ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Γεωργόπουλος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Μελέτη παρατήρησης της συχνότητας εμφάνισης ταχύπνοιας μη εξαρτώμενης από το αναπνευστικό φορτίο σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς κατά την περίοδο απογαλακτισμού τους από τον αναπνευστήρα»

ΛΙΛΙΤΣΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ | ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

UNIVERSITY OF CRETE | SCHOOL OF MEDICINE

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΚΟΝΔΥΛΗ ΕΥΜΟΡΦΙΑ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2021

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:

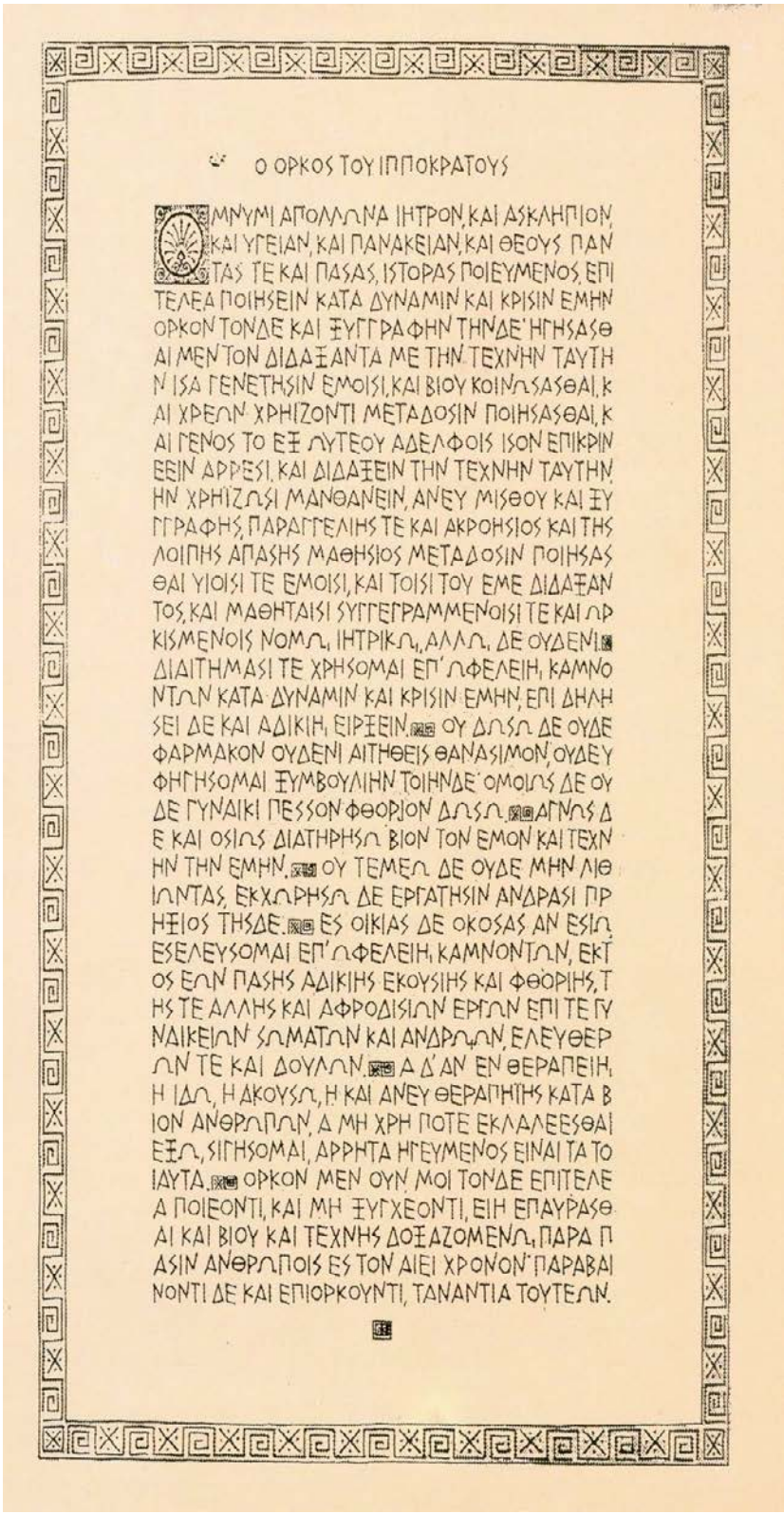
ΕΥΜΟΡΦΙΑ ΚΟΝΔΥΛΗ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΕΥΜΟΡΦΙΑ ΚΟΝΔΥΛΗ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΘ ΠΑΝ. ΚΡΗΤΗΣ
ΕΥΜΟΡΦΙΑ ΚΟΝΔΥΛΗ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΕΘ ΠΑΝ. ΚΡΗΤΗΣ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΠΑΠΑΙΩΑΝΝΟΥ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝ. ΚΡΗΤΗΣ
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΧΡΥΣΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΚΡΗΤΗΣ
EELCO DE BREE	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΚΡΗΤΗΣ
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΖΑΝΑΚΗΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝ. ΚΡΗΤΗΣ
ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΒΑΠΟΡΙΔΗ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΜΕΘ ΠΑΝ. ΚΡΗΤΗΣ



