τεκμηρίωση του P-SILI

Οι πρώτες ενδείξεις της επιζήμιας επίδρασης της υπερβολικής εισπνευστικής προσπάθειας περιγράφηκαν σε πειραματική μελέτη με ζώα που αναπνέουν αυθόρμητα με υγιείς πνεύμονες και φαρμακολογικά επαγόμενο υπεραερισμό. Ο παρατεταμένος υπεραερισμός προκάλεσε υποξαιμία, επιδείνωση της μηχανικής των πνευμόνων (μείωση της ευενδοτότητας) και μακροσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ARDS. Αυτές οι βλάβες δεν ανιχνεύθηκαν σε ζώα στο σκέλος ελέγχου,

όπου τα αντικείμενα ήταν ναρκωμένα, με μυοχάλαση και αεριζόμενα μηχανικά με μέτριους αναπνεόμενους όγκους(68). Σε άλλη μελέτη, οι Yoshida και συνεργάτες, ανέφεραν τη βλαβερή επίδραση της υπερβολικής αναπνευστικής προσπάθειας σε τραυματισμένο πνεύμονα σε ζώα στα οποία παρακολουθούσαν τις υπεζωκοτικές πιέσεις με οισοφάγειο καθετήρα. Τα ζώα με ισχυρή αυθόρμητη προσπάθεια (που ορίζεται από μια μεγαλύτερη τιμή της αρνητικής υπεζωκοτικής πίεσης) ανέπτυξαν σημαντική επιδείνωση της βλάβης του πνεύμονα όπως αξιολογήθηκε από τη δυναμική ευενδοτότητα, τον αριθμό των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό υγρό και τη βαθμολογία ιστολογικής βλάβης του πνεύμονα(28). Οι ίδιοι συγγραφείς όρισαν τον ρόλο της σοβαρότητας της πνευμονικής βλάβης στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του P-SILI σε ζώα με σοβαρή πνευμονική βλάβη. Οι βαθμολογίες ιστολογικής πνευμονικής βλάβης ήταν υψηλότερες στα υποκείμενα με αρχική σοβαρή πνευμονική βλάβη που αφέθηκαν να αναπνέουν αυθόρμητα σε σύγκριση με εκείνα που τέθηκαν σε μηχανικό αερισμό χωρίς αυθόρμητη προσπάθεια. Ωστόσο, τα ζώα με αρχική ήπια πνευμονική βλάβη που αφέθηκαν να αναπνέουν αυθόρμητα έδειξαν τα καλύτερα αποτελέσματα από όλες τις ομάδες, υπογραμμίζοντας έτσι την ανάγκη εξατομίκευσης και σχολαστικής αξιολόγησης της καταλληλότητας της αυτόματης αναπνοής για κάθε συγκεκριμένο υποκείμενο(29).

#### 4.2 Παθοφυσιολογία του P-SILI

Η παθοφυσιολογία του P-SILI, είναι αρκετά περίπλοκη και περιλαμβάνει παράγοντες που σχετίζονται με την υποκείμενη παθολογία του πνεύμονα, την αναπνευστική ώση και την προσπάθεια αλλά και το μοτίβο της αναπνοής (εικόνα 6).



**Εικόνα 6. Η παθοφυσιολογία του P-SILI.**

Ο φαύλος κύκλος της επιδείνωσης της πνευμονικής βλάβης από την αναπνευστική προσπάθεια του ασθενούς. Κίτρινο βέλος: Διέγερση πνευμονογαστρικού νεύρου

- Αναπνευστική ώση: Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η αναπνευστική ώση ορίζεται ως ο ρυθμός αύξησης της ηλεκτρικής δραστηριότητας των αναπνευστικών κέντρων και η οποία καθορίζει την ένταση της σύσπασης των αναπνευστικών μυών. Τα αναπνευστικά κέντρα δέχονται ερεθίσματα από κεντρικούς και περιφερικούς χημειούποδοχείς, από πιεσοϋποδοχείς του θωρακικού τοιχώματος και του πνεύμονα ενώ υπάρχουν και μηχανισμοί ανατροφοδότησης από τον φλοιό του εγκεφάλου. Σε παθολογικές καταστάσεις, η αναπνευστική ώση αυξάνεται μέσω της υποξυγοναιμίας, της υπερκαπνίας αλλά και θετικής ανατροφοδότησης από ερεθισμό των νευρικών ινών C του πνευμονογαστρικού από την τοπική φλεγμονή του πνευμονικού παρεγχύματος(69,70)

- Υπερβολικό stress and strain: Το υπερβολικό stress και strain έχει σχετιστεί με την ανάπτυξη τόσο του VILI όσο και του P-SILI. Όταν υπάρχει παθολογία στον πνεύμονα και η ευενδοτότητά του έχει μειωθεί σημαντικά, χρειάζονται υψηλότερες διαπνευμονικές πιέσεις και μεγαλύτερο έργο αναπνοής για να διατηρηθεί ο αναπνεόμενος όγκος και ο κατά λεπτό αερισμός. Ακόμη, η κατανομή των δυνάμεων στο παρέγχυμα γίνεται εξαιρετικά ανομοιογενώς, με αποτέλεσμα την, τεράστια πολλές φορές, περιοχική αύξηση της τάσης στο τοίχωμα των κυψελίδων(71–73).
- Το φαινόμενο του “εκκρεμούς” (Pendelluft): Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται από ανακατανομή του αναπνεόμενου όγκου από τα μη εξαρτώμενα τμήματα του πνεύμονα στα εξαρτώμενα λόγω της μεγαλύτερης αρνητικής υπεζωκοτικής πίεσης γύρω από τα τελευταία. Επιπλέον, σε ασθενείς που έχουν σημαντική εκπνευστική προσπάθεια, τα εξαρτώμενα τμήματα είναι αρκετά πιθανό να ατελεκτατούν κατά το τέλος της εκπνοής και έτσι να ενισχύεται το pendelluft στην έναρξη της επόμενης εισπνοής. Αυτή η ενδοπαρεγχυματική μετακίνηση αέρα προκαλεί σημαντική περιοχική υπερδιάταση, αυξάνει το έργο της αναπνοής, ενώ το μέγεθος του φαινομένου έχει συσχετιστεί με αύξηση κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυτταροκινών στο αίμα(74–76).
- Πνευμονικό οίδημα: Με τις πολύ έντονες εισπνευστικές προσπάθειες και τη συνεπακόλουθη υπερβολικά αρνητική ενδοθωρακική πίεση που δημιουργείται, υπάρχει μια αύξηση στη φλεβική επιστροφή. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, αυξημένη πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή και τελικά υψηλή διατοιχωματική τριχοειδική κλίση πίεσης προς τον εξωκυττάριο χώρο. Σε περίπτωση πνευμονικής βλάβης, συνυπάρχει αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών λόγω της διαταραχής του

ενδοθελίου τους. Ο συνδυασμός της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας και της υψηλής διατοιχωματικής κλίσης πίεσης οδηγεί στην εξαγγείωση πλάσματος στο διάμεσο χώρο και στις κυψελίδες. Το πνευμονικό αυτό οίδημα αυξάνει με τη σειρά του την εισπνευστική προσπάθεια λόγω διαταραχών αερισμού-αιμάτωσης και ενεργοποίησης των μηχανοϋποδοχέων του πνευμονογαστρικού(69,77).

Όταν το πνευμονικό παρέγχυμα δεν είναι φυσιολογικό είναι πιο επιρρεπές σε δευτεροπαθείς βλάβες. Η υπερβολική αναπνευστική ώση μπορεί να υπερκεράσει τα προστατευτικά αντανεκλαστικά και συνεπώς να οδηγήσει σε ένα μοτίβο αναπνοής το οποίο θα επιδεινώνει τις προϋπάρχουσες βλάβες, οδηγώντας έτσι στο φαύλο κύκλο του P-SILI. Η πανδημία του COVID-19 έδωσε μεγάλη ώθηση στην έρευνα πάνω στο P-SILI. Το ARDS του COVID-19 είχε ειδικά χαρακτηριστικά καθώς οι ασθενείς είχαν πολύ συχνά μεγάλη ανοχή στην υποξαιμία λόγω διαταραχών στους κεντρικούς και περιφερικούς χημειοϋποδοχείς(78–80). Έτσι, οι ασθενείς αυτοί διατηρούσαν αρκετά υψηλή αναπνευστική προσπάθεια για μεγάλο χρονικό διάστημα, η οποία προκαλούσε σοβαρό P-SILI. Στις πιο σοβαρές καταστάσεις η κλίση πίεσης που εφαρμοζόταν στο πνευμονικό παρέγχυμα μπορούσε να προκαλέσει θραύση των δομών του παρεγχύματος οδηγώντας σε αυτόματο πνευμοθώρακα, πνευμομεσοθωράκιο και πνευμοπερικάρδιο, καταστάσεις που αυξάνουν τη θνητότητα θεαματικά(81,82). Σε αναδρομικές μελέτες οι οποίες έχουν μελετήσει την επίπτωση και τα κλινικά χαρακτηριστικά του αυτόματου πνευμοθώρακα και πνευμομεσοπνευμόνιου στους ασθενείς με COVID-19, φάνηκε ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών εμφάνιζαν πνευμοθώρακα ή πνευμομεσοπνευμόνιο κατά την εισαγωγή τους ή κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο, πριν τη χρήση οποιασδήποτε μορφής μηχανικού

αερισμού, γεγονός που υποδηλώνει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της έντονης εισπνευστικής προσπάθειας και της εξέλιξης της πνευμονικής βλάβης(83,84).

#### 4.3 Δυσκολίες στην αναγνώριση και αντιμετώπιση του P-SILI

##### A) Αυτόματη αναπνοή

Η υποξαιμία και η υπερκαπνία είναι οι κύριοι λόγοι για έναρξη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19, υπήρχαν πολλοί ασθενείς με τη νόσο, οι οποίοι εμφάνιζαν σοβαρή υποξυγοναιμία και υπερκαπνία διατηρώντας όμως πλήρη συνείδηση ενώ δεν εμφάνιζαν σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας. Η απεικόνιση των πνευμόνων των ασθενών αυτών με υπολογιστική τομογραφία ή υπέρηχο αναδείκνυε πολύ συχνά σοβαρότατες δομικές βλάβες στο πνευμονικό παρέγχυμα ενώ λειτουργικές μετρήσεις ανέδειχναν πολύ έντονη αναπνευστική προσπάθεια. Όταν τελικά οι ασθενείς αυτοί τίθεντο σε μηχανικό αερισμό καθυστερημένα, η πρόγνωσή τους ήταν χειρότερη. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να αναγνωριστούν έγκαιρα οι ασθενείς αυτοί οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης P-SILI, ακόμα και αν εμφανίζονται ήρεμοι και χωρίς έντονα σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας, παρά την μεγάλη εισπνευστική ώση που διατηρούν. Αν και υπάρχουν δεδομένα από πειραματικές και κλινικές μελέτες ότι το P-SILI είναι μια σοβαρή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των εντατικολόγων για το πότε πρέπει να τίθεται στον αναπνευστήρα ένας ασθενής με μεγάλη αναπνευστική προσπάθεια. Σε μελέτες σε ζώα, στα οποία είχε προκληθεί τεχνικά πνευμονική βλάβη, η πρώιμη διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός οδήγησε τελικά σε μικρότερη επιδείνωση των πνευμόνων σε σχέση με τα ζώα που είχαν αφεθεί να αναπνέουν αυτόματα. Ακόμη, έχει φανεί ότι ο μηχανικός αερισμός έχει προστατευτική



δράση στην εξέλιξη της πνευμονικής βλάβης αν εφαρμοστεί πρώιμα και όχι αν εφαρμοστεί όψιμα στην πορεία της νόσου(28,68,85,86). Ορισμένοι συγγραφείς, επομένως, υποστηρίζουν ότι επί ύπαρξης υψηλής αναπνευστικής ώσης και έντονης αναπνευστικής προσπάθειας, ο μηχανικός αερισμός με παραμέτρους προστασίας των πνευμόνων μπορεί να θεωρηθεί προστατευτική θεραπεία για την ελαχιστοποίηση του P-SILI(87,88).

#### B) Μηχανικός αερισμός

Η αυθόρμητη αναπνοή κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη των πνευμόνων παραμένει αντικείμενο συνεχούς συζήτησης μεταξύ των εντατικολόγων. Η ενεργός διάταση του πνεύμονα μέσω της εισπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων και τον αερισμό των πνευμόνων, κυρίως σε εξαρτώμενες περιοχές, βελτιστοποιεί την αντιστοίχιση αερισμού-αιμάτωσης και αποτρέπει την απώλεια του τελικού εκπνευστικού όγκου του πνεύμονα (δηλαδή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας)(89,90). Επιπλέον, η αυθόρμητη αναπνοή κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού προάγει την ανάκτηση του πάχους του διαφράγματος και μπορεί να αναστρέψει εν μέρει την ατροφία των αναπνευστικών μυών. Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι απαραίτητο να προλαμβάνεται η υπερβολική προσπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε P-SILI και επακόλουθη καταπύηση - βλάβη του διαφράγματος. Σε πειραματική μελέτη, η αυθόρμητη αναπνοή ήταν ευεργετική σε ζώα με ήπια πνευμονική βλάβη. Ωστόσο, σε ζώα με σοβαρή πνευμονική βλάβη, η αυθόρμητη αναπνοή συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του ατελεκτραύματος, υψηλότερη P<sub>plateau</sub> και μεγαλύτερη αυθόρμητη αναπνευστική προσπάθεια, με αποτέλεσμα την υψηλότερη διαπνευμονική πίεση και την υψηλότερη οδηγό πίεση. Από την άλλη πλευρά, η μυϊκή παράλυση σε σοβαρό πνευμονικό τραυματισμό είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη οξυγόνωση και λιγότερο ιστολογικό τραυματισμό του

πνεύμονα(29). Επί του παρόντος, τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές είναι ανεπαρκή για να γίνουν συστάσεις και κατευθυντήριες γραμμές βασισμένες σε στοιχεία σχετικά με τη στρατηγική του αυτόματου αερισμού σε άτομα με μηχανικό αερισμό στην οξεία φάση του ARDS. Σύμφωνα με τη γνώμη ομάδας εμπειρογνομόνων, ο αερισμός με λειτουργία πίεσης που επιτρέπει τον αυθόρμητο αερισμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν διασφαλίζεται ότι ο παραγόμενος αναπνεόμενος όγκος είναι κοντά στα 6 mL/kg προβλεπόμενο βάρος σώματος (PBW) και δεν υπερβαίνει τα 8 mL/kg PBW(91,92). Στην κατεύθυνση αυτή, μπορούν να βοηθήσουν μια σειρά από παρεμβάσεις:

- Πρηνής θέση. Η επίδραση της πρηνής και παρατεταμένης εφαρμογής πρηνούς θέσης αξιολογήθηκε σε 81 ασθενείς με COVID-19 που έχρηζαν MEMA και φάνηκε ότι υπήρχαν μικρότερα ποσοστά αποτυχίας του MEMA αλλά και της ολικής θνητότητας. Ακόμη, φάνηκε σαφής βελτίωση σε φυσιολογικές παραμέτρους, όπως ο αερισμός του πνευμονικού παρεγχύματος (όπως αυτός αξιολογήθηκε με κλίμακες από τον υπέρηχο πνευμόνων), ο λόγος  $paO_2/FiO_2$ , η αναπνευστική συχνότητα αλλά και τα ποσοστά κυκλοφορούντων φλεγμονωδών βιοδεικτών. Οι επιδράσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η πρηνής θέση σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο P-SILI, ενώ η θετική επίδραση στην οξυγόνωση και την αναπνευστική συχνότητα έχουν επιβεβαιωθεί και σε πρόσφατες μεταanalύσεις(93–96).
- Καταστολή. Η καταστολή μειώνει την αναπνευστική ώση και μπορεί να προστατέψει τον πνεύμονα από περαιτέρω επιδείνωση. Παρά ταύτα η παρατεταμένη χρήση καταστολής αυξάνει τον κίνδυνο για VAP, μυϊκή ατροφία και delirium. Χαρακτηριστικά, κατά την πανδημία του COVID,

χρησιμοποιούνταν πολύ μεγάλες δόσεις κατασταλτικών και οπιοειδών για να μειωθούν τα επεισόδια μη συγχρονισμού των ασθενών με τον αναπνευστήρα. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι οι κλίμακες μέτρησης της καταστολής στις ΜΕΘ ενώ αναγνωρίζουν το επίπεδο εγρήγορσης των ασθενών δεν σχετίζονται καλά με την ένταση της αναπνευστικής ώσης. Για παράδειγμα, στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς όπου η αναπνευστική ώση παρακολουθείται με τη μέτρηση της  $P_{0.1}$ , αυτή φάνηκε να μη σχετίζεται με την κλίμακα RASS. Έτσι, δημιουργήθηκε ο όρος “προστατευτική για τον πνεύμονα καταστολή” που περιγράφει μια εξατομικευμένη τιτλοποίηση της καταστολής, η οποία θα μειώσει τα φαινόμενα ασυνέργειας με τον αναπνευστήρα ενώ παράλληλα θα διατηρεί την αυτόματη αναπνοή(97–99).

- Μερική μυοχάλαση. Η χορήγηση χαμηλών δόσεων μυοχάλασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής αλλά αναπτύσσουν υψηλούς αναπνεόμενους όγκους ή/και αρκετά αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις λόγω έντονης αναπνευστικής ώσης(100,101).

## 5. VIDD

### 5.1 Επιδημιολογία και κλινική σημασία

Η παραμονή των ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας συνήθως συνδέεται με διαταραχές στην ομοιόσταση πολλών οργάνων και συστημάτων, συμπεριλαμβανομένου του μυοσκελετικού συστήματος. Η έλλειψη μυϊκής δραστηριότητας, σε συνδυασμό με την υπερκαταβολική κατάσταση των βαρέως πασχόντων ασθενών, οδηγεί σε μυϊκό "κανιβαλισμό", με τους μύες να μετατρέπονται

σε πηγές πρώτων υλών που ο οργανισμός χρησιμοποιεί για επιβίωση(102). Είναι ευρέως γνωστό ότι η μυϊκή δυσλειτουργία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που ορίζεται ως μυοπάθεια της ΜΕΘ (ICU-acquired weakness) σχετίζεται με αποτυχία απογαλακτισμού και δυσμενή έκβαση.

Το 2004, ο όρος "επαγόμενη από τον αναπνευστήρα δυσλειτουργία του διαφράγματος" (ventilator-induced diaphragmatic dysfunction - VIDD) χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τη μυϊκή αδυναμία του διαφράγματος που παρατηρείται κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς(103). Από τότε, πολλές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη δυσλειτουργίας και ατροφίας του διαφράγματος που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό(104,105). Η δυσλειτουργία του διαφράγματος, εμφανίζεται κλινικά με μυϊκή αδυναμία και δυσκολία αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα και αποτελεί συχνό πρόβλημα στους ασθενείς στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Περίπου το 25% των ασθενών που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό αντιμετωπίζουν δυσκολία στην αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα(106), με το 40% του χρόνου των ιατρών να αφιερώνεται σε αυτήν τη διαδικασία(107).

Η μυϊκή αδυναμία του διαφράγματος εντοπίζεται στο 63% των ασθενών κατά τη δοκιμασία αποσύνδεσης από το μηχανικό αερισμό(108), με πολλούς ασθενείς να παρουσιάζουν διαφραγματική δυσλειτουργία κατά την εισαγωγή τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω πολυσυστηματικής νόσου(109). Μια σημαντική μελέτη για τη VIDD ανέδειξε την ταχεία εγκατάσταση του φαινομένου, μέσα σε μόλις 18 ώρες μηχανικού αερισμού(110), ενώ πολλές έρευνες έχουν δείξει τη χρονοεξαρτώμενη απώλεια μυϊκής ισχύος του διαφράγματος σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, ειδικά κατά τις πρώτες 72 ώρες(4,111–113). Επομένως, είναι προφανές ότι η πλειονότητα των ασθενών που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας εμφανίζει κάποιο

βαθμό VIDD, λαμβάνοντας υπόψιν την παροχή μηχανικού αερισμού για πολλές ημέρες.

## 5.2 Παθοφυσιολογία της VIDD

Υπάρχουν πολλά μοριακά μονοπάτια που φαίνεται να σχετίζονται με την ατροφία και, συνεπώς, τη δυσλειτουργία του διαφράγματος. Σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα, παρατηρήθηκε ότι μπορεί να προκύψει απορρόφηση ή αντικατάσταση των μυϊκών ινών. Οι μοριακοί μηχανισμοί που καθορίζουν την απορρόφηση των μυϊκών ινών περιλαμβάνουν τη μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση, τη σημαντική πρωτεόλυση λόγω έλλειψης αναβολικών ορμονών όπως ο IGF-1(114,115) και/ή την αυξημένη έκφραση πρωτεολυτικών και αποπτωτικών ενζύμων και μεσολαβητών (πρωτεάσες, καλπαΐνες, κασπάση-3, MuRF-1)(116,117). Επιπλέον, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο σε αυτήν τη καταστροφική διαδικασία, καθώς ο μηχανικός αερισμός οδηγεί στην οξειδωση της σαρκομερικής πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα την ουβικουΐτινοποίηση και αποδόμησή της(116). Αυτό υποστηρίζεται και από την αυξημένη έκφραση της υπεροξειδικής δισμουτάσης, ενός ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος(118).

Όσον αφορά τους υποτύπους των μυϊκών ινών, έχειδειχθεί ότι και οι ίνες ταχείας συστολής και οι ίνες βραδείας συστολής μειώνονται παρομοίως στην ατροφία του διαφράγματος(110,119), σε αντίθεση με το πρότυπο εκφυλισμού των μυών των άκρων, όπου ενδέχεται να υπερισχύει ένας συγκεκριμένος τύπος ινών ανάλογα με την περίοδο αδράνειας. Επιπλέον, η θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP), αυξάνοντας τον όγκο των πνευμόνων, φαίνεται να μειώνει το μήκος των ινών του διαφράγματος, επιδρώντας έτσι στην απορρόφηση των σαρκομερίων(120). Ένας πιθανός μηχανισμός για αυτό είναι η περιφερική μείωση της ροής του αίματος του

διαφράγματος ως αποτέλεσμα των υψηλών αγγειακών αντιστάσεων, τόσο σε υψηλή όσο και σε χαμηλή PEEP σε ένα πρότυπο παρόμοιο με τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού(121). Μια άλλη πιθανή εξήγηση που προτάθηκε πρόσφατα είναι ότι η διάταση του σαρκομερίου που προκαλείται από την PEEP ενεργοποιεί την αποπτωτική οδό που αναφέρθηκε παραπάνω, μέσω της τιπίνης, μιας πρωτεΐνης με χαρακτηριστικά μηχανοαισθητήρα και των σχετιζόμενων μορίων της(122).

### 5.3 Τρέχουσες και νέες τεχνικές στη διαγνωστική προσέγγιση της VIDD

Υπήρξαν πολλές προσεγγίσεις για τη διάγνωση και τεκμηρίωση της δυσλειτουργίας του διαφράγματος - VIDD. Ωστόσο, είναι κλινικά δύσκολο να διακρίνουμε σε ποιο βαθμό η δυσλειτουργία οφείλεται στην υποκείμενη παθολογία και στον μηχανικό αερισμό. Οι αρχικές μελέτες που εντόπισαν την ύπαρξη της VIDD βασίστηκαν σε παθολογοανατομικά και νεκροτομικά παρασκευάσματα(123). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ατροφία και των δύο τύπων μυϊκών ινών του διαφράγματος.

Φυσικά, η παραπάνω μέθοδος δεν είναι εφαρμόσιμη στην κλινική καθημερινή πράξη, καθώς η βιοψία είναι σχεδόν αδύνατη για όλους τους ασθενείς. Η διαγνωστική προσέγγιση επομένως βασίζεται στην εκτίμηση της λειτουργικότητας του διαφράγματος, δηλαδή της ικανότητάς του για σύσπαση και παραγωγή δύναμης. Όπως και σε άλλους σκελετικούς μύες, η ισχύς του διαφράγματος θεωρείται η μέγιστη δύναμη που μπορεί να αναπτύξει με τη σύσπασή του. Στην κλινική πράξη, η ισχύς του διαφράγματος εκτιμάται από την μέγιστη δια-διαφραγματική πίεση ( $P_{di,max}$ ), που υπολογίζεται από τη διαφορά πιέσεων κατά μήκος του διαφράγματος (ανάμεσα στη γαστρική και την οισοφαγική πίεση), κατά τη διάρκεια της μέγιστης εισπνευστικής

προσπάθειας με κλειστό αεραγωγό. Σε βαριά κατάσταση, η μέτρηση μπορεί να γίνει με απόφραξη του αεραγωγού, ενώ για την ακριβή αξιολόγηση απαιτείται η συνεργασία του ασθενούς. Η μέτρηση της μέγιστης (αρνητικής) πίεσης στον αεραγωγό μετά από μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια με απόφραξη του αεραγωγού αποτελεί μια απλούστερη μέθοδο εκτίμησης της μυϊκής ισχύος του διαφράγματος, καθώς δεν απαιτεί τη χρήση οισοφάγου και γαστρικού καθετήρα και μπορεί να πραγματοποιηθεί με το πάτημα ενός κουμπιού σε σύγχρονους αναπνευστήρες. Παρόλο που η μέθοδος αυτή εκτιμά την πίεση που παράγουν όλοι οι εισπνευστικοί μύες και όχι ειδικά το διάφραγμα, χαμηλές τιμές υποδηλώνουν αδυναμία του διαφράγματος και συνδέονται με αδυναμία αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα και δυσμενή πρόγνωση(124–126). Η αξιολόγηση της μέγιστης εισπνευστικής ή δια-διαφραγματικής πίεσης σε βαριά πάσχοντες ασθενείς με έλλειψη συνεργασίας μπορεί να επιτευχθεί με διαδερμική ηλεκτρομαγνητική διέγερση των φρενικών νεύρων (twitch stimulation)(127). Το αποτέλεσμα είναι η ανεξαρτησία από τη συνεργασία του ασθενούς, σύσπαση του διαφράγματος και, επομένως, δημιουργία εισπνευστικής πίεσης ( $P_{di,tw}$  και  $P_{aw,tw}$ ), τα οποία χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του διαφράγματος(128–130).

Η εφαρμογή των υπερήχων, που φαίνεται να έχει όλο και περισσότερο σημαντικό ρόλο στο χώρο της εντατικής θεραπείας, μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την κατάσταση του διαφράγματος. Η μέτρηση του πάχους του διαφράγματος, και ειδικά η παρακολούθησή του με τον χρόνο, μπορεί να αποκαλύψει την εμφάνιση ατροφίας. Επιπλέον, η δυναμική παρατήρηση της πάχυνσης του διαφράγματος (thickening fraction, TF) κατά την εισπνοή χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη αδυναμία αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα(4,131–134). Ακόμα πιο πρόσφατα

νέες τεχνικές υπερήχων, με βάση το ιστικό doppler δοκιμάστηκαν στη συσχέτιση της ταχύτητας σύσπασης/χάλασης των μυικών ινών του διαφράγματος τόσο με τις Pdimax/PTPrdi όσο και με την πρόβλεψη της αποτυχίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, με πολύ καλή αποτελέσματα(135).

Η λειτουργία του διαφράγματος μπορεί, επίσης, να εκτιμηθεί με ηλεκτρομυογράφημα, είτε επιφανείας(136), είτε μέσω διοισοφάγειων ηλεκτροδίων που χρησιμοποιούνται στον νευρογενώς προσαρμοζόμενο μηχανικό αερισμό (neurally adjusted ventilatory assist, NAVA), καθώς η ένταση της μυϊκής συστολής είναι ανάλογη της ηλεκτρικής ισχύος εκπόλωσης του διαφράγματος(137). Ωστόσο, αυτή η τεχνική παρουσιάζει περιορισμούς, κυρίως λόγω της απουσίας φυσιολογικών τιμών, καθώς τα καταγεγραμμένα δυναμικά εξαρτώνται από τη θέση του ηλεκτροδίου και την απόστασή του από την κύρια μυϊκή μάζα του διαφράγματος.

#### 5.4 Θεραπευτικές στρατηγικές και αντιμετώπιση

Η διαχείριση της VIDD επικεντρώνεται κυρίως στην πρόληψη, περιλαμβανομένων των τρόπων περιορισμού των εκλυτικών παραγόντων που σχετίζονται με το μηχανικό αερισμό(137). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η VIDD σχετίζεται όχι μόνο με την πλήρη έλλειψη διαφραγματικής σύσπασης, όπως στα ελεγχόμενα μοντέλα αερισμού, αλλά και με τη μειωμένη εισπνευστική προσπάθεια σε υποβοηθούμενα μοντέλα αερισμού λόγω υψηλής υποστήριξης. Ειδικότερα, πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει τη σύνδεση μεταξύ υψηλής πίεσης υποστήριξης και μείωσης του πάχους και της συσταλτικότητας του διαφράγματος (υπερηχογραφικά εκτιμώμενο TF)(26,138). Τέλος, πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η έκκεντρη σύσπαση του διαφράγματος μπορεί να οδηγήσει σε διαφραγματική βλάβη(139,140). Η έκκεντρη σύσπαση αφορά τη συστολή του μύος



κατά τη μήκος αυξανόμενο, κάτι που δεν συμβαίνει φυσιολογικά στο διάφραγμα, αλλά παρατηρείται κατά τη μηχανική εκπνοή σε περιπτώσεις ασύγχρονης προσπάθειας σε ελεγχόμενο μοντέλο, ανάστροφης διέγερσης (reverse triggering)(141) ή πρώιμης δianoixis της εκπνευστικής βαλβίδας (premature cycling off).

Η σύγχρονη προσέγγιση για την πρόληψη και αντιμετώπιση της VIDD περιλαμβάνει τον 'προστατευτικό μηχανικό αερισμό(142–144). Αυτός ο μηχανικός αερισμός συνίσταται στην πρώιμη χρήση υποβοηθούμενων μοντέλων με στενή παρακολούθηση και τιτλοποίηση της υποβοήθησης. Ο στόχος είναι να αποφεύγονται τόσο η πολύ μικρή όσο και η πολύ έντονη εισπνευστική προσπάθεια, καθώς και τα φαινόμενα ασύγχρονίων, ενώ η φυσιοθεραπεία φαίνεται να έχει ευεργετικό ρόλο τόσο για τη γενικευμένη μυοπάθεια όσο και για το VIDD(145).

Μια νέα μέθοδος για την αποφυγή της VIDD είναι η προσωρινή βηματοδότηση του διαφράγματος μέσω δια-φλεβικής διέγερσης των φρενικών νεύρων (temporary transvenous diaphragm pacing), που επιτρέπει τη σύσπαση του διαφράγματος ακόμα και όταν απαιτείται βαθιά καταστολή, που όμως δεν έχει αποδειχθεί ακόμα κλινικά οφέλιμη(146,147). Τέλος, πειραματικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν αναστρεψιμότητα της διαφραγματικής βλάβης με την αυτόματη αναπνοή ή την αναπνοή με χαμηλή υποστήριξη(132,148,149).

Η σημασία της VIDD και της επακόλουθης μυϊκής αδυναμίας του διαφράγματος αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο, και η έρευνα εστιάζεται στους τρόπους διάγνωσης και πρόληψης/αντιμετώπισης. Η παρακολούθηση της λειτουργικότητας του διαφράγματος φαίνεται ότι πρέπει να ενταχθεί στην καθημερινή κλινική φροντίδα των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών. Κλινικές μελέτες στο μέλλον θα βοηθήσουν να καθοριστούν οι στόχοι του προστατευτικού μηχανικού αερισμού για το διάφραγμα, καθώς και οι ενδείξεις για παρεμβάσεις όπως η βηματοδότηση του διαφράγματος.



## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Ο μηχανικός αερισμός με υποβοήθηση πίεσης (PSV) είναι ίσως το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μοντέλο στις ΜΕΘ όντας ταυτοχρόνως το πιο δύσκολο στην τιτλοποίησή του. Και αυτό γιατί πρέπει να μπορούν να ποσοτικοποιηθούν οι ανάγκες αναπνευστικής υποστήριξης των ασθενών ώστε να μην προκληθούν ούτε, από τη μία πλευρά, υψηλές διατοιχωματικές πιέσεις στις κυψελίδες, οδηγώντας έτσι στην επιδείνωση της προϋπάρχουσας πνευμονικής βλάβης, ούτε, από την άλλη, να οδηγηθούμε σε ατροφία του διαφράγματος από παροχή υπερβολικής υποβοήθησης.

Η σωστή μέτρηση των διατοιχωματικών πιέσεων των κυψελίδων που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια του υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού εμφανίζει ιδιαίτερες προκλήσεις καθώς προϋποθέτει απουσία μυϊκής σύσπασης (είτε εισπνευστικών είτε εκπνευστικών μυών) κάτι που εξ' ορισμού δε συμβαίνει σε ασθενείς με διατηρημένη αυτόματη αναπνοή και συνείδηση. **Το πρώτο κύριο καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης είναι να αναγνωρίσει το ποσοστό των ασθενών σε PSV στους οποίους η μετρούμενη dP είναι λανθασμένη λόγω παρουσίας μυϊκής σύσπασης, και να μελετήσει τα χαρακτηριστικά της αναπνοής τους.**

Η διαρκής εκτίμηση της αναπνευστικής ώσης και της προσπάθειας είναι εξαιρετικά απαραίτητες παρά την κλίνη του ασθενούς και για το λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί μια σειρά από επεμβατικές και μη επεμβατικές μέθοδοι. Καμία όμως από τις παραπάνω δεν είναι αυτοματοποιημένη, απαιτούν όλες χειρισμούς ανά διαστήματα από τον θεράποντα ιατρό. Επιπλέον, αν και η αναγνώριση της μεγάλης προσπάθειας μπορεί να είναι άμεσα εμφανής καθώς ο ασθενής θα εμφανίζει σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας, η υπερβολική υποβοήθηση από τον αναπνευστήρα και κατά συνέπεια η πολύ μειωμένη προσπάθεια του ασθενούς μπορεί εύκολα να διαλάθει καθώς δεν υπάρχει κλινικό σημείο που να διαχωρίζει την υπερβολική από την ικανοποιητική υποστήριξη. **Το δεύτερο κύριο καταληκτικό σημείο της παρούσας μελέτης είναι**

να εξετάσει την υπόθεση ότι μπορεί να αναγνωρισθεί η υπερβολική υποστήριξη στο Pressure Support με την ανάπτυξη υπολογιστικών αλγορίθμων που θα αξιολογούν σε πραγματικό χρόνο το σχήμα της κυματομορφής της ροής και θα ταξινομούν τις εισπνευστικές προσπάθειες των ασθενών σε αδύναμες ή όχι. Για την ανάπτυξη των αλγορίθμων θα χρησιμοποιηθούν σύγχρονες καταγραφές των κυματομορφών πίεσης και ροής του αναπνευστήρα, μετρήσεις των οισοφάγειων πιέσεων καθώς και μετρήσεις του PTP των αναπνευστικών μυών.

## IIα. ΜΕΡΟΣ Α

### 1. Εισαγωγή

Η οδηγός πίεση (Driving Pressure - dP) του αναπνευστικού συστήματος ορίζεται ως η διαφορά της κυψελιδικής πίεσης μεταξύ του τέλους της εισπνοής και του τέλους της εκπνοής με απουσία μυϊκής σύσπασης(6). Κατά τη διάρκεια του παθητικού μηχανικού αερισμού, η οδηγός πίεση του αναπνευστικού συστήματος είναι εύκολα μετρούμενη και, όταν η ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος είναι φυσιολογική, αποτελεί ένα καλό δείκτη διάτασης του πνευμονικού παρεγχύματος(150–152). Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει συσχέτιση μεταξύ υψηλών dP και θνητότητας και νοσηρότητας μεταξύ των βαρέως πασχόντων και μετεγχειρητικών ασθενών(153–155).

Η παρακολούθηση του μεγέθους της πνευμονικής διάτασης χρησιμοποιώντας την dP θα μπορούσε να χρησιμεύσει ακόμα και σε υποβοηθούμενα μοντέλα μηχανικού αερισμού(144,156–158). Παρά ταύτα, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να πετύχει κανείς παθητικές συνθήκες σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή. Κατά τη διάρκεια μιας τελο-εισπνευστικής παύσης, η πίεση Plateau των αεραγωγών αντανακλά την ελαστική πίεση επαναφοράς, δεδομένου ότι η εισπνευστική προσπάθεια έχει σταματήσει, η επόμενη εισπνοή δεν έχει ξεκινήσει και δεν υπάρχει σύσπαση εκπνευστικών μυών. Έχει φανεί ότι αυτές οι συνθήκες υπάρχουν για μια μικρή χρονική περίοδο (0.25-0.3s) μετά το τέλος της νευρικής εισπνοής(159). Όταν η Plateau πίεση των αεραγωγών μετράται με χειροκίνητη τελο-εισπνευστική παύση σε PSV, όπως προτείνεται από τη βιβλιογραφία(157,160), η διαφορά μεταξύ του τέλους της μηχανικής και της νευρικής εισπνοής που παρατηρείται σε αυτό το μοντέλο, καθιστά τη σύσπαση των

αναπνευστικών μυών (τόσο των εισπνευστικών όσο και των εκπνευστικών) μη προβλέψιμη. Θεωρητικά, ακόμα και αν υπάρχει ξεκάθαρη Plateau πίεση κατά τη διάρκεια της παύσης, μπορεί να συνυπάρχει σύσπασση εκπνευστικών μυών(161). Το αν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί η απουσία σύσπασσης αναπνευστικών μυών με την επισκόπηση της κυματομορφής της πίεσης κατά τη διάρκεια χειροκίνητης τελο-εισπνευστικής παύσης σε PSV δεν έχει μελετηθεί.

Αναγνωρίζοντας τη σημασία της ορθής εκτίμησης των διατείνουσων πνευμονικών πιέσεων κατά τη διάρκεια το PSV, η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να ερευνήσει τα μοτίβα απάντησης των εισπνευστικών και εκπνευστικών μυών στην τελο-εισπνευστική παύση βαρέως πασχόντων ασθενών που βρίσκονταν σε αυτό το μοντέλο. Θέσαμε το ερώτημα αν η απουσία σύσπασσης μπορεί να αναγνωριστεί αξιόπιστα αναλύοντας την κυματομορφή της πίεσης κατά τη διάρκεια τελο-εισπνευστικής παύσης. Για το λόγο αυτό αναλύσαμε τη μορφολογία της κυματομορφής της πίεσης κατά τη διάρκεια των τελο-εισπνευστικών παύσεων με ταυτόχρονη επισκόπηση των κυματομορφών της οισοφάγειας, της γαστρικής και της διαδιαφραγματικής πίεσης.

## **2. Μέθοδος**

### **2.1 Πληθυσμός της μελέτης**

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη. Αναλύθηκαν δεδομένα που είχαν συλλεχθεί στα πλαίσια προηγούμενης μελέτης(162) (18 ασθενείς) και δεδομένα που συλλέχθηκαν για διαγνωστικούς σκοπούς (κυρίως τιτλοποίηση του επιπέδου υποστήριξης και διασφάλιση προστατευτικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS) κατά τη διάρκεια 3 ετών από το 2016 έως το 2019 στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του

ΠΑΓΝΗ (22 ασθενείς). Η επιτροπή ηθικής του νοσοκομείου ενέκρινε τη χρήση των ανώνυμων δεδομένων των ασθενών.

Όλοι οι ασθενείς υποστηρίζονταν με PSV. Οι ασθενείς της προηγούμενης μελέτης βρίσκονταν σε αναπνευστήρα Servo-i (Maquet Critical Care, Solna, Sweden). Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς βρίσκονταν σε αναπνευστήρα Evita XL (Dräger, Germany). Επειδή σε πολλούς ασθενείς η καταγραφή είχε γίνει από τους θεράποντες για τιτλοποίηση της υποστήριξης, υπήρχαν διαθέσιμες για ανάλυση τελο-εισπνευστικές παύσεις σε 2-4 επίπεδα υποστήριξης.

## 2.2 Καταγραφή δεδομένων

Σε όλους τους ασθενείς είχε τεθεί ρινογαστρικός καθετήρας σίτισης με οισοφάγιο και γαστρικό μπαλόνι (NutriVent, SIDAM S.R.L., Italy). Η σωστή θέση του καθετήρα επιβεβαιώθηκε τόσο με ακτινογραφία θώρακος όσο και με χειρισμό Baydur πριν από κάθε καταγραφή. Κατά το χειρισμό αυτό, διενεργείται μια τελο-εκπνευστική παύση καθώς ο ασθενής αναπνέει αυτόματα. Με τη σύσπαση του διαφράγματος κατά την επόμενη εισπνοή, δημιουργείται αρνητική ενδοθωρακική πίεση και αυτή καταγράφεται ταυτόχρονα λόγω κλειστού αεραγωγού ως πτώση της  $P_{aw}$  όσο και της  $P_{es}$ . Όταν ο λόγος του  $swingP_{aw}/swingP_{es} = 0.8-1.2$  θεωρείται ότι ο καθετήρας έχει τοποθετηθεί σωστά και οι τιμές της  $P_{es}$  αντανακλούν την υπεζωκοτική πίεση αξιόπιστα.

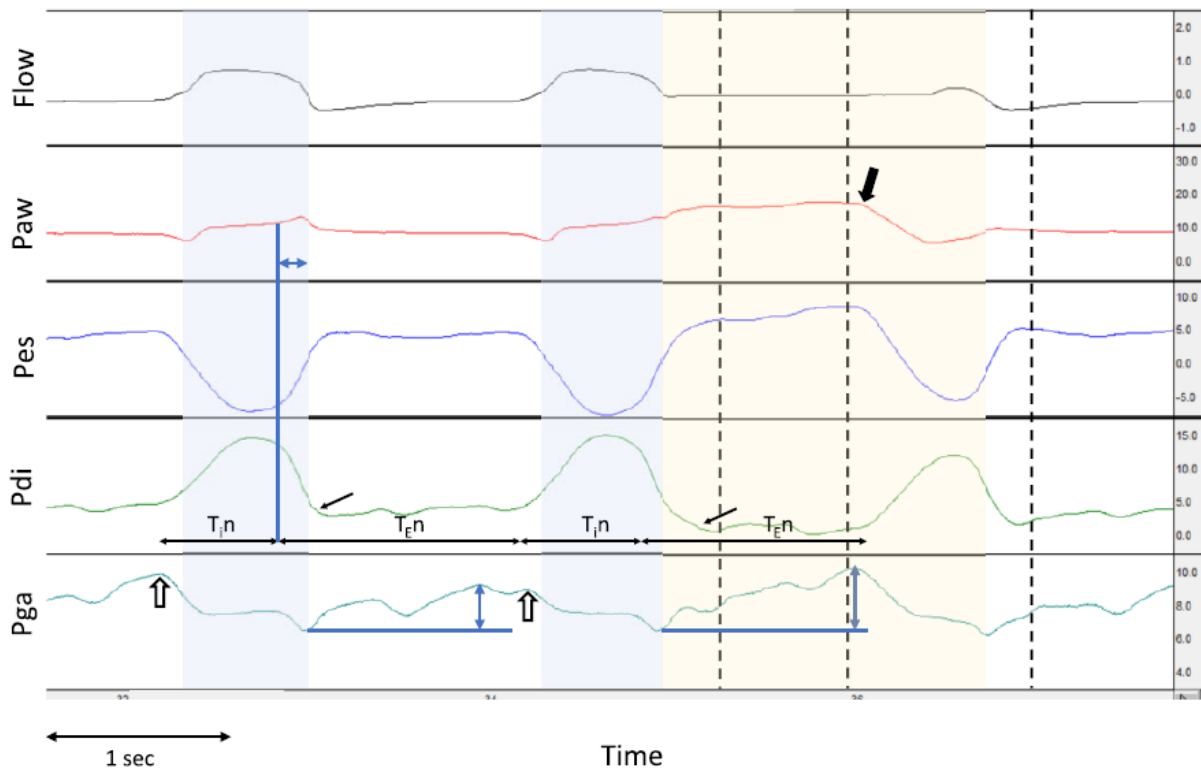
Για την καταγραφή της πίεσης των αεραγωγών και της ροής χρησιμοποιήθηκε θερμαινόμενος πνευμοταχογράφος (3700, Hans - Rudolf, Kansas City, MO). και διαφορικός μετατροπέας πίεσης (Micro-Switch 140PC, Honeywell Ltd., Ontario, Canada), που τοποθετήθηκαν μεταξύ του στομίου τραχειοσωλήνα και του Υ-συνδετικού του κυκλώματος αναπνευστήρα. Ο όγκος (volume – V) υπολογίστηκε με ψηφιακή ολοκλήρωση της ροής. Η πίεση αεραγωγών (airway pressure- $P_{aw}$ )



μετρήθηκε (Micro-Switch 140PC, Honeywell Ltd., Ontario, Canada) από μια πλαϊνή θύρα μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του στομίου τραχειοσωλήνα. Τα σήματα της πίεσης των αεραγωγών ( $P_{aw}$ ), ροής (Flow), οισοφάγειας πίεσης ( $P_{es}$ ), γαστρικής πίεσης ( $P_{ga}$ ), διαδιαφραγματικής πίεσης ( $P_{di}$ ) καταγράφηκαν στα 150-200Hz (WinDag Instruments, Akron, OH) και αποθηκεύτηκαν σε ηλεκτρονικό υπολογιστή για μεταγενέστερη ανάλυση. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με λογισμικό AcqKnowledge 3.7.3 (Biopac Systems INC, California, USA). Τα σήματα μετατράπησαν από Volt σε L/sec για τη ροή και σε  $cmH_2O$  για τις πιέσεις, ώστε να μπορεί να γίνει ανάλυση των δεδομένων. Ακολούθησε λείανση των κυματομορφών και επισκόπησή τους ώστε να αφαιρεθούν artifacts (ατυχηματική αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα, βήχας, σπασμός οισοφάγου).

### 2.3 Ανάλυση δεδομένων

Για κάθε τελο-εισπνευστική παύση αναγνωρίστηκαν τα ακόλουθα χρονικά σημεία (εικόνα 7): (1) η έναρξη της νευρικής εισπνοής της αποφραγμένης και της προηγούμενης αυτής αναπνοής, ως το σημείο που αρχίζει να αυξάνεται η  $P_{di}$ , (2) το τέλος της νευρικής εισπνοής ως το σημείο της ταχείας καθόδου της  $P_{di}$ , (3) το σημείο της παύσης ( $P_{aw_{occ}}$ ), ως το σημείο όπου η ροή γίνεται μηδενική, (4) το σημείο χάλασης των εισπνευστικών μυών ως το σημείο που η  $P_{di}$  επιστρέφει στο αρχικό επίπεδο, (5) τα χρονικά σημεία 0.3s ( $P_{aw_{0.3s}}$ ), 1s ( $P_{aw_{1s}}$ ) και 2s ( $P_{aw_{2s}}$ ) μετά την παύση, (6) το τέλος του plateau της  $P_{aw}$  ως το σημείο που υπάρχει πτώση στην  $P_{aw}$  λόγω σύσπασσης εισπνευστικών μυών ή διακοπή της παύσης με την εμφάνιση εκπνευστικής ροής (όποιο από τα δύο συμβαίνει πρώτο) και (7) το σημείο της αύξησης της  $P_{gas}$  από το αρχικό της επίπεδο μετά την έναρξη της παύσης, όταν αυτό συνέβαινε. Στα παραπάνω χρονικά σημεία, μετρήθηκαν οι τιμές των  $P_{aw}$ ,  $P_{es}$ ,  $P_{ga}$  και  $P_{di}$ . Η παρουσία εισπνευστικής προσπάθειας κατά τη διάρκεια της παύσης αναγνωρίστηκε



**Εικόνα 7. Ανάλυση κυματομορφής μιας τελο-εισπνευστικής παύσης.**

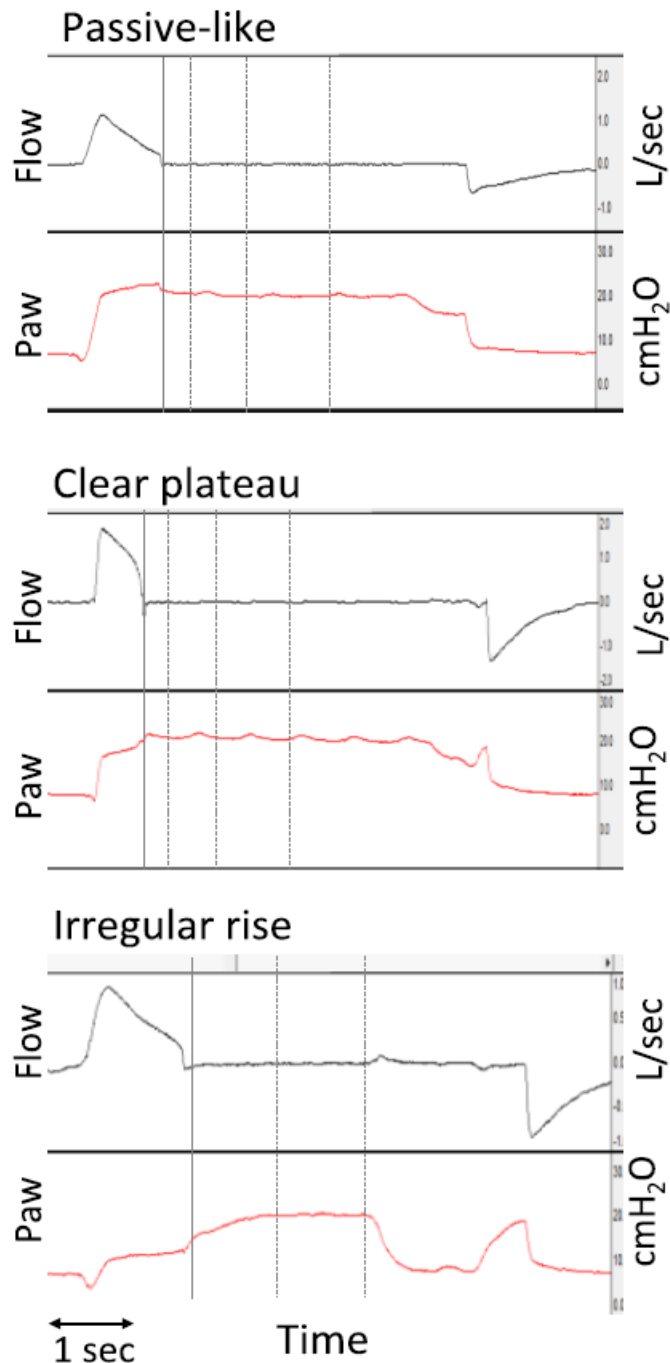
Αντιπροσωπευτικές κυματομορφές της ροής (Flow σε L/s), των πιέσεων των αεραγωγών (Paw), του οισοφάγου (Pes), της διαφραγματικής (Pdi) και της γαστρικής (Pga) πίεσης (σε cmH<sub>2</sub>O), από έναν ασθενή, με τελο-εισπνευστική παύση κατά τη δεύτερη αναπνοή. Η σκιασμένη μπλε περιοχή υποδεικνύει τον μηχανικό εισπνευστικό χρόνο και η σκιασμένη κίτρινη περιοχή υποδεικνύει την τελο-εισπνευστική παύση. Τα οριζόντια μαύρα βέλη υποδεικνύουν την έναρξη και το τέλος της νευρικής εισπνοής (T<sub>in</sub>) και της εκπνοής (T<sub>en</sub>). Το σημείο ταχείας πτώσης της Pdi (τέλος της νευρικής εισπνοής) υποδεικνύεται από τη μπλε κάθετη γραμμή και το οριζόντιο μπλε βέλος με διπλή κεφαλή στην Paw υποδεικνύει το cycling off delay. Τα μικρά μαύρα βέλη στην Pdi υποδεικνύουν το σημείο πλήρους χαλάρωσης του διαφράγματος. Οι μαύρες κατακόρυφες διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν τα σημεία 0.3, 1 και 2 s μετά την εκπνοή. Το παχύ μαύρο βέλος στην Paw δείχνει το τέλος της plateau με την απότομη μείωση της Paw, λόγω σύσπασης εισπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια της απόφραξης. Παρατηρήστε ότι οι νευρικοί χρόνοι εισπνοής και εκπνοής είναι παρόμοιοι στην αναπνοή χωρίς και με απόφραξη και ο χρόνος απόφραξης είναι μικρότερος από 2 s. Η δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών υποδεικνύεται από την αύξηση της Pga, κατά την εκπνοή στην αναπνοή χωρίς απόφραξη και κατά την τελο-εισπνευστική παύση (τα μπλε βέλη με διπλή κεφαλή δείχνουν τη μέγιστη μεταβολή). Παρατηρήστε επίσης τη μείωση της Pga κατά την έναρξη της εισπνοής, γεγονός που υποδηλώνει τη χαλάρωση των εκπνευστικών μυών σε αυτό το σημείο (ανοικτά βέλη).

από την απότομη αύξηση της Pdi. Η καθυστέρηση στη λήξη της εισπνοής (cycling off delay) μετρήθηκε ως η χρονική διαφορά από τη λήξη της νευρικής και της μηχανικής εισπνοής αντίστοιχα. Η παρουσία σύσπασης εκπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια της προηγούμενης, μη αποφραγμένης αναπνοής υποδηλωνόταν από (α) μια άνοδο της Pga κατά τη διάρκεια της μηχανικής εκπνοής χωρίς αλλαγές στην Pdi και (β) μια ταχεία

κάθοδο της  $P_{ga}$  κατά την έναρξη της εισπνοής της αποφραγμένης αναπνοής. Η παρουσία σύσπασης εκπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης υποδηλωνόταν από την αύξηση της  $P_{ga}$  μετά την έναρξη της παύσης με ταυτόχρονη μείωση ή καμία αλλαγή στην  $P_{di}$ . Η διαφορά στην  $P_{ga}$  μετά την απόφραξη χρησιμοποιήθηκε για να ποσοτικοποιηθεί η σύσπαση των εκπνευστικών μυών. Σε κάποιους ασθενείς, η σύσπαση των εκπνευστικών μυών άρχιζε κατά τη διάρκεια της μηχανικής εισπνοής, όπως υποδηλωνόταν από μια ταχεία άνοδο στην  $P_{ga}$  κατά τη μηχανική εισπνοή, με την  $P_{di}$  να παραμένει κοντά στην τελο-εκπνευστική τιμή της ή να μειώνεται. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ακριβής ποσοτικοποίηση της σύσπασης των εκπνευστικών μυών ήταν αδύνατη αφού η αύξηση της  $P_{ga}$  κατά μηχανική εισπνοή εξαρτάται τόσο από τη σύσπαση των εκπνευστικών μυών όσο και από τη σχέση μεταξύ της αύξησης του αναπνεόμενου όγκου και της ευενδοτότητας του κοιλιακού διαμερίσματος. Στις περιπτώσεις αυτές, χρησιμοποιήθηκε μόνο η αύξηση της  $P_{ga}$  μετά την έναρξη της παύσης για την ποσοτικοποίηση της πίεσης των εκπνευστικών μυών, γνωρίζοντας την υποεκτίμηση σε κάποιο βαθμό του μεγέθους της σύσπασής τους.

Η μορφολογία της  $P_{aw}$  μετά την παύση κατηγοριοποιήθηκε σε τρία κυρίαρχα μοτίβα βάσει των διαφορών στην τιμή της, στα συγκεκριμένα χρονικά σημεία που αναλύθηκαν ( $P_{aw_{occ}}$ ,  $P_{aw_{0.3s}}$ ,  $P_{aw_{1s}}$  και  $P_{aw_{2s}}$ ). Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το κατώφλι του  $1\text{cmH}_2\text{O}$  μεταξύ δύο συνεχόμενων χρονικών σημείων για να χαρακτηριστεί η  $P_{aw}$  ως σταθερή, δηλαδή να πληρεί τις προϋποθέσεις για “plateau” ή αυξανόμενη. Αυτά τα μοτίβα, όπως φαίνονται στην εικόνα 8, είναι τα εξής:

- Ένα “passive-like” μοτίβο, το οποίο χαρακτηρίζεται από μια αρχική πτώση ( $P_{aw_{0.3s}} < P_{aw_{occ}}$ ) ακολουθούμενη από ένα plateau ( $P_{aw_{1s}} - P_{aw_{0.3s}} < 1$  και  $P_{aw_{2s}} - P_{aw_{1s}} < 1\text{cmH}_2\text{O}$ ) όπως σε μια παύση σε παθητικές συνθήκες.



**Εικόνα 8. Ταξινόμηση της κυματομορφής της πίεσης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης.**

Κυματομορφές ροής αεραγωγού (σε L/s) και πίεσης αεραγωγού ( $P_{aw}$ , σε  $cmH_2O$ ) αντιπροσωπευτικές των τριών προτύπων  $P_{aw}$  κατά τη διάρκεια της απόφραξης, από τρεις διαφορετικούς ασθενείς. Η συμπαγής κάθετη γραμμή υποδεικνύει το σημείο έναρξης της παύσης και οι επόμενες διακεκομμένες γραμμές τα σημεία 0.3, 1 και 2 s μετά την απόφραξη. Κάθε μοτίβο χαρακτηρίστηκε από τις σχέσεις μεταξύ των  $P_{aw}$  σε διαφορετικά χρονικά σημεία σε σχέση με την απόφραξη: απόφραξη, 0 s ( $P_{aw_{occ}}$ ), 0.3 s ( $P_{aw_{0.3s}}$ ), 1 s ( $P_{aw_{1s}}$ ) και 2 s ( $P_{aw_{2s}}$ ). Πάνω εικόνα: ένα "passive-like" μοτίβο με ταχεία μείωση της  $P_{aw}$  ( $P_{aw_{occ}} > P_{aw_{0.3s}}$ ), ακολουθούμενη από ένα plateau ( $P_{aw_{1s}} - P_{aw_{0.3s}} < 1$  και  $P_{aw_{2s}} - P_{aw_{1s}} < 1 cmH_2O$ ). Μεσαία εικόνα: ένα "clear plateau" μοτίβο, το οποίο χαρακτηρίζεται από μια πρώιμη αύξηση της  $P_{aw}$  ( $P_{aw_{0.3s}} < P_{aw_{occ}}$ ) ακολουθούμενη από ένα plateau ( $P_{aw_{1s}} - P_{aw_{0.3s}} < 1$  και  $P_{aw_{2s}} - P_{aw_{1s}} < 1 cmH_2O$ ). Κάτω εικόνα: ένα "irregular rise" μοτίβο με αργή αύξηση της  $P_{aw}$  ( $P_{aw_{1s}} - P_{aw_{0.3s}} > 1$ ) με plateau ( $P_{aw_{2s}} - P_{aw_{1s}} < 1 cmH_2O$ )

- Ένα “clear plateau” μοτίβο, το οποίο χαρακτηρίζεται από μια επίπεδη ή πρώιμη αύξηση ( $Paw_{0.3s} \geq Paw_{occ}$ ) ακολουθούμενη από ένα plateau ( $Paw_{1s} - Paw_{0.3s} < 1$  and  $Paw_{2s} - Paw_{1s} < 1\text{cmH}_2\text{O}$ ).
- Ένα “irregular rise” μοτίβο, το οποίο αποτελείται από όλα τα υπόλοιπα μοτίβα καθυστερημένης ή συνεχούς αύξησης με ή χωρίς plateau ( $Paw_{1s} - Paw_{0.3s} \geq 1$ , or  $Paw_{2s} - Paw_{1s} \geq 1\text{cmH}_2\text{O}$ )

Η μορφολογία της αύξησης της  $Pga$  χαρακτηρίστηκε ως συνεχώς αυξανόμενη ή σταθερή βάση οπτικής επισκόπησης της κυματομορφής της.

#### 2.4 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή με τυπική απόκλιση (standard deviation, SD) για δεδομένα με κανονική κατανομή και με τη διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) για δεδομένα με μη κανονική κατανομή. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στις κατηγορικές και συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας  $\chi^2$  (chi-square) ή Kruskal-Wallis, αντίστοιχα. Τιμή  $p$  μικρότερη του 0,05 θεωρήθηκε σημαντική. Χρησιμοποιήσαμε το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics for Windows έκδοση 25 (Armonk, NY) για την ανάλυση.

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Ασθενείς και χαρακτηριστικά αποφραγμένων αναπνοών

Η ανάλυση συμπεριέλαβε δεδομένα από 40 ασθενείς (18 από προηγούμενη μελέτη και 22 από το αρχείο της ΜΕΘ ΠΑΓΝΗ). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών

παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι περισσότεροι ασθενείς (90%) είχαν ARDS και βρίσκονταν σε μηχανικό αερισμό για 11 μέρες (διάμεση τιμή) πριν τις μετρήσεις.

**Πίνακας 1** Χαρακτηριστικά ασθενών

<b>Χαρακτηριστικά ασθενών, N=40</b>	
Άρρενες, N (%)	25 (62.5)
<b>ΗΛΙΚΙΑ</b> (mean ± SD)	68 ± 13
APACHE II (mean ± SD)	19 ± 7
<b>Διάγνωση εισαγωγής, N (%)</b>	
Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια	16 (40)
Σηπτική καταπληξία	10 (25)
Πολυτραύμα	8 (20)
Σύνδρομο μετά ανακοπή	2 (5)
Άλλο	4 (10)
<b>Αναπνευστικά χαρακτηριστικά και ρυθμίσεις αναπνευστήρα</b>	
ARDS, N (%)	36 (90)
Μέρες μηχανικού αερισμού πριν τη μελέτη, (median, IQR)	11 (7-17)
PEEP, cmH <sub>2</sub> O, (mean ± SD)	7 ± 2
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mean ± SD)	235 ± 62
Pressure Support, cmH <sub>2</sub> O, (mean ± SD)	8 ± 3
Αναπνεόμενος όγκος, L, (mean ± SD)	0.48 ± 0.08
Αναπνευστική συχνότητα (mean ± SD)	23 ± 7

*APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, ARDS: Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής δυσχέρειας, PEEP: Θετική τελοεκπνευστική πίεση, pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Λόγος μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου προς το ποσοστό εισπνεόμενου οξυγόνου, Pressure Support: Υποβοήθηση πίεσης, SD: τυπική απόκλιση, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, mean: μέση τιμή, median: διάμεση τιμή*

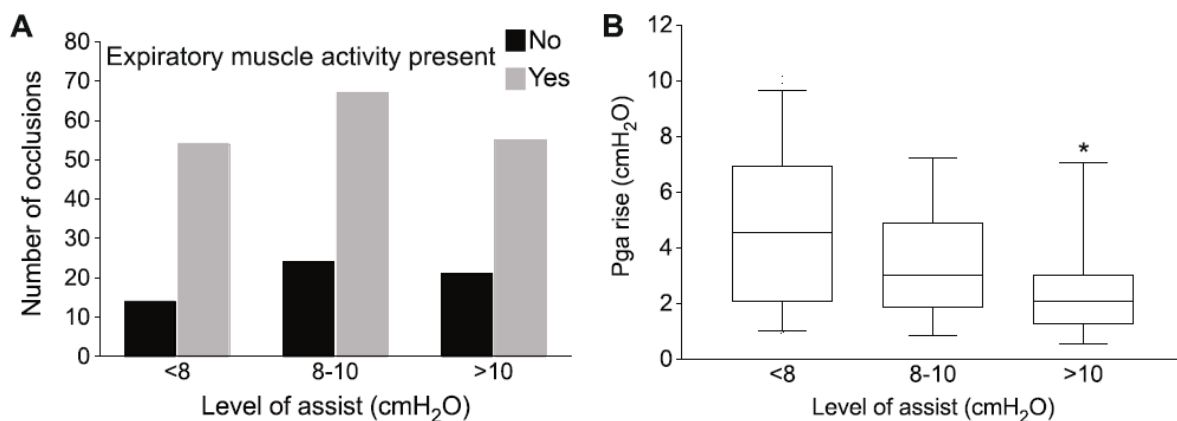
Στους περισσότερους ασθενείς ήταν διαθέσιμες για ανάλυση δύο με τρεις παύσεις. Σε 19 ασθενείς (από το αρχείο της ΜΕΘ), οι παύσεις πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικά επίπεδα υποστήριξης (δύο με τέσσερα επίπεδα). Κάθε ασθενής σε κάθε επίπεδο υποστήριξης θεωρήθηκε σαν ξεχωριστή συνθήκη. Αναγνωρίστηκαν ογδόντα έξι διαφορετικές συνθήκες (ασθενής/επίπεδο υποστήριξης) και 227 παύσεις ήταν διαθέσιμες για ανάλυση. Επειδή, σε 26 από τις 86 συνθήκες, η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα και/ή το μοτίβο της P<sub>aw</sub> κατά τη διάρκεια της απόφραξης ήταν διαφορετικό μεταξύ των αποφράξεων, παρουσιάζεται η ανάλυση ανά απόφραξη.

### 3.2 Ανάλυση της δραστηριότητας των εισπνευστικών μυών κατά την παύση

Η χάλαση των εισπνευστικών μυών επήλθε μετά από μια διάμεση τιμή 0.2s μετά την παύση (εύρος 5-95%  $R_{5-95}=0-0.5s$ ). Η διάμεση τιμή του cycling off delay ήταν 0.18s ( $R_{5-95}=0.04-0.8s$ ). Η επόμενη εισπνοή εμφανιζόταν κατά τη διάρκεια της παύσης με μια καθυστέρηση 0.26s ( $R_{5-95}=-0.04-1.2s$ ) σε σχέση με τον αναμενόμενο χρόνο εμφάνισής της και η διάμεση διάρκεια αδιάλειπτης παύσης (χρόνος “plateau”) ήταν 2s ( $R_{5-95}=1-3.8s$ ). Μόνο στο 16% των παύσεων μπορούσε να διατηρηθεί χωρίς διακοπή μια plateau των 3s και η αναπνευστική συχνότητα σε αυτές τις περιπτώσεις ήταν  $16 \pm 3$  br/min.

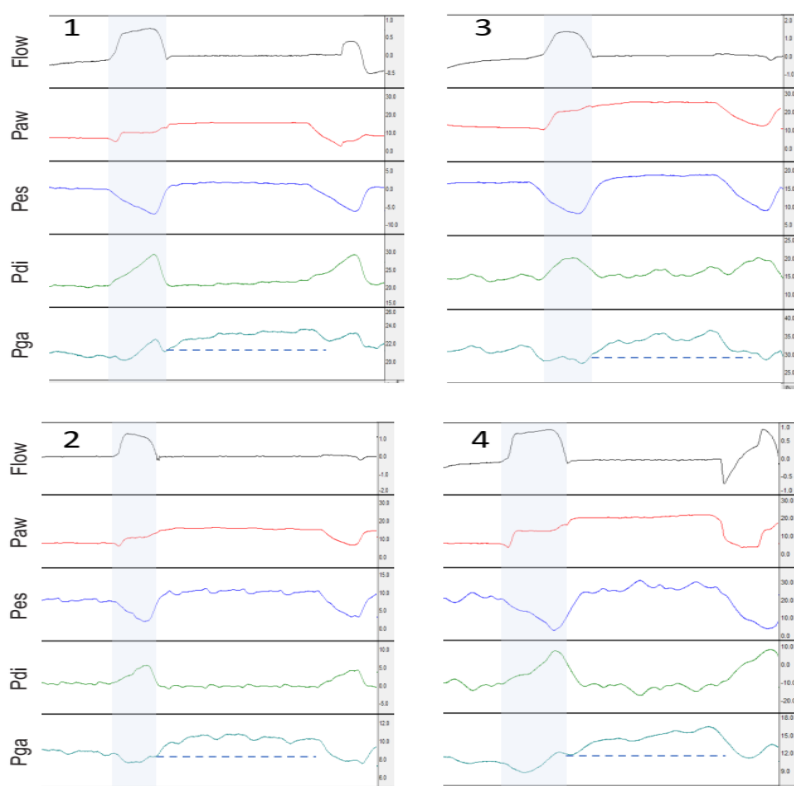
### 3.3 Ανάλυση της σύσπασης των εκπνευστικών μυών κατά την παύση

Εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα ήταν παρούσα σε 179 από τις 227 συνθήκες (79%). Σε 128 από αυτές τις 179 συνθήκες, υπήρχε σύσπαση εκπνευστικών μυών και στην προηγούμενη μη αποφραγμένη αναπνοή (εικόνα 7). Όπως φαίνεται στην εικόνα 9A σύσπαση εκπνευστικών παρατηρήθηκε σε όλα τα επίπεδα υποστήριξης ( $\chi^2=0.3$ ). Το μέγεθος, ο χρόνος εμφάνισης και το μοτίβο της σύσπασης των εκπνευστικών μυών, όπως υποδηλωνόταν από την άνοδο της  $P_{ga}$  κατά τη διάρκεια της παύσης, εμφάνιζαν μεγάλη διακύμανση (πίνακας 2 και εικόνα 10). Μεταξύ των παύσεων με εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα, το  $R_{5-95}$  της ανόδου της  $P_{ga}$  ήταν 1-8cmH<sub>2</sub>O με διάμεση τιμή τα 3cmH<sub>2</sub>O. Σε μεγαλύτερα επίπεδα υποστήριξης το μέγεθος της αύξησης της  $P_{ga}$  κατά τη διάρκεια της απόφραξης μειωνόταν σημαντικά (εικόνα 9B και 11). Η αναπνευστική συχνότητα και ο ρυθμός αύξησης της  $P_{di}$  κατά τη διάρκεια της εισπνοής ( $dP_{di}/dt$ , ένας δείκτης της αναπνευστικής ώσης) δεν διέφεραν όταν ήταν παρούσα ή όχι σύσπαση εκπνευστικών κατά τη διάρκεια της απόφραξης (εικόνα 12).



**Εικόνα 9. Εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα σε διαφορετικά επίπεδα υποβοήθησης.**

**A.** Αριθμός τελο-εισπνευστικών παύσεων με ή χωρίς δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών, σε τρία διαφορετικά επίπεδα υποβοήθησης. **B.** Μέγεθος της δραστηριότητας των εκπνευστικών μυών, όπως υποδεικνύεται από την αύξηση της γαστρικής πίεσης (Pga) μετά την απόφραξη, σε τρία επίπεδα υποβοήθησης (μόνο στις περιπτώσεις με δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών). Πλαίσιο: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, ορια: εύρος 5-95, οριζόντια γραμμή στη διάμεσο, \* $p < 0,05$  για επίπεδο υποβοήθησης  $> 10$  έναντι 8-10 cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0,0001$  για επίπεδο υποβοήθησης  $> 10$  έναντι  $< 8$  cmH<sub>2</sub>O.



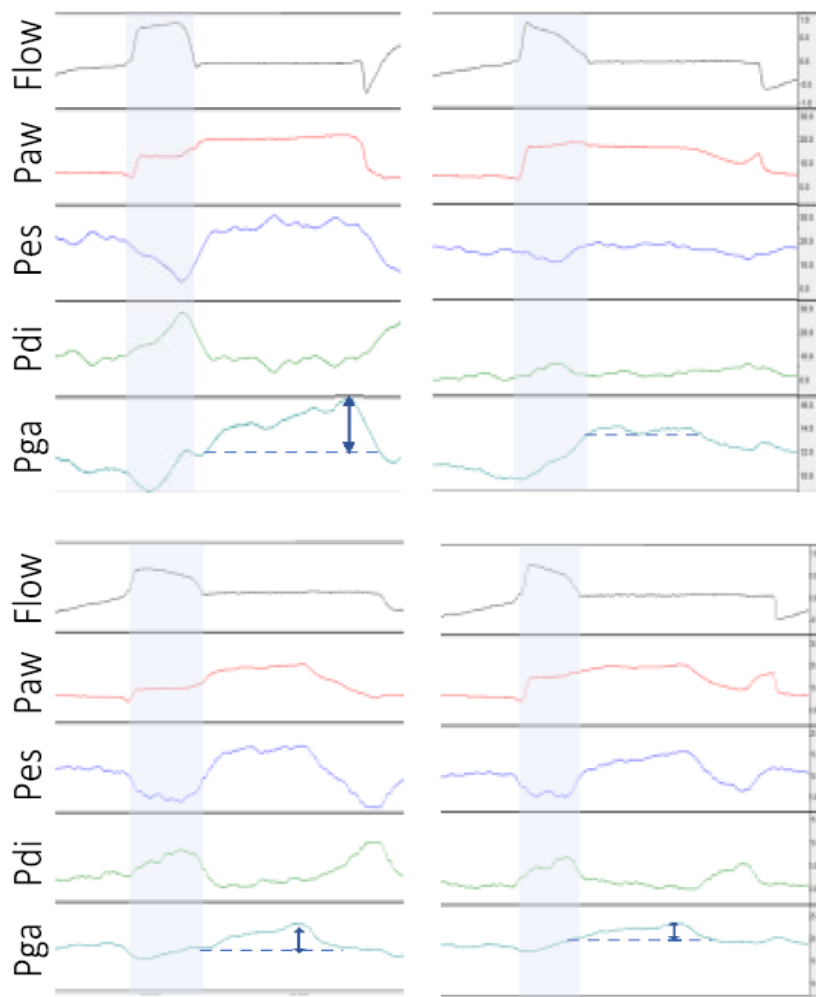
**Εικόνα 10. Μοτίβα της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας κατά την παύση.**

Αντιπροσωπευτικές κυματομορφές της ροής (flow σε l/sec), των πιέσεων των αεραγωγών (Paw), του οισοφάγου (Pes), της διαφραγματικής (Pdi) και της γαστρικής (Pga) πίεσης (σε cmH<sub>2</sub>O), κατά τη διάρκεια μιας τελο-εισπνευστικής παύσης, από τέσσερις ασθενείς (1-4). Η μπλε σκιασμένη περιοχή υποδεικνύει τον μηχανικό εισπνευστικό χρόνο και οι διακεκομμένες μπλε γραμμές δείχνουν την Pga στην αρχή της απόφραξης (μηδενική ροή). Η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα στους ασθενείς 1 και 2 είναι μάλλον σταθερή κατά τη διάρκεια της απόφραξης (τονική), και αυτό παρατηρήθηκε στο 47% των περιπτώσεων ενώ στους ασθενείς 3 και 4 αυξάνεται προοδευτικά στους ασθενείς και αυτό παρατηρήθηκε στο 53% των περιπτώσεων. Σε όλες τις περιπτώσεις μπορεί να εντοπιστεί plateau στην Paw.



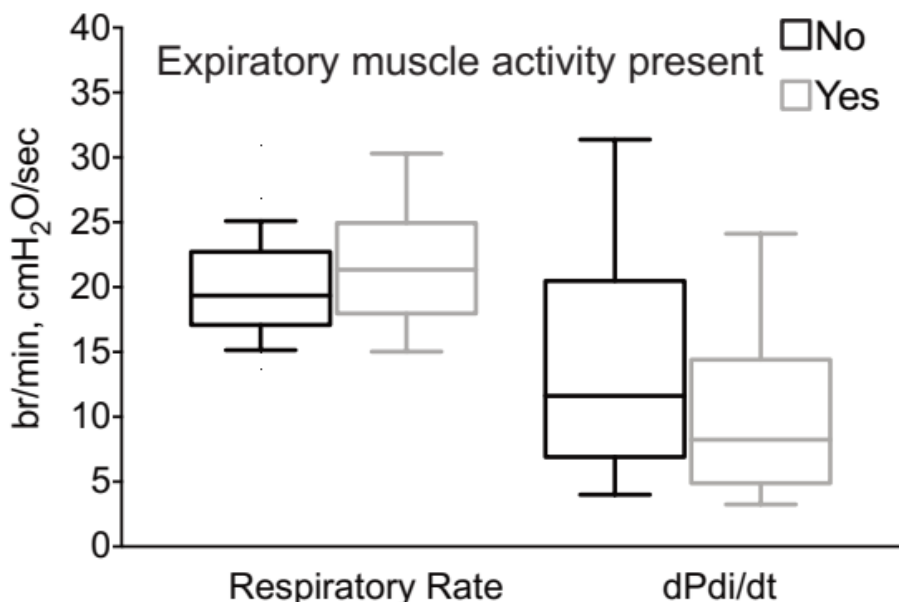
**Πίνακας 2** Χρονισμός της σύσπασης των εκπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης

Χρόνος εμφάνισης της σύσπασης των εκπνευστικών μυών	
Από το τέλος της νευρικής εισπνοής (διάμεσος, 5-95% εύρος)	0.4, 0.08-1.08 sec
Από το σημείο της απόφραξης (διάμεσος, 5-95% εύρος)	0.19, 0-1 sec
Παρουσία σύσπασης εκπνευστικών μυών κατά την έναρξη της απόφραξης (% των ασθενών)	25



**Εικόνα 11.** Αλλαγές στη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών με την αύξηση του επιπέδου υποστήριξης.

Αντιπροσωπευτικές κυματομορφές της ροής (σε L/s), των αεραγωγών (Paw), του οισοφάγου (Pes), δια-διαφραγματικής (Pdi) και γαστρικής (Pga) πίεσης (σε cmH<sub>2</sub>O), κατά τη διάρκεια μιας τελο-εισπνευστικής παύσης, από δύο ασθενείς (άνω και κάτω εικόνες), που αερίστηκαν με χαμηλά (αριστερά) και υψηλότερα επίπεδα PS (δεξιός πίνακας). Τα μπλε βέλη υποδεικνύουν το εκτιμώμενο μέγεθος της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας



**Εικόνα 12. Αναπνευστική συχνότητα και ώση σε παρουσία ή απουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της απόφραξης.**

Αναπνευστικός ρυθμός σε αναπνοές ανά λεπτό (br/min) και αναπνευστική ώση, όπως υποδεικνύεται από τον ρυθμό μεταβολής της δια-διαφραγματικής πίεσης κατά την εισπνοή (dPdi/dt) της αποφραγμένης αναπνοής, παρουσία ή απουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης. Πλαίσιο: διατεταρτημοριακό εύρος, όρια: 5-95, γραμμή στη διάμεσο

### 3.4 Ανάλυση της κυματομορφής της P<sub>aw</sub> κατά τη διάρκειας της παύσης

Σύμφωνα με την ταξινόμηση που παρουσιάστηκε στην ανάλυση των δεδομένων (βλέπε σελ. 67 και εικόνα 8), το “passive-like” μοτίβο αναγνωρίστηκε σε 29 περιπτώσεις, το “cleat plateau” μοτίβο σε 104 και το “irregular rise” μοτίβο σε 94. Τα χαρακτηριστικά των αποφραγμένων αναπνοών για κάθε μοτίβο της P<sub>aw</sub> παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Παρουσία σύσπασης εκπνευστικών μυών παρατηρήθηκε στο 52%, 67% και 100% στα “passive-like”, “cleat plateau” και “irregular rise” μοτίβα αντίστοιχα.

**Πίνακας 3:**

Χαρακτηριστικά των αποφραγμένων αναπνοών για κάθε μοτίβο της P<sub>aw</sub> κατά τη διάρκεια της παύσης

	Μοτίβο P <sub>aw</sub>		
	Passive like N=29	Clear plateau N=104	Irregular rise N=94
PS <8, cmH <sub>2</sub> O, N (%)	0 (0)	29 (28)	38 (40)
PS 8-10, cmH <sub>2</sub> O, N (%)	5 (17)	4 (45)	35 (38)
PS >10, cmH <sub>2</sub> O, N (%)	24 (83)	28 (27)	21 (22)
Παρουσία σύσπασης εκπνευστικών μυών, N (%)	15 (52)	70 (67)	94 (100)
Παρουσία σύσπασης εκπνευστικών μυών στην προηγούμενη αναπνοή, N (%)	7 (24)	39 (37)	83 (88)
Αναπνευστική συχνότητα, mean ± SD	19 ± 5	21 ± 4	22 ± 6
dP <sub>di</sub> /dt, cmH <sub>2</sub> O/s, median (IQR)	7* (3-8)	11 (6-20)	10 (6-20)
Cycling off delay, s, median (IQR)	0.28* (0.18-0.56)	0.18 (0.14-0.28)	0.18 (0.12-0.24)

P<sub>aw</sub>: πίεση αεραγωγών, PS: υποβοήθηση πίεσης, dP<sub>di</sub>/dt: ρυθμός αύξησης δια-διαφραγματικής πίεσης, SD: τυπική απόκλιση, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, mean: μέση τιμή, median: διάμεση τιμή, Cycling off delay: καθυστέρηση στη λήξη της εισπνοής

\**p* < 0.01 για passive-like μοτίβο σε σχέση με τα clear plateau και irregular rise μοτίβα

### 3.5 Μέτρηση της οδηγού πίεσης - dP

Η οδηγός πίεση μετρήθηκε στα προκαθορισμένα χρονικά στιγμιότυπα μετά την παύση, δηλαδή στα 0.3s, 1s και 2s. Μια νέα εισπνευστική προσπάθεια διέκοψε την παύση καθιστώντας τη μέτρηση αδύνατη στο 47% των περιπτώσεων στα 2s και στο 3% των περιπτώσεων στο 1s. Η χάλαση των εισπνευστικών μυών είχε συντελεστεί στο 80% των περιπτώσεων στα 0.3s και στο 99% στο 1s. Μια αύξηση στην P<sub>gas</sub> ήταν παρούσα στο 50%, 71% και 74% του συνόλου των περιπτώσεων στα 0.3, 1 και 2s αντίστοιχα. Έχοντας διαπιστώσει ότι το “irregular rise” μοτίβο σχετίζεται πάντοτε με σύσπαση εκπνευστικών μυών, πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή ανάλυση αποκλείοντας τις παύσεις όπου εμφανιζόταν το μοτίβο αυτό. Στις εναπομείνουσες 133 περιπτώσεις, όπου η plateau θεωρούνταν αξιόπιστη, μια αύξηση στην P<sub>ga</sub> διαπιστώθηκε στο 46%, 62% και 64% των περιπτώσεων στα 0.3, 1 και 2s αντίστοιχα. Η διάμεση αύξηση της P<sub>ga</sub> ήταν 1cmH<sub>2</sub>O στο σύνολο των χρονικών σημείων (*R*<sub>5-95</sub>=0-2cmH<sub>2</sub>O στα 0.3s, *R*<sub>5-95</sub>=0-3cmH<sub>2</sub>O στα 1 και 2s) ενώ ήταν μεγαλύτερη των 2cmH<sub>2</sub>O στο 10% των περιπτώσεων στα 0.3s, στο 20% στο 1s και στο 15% στα 2s.

#### 4. Συζήτηση

Αυτή η μελέτη είναι μια αναδρομική ανάλυση της μορφολογίας της κυματομορφής της  $P_{aw}$  κατά τη διάρκεια τελο-εισπνευστικών παύσεων σε PSV και η συσχέτισή της σύσπαση εισπνευστικών και εκπνευστικών μυών. Οι τελο-εισπνευστικές παύσεις που αναλύθηκαν προέρχονταν από ασθενείς σε φάση ανάρρωσης από ARDS οι οποίοι βρίσκονταν για διάμεσο διάστημα 11 ημερών σε μηχανικό αερισμό. Το κύριο συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι ότι το μοτίβο της  $P_{aw}$  κατά τη διάρκεια μιας τελο-εισπνευστικής παύσης δεν μπορεί να διασφαλίσει την απουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας και, συνεπώς, την ακριβή μέτρηση της plateau και την οδηγού πίεσης.

Σε αυτή τη μελέτη, επιλέξαμε να αξιολογήσουμε τη μορφολογία της  $P_{aw}$  όχι με οπτική επισκόπηση, για να αποφύγουμε τη μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών, αλλά με κατηγοριοποίηση βάσει των αλλαγών σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία. Για την εφαρμογή αυτής της προσέγγισης, έπρεπε να επιλέξουμε τα κατώτατα όρια για την ταξινόμηση των μοτίβων της  $P_{aw}$ . Το χρονικό σημείο των 0,3 δευτερολέπτων επιλέχθηκε με βάση μια προηγούμενη μελέτη που έδειξε ότι έως και 0,3 s μετά το τέλος της νευρικής εισπνοής υπάρχει ελάχιστη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών(159), αναγνωρίζοντας ότι, σε μηχανικό αερισμό με υποβοήθηση πίεσης, η τελο-εισπνευστική παύση μπορεί να μην συμβεί στο τέλος της νευρικής εισπνοής. Επιλέξαμε να μελετήσουμε το 1ο και το 2ο δευτερόλεπτο μετά την απόφραξη ως εύλογα, εύκολα αναγνωρίσιμα χρονικά σημεία παρά την κλίση των ασθενών. Το όριο του 1 cmH<sub>2</sub>O για να χαρακτηριστεί το  $P_{aw}$  μεταξύ δύο χρονικών σημείων ως σταθερή ή αυξανόμενη επιλέχθηκε επειδή μικρότερες διαφορές πίεσης μπορεί να οφείλονται σε καρδιακούς παλμούς(159) και δεν μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια στην οθόνη του αναπνευστήρα. Χρησιμοποιώντας αυτά τα κατώτατα όρια, ταξινομήσαμε τη

μορφολογία της P<sub>aw</sub> στα τρία συνήθως παρατηρούμενα μοτίβα κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης(156). Το “passive-like” μοτίβο βρέθηκε σε ασθενείς σε υψηλότερο επίπεδο υποβοήθησης και σχετιζόταν με χαμηλότερη αναπνευστική ώση, όπως υποδεικνύεται από το dP<sub>di</sub>/dt. Ακόμη και σε αυτές τις συνθήκες, η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα ήταν παρούσα στις μισές περιπτώσεις, χωρίς σαφή παραμόρφωση του “plateau” στην κυματομορφή P<sub>aw</sub>. Το μοτίβο “clear plateau” ήταν το πιο συχνά εμφανιζόμενο. Αξίζει να τονιστεί ότι η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα ήταν παρούσα στα δύο τρίτα των περιπτώσεων αυτών και σε όλα τα επίπεδα υποβοήθησης. Τέλος, όταν παρατηρήθηκε μεταβολή μεγαλύτερη από 1 cmH<sub>2</sub>O μεταξύ δύο διαδοχικών χρονικών σημείων (0,3-1-2 s) μετά την απόφραξη, η οποία χαρακτηρίστηκε ως “irregular rise” μοτίβο, η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα ήταν πάντοτε παρούσα. Κατά τη διάρκεια των τελο-εισπνευστικών παύσεων, η παρουσία εισπνευστικής προσπάθειας αναγνωριζόταν εύκολα στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι εισπνευστικές προσπάθειες διέκοπταν την παύση σε χρόνο που καθοριζόταν από τον ρυθμό αναπνοής του ασθενούς και τον νευρικό χρόνο εισπνοής/εκπνοής. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι κατά τη διάρκεια του αερισμού με υποστήριξη πίεσης, η διάρκεια της απόφραξης δεν μπορεί να προεπιλεγεί να είναι 3s, όπως στον παθητικό αερισμό, αλλά μπορεί να αναμένεται να είναι κοντά στον εκπνευστικό χρόνο της προηγούμενης αναπνοής.

Παρατηρήσαμε ότι σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς (22/40) και σε 128 από τις 227 παύσεις, η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα ήταν παρούσα στις αναπνοές χωρίς απόφραξη. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, η δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών ήταν παρούσα και κατά τη διάρκεια των παύσεων στο τέλος της αναπνοής. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι απροσδόκητα, καθώς η επιστράτευση των εκπνευστικών μυών συμβαίνει κατά τη διάρκεια υψηλών αναπνευστικών αναγκών

(όπως κατά τη διάρκεια της άσκησης) και όποτε ασκείται σχετικά αυξημένο φορτίο στους εισπνευστικούς μύες, λόγω μη φυσιολογικής μηχανικής του πνεύμονα ή μυϊκής αδυναμίας(161,163). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη βρίσκονταν στη φάση ανάρρωσης από βαριά νόσο και οι περισσότεροι είχαν ARDS και, επομένως, ήταν πιθανό να υπάρχει σχετικά αυξημένο φορτίο εισπνευστικών μυών, λόγω διαταραγμένης μηχανικής ή/και μυϊκής αδυναμίας. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί, είχαν σχετικά υψηλό λεπτό αερισμό, 11 L/min κατά μέσο όρο. Αυτές οι αναπνευστικές απαιτήσεις, οι οποίες πιθανότατα υποεκτιμούν τις απαιτήσεις του εγκεφάλου(30), είναι παρόμοιες με τις εκείνες που παρατηρούνται στην ελαφριά άσκηση, όπου φυσιολογικά εμφανίζεται εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα(163). Άλλες μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχουν επίσης δείξει ότι η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα είναι συχνά παρούσα κατά τη διάρκεια του υποβοηθούμενου αερισμού(164,165). Παρατηρήσαμε επίσης ότι σε επιπλέον 51 περιπτώσεις (15 ασθενείς), η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα ήταν παρούσα μόνο κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης, ένα φαινόμενο που πιθανώς οφείλεται σε συμπεριφορικές απαντήσεις και στο άπειρο φορτίο αντίστασης που επιβάλλει η απόφραξη(159,161,166). Επομένως, η εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης δεν αποτελεί ασυνήθιστο εύρημα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που βρίσκονται σε αερισμό με υποστήριξη πίεσης. Ένα σαφές plateau στην P<sub>aw</sub> κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης δεν αποκλείει την εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενη μελέτη(161) που δείχνει ότι, κατά τη διάρκεια της τελο-εκπνευστικής παύσης, το πρότυπο της συστολής των εκπνευστικών μυών μπορεί να οδηγήσει σε συνεχή αύξηση της P<sub>aw</sub> και σε σαφές plateau, καθιστώντας αναξιόπιστη τη μέτρηση του ενδογενούς PEEP (PEEP<sub>i</sub>). Έτσι, παρόμοια με την τελο-εκπνευστική παύση(161), η

σύσπαση των εκπνευστικών μυών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε plateau της Paw κατά τη διάρκεια μιας τελο-εισπνευστικής παύσης και, συνεπώς, σε υπερεκτίμηση της τελο-εισπνευστικής κυψελιδικής πίεσης.

Η παρουσία εκπνευστικής μυϊκής σύσπασης κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης έχει μελετηθεί στον αναλογικό υποβοηθούμενο αερισμό(159), ένα μοντέλο στο οποίο το τέλος της μηχανικής και της νευρικής εισπνοής είναι στενά συνδεδεμένο. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η εμφάνιση συμβάντων, όπως η εκπνευστική μυϊκή σύσπαση, αυξανόταν προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου μετά την παύση, ξεκινώντας από τα 0,3s μετά την απόφραξη, με συχνότητα εμφάνισης 10%. Κατά τη διάρκεια του αερισμού με υποβοήθηση πίεσης, το τέλος της μηχανικής και της νευρικής εισπνοής δεν συνδέεται στενά και στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε ένα διάμεσο cycling of delay 0,18s ( $R_{5-95} = 0,04-0,8s$ ), γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την παρουσία σύσπασης των εκπνευστικών μυών ακόμη και αμέσως μετά την απόφραξη. Η παρουσία σύσπασης εκπνευστικών μυών ακόμη και πριν από τον τερματισμό της μηχανικής εισπνοής σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που αερίζονται με λειτουργία υποστήριξης πίεσης έχει αναφερθεί στο παρελθόν(165). Επομένως, η παρουσία συνθηκών που επιτρέπει ακριβείς μετρήσεις της οδηγού πίεσης σε λειτουργία υποστήριξης πίεσης δεν υποστηρίζεται από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Κανένα μοτίβο της Paw δεν απέκλεισε την παρουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας και δεν προσδιορίστηκε κανένα χρονικό σημείο πριν από την εμφάνιση της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας και μετά τη χαλάρωση των εισπνευστικών μυών. Η έκταση της υπερεκτίμησης της οδηγού πίεσης δεν μπορούσε να υπολογιστεί με ακρίβεια, αλλά στο 20% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε υπερεκτίμηση τουλάχιστον 2 cmH<sub>2</sub>O.

Ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας σε ασθενείς κατά τη διάρκεια του υποβοηθούμενου αερισμού, η οποία πιθανόν να ποικίλλει, ανάλογα με τον εξεταζόμενο πληθυσμό ασθενών και τη χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια του απογαλακτισμού. Δεν εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ της δύναμης των εισπνευστικών μυών, του εισπνευστικού φορτίου (μηχανική του αναπνευστικού συστήματος) και της παρουσίας εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας. Η δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών αξιολογήθηκε με τη χρήση των  $P_{ga}$  και  $P_{di}$ , αλλά χωρίς τη χρήση ηλεκτρομυογραφίας, η οποία θα παρείχε ακριβέστερες πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο των συσπάσεων των εκπνευστικών μυών. Ως εκ τούτου, το μέγεθος της αύξησης της  $P_{ga}$  υποεκτιμήθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις. Παρόλο που το μοτίβο της  $P_{aw}$  δεν μπορούσε να διασφαλίσει την απουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας, στην παρούσα μελέτη δεν εξετάστηκαν άλλα μέσα για την εκτίμησή της, όπως η φυσική εξέταση, το υπερηχογράφημα ή η ηλεκτρομυογραφία.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης έχουν ορισμένες σημαντικές κλινικές προεκτάσεις. Πρώτον, εντοπίστηκαν απλοί κανόνες για την πρόβλεψη της διάρκειας της εισπνευστικής παύσης (ελαφρώς μεγαλύτερη από τον παρατηρούμενο χρόνο εκπνοής) και για τον εντοπισμό εσφαλμένων τελο-εισπνευστικών παύσεων λόγω της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας (αύξηση μεγαλύτερη από 1 cmH<sub>2</sub>O μεταξύ δύο διαδοχικών χρονικών σημείων). Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε ότι η οδηγός πίεση που μετράται κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης μπορεί μόνο να υπερεκτιμάται, επειδή οι εισπνευστικές προσπάθειες αναγνωρίζονται εύκολα, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια χαμηλή οδηγός πίεση μπορεί να αποκλείσει αξιόπιστα τη συνολική υπερδιάταση των πνευμόνων. Από την άλλη πλευρά, η διαπίστωση υψηλής οδηγού πίεσης, η οποία έχει συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση των ασθενών(157),



απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Μια υψηλή οδηγός πίεση θα μπορούσε να προκύψει από εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα, αυξημένη εισπνευστική μυϊκή προσπάθεια, μειωμένη μηχανική των πνευμόνων και/ή μειωμένη ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος. Επειδή όλες αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται με δυσμενή έκβαση, αλλά απαιτείται στοχευμένη διαχείριση, φαίνεται συνετό να εφαρμοστεί περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος, όπως η μέτρηση της οισοφάγειας πίεσης, για την εκτίμηση της αναπνευστικής προσπάθειας, της αναπνευστικής ώσης και των διαπνευμονικών πιέσεων.

## **5. Συμπεράσματα**

Τα αποτελέσματα αυτής της αναδρομικής ανάλυσης της μορφολογίας της  $Paw$  κατά τη διάρκεια της τελο-εισπνευστικής παύσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε υποβοηθούμενο αερισμό με υποστήριξη πίεσης δείχνουν ότι το πρότυπο της  $Paw$  μπορεί να επιβεβαιώσει την παρουσία τόσο εισπνευστικής όσο και εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας, αλλά όχι την απουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι οι παθητικές συνθήκες που απαιτούνται για την ακριβή μέτρηση της οδηγού πίεσης σε μια τελο-εισπνευστικής παύσης δεν μπορούν να διασφαλιστούν χρησιμοποιώντας μόνο τη μορφολογία του  $Paw$ . Ωστόσο, επειδή η οδηγός πίεση μπορεί μόνο να υπερεκτιμηθεί λόγω της δραστηριότητας των εκπνευστικών μυών, στην καθημερινή πρακτική, μια χαμηλή οδηγός πίεση υποδηλώνει την απουσία συνολικής υπερδιάτασης των πνευμόνων. Μια μέτρηση υψηλής οδηγού πίεσης θα πρέπει να προτρέπει σε περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις, όπως η μέτρηση της πίεσης του οισοφάγου.

## IIβ. ΜΕΡΟΣ Β

### 1. Εισαγωγή

Η ατροφία του διαφράγματος είναι μια καλά αναγνωρισμένη επιπλοκή του μηχανικού αερισμού που συμβάλλει στην επαγόμενη από τον αναπνευστήρα διαφραγματική δυσλειτουργία (VIDD)(31,167,168). Η ατροφία του διαφράγματος περιγράφηκε αρχικά σε ασθενείς κατά τη διάρκεια παθητικού αερισμού(110), αλλά έκτοτε έχει αποδειχθεί ότι η VIDD μπορεί επίσης να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια του υποβοηθούμενου αερισμού, όταν η υποβοήθηση είναι υπερβολική και η προσπάθεια του ασθενούς πολύ ασθενής(143,168). Η ανάπτυξη της VIDD έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, καθώς έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την έκβαση των ασθενών(4,110).

Η αποφυγή των αδύναμων εισπνευστικών προσπαθειών από την υπερβολική υποβοήθηση κατά τη διάρκεια του υποβοηθούμενου αερισμού, απαραίτητη για την αποφυγή της VIDD, απαιτεί την παρακολούθηση των εισπνευστικών προσπαθειών. Η εν λόγω παρακολούθηση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση οισοφάγειας πίεσης, αλλά απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και μπορεί να είναι τεχνικά δύσκολη και χρονοβόρα, γι' αυτό και δεν εφαρμόζεται ευρέως(169). Στην τρέχουσα κλινική πρακτική δεν υπάρχει άλλη μη επεμβατική μέθοδος για τη συνεχή παρακολούθηση της εισπνευστικής προσπάθειας. Η αναπνευστική συχνότητα ( $f$ ), ο αναπνεόμενος όγκος ( $VT$ ) ή το μοτίβο αναπνοής ( $f/VT$ ) μπορεί να υποδεικνύουν υπερβολικά υψηλή ή χαμηλή προσπάθεια μόνο σε ακραίες τιμές, όπως αναπνευστική συχνότητα κάτω από 12 ή πάνω από 30 αναπνοές/λεπτό, ενώ η  $P_{0.1}$  μπορεί να παρέχει διαλείπουσα ένδειξη χαμηλής αναπνευστικής ώσης, αλλά έχει πολλούς περιορισμούς και απαιτεί χειροκίνητο έλεγχο(40,105).

Κατά τη διάρκεια του αερισμού με υποστήριξη πίεσης (PSV), η μορφή της εισπνευστικής ροής εξαρτάται από τις πιέσεις που παράγονται από τους αναπνευστικούς μύες του ασθενούς ( $P_{mus}$ ), τον αναπνευστήρα ( $P_{vent}$ ) και τη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος. Η αλλαγή της καμπυλότητας της εισπνευστικής ροής σε εκθετική πτώση, παρόμοια με εκείνη του παθητικού, ρυθμιζόμενου με πίεση αερισμού, μπορεί να εντοπιστεί οπτικά και μπορεί να υποδείξει το χρονικό σημείο χαλάρωσης των εισπνευστικών μυών του ασθενούς κατά τη διάρκεια της μηχανικής εισπνοής(15). Οι αδύναμες προσπάθειες είναι συχνά μικρής διάρκειας, οπότε το σχήμα της κυματομορφής της ροής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό των αδύναμων προσπαθειών και της δυνητικά υπερβολικής αναπνευστικής υποβοήθησης. Οι κλινικοί ιατροί συμβουλεύονται επί του παρόντος, να επιθεωρούν την κυματομορφή ροής κατά τη διάρκεια του PSV και να προσπαθούν να μειώσουν την υποβοήθηση εάν υπάρχει ένα σχήμα ροής που μοιάζει με παθητικό. Ένας αυτοματοποιημένος αλγόριθμος εντός του αναπνευστήρα που αναγνωρίζει την υπερβολική υποβοήθηση θα μπορούσε να διευκολύνει την τιτλοποίηση της υποβοήθησης κατά τη διάρκεια του PSV, βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητα, μειώνοντας τον φόρτο εργασίας των φροντιστών και συμβάλλοντας πιθανώς σε καλύτερα αποτελέσματα για τον ασθενή. Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιούμε μια τεχνική βαθιάς μάθησης λίγων στιγμών (few shot learning), δηλαδή ένα μονοδιάστατο νευρωνικό δίκτυο συνελκτικού τύπου (1D Convolutional Neural Network - CNN), για την αυτόματη ανίχνευση βασικών χαρακτηριστικών της κυματομορφής ροής κατά τη διάρκεια του PSV για τον εντοπισμό αδύναμων εισπνευστικών προσπαθειών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Το δίκτυο εκπαιδεύτηκε σε χαρακτηρισμένες<sup>1</sup> αναπνοές

---

<sup>1</sup> Labeling/Annotation: Ειδικός κλινικός επιστήμονας επεξεργάζεται τις κυματομορφές, τμηματοποιεί τις αναπνοές και τις χαρακτηρίζει, ανάλογα με την προσπάθεια του ασθενούς.

στις οποίες η προσπάθεια ποσοτικοποιήθηκε με το γινόμενο πίεσης-χρόνου των αναπνευστικών μυών (PTP). Για τιμές PTP μικρότερες από 50 cmH<sub>2</sub>O\*s/min, η προσπάθεια χαρακτηρίζεται ασθενής.

## **2. Μέθοδος**

### **2.1 Πληθυσμός της μελέτης**

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε με τη χρήση καταγραφών που ελήφθησαν για κλινικούς σκοπούς την πενταετία 2018-2022 στη ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Χρησιμοποιήσαμε ένα σύνολο δεδομένων που αποτελείται από καταγραφές κατά τη διάρκεια του PSV, οι οποίες περιλάμβαναν μετρήσεις της ροής, της πίεσης του αεραγωγού, του οισοφάγου και του στομάχου, με διάρκεια τουλάχιστον 5 λεπτών. Αρκετές από αυτές τις καταγραφές έχουν συμπεριληφθεί στην ανάλυση προηγουμένως δημοσιευμένων μελετών(37,170). Οι κλινικές ενδείξεις για τις καταγραφές αυτές ήταν κυρίως η τιτλοποίηση της υποβοήθησης ή/και η αξιολόγηση της εισπνευστικής προσπάθειας και της συμβολής του διαφράγματος κατά την αναπνοή. Η χρήση των ανώνυμων δεδομένων εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα δημογραφικά στοιχεία και οι μεταβλητές αερισμού ελήφθησαν από τα ιατρικά αρχεία. Η ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος υπολογίστηκε χειροκίνητα από τις τελο-εισπνευστικές παύσεις που ελήφθησαν στο υψηλότερο επίπεδο υποβοήθησης που εξασφαλίζει, μετά από επισκόπηση και των κυματομορφών των οισοφάγειων και γαστρικών πιέσεων, παθητικές συνθήκες.

### **2.2 Καταγραφή δεδομένων**

Η καταγραφή των δεδομένων έγινε όπως περιγράφεται στο μέρος Α (βλέπε σελ 64)

### 2.3 Ανάπτυξη του χαρακτηρισμένου συνόλου δεδομένων

Για να εκπαιδεύσουμε και να δοκιμάσουμε το δίκτυο, αναπτύξαμε ένα σύνολο από χαρακτηρισμένα δεδομένα από όλες τις καταγραφές, στο οποίο ποσοτικοποιήθηκε η προσπάθεια κάθε αναπνοής ( $P_{mus}$ ) και αφαιρέθηκαν οι άκυρες αναπνοές. Το πρώτο βήμα περιλάμβανε τον υπολογισμό της  $P_{mus}$  και την κατασκευή της κυματομορφής  $P_{mus}$  στο χρόνο, ακολουθούμενη από έναν αλγόριθμο για τον αυτοματοποιημένο προσδιορισμό του χρόνου εισπνοής και τον υπολογισμό του PTP (Εικόνα 13A).

Για την κατασκευή της  $P_{mus}$  χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω τύπος:

$$P_{mus} = (VT \times E_{cw}) + (R_{cw} \times Flow) + P_{e_{endexp}} - P_{es} \quad (2)$$

όπου ο αναπνεόμενος όγκος ( $VT$ ) υπολογίστηκε ως το εμβαδόν της εισπνευστικής ροής στο χρόνο, η ελαστικότητα του θωρακικού τοιχώματος ( $E_{cw}$ ) υπολογίστηκε από την εκτιμώμενη τιμή της ζωτικής χωρητικότητας ( $Vital\ Capacity - VC$ ), οι αντιστάσεις του θωρακικού τοιχώματος ( $R_{cw}$ ) θεωρήθηκαν φυσιολογικές καθώς κανείς από τους υπό μελέτη ασθενείς δεν είχε τεκμηριωμένη παθολογία του θωρακικού τοιχώματος, οπότε  $R_{cw}=1.5\text{cmH}_2\text{O/L}$ , ενώ η τιμή της τελο-εκπνευστικής οισοφάγειας πίεσης ( $P_{e_{endexp}}$ ) λήφθηκε από τις καταγραφές αφού επιβεβαιώθηκε ότι στο σημείο της μέτρησης δεν υπήρχε σύσπασση εκπνευστικών μυών.

Για τον υπολογισμό της ελαστικότητας του θωρακικού τοιχώματος χρησιμοποιήθηκε ο τύπος:

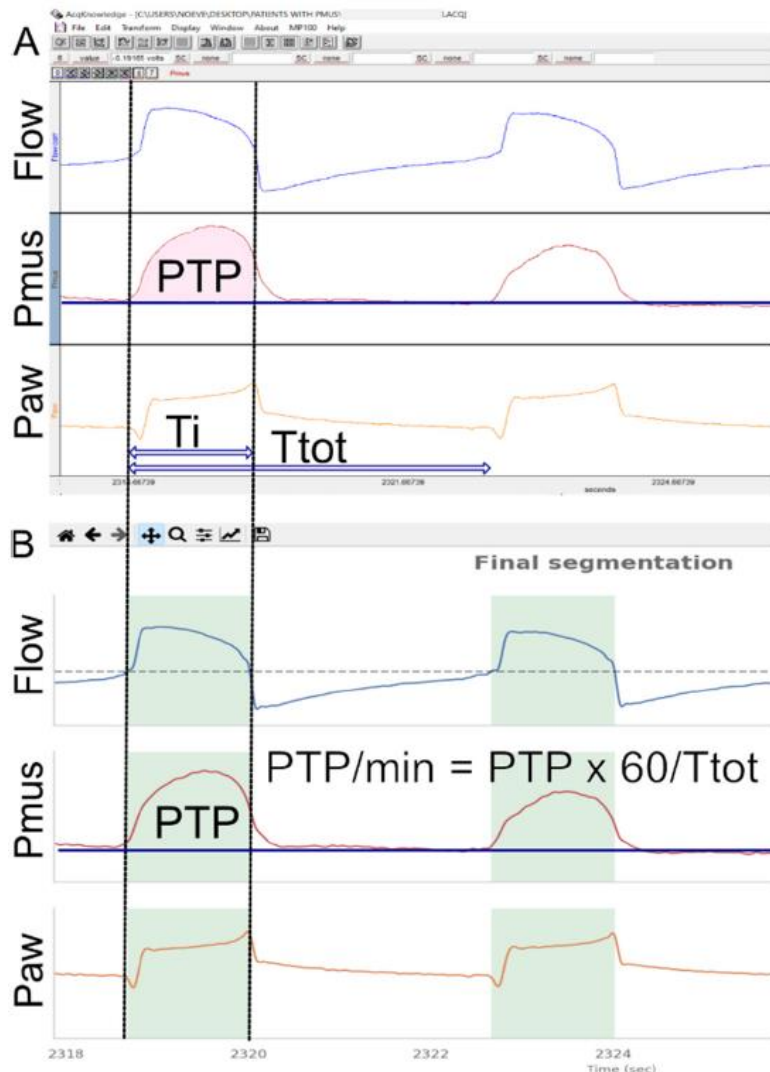
$$E_{cw} = 0.025 \times VC \quad (3)$$

ενώ για τον υπολογισμό της εκτιμώμενης ζωτικής χωρητικότητας χρησιμοποιήθηκαν οι τύποι:

$$VC = (27.63 - 0.112 \times age) \times height(cm) \quad (4)$$

$$VC = (21.78 - 0.101 \times age) \times height(cm) \quad (5)$$

για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα.



**Εικόνα 13. Προσδιορισμός του εισπνευστικού χρόνου και υπολογισμός του προϊόντος πίεσης-χρόνου (Pressure-Time Product - PTP) των αναπνευστικών μυών.**

Κυματομορφές ροής (Flow), πίεσης των αναπνευστικών μυών (Pmus) και πίεσης των αεραγωγών (Paw) που απεικονίζονται με τη χρήση τόσο του AcqKnowledge (A) όσο και του λογισμικού που αναπτύχθηκε (B). Ο χρόνος εισπνοής, όπως προσδιορίζεται με τη wavelet τεχνική, υποδεικνύεται από την πράσινη σκιασμένη περιοχή στην εικόνα B. Το προϊόν πίεσης-χρόνου (PTP) της Pmus υπολογίστηκε ως το ολοκλήρωμα της καμπύλης Pmus κατά τη διάρκεια του χρόνου κατά τη διάρκεια της εισπνοής (PTP ανά αναπνοή), που υποδεικνύεται εδώ από τη ροζ σκιασμένη περιοχή στον πίνακα A, και πολλαπλασιάστηκε με τον αναπνευστικό ρυθμό για να ληφθεί το PTP ανά λεπτό.

Για τον προσδιορισμό του μηχανικού χρόνου εισπνοής (Ti) και την τμηματοποίηση των μηχανικών εισπνοών από το σύνολο των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε μια τεχνική βασισμένη στο μετασχηματισμό κυματιδίων (wavelet

transform), όπου η αρχή της εισπνοής ορίστηκε στο σημείο όπου άρχισε η ταχεία πτώση της  $P_{aw}$  στην αρχή της αναπνοής (διέγερση του αναπνευστήρα) και το τέλος της εισπνοής προσδιορίστηκε ως το σημείο όπου η ροή μηδενίστηκε κατά τη μετάβαση από τη θετική στην αρνητική (Εικόνα 11B). Ο λόγος που επιλέχθηκε η έναρξη της αναπνοής να σηματοδοτείται από το προαναφερθέν σημείο στην κυματομορφή της  $P_{aw}$  ήταν για να είναι πιο ακριβής η μέτρηση σε ασθενείς με ύπαρξη ενδογενούς PEEP, στους οποίους η αναπνευστική προσπάθεια αρχίζει αρκετά πιο νωρίς από την έναρξη της θετικής εισπνευστικής ροής. Το γινόμενο πίεσης-χρόνου (PTP) της  $P_{mus}$  υπολογίστηκε ως το ολοκλήρωμα της καμπύλης  $P_{mus}$  κατά τη διάρκεια του χρόνου κατά τη διάρκεια της εισπνοής (PTP ανά αναπνοή) και πολλαπλασιάστηκε με την αναπνευστική συχνότητα για να προκύψει το PTP ανά λεπτό. Ο αυτοματοποιημένος υπολογισμός του PTP πραγματοποιήθηκε για κάθε μηχανική εισπνοή που εντοπίστηκε και συγκρίθηκε με το PTP που υπολογίστηκε χειροκίνητα με τη χρήση του λογισμικού AcqKnowledge(171).

Για να διασφαλίσουμε την ακρίβεια του συστήματος, αξιολογήσαμε το χαρακτηρισμένο σύνολο δεδομένων σε τρία επίπεδα.

- Τμηματοποίηση των αναπνευστικών σημάτων (segmentation): Ο σωστός προσδιορισμός του χρόνου εισπνοής αξιολογήθηκε οπτικά με τη χρήση ειδικού λογισμικού (Εικόνα 13). Ο αυτοματοποιημένος εντοπισμός της μηχανικής εισπνοής χαρακτηρίστηκε ως σωστός ή λανθασμένος και εκφράστηκε ως ποσοστό (σωστό επί του συνόλου). Οι χρονικές περίοδοι κατά τη διάρκεια της καταγραφής όπου δεν ήταν δυνατή η ακριβής μέτρηση της οισοφαγικής πίεσης (για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια οισοφαγικών συσπάσεων ή βήχα) εντοπίστηκαν και αποκλείστηκαν από την περαιτέρω ανάλυση.

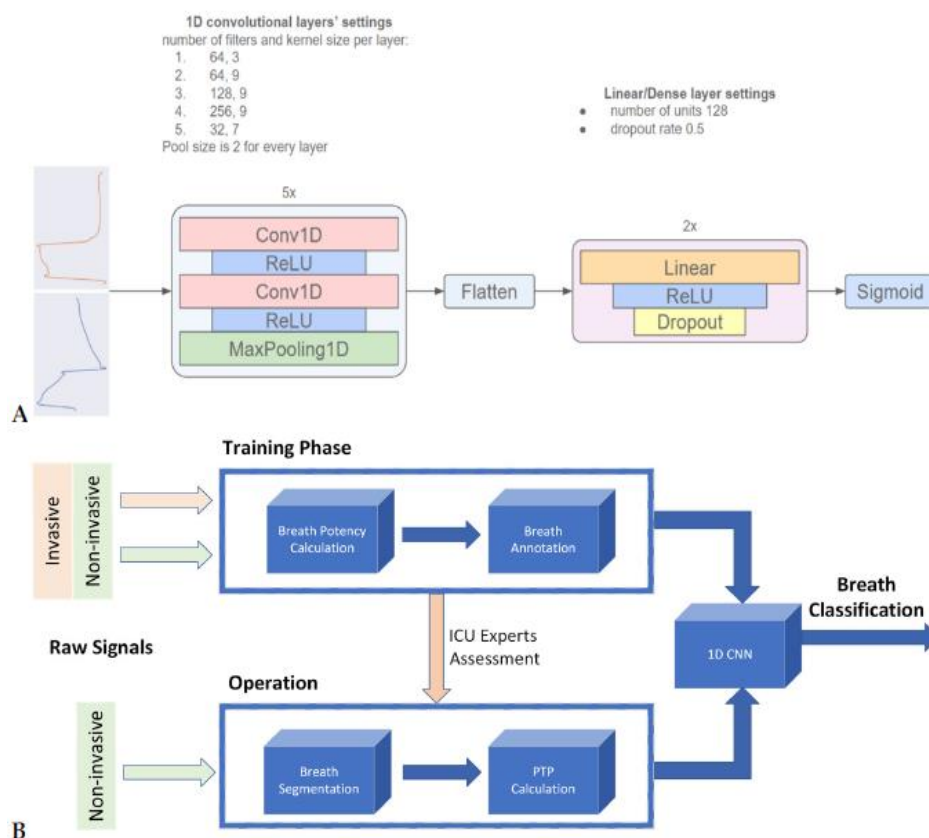
- Αξιολόγηση υπολογισμού PTP: οι υπολογιζόμενες τιμές PTP ανά αναπνοή και ανά λεπτό αξιολογήθηκαν ποσοτικά σε σύγκριση με τις τιμές PTP που υπολογίστηκαν χειροκίνητα. Συγκεκριμένα, ένα τυχαίο δείγμα αναπνοών (8 αναπνοές ανά επίπεδο υποβοήθησης ανα ασθενή) επιλέχθηκε για χειροκίνητο χαρακτηρισμό (υπολογισμός PTP) και η αντίστοιχη διάμεσος των 8 αναπνοών συγκρίθηκε με εκείνη της εκτιμώμενης.
- Αξιολόγηση ταξινόμησης: Το PTP ανά λεπτό ταξινομήθηκε ως χαμηλό ή όχι, χρησιμοποιώντας ως κατώτατο όριο μια τιμή 50 cmH<sub>2</sub>O/min, όπως προτείνεται από την τρέχουσα βιβλιογραφία(105,143,172). Η ταξινόμηση του PTP/min ως χαμηλού ή μη με βάση το υπολογισμένο PTP/min αξιολογήθηκε σε σύγκριση με την ταξινόμηση του PTP που υπολογίστηκε χειροκίνητα και εκφράστηκε ως ποσοστό των σωστά ταξινομημένων αναπνοών που είχαν ή δεν είχαν χαμηλό PTP/min.

#### 2.4 Ανάπτυξη του 1D-CNN για την αναγνώριση των ασθενών προσπαθειών

Το μοντέλο (εικόνα 14A) αποτελείται από (i) το δισδιάστατο στρώμα εισόδου, που τροφοδοτείται με τμήματα Flow και P<sub>aw</sub>, (ii) πέντε μονοδιάστατα συνελκτικά μπλοκ με δύο πανομοιότυπα στρώματα το καθένα, για εξαγωγή αντιπροσωπευτικών μοτίβων που χρησιμοποιούνται για ταξινόμηση, (iii) δύο πυκνά στρώματα, που αποσκοπούν στην αύξηση της πολυπλοκότητας του μοντέλου και την ενίσχυση της ικανότητας γενίκευσής του, και (iv) το στρώμα εξόδου. Ο αριθμός των φίλτρων και το μέγεθος των πυρήνων, αντίστοιχα, για τα συνελκτικά στρώματα είναι (64, 3), (64, 9), (128, 9), (256, 9), (32, 7), ενώ τα δύο πυκνά στρώματα αποτελούνται από 128



νευρώνες και έχουν πιθανότητα dropout<sup>2</sup> 0,5. Το αποτέλεσμα της ταξινόμησης παρέχεται από το στρώμα εξόδου, το οποίο αποτελείται από έναν μόνο νευρώνα με σιγμοειδή ενεργοποίηση. Το μοντέλο έχει σχεδιαστεί για να λαμβάνει μια τμηματοποιημένη αναπνοή και να παρέχει έναν μόνο αριθμό (έξοδο) μεταξύ 0 και 1 που χαρακτηρίζει την πιθανότητα η προσπάθεια σε αυτή την αναπνοή να είναι αδύναμη (1 είναι η υψηλότερη πιθανότητα), ενώ δεν απαιτεί πληροφορίες σχετικά με τις ρυθμίσεις του μηχανικού αερισμού ή την κατάσταση του ασθενούς.



#### Εικόνα 14. Αρχιτεκτονική και λειτουργία του μοντέλου

A) - Αρχιτεκτονική Μοντέλου: Το Μονοδιάστατο Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο (1D-CNN) αποτελείται από 5 συνελκτικά μπλοκ και 2 πυκνά συνδεδεμένα επίπεδα. Κάθε συνελκτικό μπλοκ εφαρμόζει μια 1D συνέλιξη και μια συνάρτηση ενεργοποίησης Rectified Linear Unit (ReLU) δύο φορές, και στη συνέχεια μια λειτουργία 1D max pooling. Η έξοδος των συνελκτικών μπλοκ απλώνεται και αποστέλλεται στα πυκνά συνδεδεμένα επίπεδα, τα οποία αποτελούνται από ένα γραμμικό μετασχηματισμό, μια συνάρτηση ενεργοποίησης ReLU και μια λειτουργία dropout. Τέλος, η κατανομή πιθανότητας για τις δύο κλάσεις εξόδου παράγεται από ένα μόνο νευρώνα με σιγμοειδή συνάρτηση ενεργοποίησης. B) – Λειτουργία του μοντέλου

<sup>2</sup> Ως dropout ορίζεται η ηθελημένη αφαίρεση κόμβων, με σκοπό την αποφυγή overfitting του μοντέλου.

Για να αναπτυχθεί το μοντέλο, το σύνολο δεδομένων χωρίστηκε τυχαία σε σύνολα εκπαίδευσης, αξιολόγησης και δοκιμών χρησιμοποιώντας δεδομένα από διαφορετικούς ασθενείς σε κάθε σετ. Τα χαρακτηρισμένα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου, ενώ τα δεδομένα του συνόλου αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκαν για τη λεπτομερή ρύθμιση των υπερ-παραμέτρων του μοντέλου. Τέλος, το σετ δοκιμών χρησιμοποιήθηκε για την παροχή των τελικών αποτελεσμάτων. Στο σύνολο των δοκιμών, η ταξινόμηση βασίστηκε μόνο στις κυματομορφές Flow και Paw, ενώ το υπολογισμένο PTP χρησιμοποιήθηκε για να κατηγοριοποιήσει τα αποτελέσματα ως αληθινά ή ψευδή θετικά ή αρνητικά. Το μπλοκ διάγραμμα φαίνεται στην εικόνα 14B.

## 2.5 Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά των ασθενών, τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, καθώς και τα δεδομένα του μηχανικού αερισμού παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή με τυπική απόκλιση (standard deviation, SD) για δεδομένα με κανονική κατανομή και με τη διάμεση τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) για δεδομένα με μη κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης (validation) παρουσιάζονται ως ποσοστό σωστά χαρακτηρισμένων αναπνοών, και ως απόλυτη τιμή διαφοράς της μετρούμενης και της υπολογιζόμενης τιμής του PTP. Η ταξινόμηση του PTP από το 1D-CNN μοντέλο της προσπάθειας ως χαμηλής ή όχι συγκρίθηκε με τον αντίστοιχο χαρακτηρισμό με βάση την μετρούμενη τιμή και το αποτέλεσμα της ταξινόμησης χαρακτηρίστηκε ως αληθώς ή ψευδώς θετικό ή αρνητικό, και υπολογίστηκαν η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία και

ακρίβεια. Χρησιμοποιήσαμε το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics for Windows έκδοση 25 (Armonk, NY) για την ανάλυση.

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών

Αναλύσαμε τις καταγραφές 37 ασθενών, συνολικά 123 διαφορετικά επίπεδα υποβοήθησης, που αντιστοιχούν κατά μέσο όρο σε τρία επίπεδα σε κάθε ασθενή (εύρος από δύο έως πέντε επίπεδα υποβοήθησης ανά ασθενή, 0-20 cmH<sub>2</sub>O υποστήριξης πίεσης). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

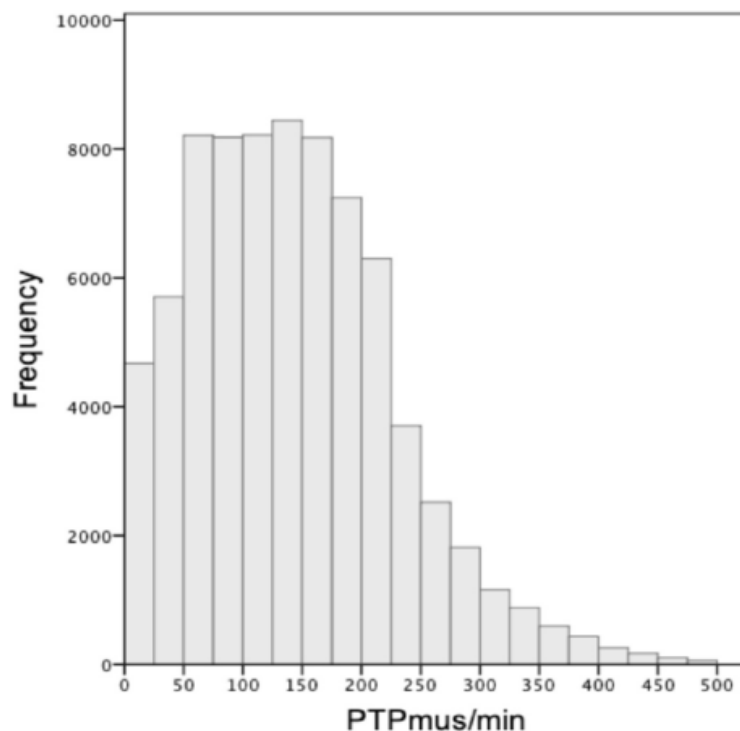
**Πίνακας 4 Χαρακτηριστικά ασθενών**

<b>Χαρακτηριστικά ασθενών, N=37</b>	
Άρρενες (%)	46
<b>ΗΛΙΚΙΑ</b> (διάμεσος ± SD)	70 ± 10
APACHE II (διάμεσος ± SD)	19.3 ± 7.5
BMI (διάμεσος ± SD)	30 ± 8
<b>Διάγνωση εισαγωγής (%)</b>	
Υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια	38
Υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια	19
Σηπτική καταπληξία	19
Οξεία εγκεφαλική βλάβη	24
<b>Αναπνευστικά χαρακτηριστικά και ρυθμίσεις αναπνευστήρα</b>	
Μέρες μηχανικού αερισμού πριν τη μελέτη, median (IQR)	9 (5-12)
PEEP cmH <sub>2</sub> O, mean ± SD	7 ± 2
FiO <sub>2</sub> median (IQR)	35% (30-40%)
pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mean ± SD	252 ± 63
Pressure Support cmH <sub>2</sub> O, mean ± SD	7 ± 2
Αναπνεόμενος όγκος, ml/kg IBW, median (IQR)	7.7 (6.9-9.2)
Αναπνευστική συχνότητα mean ± SD	21 ± 5
Κατά λεπτό αερισμός, L/min, mean ± SD	9.6 ± 1.6
Ευενδοτότητα αναπνευστικού συστήματος*, ml/cmH <sub>2</sub> O, mean ± SD	46 ± 14

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II, FiO<sub>2</sub>: ποσοστό εισπνεόμενου οξυγόνου, IBW: Ιδανικό σωματικό βάρος, SD: τυπική απόκλιση, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, mean: μέση τιμή, median: διάμεση τιμή

\*Σε τρεις ασθενείς δεν κατέστη δυνατό να υπολογιστεί η ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος

Κατά τη στιγμή της καταγραφής, το επίπεδο διέγερσης εκπεφρασμένο στην κλίμακα RASS (Richmond Agitation Sedation Scale - κλίμακα που αξιολογεί το επίπεδο διέγερσης ή καταστολής των ασθενών στη ΜΕΘ) ήταν -3 έως -5 σε 20 ασθενείς και -2 έως 0 σε 17 ασθενείς. Η διάμεση συνολική διάρκεια του μηχανικού αερισμού ήταν 13,5 ημέρες (IQR 8-23 ημέρες), η παραμονή στη ΜΕΘ ήταν 16 ημέρες (IQR 10-25 ημέρες) και η θνησιμότητα στη ΜΕΘ ήταν 16%. Όλοι οι ασθενείς βρίσκονταν σε αναπνευστήρα Evita XL (Dräger, Germany) και το εύρος του trigger delay ήταν 80-100 msec. Το cycling off κριτήριο ήταν στην προεπιλεγμένη ρύθμιση του 25% της μέγιστης ροής. Χαμηλά επίπεδα ενδογενούς PEEP (<1 cmH<sub>2</sub>O) υπήρχαν σε επτά ασθενείς και παρατηρήθηκε πρόωρο cycling off σε έναν ασθενή. Οι τιμές PTP που παρατηρήθηκαν στο πλήρες σύνολο δεδομένων είχαν IQR 77-197 cmH<sub>2</sub>O\*s/min (διάμεσος 136 cmH<sub>2</sub>O\*s/min, εικόνα 15) και το 14% ταξινομήθηκε ως ασθενές, με PTP/min < 50 cmH<sub>2</sub>O\*s/min.



**Εικόνα 15. Εύρος εισπνευστικών προσπαθειών.**

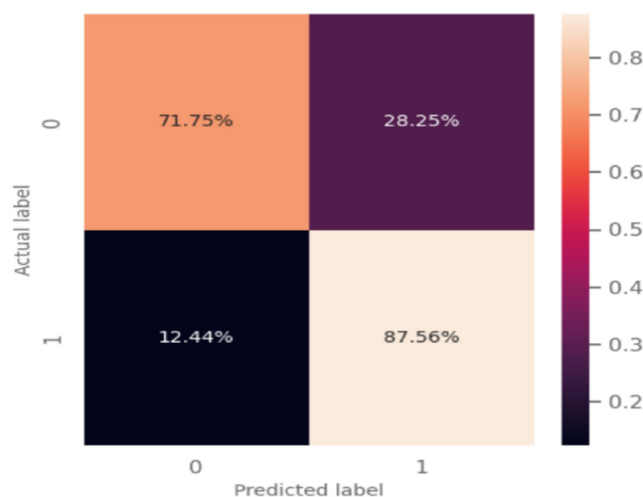
Κατανομή των παρατηρούμενων τιμών του προϊόντος πίεσης-χρόνου πίεσης των αναπνευστικών μυών ανά λεπτό (PTPmus/min) του συνόλου των δεδομένων, εκφρασμένο σε απόλυτους αριθμούς.

### 3.2 Αξιολόγηση του χαρακτηρισμένου συνόλου δεδομένων

Η αξιολόγηση της κατάτμησης της εισπνοής, που πραγματοποιήθηκε για όλες τις αναπνοές, έδειξε ότι στο 99,9% των αναπνοών ο αλγόριθμος αναγνώρισε σωστά την αρχή και το τέλος της μηχανικής αναπνοής. Η αξιολόγηση του υπολογισμού του PTP έδειξε ότι η διάμεση διαφορά μεταξύ του χειροκίνητου και του υπολογισμένου PTP/min ήταν 4 cmH<sub>2</sub>O/min (IQR = 1-9 cmH<sub>2</sub>O/min). Το υπολογιζόμενο PTP/min ταξινομήθηκε σωστά, ως χαμηλό ή όχι, σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από μία (99,2 % σωστό), λαμβάνοντας ως αναφορά την ταξινόμηση του χειροκίνητα υπολογισμένου PTP/min.

### 3.3 Αποτελέσματα του προγνωστικού μοντέλου

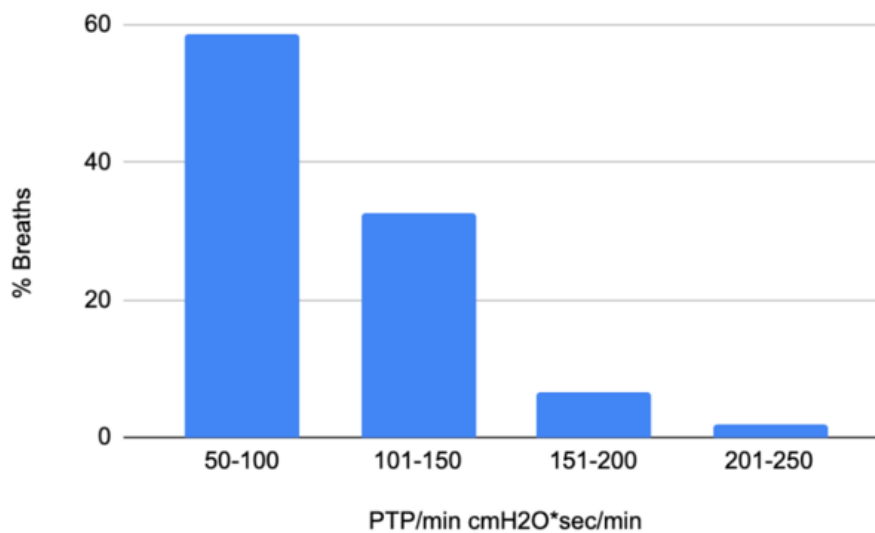
Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 76.993 αναπνοές. Τα σύνολα εκπαίδευσης και αξιολόγησης περιλάμβαναν 45.650 αναπνοές από 22 ασθενείς ενώ το σύνολο δοκιμών περιλάμβανε 15 ασθενείς και 31.343 αναπνοές. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αντιστοιχούν στην ανάλυση των 15 ασθενών. Το μοντέλο πρόβλεψε μια ασθενή εισπνευστική προσπάθεια με ευαισθησία 88%, ειδικότητα 72%, PPV 40%, NPV 96% και ακρίβεια 75% (Εικόνα 16).



**Εικόνα 16. Αποτελέσματα μοντέλου.**

Πίνακας σύγχυσης των αποτελεσμάτων αξιολόγησης του μοντέλου με χρήση δεδομένων από 15 ασθενείς που ανήκαν στο σύνολο δοκιμών. Οι αδύναμες προσπάθειες χαρακτηρίζονται ως "1", ενώ οι μη αδύναμες προσπάθειες χαρακτηρίζονται ως "0".

Μεταξύ των αναπνοών που ταξινομήθηκαν εσφαλμένα ως αδύναμες, το 59% είχε PTP μικρότερη από 100 cmH<sub>2</sub>O<sub>s</sub>/min (Εικόνα 17).



**Εικόνα 17. Κατανομή ψευδώς ασθενών αναπνοών.**

Κατανομή των τιμών του προϊόντος πίεσης-χρόνου (PTP/min) των αναπνοών που ταξινομήθηκαν εσφαλμένα ως ασθενείς (ψευδώς θετικές, False Positive - FP), εκφρασμένες ως % των συνολικών FP

#### 4. Συζήτηση

Ο ταξινομητής με χρήση νευρωνικού δικτύου, που αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε στην παρούσα μελέτη, αναγνωρίζει αναπνοές με αδύναμες εισπνευστικές προσπάθειες μη επεμβατικά, χρησιμοποιώντας την κυματομορφή ροής κατά τη διάρκεια του PSV. Σε συνδυασμό με τη μέθοδο wavelet που προτείνεται για την κατάτμηση των αναπνευστικών σημάτων, παρέχει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση που θα μπορούσε να εφαρμοστεί ως "έξυπνος συναγερμός" παρά την κλίση του ασθενούς, χρησιμοποιώντας τα σήματα ροής και πίεσης που λαμβάνονται από τους αναπνευστήρες. Το μοντέλο έχει υψηλή ευαισθησία, ώστε να μπορεί να αποκλείει με ακρίβεια τις αδύναμες εισπνευστικές προσπάθειες, πράγμα σημαντικό, δεδομένου ότι η κλινική εξέταση δεν έχει τέτοια ευαισθησία και δεν μπορεί να διακρίνει τις αδύναμες από τις φυσιολογικές προσπάθειες. Εάν αυτός ο ταξινομητής εφαρμοζόταν ως ένδειξη

για αδύναμες εισπνευστικές προσπάθειες κατά τη διάρκεια του PSV, όπως παρατηρήθηκε, το 88% των αδύναμων προσπαθειών θα αναγνωριζόταν σωστά. Ενώ το 28% των αναπνοών κανονικής προσπάθειας θα χαρακτηρίζονταν από το μοντέλο ως αδύναμες, σε περισσότερες από τις μισές από αυτές το πραγματικό επίπεδο προσπάθειας θα ήταν στο χαμηλό προς το φυσιολογικό εύρος (με PTP/min ίσο ή μικρότερο από 100 cmH<sub>2</sub>O/min), υποδηλώνοντας ότι θα ήταν σκόπιμη μια δοκιμή χαμηλότερης υποβοήθησης.

Η αναγνώριση των αδύναμων εισπνευστικών προσπαθειών κατά τη διάρκεια του PSV είναι σημαντική για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς για δύο λόγους. Πρώτον, επειδή το PSV είναι ένας από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους τρόπους του υποβοηθούμενου αερισμού, και δεύτερον, επειδή ενώ η υπερβολική υποβοήθηση και οι αδύναμες προσπάθειες μπορεί να συμβαίνουν συχνά, δύσκολα μπορούν να ανιχνευθούν. Στην περίπτωση υψηλού επιπέδου υποστήριξης και σχετικά φυσιολογικής μηχανικής του πνεύμονα, ακόμη και οι αδύναμες εισπνευστικές προσπάθειες μπορεί να οδηγήσουν σε επαρκή αναπνεόμενο όγκο, θέτοντας έτσι τον ασθενή σε κίνδυνο για ανάπτυξη VIDD. Για να αποφευχθεί η υπερβολική υποβοήθηση κατά τη διάρκεια του PSV, η πίεση θα πρέπει να ρυθμίζεται στο ελάχιστο απαιτούμενο επίπεδο. Ωστόσο, αυτή η τιτλοποίηση δεν είναι τόσο εύκολα στην καθημερινή πρακτική, επειδή δεν υπάρχουν κλινικά σημεία που να διακρίνουν τις φυσιολογικές από τις αδύναμες εισπνευστικές προσπάθειες, και συνεπώς την επαρκή από την υπερβολική βοήθεια(8,173). Αυτός είναι ένας σημαντικός περιορισμός του PSV, που πιθανώς συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φαινομένων μη συγχρονισμού ασθενούς - αναπνευστήρα και καθυστέρησης στον απογαλακτισμό από το μηχανικό αερισμό που παρατηρείται σε αυτόν το μοντέλο(43,144,174,175). Μάλιστα, η αναπνευστική συχνότητα, που προτάθηκε ως η μη επεμβατική παράμετρος με τη

μεγαλύτερη ακρίβεια για τη διάγνωση της υπερβολικής υποβοήθησης, φάνηκε σε μια μελέτη ότι η ευαισθησία της ήταν 80% όταν χρησιμοποιήθηκε ένα κατώφλι 17 br/min ενώ ένα κατώφλι 12 br/min είχε ευαισθησία 100%(8). Στο δικό μας σύνολο δεδομένων ένα κατώφλι των 17 br/min είχε ευαισθησία 70% για τον εντοπισμό αδύναμων προσπαθειών, ενώ ένα κατώφλι των 12 br/min είχε ευαισθησία 88% (όπως και το προγνωστικό μας μοντέλο), αν και μια τόσο χαμηλή αναπνευστική συχνότητα παρατηρήθηκε μόνο στο 5% όλων των αναπνοών.

Η εισπνευστική προσπάθεια μπορεί να παρακολουθείται συνεχώς με τη μέτρηση της οισοφάγειας πίεσης, ωστόσο υπάρχουν αναπάντητες τεχνικές προκλήσεις σε αυτή τη μέθοδο, όπως η σωστή τοποθέτηση και πλήρωση με αέρα του καθετήρα, οπότε η χρήση της παρακολούθησης της οισοφάγειας πίεσης κατά τη διάρκεια του υποβοηθούμενου αερισμού δεν χρησιμοποιείται ευρέως στην καθημερινή πρακτική. Άλλοι μη επεμβατικοί δείκτες, όπως η  $P_{0.1}$  και η κλίση πίεσης σε αποφραγμένο αεραγωγό (occlusion pressure), μπορούν να παρέχουν διαλείπουσα εκτίμηση της αναπνευστικής ώσης και της προσπάθειας και έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να προβλέψουν την υπερβολική προσπάθεια. Εκτός από τις προσπάθειες βελτιστοποίησης και αυτοματοποίησης της μέτρησης της οισοφάγειας πίεσης, απαιτούνται και άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι για τη συνεχή παρακολούθηση της προσπάθειας του ασθενούς. Η πρώτη και προφανής "υποψήφια" μη επεμβατική μεταβλητή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της εισπνευστικής προσπάθειας κατά τη διάρκεια του PSV, είναι η εισπνευστική ροή.

Το σχήμα της εισπνευστικής ροής κατά τη διάρκεια του PSV εξαρτάται από την  $P_{mus}$  και, επομένως, παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια της συστολής των αναπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια της μηχανικής εισπνοής. Αποτελεί βασική γνώση ότι μια εισπνευστική ροή που μοιάζει με παθητική, συχνά σχετίζεται με ασθενή



εισπνευστική προσπάθεια και υπερβολική υποβοήθηση και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με μείωση του επιπέδου υποστήριξης(176). Η προσφυγή στην οπτική επιθεώρηση της οθόνης του αναπνευστήρα ως τρόπου συνεχούς παρακολούθησης της εισπνευστικής προσπάθειας των ασθενών είναι σαφώς ανεφάρμοστη και έτσι προκύπτει η ανάγκη για άλλες αυτοματοποιημένες μεθόδους και συναγερμούς.

Μια πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε τη χρήση της κυματομορφής ροής κατά τη διάρκεια της PSV για την εκτίμηση της προσπάθειας των ασθενών και εισήγαγε το flow index(173,177), έναν αριθμό που περιγράφει την κοίλανση της κυματομορφής της εισπνευστικής ροής. Η μελέτη αυτή περιλάμβανε δεδομένα από 24 ασθενείς, σε τρία διαφορετικά επίπεδα υποβοήθησης ο καθένας, και 702 αναπνοές συνολικά. Τα αναπνευστικά χαρακτηριστικά των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων υποστήριξης με πίεση, του εύρους της προσπάθειας και της συμμόρφωσης του αναπνευστικού συστήματος, ήταν παρόμοια με τη δική μας μελέτη. Το flow index αποδείχθηκε ότι έχει ευαισθησία 73%, ειδικότητα 70%, PPV 76% και NPV 66% για την ανίχνευση αδύναμων εισπνευστικών προσπαθειών. Η αξιολόγηση του flow index σε ένα σύνολο δεδομένων από ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη έδειξε υψηλότερη ευαισθησία, αλλά το εύρος της εισπνευστικής προσπάθειας ήταν χαμηλότερο και η μηχανική του αναπνευστικού συστήματος καλύτερη σε αυτό το σύνολο δεδομένων(178). Αυτό είναι σημαντικό, καθώς ο προσδιορισμός της ασθενούς προσπάθειας με βάση το σχήμα ροής γίνεται λιγότερο ακριβής όσο επιδεινώνεται η μηχανική του πνεύμονα. Ο ταξινομητής που αναπτύχθηκε στη μελέτη μας απέδωσε καλύτερα αποτελέσματα από το flow index (έχοντας ευαισθησία 88 έναντι 73% του flow index) σε έναν πληθυσμό ασθενών στον οποίο η τιτλοποίηση της υποστήριξης αποτελούσε πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς.

Η υπολογιστική μεθοδολογία, καθώς και τα κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού από τα οποία συλλέχθηκαν τα δεδομένα, είναι σημαντικά για την αξιολόγηση του τελικού μοντέλου. Το επιλεγμένο σχήμα βαθιάς μάθησης για την ανίχνευση των βασικών χαρακτηριστικών της κυματομορφής ροής είναι το πλέον κατάλληλο για τον στόχο της μελέτης, δεδομένου ότι οι συνελκτικοί πυρήνες είναι ειδικά σχεδιασμένοι για τον εντοπισμό τέτοιων τύπων μοτίβων που διαχωρίζουν δύο κλάσεις. Η ρηχή αρχιτεκτονική και η χρήση σταθμισμένων απωλειών μετριάζουν το σχετικά μικρό και μη ισορροπημένο σύνολο δεδομένων, αντίστοιχα, τα οποία αποτελούν συχνά προβλήματα που εμφανίζονται κατά την εφαρμογή αλγορίθμων βαθιάς μάθησης σε ιατρικά δεδομένα(179). Επιπλέον, η υπολογιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του PTP, με βάση την οποία εκπαιδεύτηκε το μοντέλο, συγκρίθηκε με τη χειροκίνητη εκτίμηση και διαπιστώθηκε ότι είναι ακριβής. Το τελικό μοντέλο που αναπτύχθηκε αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων από καταγραφές ασθενών που δεν χρησιμοποιήθηκαν στη φάση ανάπτυξης. Το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στο μελέτη περιλάμβανε αναπνοές με σχετικά ευρύ φάσμα εισπνευστικών προσπαθειών (όπως φαίνεται στο Εικόνα 15), οι οποίες ελήφθησαν χρησιμοποιώντας το εύρος των επιπέδων υποστήριξης σε PSV που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την απόδοση του μοντέλου είναι οι συνθήκες που επηρεάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της προσπάθειας του ασθενούς και της κυματομορφής της εισπνευστικής ροής, οι οποίες περιλαμβάνουν το trigger delay, τη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος και την παρουσία ασυγχρονιών, όπως αναποτελεσματικές προσπάθειες και early cycling off. Το trigger delay και το cycling off κριτήριο ήταν εκείνα που συνήθως συναντώνται στους περισσότερους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Το εύρος της ευεन्दότητας του αναπνευστικού συστήματος ήταν

46 ± 14 mL/cmH<sub>2</sub>O. Αν και η αντίσταση δεν μπορούσε να μετρηθεί, κανένας από τους ασθενείς στη μελέτη δεν είχε σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χαμηλά επίπεδα PEEP<sub>i</sub> βρέθηκαν μόνο σε επτά από τους τριάντα επτά ασθενείς. Αναποτελεσματικές προσπάθειες, που δεν συμπεριλήφθηκαν στον υπολογισμό της PTP/min, παρατηρήθηκαν σε δύο ασθενείς στο υψηλό επίπεδο υποβοήθησης. Παρατηρήθηκε ένα πρόωρο cycling off σε έναν ασθενή, στον οποίο η μη αυτόματη υπολογισθείσα PTP διέφερε από αυτή που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον αυτοματοποιημένο αλγόριθμο. Συνολικά, καταστάσεις όπως το ενδογενές PEEP, οι αναποτελεσματικές προσπάθειες και το πρόωρο cycling off, που επηρεάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της προσπάθειας του ασθενούς και του σχήματος της εισπνευστικής ροής, ήταν σπάνια παρούσες σε αυτό το σύνολο δεδομένων.

Οι τεχνικές μηχανικής μάθησης (Machine Learning - ML) εφαρμόζονται όλο και περισσότερο για την αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται με τον μηχανικό αερισμό. Το σκεπτικό σε όλες αυτές τις μελέτες είναι η ανάγκη για αυτοματοποίηση και δημιουργία έξυπνων συναγερμών, καθώς η συνεχής παρακολούθηση της οθόνης του αναπνευστήρα από εξειδικευμένους κλινικούς γιατρούς δεν είναι ρεαλιστική. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον εντοπισμό ασυγχρονιών κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού(180), με εξαιρετικά αποτελέσματα. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές μέθοδοι που βασίζονται σε ML(181,182), συμπεριλαμβανομένου, πιο πρόσφατα, ενός δικτύου μακράς βραχυπρόθεσμης μνήμης δύο επιπέδων (two-layer Long Short-Term Memory - LSTM) και ενός 1D-CNN(183,184). Τα πλεονεκτήματα των προσεγγίσεων που βασίζονται σε νευρωνικά δίκτυα (Neural Networks - NN) βασίζονται στην εγγενή ικανότητα ενός NN να αναγνωρίζει μοτίβα και να εξάγει χαρακτηριστικά από ακατέργαστα δεδομένα χωρίς εκτεταμένη προεπεξεργασία, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα ελκυστικά για

εφαρμογή σε συσκευές παρακολούθησης. Συνελικτικά νευρωνικά δίκτυα έχουν χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από το ΗΚΓ για τον εντοπισμό αρρυθμιών(185), την πρόβλεψη κολπικής μαρμαρυγής(186) και υπερκαλιαιμίας(187) με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Αλγόριθμοι για την ανίχνευση ασυγχρονιών ή αδύναμων εισπνευστικών προσπαθειών, όπως αυτός που αναπτύχθηκε σε αυτή τη μελέτη, θα μπορούσαν να εισαχθούν στο λογισμικό των αναπνευστήρων ή σε συσκευές παρακολούθησης που συνδέονται με τους αναπνευστήρες.

Ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης μας είναι ότι πρόκειται για μελέτη ενός κέντρου, που χρησιμοποιεί έναν τύπο αναπνευστήρα, ένα σύστημα συλλογής δεδομένων και ένα σχετικά μικρό μέγεθος δείγματος. Η ποιότητα των κυματομορφών του αναπνευστήρα και το trigger delay είναι πλέον παρόμοια στους περισσότερους αναπνευστήρες ΜΕΘ που διατίθενται στο εμπόριο και δεν αναμένεται να επηρεάσουν την αναπαραγωγιμότητα του μοντέλου. Αντιμετωπίσαμε το πρόβλημα ενός σχετικά μικρού μεγέθους δείγματος σχεδιάζοντας έναν ταξινομητή που μπορεί να γενικευτεί σε ασθενείς που δεν έχει δει ποτέ, διασφαλίζοντας έτσι ότι η μεθοδολογία μας είναι ισχυρή και επεκτάσιμη. Ωστόσο, είναι απαραίτητη περαιτέρω αξιολόγηση και βελτιστοποίηση του μοντέλου σε μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων, τα οποία θα περιλαμβάνουν ασθενείς με ευρύτερο φάσμα μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος, σχήματος και εύρους εισπνευστικής πίεσης των αναπνευστικών μυών. Οι ασθενείς δεν επιλέχθηκαν προοπτικά μόνο για τους σκοπούς της μελέτης, αλλά ήταν ασθενείς που παρουσίασαν κάποιες προκλήσεις στην τιτλοποίηση της υποστήριξης, γεγονός που ώθησε τους κλινικούς γιατρούς να μετρήσουν την οισοφάγεια και γαστρική πίεση. Έτσι, αντιπροσωπεύουν τον πληθυσμό ασθενών στους οποίους ένας τέτοιος αλγόριθμος θα ήταν χρήσιμος. Επιπλέον, προσπαθήσαμε να περιγράψουμε επαρκώς τα κλινικά και αναπνευστικά χαρακτηριστικά των ασθενών, για να βελτιώσουμε τη

σαφήνεια της πηγής δεδομένων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ασθενείς με σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια, στους οποίους ένα μεγάλο ποσοστό της αναπνευστικής τους προσπάθειας μπορεί να καταναλωθεί μόνο για να ενεργοποιηθεί ο αναπνευστήρας, δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Σε τέτοιους ασθενείς, τα μοντέλα που αξιολογούν την προσπάθεια που απομένει μετά την ενεργοποίηση θα μπορούσαν να ταξινομήσουν εσφαλμένα τις προσπάθειες ως αδύναμες. Τέλος, η μελέτη μας και άλλες στο τρέχον ερευνητικό πεδίο περιορίζονται από την έλλειψη ενός ορίου που θα καθορίζει την αδύναμη εισπνευστική προσπάθεια και θα έχει αποδεδειγμένα κλινική σημασία.

## **5. Συμπεράσματα**

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν τη σκοπιμότητα ενός ταξινομητή βασισμένου σε 1D-CNN για την αξιολόγηση της κυματομορφής ροής του αναπνευστήρα κατά τη διάρκεια του PSV και την ταξινόμηση των εισπνευστικών προσπαθειών ως αδύναμων ή μη, με υψηλή ευαισθησία και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, μαζί με παρόμοιες μελέτες πάνω σε αλγόριθμους βασισμένους σε ML για την ανίχνευση ασυγχρονιών, ανοίγουν το δρόμο για την εφαρμογή έξυπνων συναγερμών για τη βελτιστοποίηση της προσπάθειας των ασθενών και των αλληλεπιδράσεων ασθενούς-αναπνευστήρα κατά τον υποβοηθούμενο αερισμό.

## Βιβλιογραφία

1. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 Sep;92(9):1382–400.
2. Saddy F, Sutherasan Y, Rocco P, Pelosi P. Ventilator-Associated Lung Injury during Assisted Mechanical Ventilation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 8;35(04):409–17.
3. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, Kavanagh BP. FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 15;195(8):985–92.
4. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubenfeld GD, Scales DC, Herridge MS, et al. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 15;197(2):204–13.
5. Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10030):1856–66.
6. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
7. Bellani G, Grasselli G, Teggie-Droghi M, Mauri T, Coppadoro A, Brochard L, et al. Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):142.
8. Pletsch-Assuncao R, Caleffi Pereira M, Ferreira JG, Cardenas LZ, de Albuquerque ALP, de Carvalho CRR, et al. Accuracy of Invasive and Noninvasive Parameters for Diagnosing Ventilatory Overassistance During Pressure Support Ventilation. *Crit Care Med*. 2018 Mar;46(3):411–7.
9. de Vries H, Jonkman A, Shi ZH, Spoelstra-de Man A, Heunks L. Assessing breathing effort in mechanical ventilation: physiology and clinical implications. *Ann Transl Med*. 2018 Oct;6(19):387–387.
10. Whitelaw WA, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *Journal of Applied Physiology*. 1993 Apr 1;74(4):1475–83.
11. Talias I, Damiani F, Brochard L. The airway occlusion pressure (P0.1) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. *Intensive Care Med*. 2018 Sep;44(9):1532–5.
12. Thille AW, Lyazidi A, Richard JCM, Galia F, Brochard L. A bench study of intensive-care-unit ventilators: new versus old and turbine-based versus compressed gas-based ventilators. *Intensive Care Med*. 2009 Aug;35(8):1368–76.
13. Prinianakis G, Plataki M, Kondili E, Klimathianaki M, Vaporidi K, Georgopoulos D. Effects of relaxation of inspiratory muscles on ventilator pressure during pressure support. *Intensive Care Med*. 2008 Jan;34(1):70–4.
14. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. 2023 Jul;49(7):727–59.
15. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med*. 2006 Jan;32(1):34–47.
16. Del Negro CA, Funk GD, Feldman JL. Breathing matters. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Jun;19(6):351–67.
17. Richter DW, Smith JC. Respiratory Rhythm Generation In Vivo. *Physiology*. 2014 Jan;29(1):58–71.

18. Guyenet PG, Bayliss DA. Neural Control of Breathing and CO<sub>2</sub> Homeostasis. *Neuron*. 2015 Sep;87(5):946–61.
19. Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H, Okada Y, Yokota S, Koshiya N, et al. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J Physiol Sci*. 2017 Jan;67(1):45–62.
20. Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, et al. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat Neurosci*. 2004 Dec;7(12):1360–9.
21. Kam K, Worrell JW, Janczewski WA, Cui Y, Feldman JL. Distinct Inspiratory Rhythm and Pattern Generating Mechanisms in the preBötzinger Complex. *J Neurosci*. 2013 May 29;33(22):9235–45.
22. Corne S, Webster K, McGINN G, Walter StJ, Younes M. Medullary Metastasis Causing Impairment of Respiratory Pressure Output with Intact Respiratory Rhythm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan 1;159(1):315–20.
23. Costa R, Navalesi P, Cammarota G, Longhini F, Spinazzola G, Cipriani F, et al. Remifentanyl effects on respiratory drive and timing during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2017 Oct;244:10–6.
24. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Ventilatory Failure, Ventilator Support, and Ventilator Weaning. In: Prakash YS, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1st ed. Wiley; 2012 [cited 2024 May 14]. p. 2871–921. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c110030>
25. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *Journal of Applied Physiology*. 1998 Nov 1;85(5):1929–40.
26. Zambon M, Beccaria P, Matsuno J, Gemma M, Frati E, Colombo S, et al. Mechanical Ventilation and Diaphragmatic Atrophy in Critically Ill Patients: An Ultrasound Study. *Critical Care Medicine*. 2016 Jul;44(7):1347–52.
27. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Med*. 2017 Feb;43(2):250–2.
28. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: High transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury\*. *Critical Care Medicine*. 2012 May;40(5):1578–85.
29. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. The Comparison of Spontaneous Breathing and Muscle Paralysis in Two Different Severities of Experimental Lung Injury\*: *Critical Care Medicine*. 2013 Feb;41(2):536–45.
30. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory Drive in Critically Ill Patients. *Pathophysiology and Clinical Implications*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jan 1;201(1):20–32.
31. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, Fan E, Saarela O, Slutsky AS, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):90–8.
32. Jubran A, Tobin MJ. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Mar;155(3):906–15.

33. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The Application of Esophageal Pressure Measurement in Patients with Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):520–31.
34. the PLeUral pressure working Group (PLUG—Acute Respiratory Failure section of the European Society of Intensive Care Medicine), Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1360–73.
35. Pham T, Telias I, Beitler JR. Esophageal Manometry. *Respir Care*. 2020 Jun;65(6):772–92.
36. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, Castaniere I, Pisani L, Pellegrino MR, et al. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in *De Novo* Respiratory Failure. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 15;202(4):558–67.
37. Vaporidi K, Soundoulounaki S, Papadakis E, Akoumianaki E, Kondili E, Georgopoulos D. Esophageal and transdiaphragmatic pressure swings as indices of inspiratory effort. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2021 Feb;284:103561.
38. Akoumianaki E, Vaporidi K, Georgopoulos D. The Injurious Effects of Elevated or Nonelevated Respiratory Rate during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jan 15;199(2):149–57.
39. Laghi F, Karamchandani K, Tobin MJ. Influence of Ventilator Settings in Determining Respiratory Frequency during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov 1;160(5):1766–70.
40. Telias I, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Piquilloud L, Chen L, Ferguson ND, et al. Airway Occlusion Pressure As an Estimate of Respiratory Drive and Inspiratory Effort during Assisted Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):1086–98.
41. Bertoni M, Telias I, Urner M, Long M, Del Sorbo L, Fan E, et al. A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2019 Dec;23(1):346.
42. Dres M, Demoule A. Monitoring diaphragm function in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*. 2020 Feb;26(1):18–25.
43. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med*. 2011 Feb;37(2):263–71.
44. Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, et al. Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist\*: *Critical Care Medicine*. 2010 Feb;38(2):518–26.
45. Albaiceta GM, Brochard L, Dos Santos CC, Fernández R, Georgopoulos D, Girard T, et al. The central nervous system during lung injury and mechanical ventilation: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2021 Oct;127(4):648–59.
46. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2014 Feb 1;306(3):L217–30.
47. Haitzma JJ, Uhlig S, Göggel R, Verbrugge SJ, Lachmann U, Lachmann B. Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Intensive Care Med*. 2000 Oct;26(10):1515–22.
48. Geiser T, Jarreau PH, Atabai K, Matthay MA. Interleukin-1 $\beta$  augments in vitro alveolar epithelial repair. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2000 Dec 1;279(6):L1184–90.



49. Crosby LM, Luellen C, Zhang Z, Tague LL, Sinclair SE, Waters CM. Balance of life and death in alveolar epithelial type II cells: proliferation, apoptosis, and the effects of cyclic stretch on wound healing. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011 Oct;301(4):L536–46.
50. Pelosi P, Rocco PR. Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix. *Intensive Care Med*. 2008 Apr;34(4):631–9.
51. Blázquez-Prieto J, López-Alonso I, Amado-Rodríguez L, Huidobro C, González-López A, Kuebler WM, et al. Impaired lung repair during neutropenia can be reverted by matrix metalloproteinase-9. *Thorax*. 2018 Apr;73(4):321–30.
52. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):346–55.
53. González-López A, García-Prieto E, Batalla-Solís E, Amado-Rodríguez L, Avello N, Blanch L, et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2012 Feb;38(2):240–7.
54. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The “baby lung” became an adult. *Intensive Care Med*. 2016 May;42(5):663–73.
55. and the CT Scan ARDS Study Group, Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):857–69.
56. Mitzner W. Mechanics of the Lung in the 20th Century. In: Prakash YS, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1st ed. Wiley; 2011 [cited 2024 May 14]. p. 2009–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c100067>
57. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974 Nov;110(5):556–65.
58. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1988 Aug;14(5):538–46.
59. Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography: *Journal of Thoracic Imaging*. 1986 Jul;1(3):25–30.
60. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *Journal of Applied Physiology*. 1989 May 1;66(5):2364–8.
61. Lichtwarck-Aschoff M, Nielsen JB, Sjöstrand UH, Edgren EL. An experimental randomized study of five different ventilatory modes in a piglet model of severe respiratory distress. *Intensive Care Med*. 1992 Jun;18(6):339–47.
62. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1997 Mar 1;99(5):944–52.
63. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1990 Sep;16(6):372–7.
64. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared

- with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301–8.
65. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2095–104.
  66. Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, Birocco A, Tenaglia T, Grasso S, et al. Accuracy of Plateau Pressure and Stress Index to Identify Injurious Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2013 Oct 1;119(4):880–9.
  67. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1567–75.
  68. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 1988 Dec;15(1):8–14.
  69. Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA. Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment. *Crit Care*. 2020 Mar 24;24(1):104.
  70. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):606–18.
  71. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung: Current Opinion in Critical Care. 2012 Feb;18(1):42–7.
  72. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. Regional physiology of ARDS. *Crit Care*. 2017 Dec;21(S3):312.
  73. Yoshida T, Amato MBP, Grieco DL, Chen L, Lima CAS, Roldan R, et al. Esophageal Manometry and Regional Transpulmonary Pressure in Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Apr 15;197(8):1018–26.
  74. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa ELV, et al. Spontaneous Effort Causes Occult Pendelluft during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Dec 15;188(12):1420–7.
  75. Bachmann MC, Morais C, Bugeo G, Bruhn A, Morales A, Borges JB, et al. Electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2018 Dec;22(1):263.
  76. Cornejo RA, Arellano DH, Ruiz-Rudolph P, Guiñez DV, Morais CCA, Gajardo AIJ, et al. Inflammatory biomarkers and pendelluft magnitude in ards patients transitioning from controlled to partial support ventilation. *Sci Rep*. 2022 Nov 23;12(1):20233.
  77. Bhattacharya M, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA. Negative-Pressure Pulmonary Edema. *Chest*. 2016 Oct;150(4):927–33.
  78. Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, Mitacchione G, et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anestesiol* [Internet]. 2021 Mar [cited 2024 May 14];87(3). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R02Y2021N03A0325>
  79. Porzionato A, Emmi A, Contran M, Stocco E, Riccetti S, Sinigaglia A, et al. Case Report: The Carotid Body in COVID-19: Histopathological and Virological Analyses of an Autopsy Case Series. *Front Immunol*. 2021 Oct 26;12:736529.
  80. Lambermont B, Davenne E, Maclot F, Delvenne P. SARS-CoV-2 in carotid body. *Intensive Care Med*. 2021 Mar;47(3):342–3.

81. Elabbadi A, Urbina T, Berti E, Contou D, Plantefève G, Soulier Q, et al. Spontaneous pneumomediastinum: a surrogate of P-SILI in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 2022 Nov 12;26(1):350.
82. Shahsavarinia K, Rahvar G, Soleimanpour H, Saadati M, Vahedi L, Mahmoodpoor A. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in critically ill COVID-19 patients: A systematic review. *Pak J Med Sci [Internet]*. 2022 Jan 15 [cited 2024 May 14];38(3). Available from: <http://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/5529>
83. Melhorn J, Achaiah A, Conway FM, Thompson EMF, Skyllberg EW, Durrant J, et al. Pneumomediastinum in COVID-19: a phenotype of severe COVID-19 pneumonitis? The results of the UK POETIC survey. *Eur Respir J*. 2022 Sep;60(3):2102522.
84. Woo W, Kipkorir V, Marza AM, Hamouri S, Albawaih O, Dhali A, et al. Prognosis of Spontaneous Pneumothorax/Pneumomediastinum in Coronavirus Disease 2019: The CoBiF Score. *JCM*. 2022 Nov 30;11(23):7132.
85. Bachmann MC, Cruces P, Díaz F, Oviedo V, Goich M, Fuenzalida J, et al. Spontaneous breathing promotes lung injury in an experimental model of alveolar collapse. *Sci Rep*. 2022 Jul 25;12(1):12648.
86. Hurtado DE, Erranz B, Lillo F, Sarabia-Vallejos M, Iturrieta P, Morales F, et al. Progression of regional lung strain and heterogeneity in lung injury: assessing the evolution under spontaneous breathing and mechanical ventilation. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec;10(1):107.
87. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S, et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Dec 31;30(162):210138.
88. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15;195(4):438–42.
89. van Haren F, Pham T, Brochard L, Bellani G, Laffey J, Dres M, et al. Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the Large Observational Study to UNDERstand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure Study\*. *Critical Care Medicine*. 2019 Feb;47(2):229–38.
90. Güldner A, Pelosi P, Gama de Abreu M. Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome: Current Opinion in Critical Care. 2014 Feb;20(1):69–76.
91. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Dec;9(1):69.
92. Hohmann F, Wedekind L, Grundeis F, Dickel S, Frank J, Golinski M, et al. Early spontaneous breathing for acute respiratory distress syndrome in individuals with COVID-19. *Cochrane Emergency and Critical Care Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2022 Jun 29 [cited 2024 May 14];2022(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015077>
93. Musso G, Taliano C, Molinaro F, Fonti C, Veliadj D, Torti D, et al. Early prolonged prone position in noninvasively ventilated patients with SARS-CoV-2-related moderate-to-severe hypoxemic respiratory failure: clinical outcomes and mechanisms for treatment response in the PRO-NIV study. *Crit Care*. 2022 Dec;26(1):118.

94. Chiumello D, Chiodaroli E, Coppola S, Cappio Borlino S, Granata C, Pitimada M, et al. Awake prone position reduces work of breathing in patients with COVID-19 ARDS supported by CPAP. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec;11(1):179.
95. Fazzini B, Page A, Pearse R, Puthuchery Z. Prone positioning for non-intubated spontaneously breathing patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2022 Feb;128(2):352–62.
96. Ponnappa Reddy M, Subramaniam A, Afroz A, Billah B, Lim ZJ, Zubarev A, et al. Prone Positioning of Nonintubated Patients With Coronavirus Disease 2019—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2021 Oct;49(10):e1001–14.
97. Landoni G, Belloni O, Russo G, Bonaccorso A, Carà G, Jabaudon M. Inhaled Sedation for Invasively Ventilated COVID-19 Patients: A Systematic Review. *JCM*. 2022 Apr 29;11(9):2500.
98. Dzierba AL, Khalil AM, Derry KL, Madahar P, Beitler JR. Discordance Between Respiratory Drive and Sedation Depth in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation\*. *Critical Care Medicine*. 2021 Dec;49(12):2090–101.
99. Kassis EB, Beitler JR, Talmor D. Lung-protective sedation: moving toward a new paradigm of precision sedation. *Intensive Care Med*. 2023 Jan;49(1):91–4.
100. Doorduyn J, Nollet JL, Roesthuis LH, van Hees HWH, Brochard LJ, Sinderby CA, et al. Partial Neuromuscular Blockade during Partial Ventilatory Support in Sedated Patients with High Tidal Volumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 15;195(8):1033–42.
101. Somhorst P, Groot MW, Gommers D. Partial neuromuscular blockage to promote weaning from mechanical ventilation in severe ARDS: A case report. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2018;25:225–7.
102. Cheung K, Rathbone A, Melanson M, Trier J, Ritsma BR, Allen MD. Pathophysiology and management of critical illness polyneuropathy and myopathy. *Journal of Applied Physiology*. 2021 May 1;130(5):1479–89.
103. Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced Diaphragmatic Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):336–41.
104. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med*. 2017 Oct;43(10):1441–52.
105. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrative review: ventilator-induced respiratory muscle weakness. *Ann Intern Med*. 2010 Aug 17;153(4):240–5.
106. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverde V, et al. A Comparison of Four Methods of Weaning Patients from Mechanical Ventilation. *N Engl J Med*. 1995 Feb 9;332(6):345–50.
107. Esteban A, Alía I, Ibañez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of Mechanical Ventilation and Weaning. *Chest*. 1994 Oct;106(4):1188–93.
108. Dres M, Dubé BP, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):57–66.
109. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm Dysfunction on Admission to the Intensive Care Unit. Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Impact—A Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 15;188(2):213–9.

110. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27;358(13):1327–35.
111. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(4):R127.
112. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C, et al. Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):364–71.
113. Schepens T, Verbrugge W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care*. 2015 Dec;19(1):422.
114. Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *Eur Respir J*. 2002 Dec;20(6):1579–86.
115. Lin MC, Leung SY, Fang WF, Chin CH, Chung KF. Down-regulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) in the mouse diaphragm during sepsis. *Chang Gung Med J*. 2010;33(5):501–8.
116. Hooijman PE, Beishuizen A, Witt CC, de Waard MC, Girbes ARJ, Spoelstra-de Man AME, et al. Diaphragm Muscle Fiber Weakness and Ubiquitin–Proteasome Activation in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1126–38.
117. Tang H, Shrager JB. The Signaling Network Resulting in Ventilator-induced Diaphragm Dysfunction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018 Oct;59(4):417–27.
118. Morton AB, Smuder AJ, Wiggs MP, Hall SE, Ahn B, Hinkley JM, et al. Increased SOD2 in the diaphragm contributes to exercise-induced protection against ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Redox Biology*. 2019 Jan;20:402–13.
119. Zhou XL, Wei XJ, Li SP, Ma HL, Zhao Y. Lung-protective ventilation worsens ventilator-induced diaphragm atrophy and weakness. *Respir Res*. 2020 Dec;21(1):16.
120. Lindqvist J, van den Berg M, van der Pijl R, Hooijman PE, Beishuizen A, Elshof J, et al. Positive End-Expiratory Pressure Ventilation Induces Longitudinal Atrophy in Diaphragm Fibers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 15;198(4):472–85.
121. Horn AG, Baumfalk DR, Schulze KM, Kunkel ON, Colburn TD, Weber RE, et al. Effects of elevated positive end-expiratory pressure on diaphragmatic blood flow and vascular resistance during mechanical ventilation. *Journal of Applied Physiology*. 2020 Sep 1;129(3):626–35.
122. van der Pijl RJ, Granzier HL, Ottenheijm CAC. Diaphragm contractile weakness due to reduced mechanical loading: role of titin. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2019 Aug 1;317(2):C167–76.
123. Knisely AS, Leal SM, Singer DB. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *The Journal of Pediatrics*. 1988 Dec;113(6):1074–7.
124. Medrinal C, Prieur G, Frenoy É, Robledo Quesada A, Poncet A, Bonnevie T, et al. Respiratory weakness after mechanical ventilation is associated with one-year mortality - a prospective study. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):231.
125. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic Determinants of Ventilator Dependence in Long-term Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr 1;161(4):1115–23.
126. Sahn SA, Lakshminarayan S. Bedside Criteria for Discontinuation of Mechanical Ventilation. *Chest*. 1973 Jun;63(6):1002–5.

127. Cattapan SE. Can diaphragmatic contractility be assessed by airway twitch pressure in mechanically ventilated patients? *Thorax*. 2003 Jan 1;58(1):58–62.
128. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):518–624.
129. Mills GH, Ponte J, Hamnegard CH, Kyroussis D, Polkey MI, Moxham J, et al. Tracheal tube pressure change during magnetic stimulation of the phrenic nerves as an indicator of diaphragm strength on the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia*. 2001 Dec;87(6):876–84.
130. Qing Q, Liang M, Sun Q, Xie B, Yang C, Liang W, et al. Using twitch tracheal airway pressure, negative inhale forced pressure, and Medical Research Council score to guide weaning from mechanical ventilation. *J Thorac Dis*. 2018 Jul;10(7):4424–32.
131. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. 2014 May;69(5):431–5.
132. Grassi A, Ferlicca D, Lupieri E, Calcinati S, Francesconi S, Sala V, et al. Assisted mechanical ventilation promotes recovery of diaphragmatic thickness in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):85.
133. McCool FD, Oyieng'o DO, Koo P. The Utility of Diaphragm Ultrasound in Reducing Time to Extubation. *Lung*. 2020 Jun;198(3):499–505.
134. Qian Z, Yang M, Li L, Chen Y. Ultrasound assessment of diaphragmatic dysfunction as a predictor of weaning outcome from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Sep;8(9):e021189.
135. Soilemezi E, Savvidou S, Sotiriou P, Smyrniotis D, Tzagourias M, Matamis D. Tissue Doppler Imaging of the Diaphragm in Healthy Subjects and Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 1;202(7):1005–12.
136. Bellani G, Bronco A, Arrigoni Marocco S, Pozzi M, Sala V, Eronia N, et al. Measurement of Diaphragmatic Electrical Activity by Surface Electromyography in Intubated Subjects and Its Relationship With Inspiratory Effort. *Respir Care*. 2018 Nov;63(11):1341–9.
137. Dres M, Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. *Crit Care*. 2018 Dec;22(1):73.
138. Hudson MB, Smuder AJ, Nelson WB, Bruells CS, Levine S, Powers SK. Both high level pressure support ventilation and controlled mechanical ventilation induce diaphragm dysfunction and atrophy: *Critical Care Medicine*. 2012 Apr;40(4):1254–60.
139. Barton ER, Wang BJ, Brisson BK, Sweeney HL. Diaphragm displays early and progressive functional deficits in dysferlin-deficient mice. *Muscle and Nerve*. 2010 Jul;42(1):22–9.
140. Shimatani T, Shime N, Nakamura T, Ohshimo S, Hotz J, Khemani RG. Neurally adjusted ventilatory assist mitigates ventilator-induced diaphragm injury in rabbits. *Respir Res*. 2019 Dec;20(1):293.
141. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, et al. Mechanical Ventilation-Induced Reverse-Triggered Breaths. *Chest*. 2013 Apr;143(4):927–38.
142. Goligher EC, Dres M, Patel BK, Sahetya SK, Beitler JR, Telias I, et al. Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 1;202(7):950–61.
143. Karageorgos V, Proklou A, Vaporidi K. Lung and diaphragm protective ventilation: a synthesis of recent data. *Expert Rev Respir Med*. 2022 Apr;16(4):375–90.

144. Vaporidi K. NAVA and PAV+ for lung and diaphragm protection. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Feb;26(1):41–6.
145. Dong Z, Liu Y, Gai Y, Meng P, Lin H, Zhao Y, et al. Early rehabilitation relieves diaphragm dysfunction induced by prolonged mechanical ventilation: a randomised control study. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec;21(1):106.
146. Ataya A, Silverman EP, Bagchi A, Sarwal A, Criner GJ, McDonagh DL. Temporary Transvenous Diaphragmatic Neurostimulation in Prolonged Mechanically Ventilated Patients: A Feasibility Trial (RESCUE 1). *Critical Care Explorations*. 2020 Apr;2(4):e0106.
147. Dres M, de Abreu MG, Merdji H, Müller-Redetzky H, Dellweg D, Randerath WJ, et al. Randomized Clinical Study of Temporary Transvenous Phrenic Nerve Stimulation in Difficult-to-Wean Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 15;205(10):1169–78.
148. Bruells CS, Bergs I, Rossaint R, Du J, Bleilevens C, Goetzenich A, et al. Recovery of Diaphragm Function following Mechanical Ventilation in a Rodent Model. *Salluh JIF*, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jan 27;9(1):e87460.
149. Di mussi R, Spadaro S, Mirabella L, Volta CA, Serio G, Staffieri F, et al. Impact of prolonged assisted ventilation on diaphragmatic efficiency: NAVA versus PSV. *Crit Care*. 2016 Jan 5;20(1):1.
150. Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia: which strategy to choose. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):132.
151. Russotto V, Bellani G, Foti G. Respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2018 Oct;6(19):382–382.
152. Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. FIFTY YEARS OF RESEARCH IN ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):822–33.
153. Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016 Apr;4(4):272–80.
154. on behalf of the investigators of the Acurasys and Proseva trials, Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):384.
155. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis\*. *Critical Care Medicine*. 2018 Feb;46(2):300–6.
156. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Foti G. Plateau and driving pressure in the presence of spontaneous breathing. *Intensive Care Med*. 2019 Jan;45(1):97–8.
157. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Gatti S, Kavanagh BP, Pesenti A, et al. Driving Pressure Is Associated with Outcome during Assisted Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2019 Sep 1;131(3):594–604.
158. Vaporidi K, Psarologakis C, Proklou A, PEDIADITIS E, AKOUMIANAKI E, KOUTSIANA E, et al. Driving pressure during proportional assist ventilation: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2019 Dec;9(1):1.

159. Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B. A Method for Measuring Passive Elastance during Proportional Assist Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jul 1;164(1):50–60.
160. Foti G, Cereda M, Banfi G, Pelosi P, Fumagalli R, Pesenti A. End-Inspiratory Airway Occlusion: A Method To Assess the Pressure Developed by Inspiratory Muscles in Patients with Acute Lung Injury Undergoing Pressure Support. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Oct 1;156(4):1210–6.
161. Lessard MR, Lofaso F, Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Feb;151(2):562–9.
162. Akoumianaki E, Prinianakis G, Kondili E, Malliotakis P, Georgopoulos D. Physiologic comparison of neurally adjusted ventilator assist, proportional assist and pressure support ventilation in critically ill patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2014 Nov;203:82–9.
163. Aliverti A, Cala SJ, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon CM, Pedotti A, et al. Human respiratory muscle actions and control during exercise. *Journal of Applied Physiology.* 1997 Oct 1;83(4):1256–69.
164. Doorduyn J, Roesthuis LH, Jansen D, van der Hoeven JG, van Hees HWH, Heunks LMA. Respiratory Muscle Effort during Expiration in Successful and Failed Weaning from Mechanical Ventilation. *Anesthesiology.* 2018 Sep 1;129(3):490–501.
165. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. Cycling of Inspiratory and Expiratory Muscle Groups with the Ventilator in Airflow Limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov 1;158(5):1471–8.
166. Taylor BJ, Romer LM. Effect of expiratory resistive loading on inspiratory and expiratory muscle fatigue. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2009 May;166(3):164–74.
167. Goligher EC, Jonkman AH, Dianti J, Vaporidi K, Beitler JR, Patel BK, et al. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. *Intensive Care Med.* 2020 Dec;46(12):2314–26.
168. Schepens T, Dres M, Heunks L, Goligher EC. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Feb;25(1):77–85.
169. Yoshida T, Brochard L. Esophageal pressure monitoring: why, when and how? *Curr Opin Crit Care.* 2018 Jun;24(3):216–22.
170. Soundoulounaki S, Akoumianaki E, Kondili E, Padiaditis E, Prinianakis G, Vaporidi K, et al. Airway pressure morphology and respiratory muscle activity during end-inspiratory occlusions in pressure support ventilation. *Crit Care.* 2020 Jul 28;24(1):467.
171. Kondili E, Prinianakis G, Alexopoulou C, Vakouti E, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Respiratory load compensation during mechanical ventilation--proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med.* 2006 May;32(5):692–9.
172. Goligher EC, Dres M, Patel BK, Sahetya SK, Beitler JR, Telias I, et al. Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Oct 1;202(7):950–61.
173. Albani F, Fusina F, Ciabatti G, Pisani L, Lippolis V, Franceschetti ME, et al. Flow Index accurately identifies breaths with low or high inspiratory effort during pressure support ventilation. *Crit Care.* 2021 Dec 15;25(1):427.
174. Kataoka J, Kuriyama A, Norisue Y, Fujitani S. Proportional modes versus pressure support ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2018 Dec 10;8(1):123.



175. Jhou HJ, Chen PH, Ou-Yang LJ, Lin C, Tang SE, Lee CH. Methods of Weaning From Mechanical Ventilation in Adult: A Network Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:752984.
176. Talias I, Jonkman A, Rittayamai N. Assisted Ventilation: Pressure Support and Bilevel Ventilation Modes. In: Bellani G, editor. *Mechanical Ventilation from Pathophysiology to Clinical Evidence* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 30]. p. 49–59. Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-93401-9\\_5](https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-93401-9_5)
177. Albani F, Pisani L, Ciabatti G, Fusina F, Buizza B, Granato A, et al. Flow Index: a novel, non-invasive, continuous, quantitative method to evaluate patient inspiratory effort during pressure support ventilation. *Crit Care*. 2021 Jun 7;25(1):196.
178. Miao MY, Chen W, Zhou YM, Gao R, Song DJ, Wang SP, et al. Validation of the flow index to detect low inspiratory effort during pressure support ventilation. *Ann Intensive Care*. 2022 Sep 26;12(1):89.
179. Ossai CI, Wickramasinghe N. Intelligent decision support with machine learning for efficient management of mechanical ventilation in the intensive care unit - A critical overview. *Int J Med Inform*. 2021 Jun;150:104469.
180. Casagrande A, Quintavalle F, Fernandez R, Blanch L, Ferluga M, Lena E, et al. An effective pressure-flow characterization of respiratory asynchronies in mechanical ventilation. *J Clin Monit Comput*. 2021 Apr;35(2):289–96.
181. Gholami B, Phan TS, Haddad WM, Cason A, Mullis J, Price L, et al. Replicating human expertise of mechanical ventilation waveform analysis in detecting patient-ventilator cycling asynchrony using machine learning. *Comput Biol Med*. 2018 Jun 1;97:137–44.
182. Zhang L, Mao K, Duan K, Fang S, Lu Y, Gong Q, et al. Detection of patient-ventilator asynchrony from mechanical ventilation waveforms using a two-layer long short-term memory neural network. *Comput Biol Med*. 2020 May;120:103721.
183. Pan Q, Zhang L, Jia M, Pan J, Gong Q, Lu Y, et al. An interpretable 1D convolutional neural network for detecting patient-ventilator asynchrony in mechanical ventilation. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021 Jun;204:106057.
184. Dhar T, Dey N, Borra S, Sherratt RS. Challenges of Deep Learning in Medical Image Analysis -Improving Explainability and Trust. *IEEE Trans Technol Soc*. 2023;1–1.
185. Bollepalli SC, Sevakula RK, Au-Yeung WTM, Kassab MB, Merchant FM, Bazoukis G, et al. Real-Time Arrhythmia Detection Using Hybrid Convolutional Neural Networks. *J Am Heart Assoc*. 2021 Dec 7;10(23):e023222.
186. Khurshid S, Friedman S, Reeder C, Di Achille P, Diamant N, Singh P, et al. ECG-Based Deep Learning and Clinical Risk Factors to Predict Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2022 Jan 11;145(2):122–33.
187. Galloway CD, Valys AV, Shreibati JB, Treiman DL, Petterson FL, Gundotra VP, et al. Development and Validation of a Deep-Learning Model to Screen for Hyperkalemia From the Electrocardiogram. *JAMA Cardiol*. 2019 May 1;4(5):428–36.

## Περίληψεις

### Μέρος Α

**Εισαγωγή:** Η οδηγός πίεση του αναπνευστικού συστήματος είναι ένας πολύτιμος δείκτης της συνολικής τάσης που ασκείται στον πνεύμονα κατά τη διάρκεια του παθητικού μηχανικού αερισμού. Η παρακολούθησή της στον υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό είναι απαραίτητη, αλλά η επίτευξη παθητικών συνθηκών σε ασθενείς που αναπνέουν αυθόρμητα για τη μέτρηση της οδηγού πίεσης αποτελεί πρόκληση. Δεν έχει εξεταστεί η ακρίβεια της εκτίμησης της μορφολογίας της πίεσης των αεραγωγών (Paw) κατά την τελο-εισπνευστική απόφραξη για τη διασφάλιση παθητικών συνθηκών κατά τη διάρκεια του αερισμού με υποστήριξη πίεσης.

**Μέθοδος:** Για τη μελέτη αυτή διενεργήσαμε αναδρομική ανάλυση καταγραφών τελο-εισπνευστικών παύσεων που λήφθηκαν από βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε αερισμό με υποβοήθηση πίεσης. Αναλύθηκαν η ροή, η πίεση των αεραγωγών, η οισοφάγεια, η γαστρική και η δια-διαφραγματική πίεση. Η αύξηση της γαστρικής πίεσης κατά τη διάρκεια της απόφραξης με σταθερή/ μειούμενη δια-διαφραγματική πίεση χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση της εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας. Η μορφολογία της κυματομορφής της πίεσης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια των παύσεων ταξινομήθηκε σε τρία μοτίβα με βάση τις διαφορές σε τρία προκαθορισμένα σημεία μετά την απόφραξη (0,3, 1 και 2 s): Ένα “passive-like” μοτίβο με μια αρχική πτώση της Paw ακολουθούμενη από plateau, ένα “clear plateau” μοτίβο και ένα “irregular rise” μοτίβο το οποίο περιλάμβανε όλες τις περιπτώσεις καθυστερημένης ή συνεχούς αύξησης με ή χωρίς plateau.

**Αποτελέσματα:** Αναλύθηκαν δεδομένα από 40 ασθενείς και 227 παύσεις. Εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της απόφραξης εντοπίστηκε στο 79% των παύσεων και σε όλα τα επίπεδα υποβοήθησης. Μετά την ταξινόμηση των παύσεων σύμφωνα με το μοτίβο Paw, εκπνευστική μυϊκή δραστηριότητα αναγνωρίστηκε στο 52%, 67% και 100% των περιπτώσεων Paw με “passive-like” μοτίβο, “clear plateau” ή “irregular rise”, αντίστοιχα. Η οδηγός πίεση αξιολογήθηκε στις 133 παύσεις που είχαν “passive-like” ή “clear plateau” μοτίβο στην Paw. Αύξηση της γαστρικής πίεσης υπήρχε στο 46%, 62% και 64% των περιπτώσεων στα 0,3, 1 και 2 s, αντίστοιχα, και ήταν μεγαλύτερη από 2 cmH<sub>2</sub>O, στο 10%, 20% και 15% των περιπτώσεων στα 0,3, 1 και 2 s, αντίστοιχα.

**Συμπεράσματα:** Το μοτίβο της Paw κατά τη διάρκεια μιας τελο-εισπνευστικής παύσης σε αερισμό με υποβοήθηση πίεσης δεν μπορεί να διασφαλίσει την απουσία εκπνευστικής μυϊκής δραστηριότητας και την ακριβή μέτρηση της οδηγού πίεσης. Ωστόσο, επειδή η οδηγός πίεση μπορεί μόνο να υπερεκτιμηθεί λόγω της σύσπασης των εκπνευστικών μυών, στην καθημερινή πρακτική, μια χαμηλή οδηγός πίεση υποδηλώνει απουσία συνολικής υπερδιάτασης των πνευμόνων. Η μέτρηση υψηλής οδηγού πίεσης θα πρέπει να προτρέπει σε περαιτέρω διαγνωστικές εργασίες, όπως η μέτρηση της οισοφάγειας πίεσης.

## Μέρος Β

**Εισαγωγή:** Κατά τη διάρκεια του αερισμού με υποστήριξη πίεσης (PSV), η υπερβολική υποβοήθηση οδηγεί σε αδύναμες εισπνευστικές προσπάθειες και προάγει την ατροφία του διαφράγματος και τον καθυστερημένο απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη ενός ταξινομητή με τη χρήση νευρωνικού δικτύου για τον εντοπισμό αδύναμων εισπνευστικών προσπαθειών κατά τη διάρκεια του PSV, με βάση τις κυματομορφές του αναπνευστήρα.

**Μέθοδος:** Για τη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν καταγραφές της ροής, των πιέσεων των αεραγωγών, του οισοφάγου και του στομάχου από βαρέως πάσχοντες ασθενείς για τη δημιουργία ενός συνόλου σχολιασμένων δεδομένων, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 37 ασθενείς σε 2-5 διαφορετικά επίπεδα υποστήριξης, υπολογίζοντας τον εισπνευστικό χρόνο και την προσπάθεια για κάθε αναπνοή. Το πλήρες σύνολο δεδομένων χωρίστηκε τυχαία και χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 22 ασθενείς (45650 αναπνοές) για την ανάπτυξη του μοντέλου. Χρησιμοποιώντας ένα μονοδιάστατο νευρωνικό δίκτυο συνελκτικού τύπου αναπτύχθηκε ένα προγνωστικό μοντέλο για να χαρακτηρίσει την εισπνευστική προσπάθεια κάθε αναπνοής ως αδύναμη ή όχι, χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι  $50 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{sec}/\text{min}$ .

**Αποτελέσματα:** Τα ακόλουθα αποτελέσματα προέκυψαν από την εφαρμογή του μοντέλου σε δεδομένα από 15 διαφορετικούς ασθενείς (31343 αναπνοές). Το μοντέλο πρόβλεψε αδύναμες εισπνευστικές προσπάθειες με ευαισθησία 88%, ειδικότητα 72%, θετική προγνωστική αξία 40% και αρνητική προγνωστική αξία 96%.

**Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα αυτά παρέχουν ένα "proof-of-concept" για την ικανότητα ενός τέτοιου μοντέλου πρόβλεψης, βασισμένου σε νευρωνικά δίκτυα, να διευκολύνει την εφαρμογή εξατομικευμένου υποβοηθούμενου αερισμού.

## Abstracts

### Part A

**Background:** The driving pressure of the respiratory system is a valuable indicator of global lung stress during passive mechanical ventilation. Monitoring lung stress in assisted ventilation is indispensable, but achieving passive conditions in spontaneously breathing patients to measure driving pressure is challenging. The accuracy of the morphology of airway pressure ( $P_{aw}$ ) during end-inspiratory occlusion to assure passive conditions during pressure support ventilation has not been examined.

**Methods:** Retrospective analysis of end-inspiratory occlusions obtained from critically ill patients during pressure support ventilation. Flow, airway, esophageal, gastric, and transdiaphragmatic pressures were analyzed. The rise of gastric pressure during occlusion with a constant/decreasing transdiaphragmatic pressure was used to identify and quantify the expiratory muscle activity. The  $P_{aw}$  during occlusion was classified in three patterns, based on the differences at three pre-defined points after occlusion (0.3, 1, and 2 s): a “passive-like” decrease followed by plateau, a pattern with “clear plateau,” and an “irregular rise” pattern, which included all cases of late or continuous increase, with or without plateau.

**Results:** Data from 40 patients and 227 occlusions were analyzed. Expiratory muscle activity during occlusion was identified in 79% of occlusions, and at all levels of assist. After classifying occlusions according to  $P_{aw}$  pattern, expiratory muscle activity was identified in 52%, 67%, and 100% of cases of  $P_{aw}$  of passive-like, clear plateau, or irregular rise pattern, respectively. The driving pressure was evaluated in the 133

occlusions having a passive-like or clear plateau pattern in P<sub>aw</sub>. An increase in gastric pressure was present in 46%, 62%, and 64% of cases at 0.3, 1, and 2 s, respectively, and it was greater than 2 cmH<sub>2</sub>O, in 10%, 20%, and 15% of cases at 0.3, 1, and 2 s, respectively.

**Conclusions:** The pattern of P<sub>aw</sub> during an end-inspiratory occlusion in pressure support cannot assure the absence of expiratory muscle activity and accurate measurement of driving pressure. Yet, because driving pressure can only be overestimated due to expiratory muscle contraction, in everyday practice, a low driving pressure indicates an absence of global lung over-stretch. A measurement of high driving pressure should prompt further diagnostic workup, such as a measurement of esophageal pressure.

## Part B

**Background:** During pressure support ventilation (PSV) excessive assist results in weak inspiratory efforts and promotes diaphragm atrophy and delayed weaning. Aim of this study was to develop a classifier using a neural network to identify weak inspiratory efforts during PSV, based on the ventilator waveforms.

**Methods:** Recordings of flow, airway, esophageal and gastric pressures from critically ill patients were used to create an annotated dataset, using data from 37 patients at 2-5 different levels of support, computing the inspiratory time and effort for every breath. The complete dataset was randomly split, and data from 22 patients (45650 breaths) were used to develop the model. Using a 1-Dimensional Convolutional Neural Network a predictive model was developed to characterize the inspiratory effort of each breath as weak or not, using a threshold of 50 cmH<sub>2</sub>O\*sec/min.

**Results:** The following results were produced by implementing the model on data from 15 different patients (31343 breaths). The model predicted weak inspiratory efforts with a sensitivity of 88%, specificity of 72%, positive predictive value of 40%, and negative predictive value of 96%.

**Conclusions:** These results provide a 'proof-of-concept' for the ability of such a neural-network based predictive model to facilitate the implementation of personalized assisted ventilation.



## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**Όνομ/νυμο:** Σουνδουλουνάκη Στέλλα του Νικολάου  
**Εθνικότητα:** Ελληνική  
**Έτος γέννησης:** 1987  
**Τόπος γέννησης:** Αμαρούσιο Αττικής  
**Οικογ. κατάσταση:** Άγαμη  
**Ειδικότητα:** Παθολόγος - Εντατικολόγος  
**Διεύθ. κατοικίας:** Π.Συνδίκια 86, 54248, Θεσσαλονίκη  
**Τηλ. επικοινωνίας:** 6944274249  
**Ηλ. δ/νση (e-mail):** [stella.soundoulounaki@gmail.com](mailto:stella.soundoulounaki@gmail.com)  
**Ξένες γλώσσες:** Αγγλικά

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΕΡΓΑΣΙΑ

6/11/20 - Σήμερα

Επιμελήτρια Β' ΜΕΘ ΓΝΘ Ιπποκράτειο

19/07/2019 – 5/11/2020

Επιμελήτρια Β' Παθολογίας ΤΕΠ ΓΝΘ Ιπποκράτειο

15/01/2018 – 17/07/2019

Εξειδικευόμενη ΜΕΘ ΠΑΓΝΗ

17/08/2017-14/01/2018

Ειδικευόμενη σε παράταση στην Παθολογική κλινική ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο Κρήτης

15/01/2013-16/08/2017

Ειδικότητα Παθολογίας στην Παθολογική κλινική ΠΑΓΝΗ, Ηράκλειο Κρήτης

05/07/2011 – 18/12/2012

Εκπλήρωση Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π.Ι. Κοπανακίου, ΓΝ-ΚΥ Κυπαρισσίας, Μεσσηνίας

2004 – 2011

Ιατρική σχολή ΑΠΘ – Βαθμός αποφοίτησης 7,08 «Λίαν καλώς»

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

- **Παθολογία**  
Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Παθολογίας μετά από επιτυχή συμμετοχή στις εξετάσεις. Εκδίδουσα αρχή: Περιφέρεια Κρήτης - Γενική Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας (αρ. πρωτ. 247048, 20/11/2017).
- **Εντατικολογία**  
Απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης Εντατικολογίας μετά από επιτυχή συμμετοχή στις εξετάσεις. Εκδίδουσα αρχή: Υπουργείο Υγείας (απ.πρωτ . Γ5α/Γ.Π.67201/11-11-2020)

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- 1. Immunohistochemical expression of endoglin offers a reliable estimation of bone marrow neoangiogenesis in multiple myeloma.**  
Alexandrakis MG, Neonakis IK, Pappa CA, Konsolas I, Kokonozaki M, Vyzoukaki R, **Soundoulounaki S**, Xekalou A, Sfiridaki K, Tsirakis G.  
J Cancer Res Clin Oncol. 2015 Aug;141(8):1503-9.
- 2. Clinical characteristics, microbiology and outcomes of external ventricular drainage-associated infections: The importance of active treatment.**  
Tsioutis C, Karageorgos SA, Stratakou S, **Soundoulounaki S**, Karabetsos DA, Kouyentakis G, Gikas A.  
J Clin Neurosci. 2017 Aug;42:54-58.
- 3. Zika virus infection in a newly married Greek couple.**  
Ioannou P, **Soundoulounaki S**, Spervovasilis N, Papadopoulou E, Papa A, Gikas A.  
IDCases. 2017 May 4;8:92-93.
- 4. An Unexpected Cause of Bradycardia in a Patient with Bacterial Meningitis.**  
Ioannou P, Velegraki M, **Soundoulounaki S**, Gikas A, Kofteridis DP.  
Case Rep Med. 2017;2017:4297372.
- 5. Fever of unknown origin caused by infectious diseases in the era of migrant and refugee crisis.**  
Spervovasilis N, Tsioutis C, Markaki L, Zafeiri M, **Soundoulounaki S**, Gikas A.  
Travel Med Infect Dis. 2019 May 14
- 6. Validation of a Proposed Algorithm for Assistance Titration During Proportional Assist Ventilation With Load-Adjustable Gain Factors.**  
Amargiannitakis V, Gialamas I, Padiaditis E, **Soundoulounaki S**, Prinianakis G, Vaporidi K, Akoumianaki E, Proklou A, Alexopoulou C, Georgopoulos D, Kondili E.  
Respir Care. 2019 Sep 17

7. **Nutrition Adherence in Critically Ill Patients; How is nutritional intake within the 1<sup>st</sup> week of hospitalization affecting the patient's Outcome?**  
Chytas A, Vaporidi K, **Soundoulounaki S**, Georgopoulos D, Maglaveras N, Chouvarda I.  
Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2019 Jul;2019:1363-1366.
  
8. **Airway pressure morphology and respiratory muscle activity during end-inspiratory occlusions in pressure support ventilation.**  
**Soundoulounaki S**, Akoumianaki E, Kondili E, Pediaditis E, Prinianakis G, Vaporidi K, Georgopoulos D.  
Crit Care. 2020 Jul 28;24(1):467.
  
9. **Prevalence, associated factors and outcomes of pressure injuries in adult intensive care unit patients: the DecubiCUs study.**  
Labeau SO, Afonso E, Benbenishty J, Blackwood B, Boulanger C, Brett SJ, Calvino-Gunther S, Chaboyer W, Coyer F, Deschepper M, François G, Honore PM, Jankovic R, Khanna AK, Llaurodo-Serra M, Lin F, Rose L, Rubulotta F, Saager L, Williams G, Blot SI; **DecubiCUs Study Team**; European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Trials Group Collaborators.  
Intensive Care Med. 2021 Apr;47(4):503-520.
  
10. **Esophageal and transdiaphragmatic pressure swings as indices of inspiratory effort.**  
Vaporidi K, **Soundoulounaki S**, Papadakis E, Akoumianaki E, Kondili E, Georgopoulos D.  
Respir Physiol Neurobiol. 2021 Feb;284:103561.
  
11. **Automated detection and quantification of reverse triggering effort under mechanical ventilation.**  
Pham T, Montanya J, Telias I, Piraino T, Magrans R, Coudroy R, Damiani LF, Mellado Artigas R, Madorno M, Blanch L, Brochard L; **BEARDS study investigators**.  
Crit Care. 2021 Feb 15;25(1):60.
  
12. **Neural Network-Enabled Identification of Weak Inspiratory Efforts during Pressure Support Ventilation Using Ventilator Waveforms.**  
**Soundoulounaki S**, Sylligardos E, Akoumianaki E, Sigalas M, Kondili E, Georgopoulos D, Trahanias P, Vaporidi K.  
J Pers Med. 2023 Feb 16;13(2):347.
  
13. **Magnitude of Synchronous and Dyssynchronous Inspiratory Efforts during Mechanical Ventilation: A Novel Method.**  
Telias I, Madorno M, Pham T, Piraino T, Coudroy R, Sklar MC, Kondili E, Spadaro S, Becher T, Chen CW, Mauri T, Piquilloud L, Brochard L; **BEARDS and PLUG Investigators**.  
Am J Respir Crit Care Med. 2023 May 1;207(9):1239-1243.
  
14. **COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A single-center observational study from Greece.**  
Ouranos K, Tsakiri K, Massa E, Dourliou V, Mouratidou C, **Soundoulounaki S**, Mouloudi E.  
Ann Thorac Med. 2023 Jul-Sep;18(3):116-123.

**15. Flow starvation during square-flow assisted ventilation detected by supervised deep learning techniques.**

de Haro C, Santos-Pulpón V, Telías I, Xifra-Porxas A, Subirà C, Batlle M, Fernández R, Murias G, Albaiceta GM, Fernández-Gonzalo S, Godoy-González M, Gomà G, Nogales S, Roca O, Pham T, López-Aguilar J, Magrans R, Brochard L, Blanch L, Sarlabous L; **BEARDS study investigators**. Crit Care. 2024 Mar 14;28(1):75.

RESEARCH

Open Access



# Airway pressure morphology and respiratory muscle activity during end-inspiratory occlusions in pressure support ventilation

Stella Soundoulounaki<sup>1</sup>, Evangelia Akoumianaki<sup>2</sup>, Eumorfia Kondili<sup>1,2</sup>, Emmanouil Pediaditis<sup>1</sup>, Georgios Prinianakis<sup>2</sup>, Katerina Vaporidi<sup>1,2†</sup> and Dimitris Georgopoulos<sup>1,2\*†</sup>

## Abstract

**Background:** The driving pressure of the respiratory system is a valuable indicator of global lung stress during passive mechanical ventilation. Monitoring lung stress in assisted ventilation is indispensable, but achieving passive conditions in spontaneously breathing patients to measure driving pressure is challenging. The accuracy of the morphology of airway pressure (Paw) during end-inspiratory occlusion to assure passive conditions during pressure support ventilation has not been examined.

**Methods:** Retrospective analysis of end-inspiratory occlusions obtained from critically ill patients during pressure support ventilation. Flow, airway, esophageal, gastric, and transdiaphragmatic pressures were analyzed. The rise of gastric pressure during occlusion with a constant/decreasing transdiaphragmatic pressure was used to identify and quantify the expiratory muscle activity. The Paw during occlusion was classified in three patterns, based on the differences at three pre-defined points after occlusion (0.3, 1, and 2 s): a “passive-like” decrease followed by plateau, a pattern with “clear plateau,” and an “irregular rise” pattern, which included all cases of late or continuous increase, with or without plateau.

**Results:** Data from 40 patients and 227 occlusions were analyzed. Expiratory muscle activity during occlusion was identified in 79% of occlusions, and at all levels of assist. After classifying occlusions according to Paw pattern, expiratory muscle activity was identified in 52%, 67%, and 100% of cases of Paw of passive-like, clear plateau, or irregular rise pattern, respectively. The driving pressure was evaluated in the 133 occlusions having a passive-like or clear plateau pattern in Paw. An increase in gastric pressure was present in 46%, 62%, and 64% of cases at 0.3, 1, and 2 s, respectively, and it was greater than 2 cmH<sub>2</sub>O, in 10%, 20%, and 15% of cases at 0.3, 1, and 2 s, respectively.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [georgopd@uoc.gr](mailto:georgopd@uoc.gr)

†Katerina Vaporidi and Dimitris Georgopoulos contributed equally to this work.

<sup>1</sup>Department of Intensive Care Medicine, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

<sup>2</sup>Department of Intensive Care Medicine, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

**Conclusions:** The pattern of  $P_{aw}$  during an end-inspiratory occlusion in pressure support cannot assure the absence of expiratory muscle activity and accurate measurement of driving pressure. Yet, because driving pressure can only be overestimated due to expiratory muscle contraction, in everyday practice, a low driving pressure indicates an absence of global lung over-stretch. A measurement of high driving pressure should prompt further diagnostic workup, such as a measurement of esophageal pressure.

**Keywords:** Esophageal pressure, Gastric pressure, Driving pressure, Protective ventilation

## Background

The driving pressure of the respiratory system is defined as the difference in alveolar pressure between end-inspiration and end-expiration in the absence of muscle activity [1]. During passive mechanical ventilation, the driving pressure of the respiratory system is easily measured, and when chest wall compliance is normal, it is a valid surrogate of lung stretch, the magnitude of which is important for lung injury [2–4]. Indeed, several studies have shown an association between high driving pressure and morbidity and mortality in critically ill and post-operative patients [5–7].

Monitoring lung stretch using driving pressure would be useful also during assisted ventilation [8–11]. However, achieving passive conditions to measure driving pressure in spontaneously breathing patients is challenging. During an end-inspiratory occlusion, the plateau airway pressure ( $P_{aw}$ ) reflects elastic recoil pressure provided that inspiratory muscle activity has ceased, that the next inspiratory effort has not started, and that there is no expiratory muscle activity. It has been shown that such conditions are present for a brief period (0.25–0.3 s) after the end of neural inspiration [12]. When plateau  $P_{aw}$  is obtained by manual end-inspiratory occlusion as suggested [9, 13] during pressure support ventilation, the dissociation between the end of mechanical and neural inspiration, which is frequently observed in this mode, renders the activity of respiratory muscles (inspiratory or expiratory) during occlusion unpredictable. Theoretically, even in the presence of a clear plateau in  $P_{aw}$  during occlusion, expiratory muscle activity may be present [14]. Whether it is feasible to confirm the absence of muscle activity by visual inspection of the  $P_{aw}$  waveform during a manual end-inspiratory occlusion in pressure support mode has not been studied.

Acknowledging the importance of bedside estimation of lung stretch during pressure support ventilation, we sought to investigate the patterns of responses of inspiratory and expiratory muscles to end-inspiratory occlusions in critically ill patients ventilated in this mode. We examined whether the absence of both inspiratory and expiratory muscle activity can be accurately identified by analyzing the  $P_{aw}$  waveform during the end-inspiratory occlusion. To this end, we analyzed the

morphology of  $P_{aw}$  during end-inspiratory occlusions while concomitantly examining esophageal, gastric, and transdiaphragmatic pressures.

## Methods

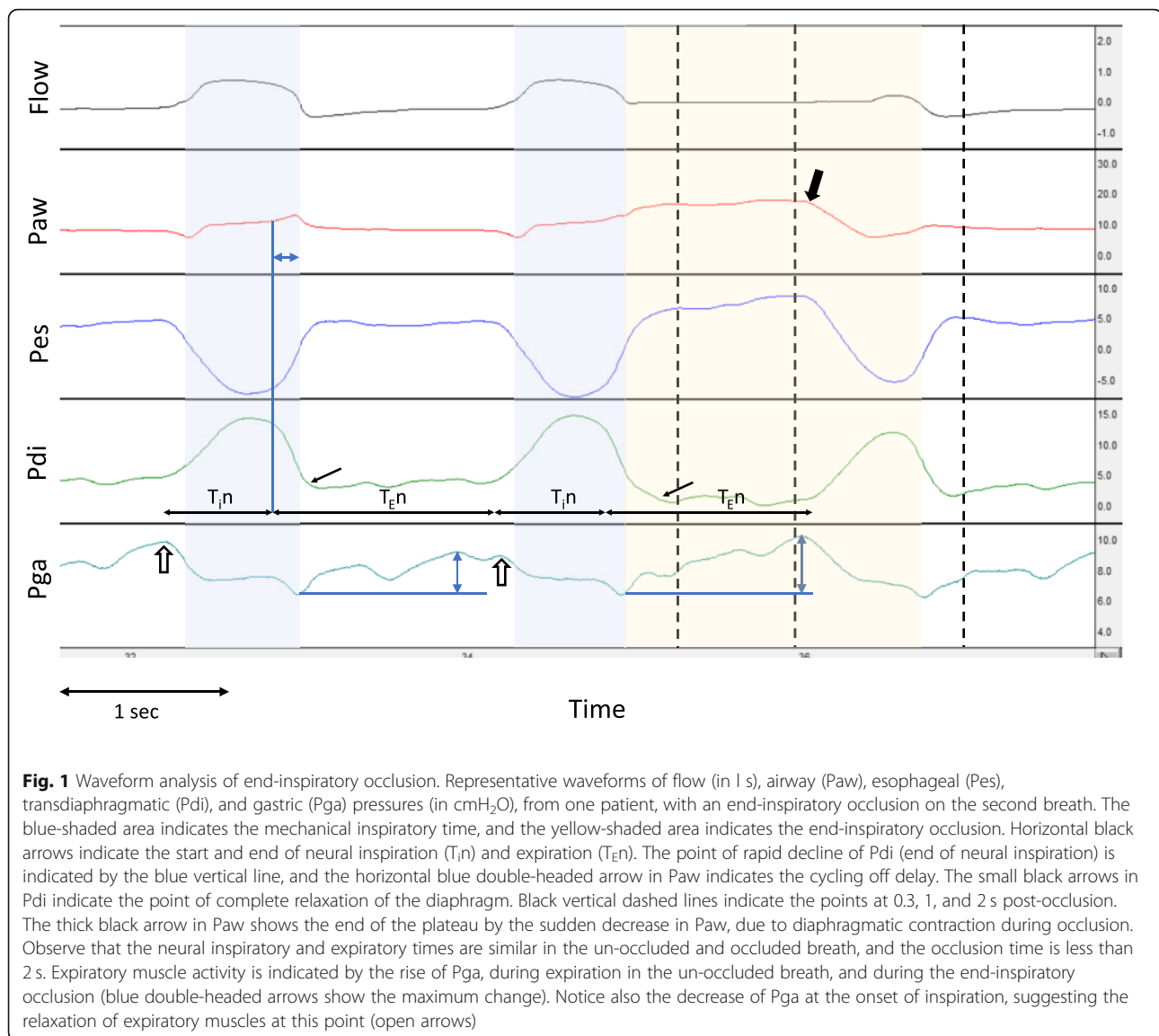
This is a retrospective analysis of data obtained from a previously published study [15], and for diagnostic purposes (mainly to titrate the level of assist, and assure protective ventilation in acute respiratory distress syndrome, ARDS), during a 3-year period (2016–2019), in a mixed adult intensive care unit (ICU) of a university hospital. Approval for the anonymous use of the data was obtained from the Hospital's Ethics Committee.

All patients were ventilated in pressure support mode, and esophageal and gastric balloons were in place. Proper balloon position was confirmed as previously described [15, 16]. Flow ( $V'$ ), airway ( $P_{aw}$ ), esophageal ( $P_{es}$ ), gastric ( $P_{ga}$ ), and transdiaphragmatic ( $P_{di}$ ) pressures were measured as previously described [16]. All signals were sampled at 150–200 Hz and analyzed offline.

Patients included in our previous study [15] were ventilated with Servo-i® (Maquet Critical Care, Solna, Sweden). All other patients were ventilated with Evita-XL (Dräger, Germany). Because in many patients, the purpose of the measurement was to facilitate assist titration, inspiratory occlusions at 2–4 levels of assist were available for analysis.

## Data analysis

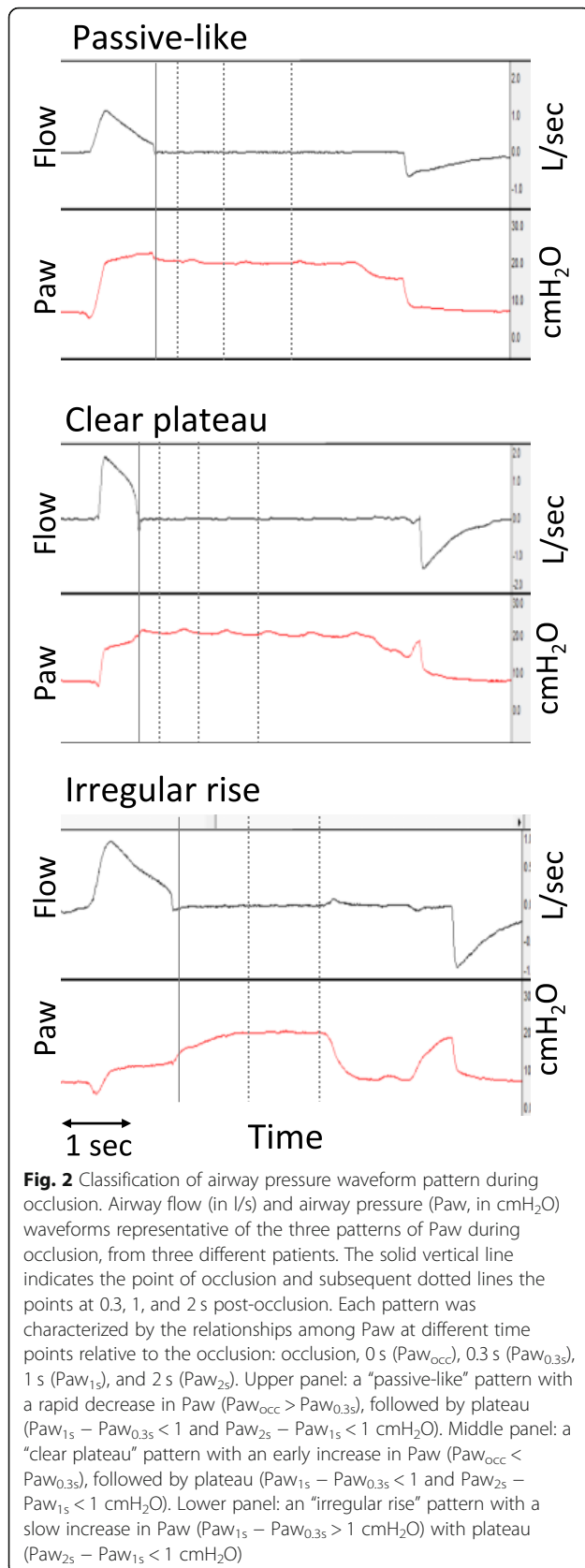
For each end-inspiratory occlusion, we identified the following time points (Fig. 1): (1) the start of neural inspiration of the occluded and of the preceding breath, as the point of rise of  $P_{di}$ ; (2) the end of neural inspiration as the point of rapid decline of  $P_{di}$ ; (3) the point of occlusion ( $P_{aw_{occ}}$ ), as the point of zero-flow; (4) the point of relaxation of inspiratory muscles, as the point of return of  $P_{di}$  to baseline; (5) points 0.3 s ( $P_{aw_{0.3s}}$ ), 1 s ( $P_{aw_{1s}}$ ), and 2 s ( $P_{aw_{2s}}$ ) after the occlusion; (6) the end of the plateau in  $P_{aw}$ , as the point of decrease in  $P_{aw}$  due to inspiratory muscle contraction or release of occlusion with the appearance of expiratory flow (whichever occurred first); and (7) the point of rise of  $P_{ga}$  from its value after occlusion, whenever present (Fig. 1). At these



time points, we measured Paw, Pes, Pga, and Pdi. The presence of inspiratory effort during the occlusion was identified by an abrupt increase of Pdi. Cycling off delay was quantified as the time difference between the end of neural and of mechanical inspiration (Fig. 1). The presence of expiratory muscle activity during the preceding, un-occluded breath was indicated by (a) a rise of Pga during mechanical expiration with unchanged Pdi and (b) a rapid decrease of Pga at the onset of inspiration of the occluded breath (Fig. 1). The presence of expiratory muscle activity during the end-inspiratory occlusion was indicated by a rise of Pga after the occlusion with a decreasing or constant Pdi. The change in Pga after occlusion was used to quantify expiratory muscle activity (Fig. 1). In some patients, the contraction of expiratory muscles started during mechanical inflation, as indicated by a rapid increase in Pga during the mechanical

inflation with Pdi maintained close to end-expiratory values or decreasing. In these cases, accurate quantification of expiratory muscle activity is not feasible since the increase in Pga during mechanical inflation depends both on expiratory muscle contraction and the relationship between lung volume increase and abdominal compliance. In these cases, we used only the change in Pga after occlusion to quantify expiratory muscle pressure, acknowledging the underestimation, to an unknown extent, of expiratory muscle contraction.

The morphology of Paw after occlusion was classified in three main patterns based on the differences in Paw at the specific time points analyzed (Paw<sub>occ</sub>, Paw<sub>0.3s</sub>, Paw<sub>1s</sub>, and Paw<sub>2s</sub>). In this analysis, a threshold of 1 cmH<sub>2</sub>O was used to characterize the Paw between two consecutive time points as stable, qualifying for “plateau,” or increasing. These patterns as shown in Fig. 2 are: a



“passive-like” pattern, characterized by an initial decrease (Paw<sub>0.3s</sub> < Paw<sub>occ</sub>) followed by plateau (Paw<sub>1s</sub> – Paw<sub>0.3s</sub> < 1 and Paw<sub>2s</sub> – Paw<sub>1s</sub> < 1 cmH<sub>2</sub>O), similarly to a passive occlusion; a “clear plateau” pattern characterized by a flat or early increase (Paw<sub>0.3s</sub> ≥ Paw<sub>occ</sub>), followed by plateau (Paw<sub>1s</sub> – Paw<sub>0.3s</sub> < 1 and Paw<sub>2s</sub> – Paw<sub>1s</sub> < 1 cmH<sub>2</sub>O); and an “irregular rise” consisting of all other patterns of late or continuous increase, with or without plateau (Paw<sub>1s</sub> – Paw<sub>0.3s</sub> ≥ 1, or Paw<sub>2s</sub> – Paw<sub>1s</sub> ≥ 1 cmH<sub>2</sub>O). The morphology of Pga rise was characterized as continuous rise or constant based on visual inspection of the waveform.

### Statistical analysis

Continuous variables are reported as means and standard deviation (SD) for normally distributed data and as medians and interquartile ranges (IQR) for non-normally distributed data. Categorical variables are presented as percentages. Between-group differences in categorical and continuous variables were compared using the chi-square or Kruskal-Wallis test, respectively. A *p* value of < 0.05 was considered significant. We used IBM SPSS Statistics for Windows version 25 (Armonk, NY) for analysis.

## Results

### Patients and occluded breaths characteristics

The analysis included data from 40 patients (18 from a previous study [15] and 22 from the records of the ICU). Patient characteristics are presented in Table 1. Most patients (90%) had ARDS and had been on mechanical ventilation for a median of 11 days before the measurements.

In most patients, two to three occlusions were available for analysis. In 19 patients (from ICU records), occlusions were performed at different levels of assist (2–4 levels). Each patient at each level of assist was considered as an individual condition. Eighty-six different conditions (patient/assist level) were identified, and a total of 227 occlusions were available for analysis. Because, in 26 of the 86 conditions, the expiratory muscle activity and/or pattern of Paw during occlusion were different among the occlusions, an analysis per occlusion is presented.

### Analysis of inspiratory muscle activity during occlusion

The relaxation of inspiratory muscles occurred after a median of 0.2 s after occlusion (5–95% range  $R_{5-95} = 0-0.5$  s). The median cycling off delay was 0.18 s ( $R_{5-95} = 0.04-0.8$  s). The next inspiratory effort appeared during occlusion with a 0.26 s delay ( $R_{5-95} = -0.04-1.2$  s) relative to the patient’s neural timing of the breath, and the median duration of uninterrupted occlusion (“plateau” time) was 2 s ( $R_{5-95} = 1-3.8$  s). Only in 16% of occlusions



**Table 1** Patient characteristics

Patient characteristics, N = 40	
Male, N (%)	25 (62.5)
Age (mean ± SD)	68 ± 13
APACHE II (mean ± SD)	19 ± 7
Admission diagnosis, N (%)	
Acute respiratory failure	16 (40)
Septic shock	10 (25)
Multiple trauma	8 (20)
Post cardiac arrest	2 (5)
Others	4 (10)
Respiratory characteristics and ventilator settings	
ARDS, N (%)	36 (90)
Days on MV before study, median (IQR)	11 (7–17)
PEEP cmH <sub>2</sub> O, mean ± SD	7 ± 2
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mean ± SD	235 ± 62
Pressure support, cmH <sub>2</sub> O, mean ± SD	8 ± 3
Tidal volume, L, mean ± SD	0.48 ± 0.08
Respiratory rate, br/min, mean ± SD	23 ± 7

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, ARDS acute respiratory distress syndrome, MV mechanical ventilation, PEEP positive end-expiratory pressure, PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> partial pressure of arterial oxygen to inspired oxygen fraction ratio, SD standard deviation, IQR interquartile range

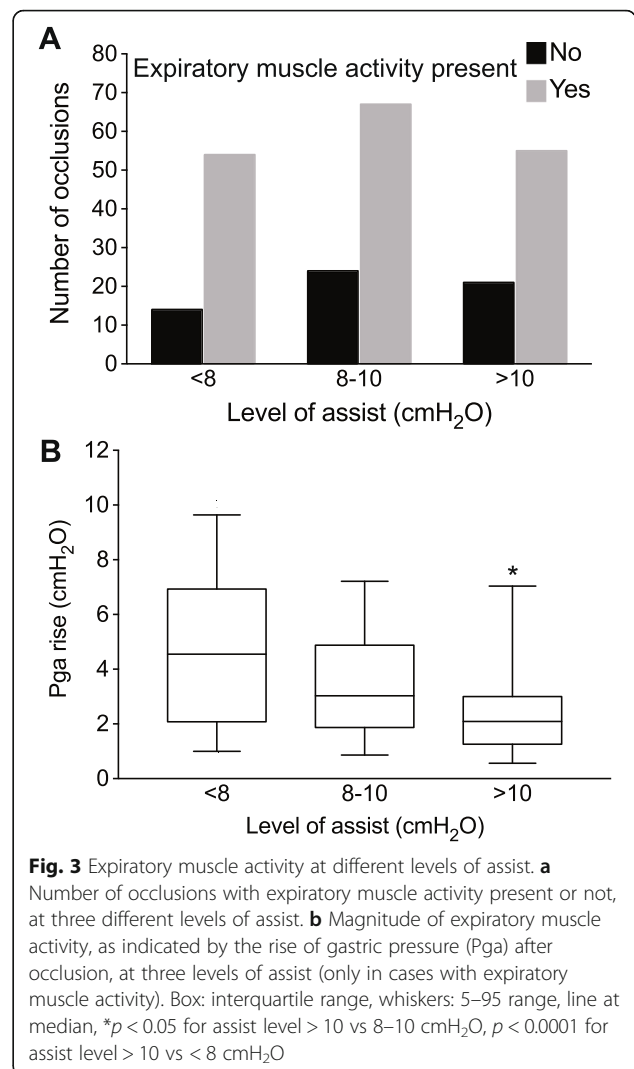
a plateau of 3 s could be maintained uninterrupted, and the respiratory rate in these cases was 16 ± 3 br/min.

**Analysis of expiratory muscle contraction during occlusion**

Expiratory muscle activity during occlusion was present in 179 out of 227 cases (79%). In 128 out of these 179 cases, expiratory muscle activity was also present in the preceding (un-occluded) breaths (Fig. 1). As shown in Fig. 3a, expiratory muscle contraction was observed at all levels of assist (chi-square = 0.3). The magnitude, timing, and pattern of expiratory muscle contraction, as indicated by the rise in Pga after occlusion, showed large variability (Additional file 1, Table S1 and Figure A1). Among the occlusions with expiratory muscle contraction, the R<sub>5–95</sub> of Pga rise during occlusion was 1–8 cmH<sub>2</sub>O, with a median of 3 cmH<sub>2</sub>O. With increasing assist levels, the magnitude of Pga rise during occlusion significantly decreased (Figs. 3b and 4). Respiratory rate and the rate of increase of Pdi during inspiration (dPdi/dt, an index of respiratory drive) were not different when expiratory muscle contraction during occlusion was present or not (Additional file 1, Figure A2).

**Analysis of Paw morphology during occlusion**

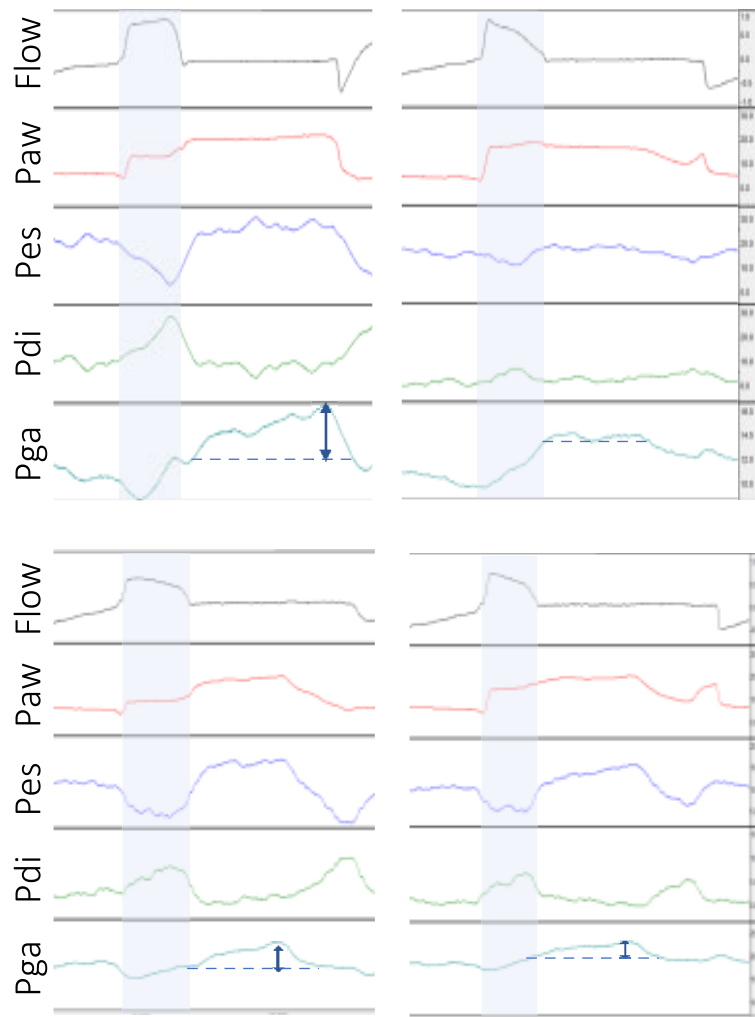
According to the classification presented in data analysis, a “passive-like” pattern was identified in 29 cases, a “clear plateau” pattern in 104 cases, and an “irregular



rise” pattern in 94 cases. Characteristics of the occluded breaths for each Paw occlusion pattern are presented in Table 2. Expiratory muscle contraction was present in 52%, 67%, and 100% of cases of Paw with a passive-like, clear plateau, and irregular rise pattern, respectively.

**Measurement of driving pressure**

The measurement of driving pressure was assessed at the pre-specified time points after occlusion, at 0.3 s, at 1 s, and at 2 s. A new inspiratory effort interrupted the occlusion, precluding measurement in 47% of cases at 2 s, and in 3% of cases at 1 s. Relaxation of inspiratory muscles had occurred in 80% of cases at 0.3 s, and in 99% of cases at 1 s. An increase in Pga was present in 50%, 71%, and 74% of total cases at 0.3, 1, and 2 s, respectively. Having identified that an irregular rise pattern in Paw is invariably associated with expiratory muscle contraction, a separate analysis was performed, excluding occlusions with an irregular rise pattern. In the



**Fig. 4** Changes in respiratory muscle activity to increase in pressure support. Representative waveforms of flow (in l/s), airway (Paw), esophageal (Pes), transdiaphragmatic (Pdi), and gastric (Pga) pressures (in cmH<sub>2</sub>O), during an end-inspiratory occlusion, from two patients (upper and lower panel), ventilated with low (left) and higher levels of PS (right panel). The blue arrows indicate the estimated magnitude of expiratory muscle activity

**Table 2** Characteristics of occluded breaths for each pattern of Paw during occlusion

	Paw pattern		
	Passive-like N = 29	Clear plateau N = 104	Irregular rise N = 94
PS < 8 cmH <sub>2</sub> O, N (%)	0 (0)	29 (28)	38 (40)
PS 8–10 cmH <sub>2</sub> O, N (%)	5 (17)	47 (45)	35 (38)
PS > 10 cmH <sub>2</sub> O, N (%)	24 (83)	28 (27)	21 (22)
Expiratory muscle activity present, N (%)	15 (52)	70 (67)	94 (100)
Expiratory muscle in activity in previous breath, N (%)	7 (24)	39 (37)	83 (88)
Respiratory rate mean ± SD	19 ± 5	21 ± 4	22 ± 6
dPdi/dt, cmH <sub>2</sub> O/s, median (IQR)	7* (3–8)	11 (6–20)	10 (6–20)
Cycling off delay, s, median (IQR)	0.28* (0.18–0.56)	0.18 (0.14–0.28)	0.18 (0.12–0.24)

Paw airway pressure, PS pressure support, dPdi/dt rate of change of transdiaphragmatic pressure, SD standard deviation, IQR interquartile range  
\*p < 0.01 for passive-like pattern vs clear plateau and irregular rise pattern

remaining 133 cases, in which a plateau could be considered valid, an increase in  $P_{ga}$  was present in 46%, 62%, and 64% of cases at 0.3, 1, and 2 s, respectively. The median increase in  $P_{ga}$  was 1  $\text{cmH}_2\text{O}$  at all time points ( $R_{5-95} = 0-2$   $\text{cmH}_2\text{O}$  at 0.3 s,  $R_{5-95} = 0-3$   $\text{cmH}_2\text{O}$  at 1 and 2 s), and it was greater than 2  $\text{cmH}_2\text{O}$  in 10% of all cases at 0.3 s, in 20% of cases at 1 s, and in 15% of cases at 2 s.

## Discussion

This study was a retrospective analysis of the morphology of  $P_{aw}$  waveform during end-inspiratory occlusions in pressure support ventilation, and its correlation with the presence of inspiratory and expiratory muscle activity. The end-inspiratory occlusions analyzed were obtained from patients in the recovery phase of ARDS, who had been for a median of 11 days on mechanical ventilation. The main finding of this study is that the pattern of  $P_{aw}$  during an end-inspiratory occlusion cannot assure the absence of expiratory muscle activity and, thus, the accurate measurement of plateau and driving pressure.

In this study, we chose to evaluate the morphology of  $P_{aw}$  not by visual inspection, to avoid inter-observer variability, but by classifying based on the changes at pre-specified time points. To implement this approach, we had to select the thresholds for the classification of  $P_{aw}$  patterns. The 0.3 s time point was chosen based on a previous study showing that at up to 0.3 s after the end of neural inspiration there is minimal respiratory muscle activity [12], acknowledging that, in pressure support mode, the end-inspiratory occlusion may not occur at the end of neural inspiration. We chose to study the 1st and 2nd second after occlusion as reasonable, easily identifiable time points at the bedside. The threshold of 1  $\text{cmH}_2\text{O}$  to characterize the  $P_{aw}$  between two-time points as stable or increasing was chosen because smaller pressure differences can be caused by cardiac oscillations [12] and cannot be accurately measured at the bedside on the ventilator screen. Using these thresholds, we classified the morphology of  $P_{aw}$  in the three commonly observed patterns during end-inspiratory occlusions [8]. The “passive-like” pattern was found in patients at a higher level of assist and was associated with lower respiratory drive, as indicated by  $dP_{di}/dt$ . Even in these conditions, expiratory muscle activity was present in half of the cases, without clear distortion of the “plateau” in  $P_{aw}$  waveform. A “clear plateau” was the most commonly observed pattern. Importantly, expiratory muscle activity was present in two-thirds of such cases and in all levels of assist. Finally, when a change greater than 1  $\text{cmH}_2\text{O}$  was observed between any two sequential time points (0.3–1–2 s) after occlusion,

classified as irregular rise pattern, expiratory muscle activity was invariably present.

During the end-inspiratory occlusions, the presence of inspiratory effort was easily recognized in the vast majority of cases. Inspiratory efforts interrupted the occlusion at a time determined by the patient’s breathing rate and neural inspiratory/expiratory time. These data indicate that during pressure support ventilation, the duration of occlusion cannot be pre-selected to be 3 s, as in passive ventilation, but can be expected to be close to the expiratory time of the previous breath.

We observed that in more than half of the patients (22/40) and 128 out of 227 occlusions, expiratory muscle activity was present in the un-occluded breaths. In all of these cases, expiratory muscle activity was present also during the end-inspiratory occlusions. These findings are not unexpected, as phasic recruitment of expiratory muscles occurs during high ventilatory demands (i.e., during exercise) and whenever a relatively increased load, due to abnormal mechanics or weak muscles, is imposed on the inspiratory muscles [14, 17]. The patients included in this study were in the recovery phase of critical illness, and most had ARDS, and thus, a relatively increased inspiratory muscle load was likely, due to impaired mechanics and/or muscle weakness. Moreover, they had relatively high minute ventilation, of 11 L/min on average. These ventilatory demands, which likely underestimate the brain demands [18], are similar to those observed in light exercise, where phasic expiratory muscle activity normally occurs [17]. Other studies in critically ill patients have also shown that expiratory muscle activity is often present during assisted ventilation [19, 20]. We also observed that in additional 51 cases (15 patients), expiratory muscle activity was present only during end-inspiratory occlusion, a phenomenon likely due to behavioral responses and the infinite resistive load imposed by the occlusion [12, 14, 21]. Therefore, expiratory muscle activity during end-inspiratory occlusion is not an uncommon finding in critically ill patients ventilated in pressure support mode. A clear plateau in  $P_{aw}$  during end-inspiratory occlusion does not exclude expiratory muscle activity. This finding is in line with a previous study [14] showing that, during end-expiratory occlusions, the pattern of expiratory muscle contraction may result in a sustained increase in  $P_{aw}$  and clear plateau, rendering the measurement of end-expiratory elastic recoil pressure (PEEP<sub>i</sub>) unreliable. Thus, similar to an end-expiratory occlusion [14], expiratory muscle contraction may also result in plateau in  $P_{aw}$  during an end-inspiratory occlusion, and thus, in overestimation of end-inspiratory alveolar pressure.

The presence of expiratory muscle contraction during end-inspiratory occlusions has been studied in proportional assist ventilation [12], a mode in which the end of

mechanical and neural inspiration is tightly linked. This study [12] showed that the occurrence of events, such as expiratory muscle contraction, progressively increased over time after the occlusion, starting at 0.3 s post-occlusion, with an incidence of 10%. During pressure support ventilation, the end of mechanical and neural inspiration is not tightly linked, and a median cycling off delay of 0.18 s ( $R_{5-95} = 0.04-0.8$  s) was observed in this study, which may explain the presence of expiratory muscle contraction even immediately after occlusion. The presence of expiratory muscle contraction even before the termination of mechanical inflation in critically ill patients ventilated in pressure support mode has been previously reported [20]. Therefore, the presence of conditions enabling accurate measurements of driving pressure in pressure support was not supported by the findings of this study. No pattern of Paw excluded the presence of expiratory muscle activity, and no time point was identified before the appearance of expiratory muscle activity and after the relaxation of inspiratory muscles. The extent of overestimation of driving pressure could not be accurately computed, but in 20% of cases, an overestimation of at least 2 cmH<sub>2</sub>O was observed.

This study design does not provide information on the prevalence of expiratory muscle activity in patients during assisted ventilation, which will likely vary, depending on the patient population examined and the time during the course of weaning. The correlation between inspiratory muscle strength, inspiratory load (respiratory system mechanics), and presence of expiratory muscle activity was not examined. The expiratory muscle activity was assessed using Pga and Pdi, but without the use of electromyography, which would provide more accurate information on the timing of expiratory muscle contractions. Therefore, the magnitude of Pga rise was underestimated in some cases. Although the pattern of Paw could not assure the absence of expiratory muscle activity, other means to assess it, such as physical examination, ultrasound, or electromyography, were not examined in this study.

The findings of this study have some important clinical implications. Firstly, simple rules were identified to predict the duration of the inspiratory hold (slightly longer than the observed expiratory time) and to identify invalid end-inspiratory occlusions due to expiratory muscle activity (increase greater than 1 cmH<sub>2</sub>O between two consecutive time points). Additionally, it was confirmed that the driving pressure measured during the inspiratory hold may only be overestimated, because inspiratory efforts are easily recognized, suggesting that a low driving pressure can reliably exclude global lung over-distention. On the other hand, the finding of a high driving pressure, which has been associated with adverse patient outcome [9], requires

further investigation. A high driving pressure could result from expiratory muscle activity, increased inspiratory muscle effort, impaired lung mechanics, and/or decreased chest wall compliance. Because all of these conditions are associated with adverse outcomes, but targeted management is required, it seems prudent to implement further diagnostic workup, such as measurement of esophageal pressure, to estimate respiratory effort, drive, and transpulmonary pressures.

## Conclusions

The results of this retrospective analysis of Paw morphology during end-inspiratory occlusion in pressure support in critically ill patients indicate that the pattern of Paw may confirm the presence of both inspiratory and expiratory muscle activity, but not the absence of expiratory muscle activity. These data show that the passive conditions required for accurate measurement of driving pressure in an end-inspiratory occlusion cannot be assured using just Paw morphology. Yet, because driving pressure can only be overestimated due to expiratory muscle activity, in everyday practice, a low driving pressure indicates the absence of global lung over-stretch. A measurement of high driving pressure should prompt further diagnostic workup, such as measurement of esophageal pressure.

## Supplementary information

**Supplementary information** accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03169-x>.

**Additional file 1: Table S1.** Timing of expiratory muscle contraction during end-inspiratory occlusion. **Figure A1.** Patterns of expiratory muscle activity during end-inspiratory occlusion. **Figure A2.** Respiratory rate and drive in the presence or absence of expiratory muscle activity during occlusion.

## Abbreviations

ARDS: Acute respiratory distress syndrome; ICU: Intensive care unit; Paw: Airway pressure; Paw<sub>occl</sub>: Airway pressure at occlusion; Paw<sub>0.3</sub>: Airway pressure at 0.3 s after occlusion; Paw<sub>1</sub>: Airway pressure at 1 s after occlusion; Paw<sub>2</sub>: Airway pressure at 2 s after occlusion; Pes: Esophageal pressure; Pga: Gastric pressure; Pdi: Transdiaphragmatic pressure; dPdi/dt: Rate of change of Pdi during inspiration; V̇: Flow; SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range;  $R_{5-95}$ : Range between the 5th and 95th percentile

## Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of the ICU of the University Hospital of Heraklion for their continuous collaboration in all research efforts.

## Authors' contributions

S.S. collected and analyzed the data. E.A. and E.K. collected the data, designed and performed the analysis of the data, and reviewed the manuscript. E.P. and G.P. participated in the data collection and analysis. K.V. collected the data, designed and performed the analysis of the data, and drafted the manuscript. D.G. conceived this work, designed the analysis, and drafted and reviewed the manuscript. The authors read and approved the final manuscript.

## Funding

None.

**Availability of data and materials**

The datasets used in the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Ethics approval and consent to participate**

The Ethics Committee of the University Hospital of Heraklion (PAGNH) approved the anonymous use of patient data collected for diagnostic purposes, decision number 17716. The Ethics Committee of the University Hospital of Heraklion (PAGNH) had also approved the conduct of the study by Akoumianaki et al. (ref [15]), in which informed consent was obtained from the patients or their families.

**Consent for publication**

Not applicable

**Competing interests**

S.S. has no competing interests to declare. E.A., E.K., K.V., and D.G. have received lecture fees from Medtronic.

Received: 15 April 2020 Accepted: 12 July 2020

Published online: 28 July 2020

**References**

- Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747–55.
- Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia: which strategy to choose. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20:132.
- Russotto V, Bellani G, Foti G. Respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2018;6:382.
- Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. Fifty years of research in ARDS. Respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:822–33.
- Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2016;4:272–80.
- Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel J-M, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20:384.
- Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of driving pressure with mortality among ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46:300–6.
- Bellani G, Grassi A, Sosio S, Foti G. Plateau and driving pressure in the presence of spontaneous breathing. *Intensive Care Med*. 2019;45:97–8.
- Bellani G, Grassi A, Sosio S, Gatti S, Kavanagh BP, Pesenti A, et al. Driving pressure is associated with outcome during assisted ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2019;131:594–604.
- Vaporidi K, Psarologakis C, Proklou A, Padiaditis E, Akoumianaki E, Koutsiana E, et al. Driving pressure during proportional assist ventilation: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2019;9:1.
- Vaporidi K. NAVA and PAV+ for lung and diaphragm protection. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26:41–6.
- Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:50–60.
- Foti G, Cereda M, Banfi G, Pelosi P, Fumagalli R, Pesenti A. End-inspiratory airway occlusion: a method to assess the pressure developed by inspiratory muscles in patients with acute lung injury undergoing pressure support. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1210–6.
- Lessard MR, Lofaso F, Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:562–9.
- Akoumianaki E, Priniakakis G, Kondili E, Malliotakis P, Georgopoulos D. Physiologic comparison of neurally adjusted ventilator assist, proportional assist and pressure support ventilation in critically ill patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;203:82–9.
- Kondili E, Priniakakis G, Alexopoulou C, Vakouti E, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Respiratory load compensation during mechanical ventilation—proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med*. 2006;32:692–9.
- Aliverti A, Cala SJ, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon CM, Pedotti A, et al. Human respiratory muscle actions and control during exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1997;83:1256–69.
- Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:20–32.
- Doorduyn J, Roesthuis LH, Jansen D, van der Hoeven JG, van Hees HWH, Heunks LMA. Respiratory muscle effort during expiration in successful and failed weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2018;129:490–501.
- Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1471–8.
- Taylor BJ, Romer LM. Effect of expiratory resistive loading on inspiratory and expiratory muscle fatigue. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;166:164–74.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

**At BMC, research is always in progress.**





Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://www.biomedcentral.com/submissions)





## Article

# Neural Network-Enabled Identification of Weak Inspiratory Efforts during Pressure Support Ventilation Using Ventilator Waveforms

Stella Soundoulounaki <sup>1</sup>, Emmanouil Sylligardos <sup>2,3</sup>, Evangelia Akoumianaki <sup>1</sup>, Markos Sigalas <sup>2</sup>, Eumorfia Kondili <sup>1</sup>, Dimitrios Georgopoulos <sup>1</sup>, Panos Trahanias <sup>2,3</sup> and Katerina Vaporidi <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Intensive Care Medicine, School of Medicine, University of Crete, 71003 Heraklion, Greece

<sup>2</sup> Institute of Computer Science, Foundation for Research and Technology—Hellas (FORTH), 70013 Heraklion, Greece

<sup>3</sup> Department of Computer Science, University of Crete, 70013 Heraklion, Greece

\* Correspondence: vaporidi@uoc.gr

**Abstract:** During pressure support ventilation (PSV), excessive assist results in weak inspiratory efforts and promotes diaphragm atrophy and delayed weaning. The aim of this study was to develop a classifier using a neural network to identify weak inspiratory efforts during PSV, based on the ventilator waveforms. Recordings of flow, airway, esophageal and gastric pressures from critically ill patients were used to create an annotated dataset, using data from 37 patients at 2–5 different levels of support, computing the inspiratory time and effort for every breath. The complete dataset was randomly split, and data from 22 patients (45,650 breaths) were used to develop the model. Using a One-Dimensional Convolutional Neural Network, a predictive model was developed to characterize the inspiratory effort of each breath as weak or not, using a threshold of 50 cmH<sub>2</sub>O\*s/min. The following results were produced by implementing the model on data from 15 different patients (31,343 breaths). The model predicted weak inspiratory efforts with a sensitivity of 88%, specificity of 72%, positive predictive value of 40%, and negative predictive value of 96%. These results provide a ‘proof-of-concept’ for the ability of such a neural-network based predictive model to facilitate the implementation of personalized assisted ventilation.

**Keywords:** machine learning; assisted ventilation; ventilator-induced diaphragmatic dysfunction; flow waveform; monitoring



**Citation:** Soundoulounaki, S.; Sylligardos, E.; Akoumianaki, E.; Sigalas, M.; Kondili, E.; Georgopoulos, D.; Trahanias, P.; Vaporidi, K. Neural Network-Enabled Identification of Weak Inspiratory Efforts during Pressure Support Ventilation Using Ventilator Waveforms. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 347. <https://doi.org/10.3390/jpm13020347>

Academic Editors: Epaminondas Zakynthinos and Vasiliki Tsolaki

Received: 16 January 2023

Revised: 10 February 2023

Accepted: 15 February 2023

Published: 16 February 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Diaphragm disuse atrophy is a well-recognized complication of mechanical ventilation contributing to ventilator-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD) [1–3]. Diaphragm disuse atrophy was initially described in patients during passive ventilation [4], but it has since been shown that VIDD may also develop during assisted ventilation, when assist is excessive and patient’s effort very weak [3,5]. The development of VIDD has important clinical implications as it has been shown to affect patients’ outcomes [4,6].

Avoiding weak inspiratory efforts from excessive assist during assisted ventilation, essential to avoid VIDD, necessitates the monitoring of inspiratory efforts. Such monitoring in critically ill patients can be performed using esophageal pressure, but it requires dedicated equipment and can be technically challenging and time-consuming, so it is not routinely implemented [7]. In current clinical practice there is no other non-invasive method for the continuous monitoring of inspiratory effort. The respiratory frequency ( $f$ ), tidal volume (VT) or the breathing pattern ( $f$ /VT) may only indicate excessively high or low effort at extremes values, such as a respiratory rate below 12 or above 30 breaths/min, while the P0.1 can intermittently provide an indication of low respiratory drive but has many limitations, and requires manual inspection [8,9].

During pressure support ventilation (PSV) the shape of inspiratory flow depends on the pressures generated by the patient's respiratory muscles ( $P_{mus}$ ) and the ventilator ( $P_{vent}$ ) and the respiratory system mechanics. The change in the curvature of inspiratory flow to an exponential decay, similar to that of passive, pressure-regulated ventilation, can be visually identified and can indicate the time point of relaxation of the patient's inspiratory muscles during mechanical inspiration [10]. Weak efforts are often short in duration, so the shape of flow waveform may be used to identify weak efforts and potentially excessive ventilatory assist. Clinicians are currently advised to inspect the flow waveform during PSV and try to decrease assist if a passive-like flow shape is present. An automated algorithm within the ventilator recognizing a risk of excessive assist could facilitate the titration of assist during PSV, improving efficiency, decreasing the caretakers' workload, and likely contributing to better patient outcomes.

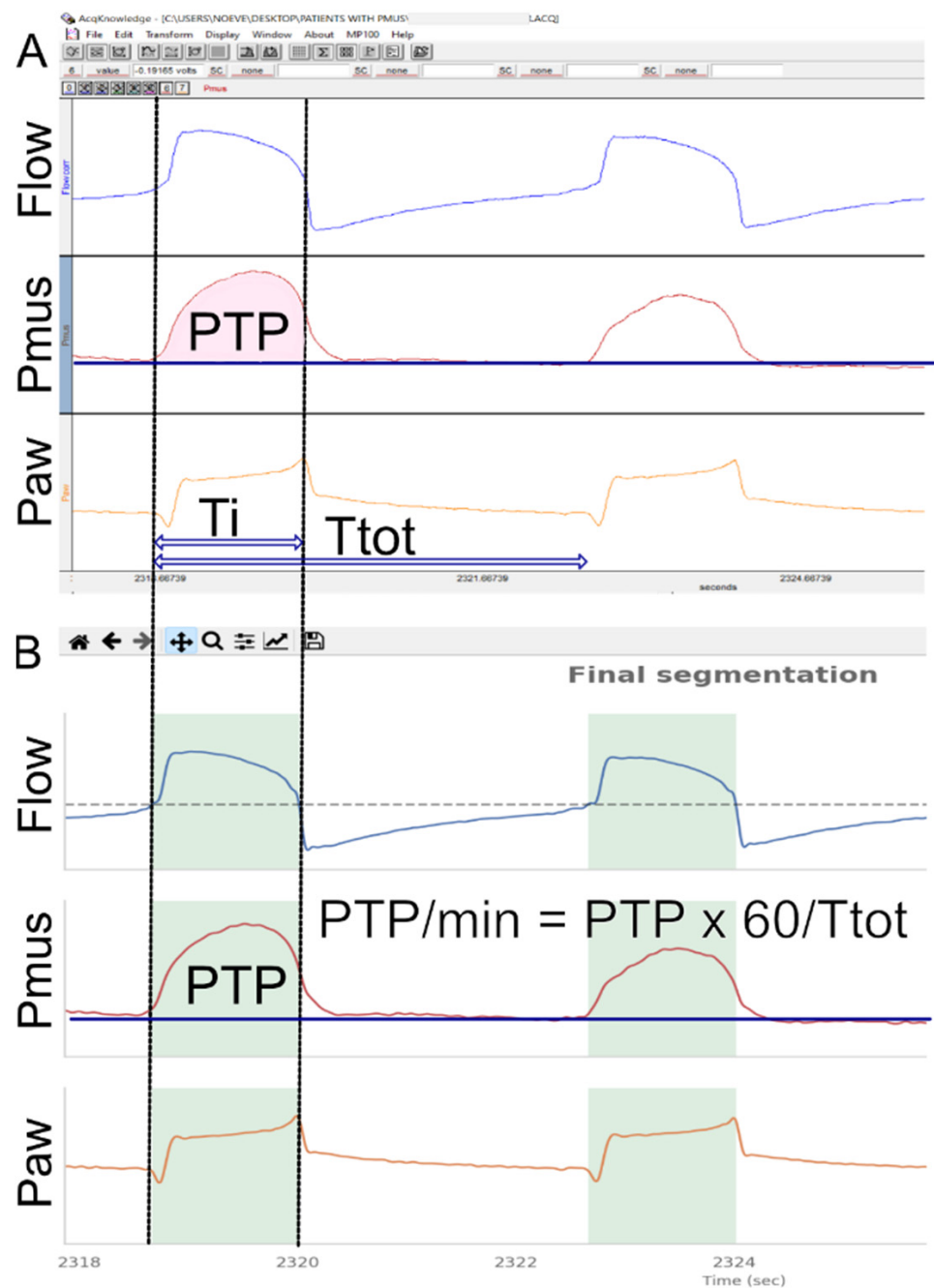
In this study we employ a Deep Few-Shot Learning technique, namely a One-Dimensional Convolutional Neural Network (1D CNN), to automatically detect key features of the flow waveform during PSV to identify weak inspiratory efforts in critically ill patients. The network was trained on annotated breaths in which effort was quantified by the pressure-time product of the respiratory muscles (PTP), using a threshold of 50  $\text{cmH}_2\text{O}\cdot\text{s}/\text{min}$  to characterize weak efforts.

## 2. Materials and Methods

This study was performed using recordings obtained for clinical purposes during the past 5 years (2018–2022) at the ICU of the University Hospital of Heraklion. We used a dataset consisting of recordings during PSV which included measurements of flow, airway, esophageal and gastric pressures, with a duration of at least 5 min. Several of these recordings have been included in the analysis of previously published studies [11,12]. The clinical indications for these recordings were mainly titration of assist and/or evaluation of inspiratory effort and the diaphragm's contribution to tidal breathing. The use of the anonymized data has been approved by the hospital's ethics committee. The clinical characteristics, demographics and ventilation variables were obtained from the medical records. Respiratory system compliance was computed manually from end-inspiratory occlusions obtained at the higher level of assist assuring by the inspection of esophageal and gastric pressures waveforms passive conditions.

### 2.1. Development of the Annotated Dataset

To train and test the network we developed an annotated dataset of all recordings, in which the effort of each breath was quantified and invalid breaths were removed. The first step included the calculation of  $P_{mus}$  and the construction of the  $P_{mus}$  over time waveform, followed by an algorithm for the automated identification of inspiratory time and the calculation of PTP (Figure 1A). To identify the mechanical inspiratory time ( $T_i$ ) and segment the mechanical inspirations from the dataset a wavelet-based technique was employed, where the start of inspiration was set where the rapid decline of  $P_{aw}$  began at the beginning of the breath (triggering) and the end of inspiration was identified as the point where flow was zero at the transition from positive to negative (Figure 1B). The pressure-time product (PTP) of the  $P_{mus}$  was calculated as the integral of the  $P_{mus}$  curve over time during inspiration (PTP per breath) and multiplied by the respiratory frequency to obtain PTP per minute. Automated calculation of the PTP was performed for each mechanical inspiration identified using the wavelet-based technique, and compared with the PTP manually computed by three experts using the AcqKnowledge software [13].



**Figure 1.** Identification of inspiratory time and computation of the respiratory muscle pressure pressure-time product. Flow, respiratory muscle pressure (Pmus) and airway pressure (Paw) waveforms visualized using both the AcqKnowledge (A) and the developed software (B). The inspiratory time as identified using a wavelet-based technique is indicated by the green shaded area in panel B. Pmus was calculated as  $P_{mus} = (V_T \times E_{cw}) + (R_{cw} \times Flow) + P_{es_{endexp}} - P_{es}$ , where tidal volume ( $V_T$ ) was computed as an integral of flow waveform, chest wall elastance ( $E_{cw}$ ) was calculated from the predicted value of vital lung capacity (VC) [14,15] ( $E_{cw} = 0.025 \times VC$  where VC was calculated from the equation:  $VC = (27.63 - 0.112 \times age) \times height$  (cm), for males and  $VC = (21.78 - 0.101 \times age) \times height$  (cm) for females), chest wall resistance,  $R_{cw} = 1.5$  cmH<sub>2</sub>O/L, and the end-expiratory esophageal pressure ( $P_{es_{endexp}}$ ) was obtained from the recordings after confirming there was no contraction of expiratory muscles. The pressure-time product (PTP) of the Pmus was calculated as the integral of the Pmus curve over time during inspiration (PTP per breath), indicated here by the pink shaded area in panel A and multiplied by the respiratory rate to obtain PTP per minute.  $T_i$ : inspiratory time (mechanical),  $T_{tot}$ : total breath time.



To ensure the system's accuracy, we validated the annotated dataset at three levels.

**Segmentation:** Correct identification of the inspiratory time was visually assessed by an expert (K.V.) using dedicated software (Figure 1). The automated detection of mechanical inspiration was characterized as correct or incorrect, and expressed as percent (correct over total). Periods of time during the recording where accurate measurement of esophageal pressure could not be obtained (for example, during esophageal contractions or cough) were identified and excluded from further analysis.

**PTP Computation Assessment:** the calculated PTP values per breath and per minute were quantitatively assessed against manually computed PTP values. Specifically, a random sample of breaths (8 breaths per level of assist) was selected for manual annotation (PTP computation) by three experts (S.S., E.A. and K.V.), and the corresponding 8-breath median was compared against that of the estimated one.

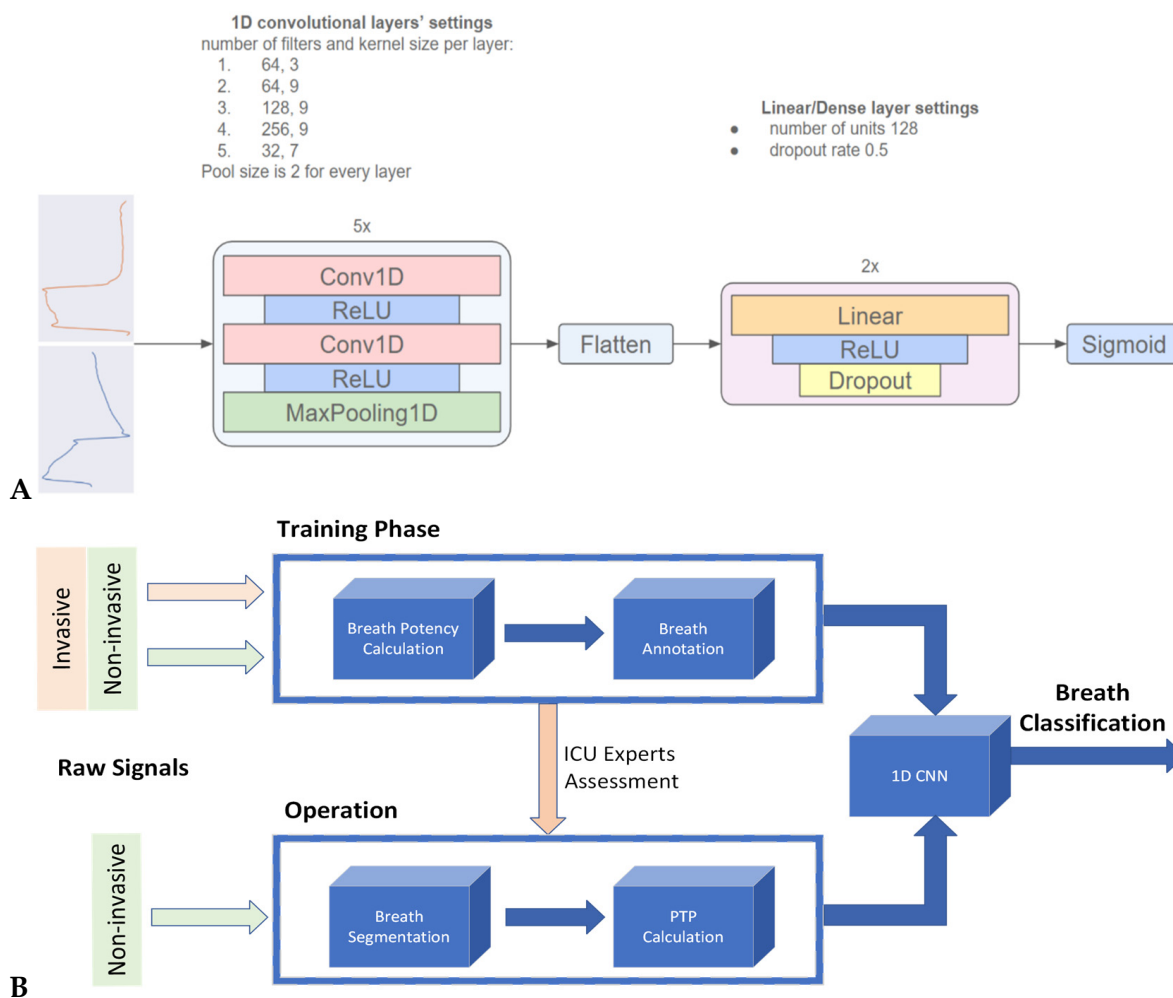
**Classification Assessment:** The PTP per min was classified as low or not, using as threshold a value of  $50 \text{ cmH}_2\text{O} \times \text{s}/\text{min}$ , as suggested by the current literature [5,9,16]. The classification of PTP/min as low or not based on the computed PTP/min was assessed against the manually computed PTP classification, and expressed as the percentage of correctly classified breaths having or not a low PTP/min.

## 2.2. Development of the 1D-CNN to Identify Weak Efforts

The architecture of the employed 1D-CNN shown in Figure 2A has been previously described in detail [17]; however, the model was restructured and retrained using the Pmus. More specifically, the model is composed of (i) a 2D input layer, fed with Flow and Paw segments, (ii) five 1D convolutional blocks with two identical layers each, to extract representative patterns used for classification, (iii) two dense layers, to increase model's complexity and enhance its generalization capacity, and (iv) the output layer. The number of filters and the kernels' size, respectively, for the convolutional layers are (64, 3), (64, 9), (128, 9), (256, 9), (32, 7), while the two dense layers consist of 128 neurons and have a dropout of 0.5. The classification outcome is provided by the output layer, which consists of a single neuron and sigmoid activation. The model is designed to receive a single segmented breath and provide a single number (output) between 0 and 1 that characterizes the probability of the effort in this breath to be weak (1 being highest probability). The model requires no information regarding the settings of the MV or the physiological state of the patient. To develop the model the dataset was randomly split into training, validation and test sets using data from different patients in each set. The annotated data of the training set were used to train the model, while the data of the validation set were used to finetune the hyper-parameters of the model. Finally, the test set was used to provide the final results. In the test set, the classification was based only on Flow and Paw waveforms, while the computed PTP was used to categorize results as true or false positives or negatives. The block diagram is shown in Figure 2B.

## 2.3. Statistical Analysis

Patients' demographics, clinical and ventilation characteristics are presented as percentiles, means and standard deviation (SD), or medians and interquartile range (IQR), depending on the distribution of values. The validation results are presented as a percentage of correct classifications, and as absolute differences between the two computations. The 1D-CNN model classification of the PTP as low or not was compared with the computed PTP and the results were categorized as true or false positives or negatives. Sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive value (NPV) and accuracy were computed using standard formulas.



**Figure 2.** (A)—Model Architecture: The One-Dimensional Convolutional Neural Network (1D-CNN) consists of 5 convolutional blocks and 2 densely-connected layers. Each convolutional block applies a 1D convolution and a Rectified Linear Unit (ReLU) activation function twice, and then a 1D max pooling operation. The output of the convolutional blocks is flattened and sent to the densely-connected layers, which are composed of a linear transformation, a ReLU activation function and a dropout operation. Finally, the probability distribution for the two output classes is generated by a single neuron with a sigmoid activation function. (B)—Block diagram.

### 3. Results

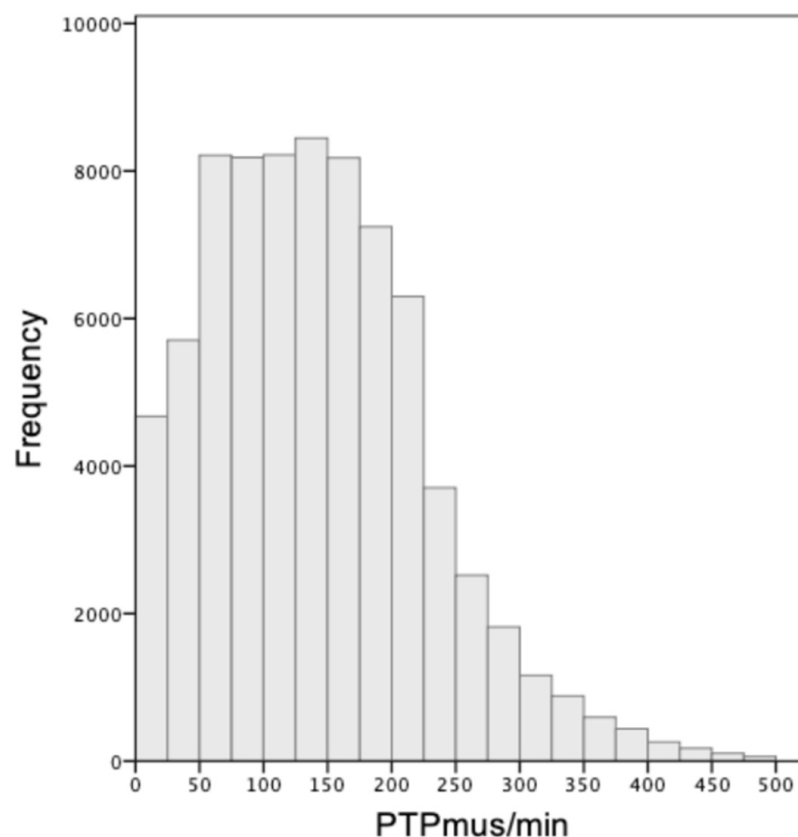
#### 3.1. Patients' Characteristics

We analyzed the recordings of 37 patients, a total of 123 different levels of assist, corresponding to an average of three levels in each patient (range of two to five levels of assist per patient, 0–20 cmH<sub>2</sub>O of pressure support). The characteristics of the patients included in the analysis are presented in Table 1. At the time of the recording, RASS was −3 to −5 in 20 patients and −2 to 0 in 17. The median total duration of mechanical ventilation was 13.5 days (IQR 8–23 days), ICU stay was 16 days (IQR 10–25 days), and ICU mortality was 16%. All patients were ventilated using a Drager Evita XL ventilator, and the triggering delay range was 80–100 msec. The cycling-off criterion was at the default setting of 25% of peak flow. Low levels of intrinsic PEEP (<1 cmH<sub>2</sub>O) were present in seven patients, and premature cycling off was observed in one patient. The PTP values observed in the complete dataset had an IQR of 77–197 cmH<sub>2</sub>O\*s/min (median 136 cmH<sub>2</sub>O\*s/min, Figure 3), and 14% were classified as weak, having a PTP/min ≤ 50 cmH<sub>2</sub>O\*s/min.

**Table 1.** Patients’ characteristics.

Baseline characteristics	Age (years)	70 ± 10
	Males	46%
	BMI	30 ± 8
	APACHE-II score	19.3 ± 7.5
Admission diagnosis	Hypoxemic RF	38%
	Hypercapnic RF	19%
	Septic Shock	19%
	Acute brain injury	24%
Ventilation characteristics	Duration of MV prior to recording (days)	9 (IQR 5–12)
	PEEP cmH <sub>2</sub> O	7 ± 2
	FiO <sub>2</sub>	35% (IQR 30–40%)
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	252 ± 63
	VT mL/kg IBW	7.7 (IQR 6.9–9.2)
	RR br/min	21 ± 5
	VE L/min	9.6 ± 1.6
	Pressure support cmH <sub>2</sub> O	7 ± 2
	Respiratory system compliance * mL/cmH <sub>2</sub> O	46 ± 14

Patients’ baseline characteristics and ventilation variables just prior to the recordings. Data are presented as percentages, means ± standard deviation or medians with interquartile range (IQR). Abbreviations: BMI: body mass index; APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II; RF: respiratory failure; MV: mechanical ventilation; FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen; PaO<sub>2</sub>: partial pressure of arterial oxygen; VT: tidal volume, IBW: ideal body weight; RR respiratory rate per minute; VE minute ventilation. \* In three patients the respiratory system compliance could not be computed.



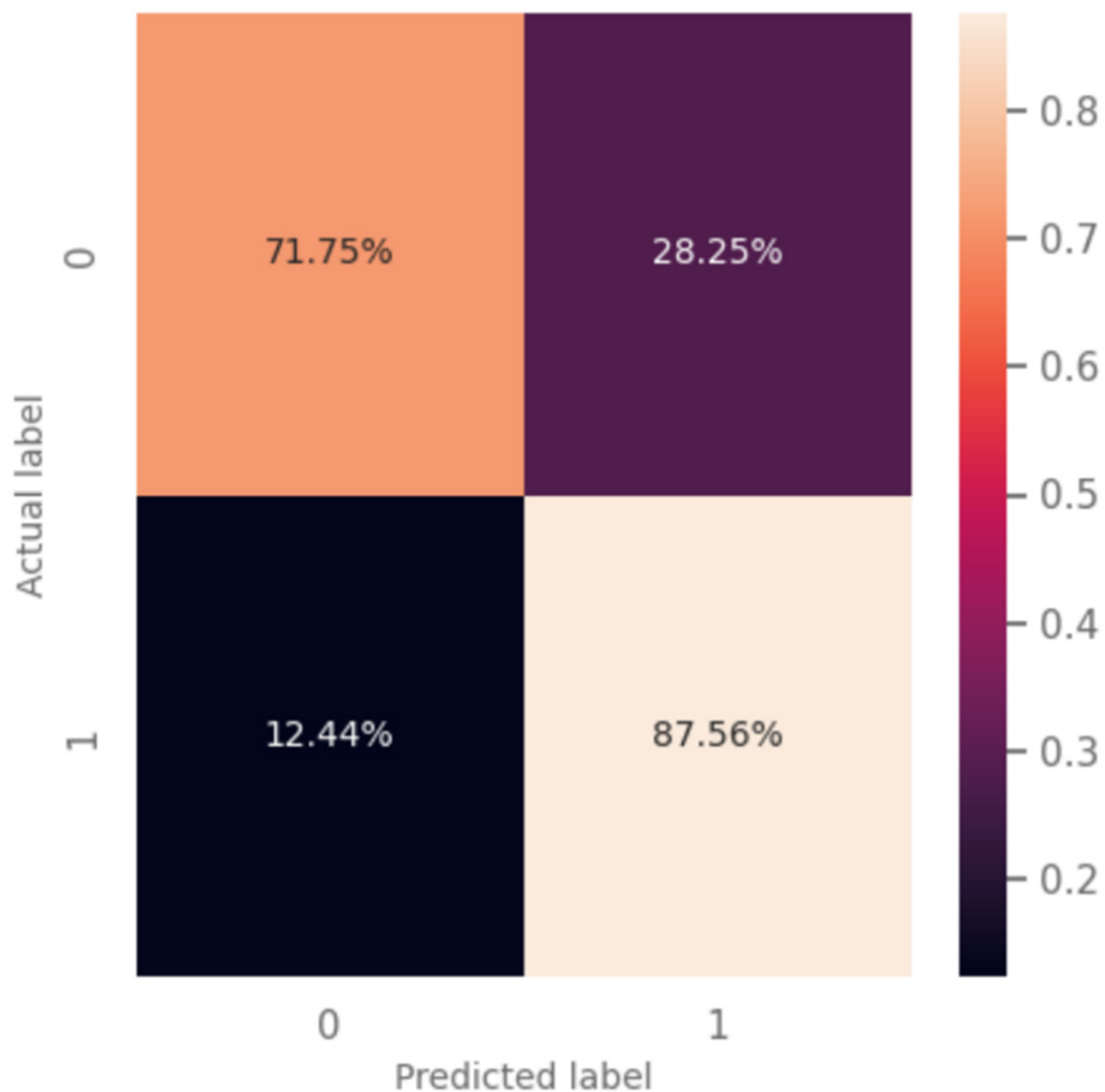
**Figure 3.** Range of inspiratory efforts. Distribution of the observed values of the respiratory muscle pressure pressure-time product per min (PTP/min) of the complete dataset, expressed as absolute numbers.

### 3.2. Validations of the Annotated Dataset

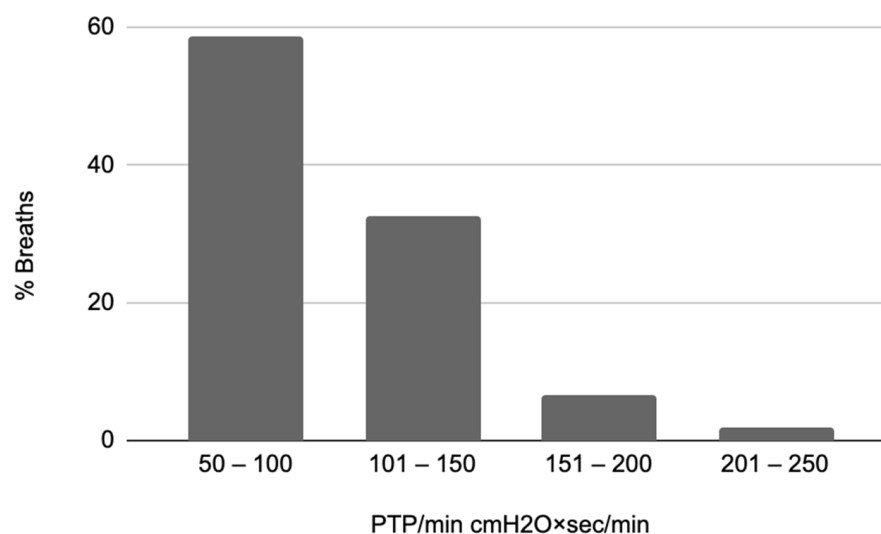
The validation of inspiration segmentation, performed for all breaths, showed that in 99.9% of the breaths the algorithm correctly identified the beginning and end of the mechanical breath. The validation of PTP computation showed that the median difference between the manual and computed PTP/min was 4 cmH<sub>2</sub>O×s/min (IQR = 1–9 cmH<sub>2</sub>O×s/min). The computed PTP/min was correctly classified as low or not in all but one case (99.2% correct), taking the manually computed PTP/min classification as reference.

### 3.3. Predictive Model Results

A total of 76,993 breaths was included in the analysis. The training and validation sets included 45,650 breaths from 22 patients; the tests set included 15 patients and 31,343 breaths. The results presented correspond to the analysis of the 15 patients. The model predicted a weak inspiratory effort with a sensitivity of 88%, specificity of 72%, PPV 40%, NPV 96%, and accuracy of 75% (Figure 4). Among breaths incorrectly classified as weak, 59% had a PTP less than 100 cmH<sub>2</sub>O×s/min (Figure 5).



**Figure 4.** Model results. Confusion matrix of the model’s evaluation results using the data from 15 ‘never-seen’ patients. Weak efforts are labeled as ‘1’, while non-weak efforts are labeled as ‘0’. The optimal threshold of 0.42 was selected using the validation set.



**Figure 5.** Distribution of pressure pressure-time product (PTP/min) values of breaths incorrectly classified as weak (false positives, FP), expressed as % of total FP.

#### 4. Discussion

The neural network-based classifier developed and validated in this study identifies breaths with weak inspiratory efforts non-invasively, using the flow waveform during PSV. Combined with the wavelet-based method proposed for the segmentation of the respiratory signals, it provides an end-to-end approach which could be implemented as a bedside ‘smart alarm’, using the signals of flow and pressure obtained from the ventilators. The model has high sensitivity, so it can accurately exclude weak inspiratory efforts, which is important since clinical examination lacks such sensitivity and cannot discriminate weak from normal efforts. If this classifier were to be implemented as an alarm for weak inspiratory efforts during PSV, as observed 88% of weak efforts would be correctly identified. While 28% of normal-effort breaths would be characterized by the model as weak, in more than half of those the actual level of effort would be in the low-to-normal range (with a PTP/min equal or less than 100 cmH<sub>2</sub>O×s/min), suggesting that a trial of lower assist would be appropriate.

The identification of weak inspiratory efforts during PSV is important for critically ill patients for two reasons. Firstly, because PSV is one of the most commonly used modes of assisted ventilation, and secondly because while excessive assist and weak efforts can occur often, they can hardly be detected. In the case of a high level of support and relatively normal mechanics, even weak inspiratory efforts may result in adequate VT, thus placing the patient at risk of VIDD. To avoid excessive assist during PSV, pressure support should be adjusted to the minimum required. However, this titration is not so easily accomplished in everyday practice, because there are no clinical signs discriminating normal from weak inspiratory efforts, and thus adequate from excessive assist [18,19]. This is a major limitation of PSV, likely contributing to the increased risk of asynchronies and delayed weaning observed in this mode [20–23]. Indeed, the respiratory rate, proposed as the non-invasive parameter with the greatest accuracy for diagnosing over-assist, was shown in one study to have a sensitivity of 80% when using a threshold of 17 br/min while a threshold of 12 br/min had a sensitivity of 100% [18]. In our dataset a threshold of 17 br/min had a sensitivity of 70% in identifying weak efforts, while a threshold of 12 br/min had a sensitivity of 88% (as did our predictive model), although such a low respiratory rate was observed in only 5% of all breaths.

Inspiratory effort can be continuously monitored by measuring the esophageal pressure; however, there are unaddressed technical challenges in this method, such as the correct placement and filling of the catheter, so the use of esophageal pressure monitoring during assisted ventilation is not widely used in everyday practice. Other non-invasive

indices such as P0.1 and occlusion pressure can intermittently provide an estimation of inspiratory drive and effort, and have been shown to predict excessive effort. Apart from efforts to optimize and automate the measurement of esophageal pressure, other non-invasive methods to continuously monitor patient effort are needed. The first and obvious 'candidate' non-invasive variable to be used as an index of inspiratory effort during PSV is the inspiratory flow.

The shape of inspiratory flow during PSV depends on Pmus, and thus provides information on the duration of respiratory muscle contraction during the mechanical inspiration. It is textbook knowledge that a passive-like inspiratory flow is often associated with weak inspiratory effort and excessive assist, and should be managed by decreasing the level of pressure support [24]. Relying on visual inspection of the ventilator screen as a way of continuously monitoring patients' inspiratory effort is clearly impractical, and thus the need for other automated methods and alarms arises.

A recent study evaluated the use of flow waveform during PSV to estimate patients' effort and introduced the flow index [19,25], a number describing the concavity of the inspiratory flow waveform. This study included data from 24 patients, at three different levels of assist each, and 702 breaths in total. The ventilatory characteristics of the patients, including the levels of pressure support, range of effort and respiratory system compliance, were similar to our study. The flow index was shown to have a sensitivity of 73%, specificity of 70%, PPV of 76%, and NPV of 66% to detect weak inspiratory efforts. The validation of the flow index in a dataset from brain injury patients showed higher sensitivity, but the range of inspiratory effort was lower and respiratory system mechanics better in that dataset [26]. This is important, as the identification of weak effort based on the flow shape becomes less accurate as mechanics worsen. The classifier developed in our study performed better than the flow index (having a sensitivity of 88 vs. 73% of the flow index) in a patient population in whom titration of assist was challenging for the clinicians.

The computational methodology, as well as the clinical characteristics of the population the data were collected from, are important for the evaluation of the final model. The selected Deep Learning schema for the detection of key features of the flow waveform is most suitable for the aim of the study, since the convolutional kernels are specifically designed to identify such types of patterns that separate two classes. The shallow architecture and the use of weighted loss mitigate against the relatively small and unbalanced dataset, respectively, both of which are common issues that occur when applying deep learning algorithms to medical data [27]. Additionally, the computation method used to calculate the PTP, based on which the model was trained, was compared to experts' manual analysis and found to be accurate. The final model developed was validated using a dataset of recordings from patients not used in the development phase. The dataset used in the study included breaths having a relatively broad range of inspiratory efforts (as shown in Figure 3), obtained using the range of pressure support levels used in everyday practice. Other factors that may affect the model's performance are the conditions affecting the correlation between patient effort and inspiratory flow waveform, which include the triggering delay, the respiratory system mechanics, and the presence of asynchronies such as ineffective efforts and premature cycling off. The triggering delay and cycling-off criterion were those typically encountered in most critically ill patients. The range of respiratory system compliance was  $46 \pm 14$  mL/cmH<sub>2</sub>O. Although resistance could not be measured, none of the patients in the study had severe obstructive lung disease and low levels of PEEP<sub>i</sub> were found only in seven out of the thirty-seven patients. Ineffective efforts, not included in the computation of PTP/min, were observed in two patients at the high assist level. A premature cycling-off asynchrony was observed in one patient, in whom the manually computed PTP differed from the one calculated using the automated algorithm. Overall conditions such as PEEP<sub>i</sub>, ineffective efforts and premature cycling off, which affect the correlation between patient effort and the shape of inspiratory flow, were rarely present in this dataset.

Machine learning (ML) approaches are increasingly being implemented to address problems related to mechanical ventilation. The rationale in all such studies is the need for automation and smart alarms, as continuous monitoring of the ventilator screen by expert clinicians is not realistic. Most of these studies have focused on the identification of asynchronies during mechanical ventilation [28], with excellent results. Several ML-based methods have been used [29,30], including more recently a two-layer Long Short-Term Memory (LSTM) network and a 1D-CNN [31,32]. The benefits of neural network-based approaches rely on the inherent ability of a NN to recognize patterns and extract features from raw data without extensive pre-processing and hardcoded feature engineering, which makes them particularly appealing for implementation in monitoring devices. Convolutional deep neural networks have been used to extract features from ECG to identify arrhythmias [33], predict atrial fibrillation [34] and hyperkalemia [35] with promising results. Algorithms to detect asynchronies or weak inspiratory efforts, such as the one developed in this study, could be introduced in ventilators' software or in monitoring devices connected to the ventilators.

Some limitations of our study are that it is a single center study, using one type of ventilator and data acquisition system, and a relatively small sample size. The quality of the ventilator waveform data and the triggering delay are now similar in most commercially available ICU ventilators and would not be expected to affect the reproducibility of the model. We addressed the problem of a relatively small sample size by designing a classifier that can generalize to never-seen patients, thus ensuring that our methodology is robust and extensible. Nevertheless, further validation and optimization of the model in larger datasets, which would include patients with a broader range of respiratory system mechanics, shape and magnitude of respiratory muscle pressure, is necessary. Patients were not prospectively recruited just for the purpose of the study, but rather were patients who presented some challenges in titration of assist, which prompted clinicians to measure esophageal and gastric pressures. Thus, they represent the patient population in whom such an algorithm would be useful. Furthermore, we tried to adequately describe the clinical and ventilatory characteristics of the patients, to enhance the clarity of the data source. It is important to note that patients with severe obstructive lung disease, in whom a large proportion of their breathing effort may be consumed just to trigger the ventilator, were not included in this study. In such patients, models evaluating the effort remaining after triggering would likely misclassify efforts as weak. Finally, our study and others in the current research field are limited by the lack of a threshold of weak inspiratory effort that is proven to be clinically significant.

## 5. Conclusions

In conclusion, the results of this study show the feasibility of a 1D-CNN-based classifier to evaluate the ventilator flow waveform during PSV, and classify inspiratory efforts as weak or not with high sensitivity and high negative predictive value. The results of this study, together with similar studies on ML-based algorithms for the detection of asynchronies, pave the way for the implementation of ML-based smart alarms to optimize patient effort and patient-ventilator interactions during assisted ventilation.

**Author Contributions:** S.S. collected and analyzed the data and reviewed the manuscript. E.A. and E.K. performed the analysis of the data and reviewed the manuscript. K.V. designed and performed the analysis of the data and drafted the manuscript. E.S., M.S. and P.T. developed the neural-network predictive model. D.G. conceived this work and reviewed the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and the use of the anonymized data has been approved by the ethics committee of the University Hospital of Heraklion (decision number 17716).



**Informed Consent Statement:** The analysis was performed on archived anonymized data. For data collection, patient consent was waived because the recordings were made for clinical purposes.

**Data Availability Statement:** All data included in this study can be provided by the corresponding author upon reasonable request.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the ICU staff for their contribution in obtaining the raw data used in the study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Goligher, E.C.; Brochard, L.J.; Reid, W.D.; Fan, E.; Saarela, O.; Slutsky, A.S.; Kavanagh, B.P.; Rubenfeld, G.D.; Ferguson, N.D. Diaphragmatic myotrauma: A mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7*, 90–98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Goligher, E.C.; Jonkman, A.H.; Dianti, J.; Vaporidi, K.; Beitler, J.R.; Patel, B.K.; Yoshida, T.; Jaber, S.; Dres, M.; Mauri, T.; et al. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: Avoiding insufficient and excessive effort. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 2314–2326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Schepens, T.; Dres, M.; Heunks, L.; Goligher, E.C. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr. Opin. Crit. Care* **2019**, *25*, 77–85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Levine, S.; Nguyen, T.; Taylor, N.; Friscia, M.E.; Budak, M.T.; Rothenberg, P.; Zhu, J.; Sachdeva, R.; Sonnad, S.; Kaiser, L.R.; et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *358*, 1327–1335. [[CrossRef](#)]
- Karageorgos, V.; Proklou, A.; Vaporidi, K. Lung and diaphragm protective ventilation: A synthesis of recent data. *Expert Rev. Respir. Med.* **2022**, *16*, 375–390. [[CrossRef](#)]
- Goligher, E.C.; Dres, M.; Fan, E.; Rubenfeld, G.D.; Scales, D.C.; Herridge, M.S.; Vorona, S.; Sklar, M.C.; Rittayamai, N.; Lanys, A.; et al. Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *197*, 204–213. [[CrossRef](#)]
- Yoshida, T.; Brochard, L. Esophageal pressure monitoring: Why, when and how? *Curr. Opin. Crit. Care* **2018**, *24*, 216–222. [[CrossRef](#)]
- Telias, I.; Junhasavasdikul, D.; Rittayamai, N.; Piquilloud, L.; Chen, L.; Ferguson, N.D.; Goligher, E.C.; Brochard, L. Airway Occlusion Pressure As an Estimate of Respiratory Drive and Inspiratory Effort during Assisted Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *201*, 1086–1098. [[CrossRef](#)]
- Tobin, M.J.; Laghi, F.; Jubran, A. Narrative review: Ventilator-induced respiratory muscle weakness. *Ann. Intern. Med.* **2010**, *153*, 240–245. [[CrossRef](#)]
- Georgopoulos, D.; Prinianakis, G.; Kondili, E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. *Intensive Care Med.* **2006**, *32*, 34–47. [[CrossRef](#)]
- Vaporidi, K.; Soundoulounaki, S.; Papadakis, E.; Akoumianaki, E.; Kondili, E.; Georgopoulos, D. Esophageal and transdiaphragmatic pressure swings as indices of inspiratory effort. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **2021**, *284*, 103561. [[CrossRef](#)]
- Soundoulounaki, S.; Akoumianaki, E.; Kondili, E.; Padiaditis, E.; Prinianakis, G.; Vaporidi, K.; Georgopoulos, D. Airway pressure morphology and respiratory muscle activity during end-inspiratory occlusions in pressure support ventilation. *Crit. Care Lond. Engl.* **2020**, *24*, 467. [[CrossRef](#)]
- Kondili, E.; Prinianakis, G.; Alexopoulou, C.; Vakouti, E.; Klimathianaki, M.; Georgopoulos, D. Respiratory load compensation during mechanical ventilation—Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med.* **2006**, *32*, 692–699. [[CrossRef](#)]
- Carteaux, G.; Córdoba-Izquierdo, A.; Lyazidi, A.; Heunks, L.; Thille, A.W.; Brochard, L. Comparison Between Neurally Adjusted Ventilatory Assist and Pressure Support Ventilation Levels in Terms of Respiratory Effort. *Crit. Care Med.* **2016**, *44*, 503–511. [[CrossRef](#)]
- Jubran, A.; Van de Graaff, W.B.; Tobin, M.J. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**, *152*, 129–136. [[CrossRef](#)]
- Goligher, E.C.; Dres, M.; Patel, B.K.; Sahetya, S.K.; Beitler, J.R.; Telias, I.; Yoshida, T.; Vaporidi, K.; Grieco, D.L.; Schepens, T.; et al. Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *202*, 950–961. [[CrossRef](#)]
- Sylligardos, E.; Sigalas, M.; Soundoulounaki, S.; Vaporidi, K.; Trahanias, P. A Deep Learning Approach to Detect Ventilatory Over-Assistance. In *Pattern Recognition and Artificial Intelligence*; El Yacoubi, M., Granger, E., Yuen, P.C., Pal, U., Vincent, N., Eds.; Lecture Notes in Computer Science; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2022; Volume 13364, pp. 504–515, ISBN 978-3-031-09281-7.
- Pletsch-Assuncao, R.; Caleffi Pereira, M.; Ferreira, J.G.; Cardenas, L.Z.; de Albuquerque, A.L.P.; de Carvalho, C.R.R.; Caruso, P. Accuracy of Invasive and Noninvasive Parameters for Diagnosing Ventilatory Overassistance During Pressure Support Ventilation. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 411–417. [[CrossRef](#)]



19. Albani, F.; Fusina, F.; Ciabatti, G.; Pisani, L.; Lippolis, V.; Franceschetti, M.E.; Giovannini, A.; di Mussi, R.; Murgolo, F.; Rosano, A.; et al. Flow Index accurately identifies breaths with low or high inspiratory effort during pressure support ventilation. *Crit. Care Lond. Engl.* **2021**, *25*, 427. [[CrossRef](#)]
20. Vaporidi, K. NAVA and PAV+ for lung and diaphragm protection. *Curr. Opin. Crit. Care* **2020**, *26*, 41–46. [[CrossRef](#)]
21. Piquilloud, L.; Vignaux, L.; Bialais, E.; Roeseler, J.; Sottiaux, T.; Laterre, P.-F.; Jolliet, P.; Tassaux, D. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* **2011**, *37*, 263–271. [[CrossRef](#)]
22. Kataoka, J.; Kuriyama, A.; Norisue, Y.; Fujitani, S. Proportional modes versus pressure support ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care* **2018**, *8*, 123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Jhou, H.-J.; Chen, P.-H.; Ou-Yang, L.-J.; Lin, C.; Tang, S.-E.; Lee, C.-H. Methods of Weaning from Mechanical Ventilation in Adult: A Network Meta-Analysis. *Front. Med.* **2021**, *8*, 752984. [[CrossRef](#)]
24. Telias, I.; Jonkman, A.; Rittayamai, N. Assisted Ventilation: Pressure Support and Bilevel Ventilation Modes. In *Mechanical Ventilation from Pathophysiology to Clinical Evidence*; Bellani, G., Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2022; pp. 49–59, ISBN 978-3-030-93400-2.
25. Albani, F.; Pisani, L.; Ciabatti, G.; Fusina, F.; Buizza, B.; Granato, A.; Lippolis, V.; Anibaldi, E.; Murgolo, F.; Rosano, A.; et al. Flow Index: A novel, non-invasive, continuous, quantitative method to evaluate patient inspiratory effort during pressure support ventilation. *Crit. Care Lond. Engl.* **2021**, *25*, 196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Miao, M.-Y.; Chen, W.; Zhou, Y.-M.; Gao, R.; Song, D.-J.; Wang, S.-P.; Yang, Y.-L.; Zhang, L.; Zhou, J.-X. Validation of the flow index to detect low inspiratory effort during pressure support ventilation. *Ann. Intensive Care* **2022**, *12*, 89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Dhar, T.; Dey, N.; Borra, S.; Sherratt, R.S. Challenges of Deep Learning in Medical Image Analysis—Improving Explainability and Trust. *IEEE Trans. Technol. Soc.* **2023**, 3234203. [[CrossRef](#)]
28. Ossai, C.I.; Wickramasinghe, N. Intelligent decision support with machine learning for efficient management of mechanical ventilation in the intensive care unit—A critical overview. *Int. J. Med. Inf.* **2021**, *150*, 104469. [[CrossRef](#)]
29. Casagrande, A.; Quintavalle, F.; Fernandez, R.; Blanch, L.; Ferluga, M.; Lena, E.; Fabris, F.; Lucangelo, U. An effective pressure-flow characterization of respiratory asynchronies in mechanical ventilation. *J. Clin. Monit. Comput.* **2021**, *35*, 289–296. [[CrossRef](#)]
30. Gholami, B.; Phan, T.S.; Haddad, W.M.; Cason, A.; Mullis, J.; Price, L.; Bailey, J.M. Replicating human expertise of mechanical ventilation waveform analysis in detecting patient-ventilator cycling asynchrony using machine learning. *Comput. Biol. Med.* **2018**, *97*, 137–144. [[CrossRef](#)]
31. Zhang, L.; Mao, K.; Duan, K.; Fang, S.; Lu, Y.; Gong, Q.; Lu, F.; Jiang, Y.; Jiang, L.; Fang, W.; et al. Detection of patient-ventilator asynchrony from mechanical ventilation waveforms using a two-layer long short-term memory neural network. *Comput. Biol. Med.* **2020**, *120*, 103721. [[CrossRef](#)]
32. Pan, Q.; Zhang, L.; Jia, M.; Pan, J.; Gong, Q.; Lu, Y.; Zhang, Z.; Ge, H.; Fang, L. An interpretable 1D convolutional neural network for detecting patient-ventilator asynchrony in mechanical ventilation. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2021**, *204*, 106057. [[CrossRef](#)]
33. Bollepalli, S.C.; Sevakula, R.K.; Au-Yeung, W.-T.M.; Kassab, M.B.; Merchant, F.M.; Bazoukis, G.; Boyer, R.; Isselbacher, E.M.; Armoundas, A.A. Real-Time Arrhythmia Detection Using Hybrid Convolutional Neural Networks. *J. Am. Heart Assoc.* **2021**, *10*, e023222. [[CrossRef](#)]
34. Khurshid, S.; Friedman, S.; Reeder, C.; Di Achille, P.; Diamant, N.; Singh, P.; Harrington, L.X.; Wang, X.; Al-Alusi, M.A.; Sarma, G.; et al. ECG-Based Deep Learning and Clinical Risk Factors to Predict Atrial Fibrillation. *Circulation* **2022**, *145*, 122–133. [[CrossRef](#)]
35. Galloway, C.D.; Valys, A.V.; Shreibati, J.B.; Treiman, D.L.; Petterson, F.L.; Gundotra, V.P.; Albert, D.E.; Attia, Z.I.; Carter, R.E.; Asirvatham, S.J.; et al. Development and Validation of a Deep-Learning Model to Screen for Hyperkalemia from the Electrocardiogram. *JAMA Cardiol.* **2019**, *4*, 428–436. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.