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΙΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ, ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα εκ βαθέων να ευχαριστήσω τον Καθηγητή και μέντορα μου, κ. Γεωργόπουλο,
για την εμπιστοσύνη, καθοδήγηση και απεριόριστη βοήθεια του
όχι μόνο για τη παρούσα διατριβή,
αλλά και για την πορεία μου, ξεκινώντας από τα φοιτητικά μου χρόνια καθώς αποτέλεσε πηγή έμπνευσης μα και διδαχής της έννοιας ορθή ιατρική σκέψη και πράξη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αν Καθηγήτρια, κ Κονδύλη για την υπομονή, την συμπαράσταση, αλλά και για τη καθοριστική της βοήθεια
στη σχεδίαση και διεκπεραίωση της διατριβής. Η ανάλυση των δεδομένων και η συγγραφή του άρθρου θα ήταν αδύνατη χωρίς την καθοριστική συνδρομή της καθώς πολλά στοιχεία ξεπερνούσαν τις προσωπικές μου δυνατότητες και ικανότητες.

θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αν. Καθηγήτρια κ. Βαπορίδη για την φωτεινή καθοδήγηση στο δύσκολο δρόμο της κατανόησης των δεδομένων καθώς και
για την καθοριστική της συνδρομής στην ανάλυση των δεδομένων και
την συγγραφή του άρθρου.

Ευχαριστώ τη διευθύντριά μου, τον άνθρωπο που με εκπαίδευσε στην ειδικότητα της αναισθησιολογίας, Αν Καθηγήτρια κ. Παπαϊωάννου

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, νοσηλευτικό και ιατρικό,
για την πολύτιμη προσφορά του στην εκπόνηση αυτής της διατριβής αλλά και για την ιατρική παιδεία που αποκόμισα μέσα από την συνεργασία μαζί τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την απεριόριστη και με κάθε τρόπο υποστήριξη στην δύσκολη αυτή πορεία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ……6

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ……9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ…….....10

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΑΠΝΟΗΣ……....11

1) Ραχιαία αναπνευστική ομάδα προμήκους…….....12
2) Κοιλιακή αναπνευστική ομάδα προμήκους…….....……...12
3) Γεφυρική αναπνευστική ομάδα……..……12
α) Απνευστικό κέντρο……12
β) Πνευμοταξικό κέντρο……..……..……12

ΑΙΣΘΗΤΗΡΕΣ……13
1) Περιφερικοί χημειοϋποδοχείς……..…..…13
2) Κεντρικοί χημειοϋποδοχείς……..……13
3) Πνευμονογαστρικοί αισθητήρες πνευμονικού παρεγχύματος……14
α) οι πνευμονικοί υποδοχείς διάτασης…….....14
β) οι υποδοχείς ταχείας προσαρμογής……..…..15
γ) οι υποδοχείς J……15
δ) βρογχικές ίνες C…….....15
4) Μηχανοϋποδοχείς θωρακικού τοιχώματος……....…15
5) Υποδοχείς ανώτερου αεραγωγού……..……....16

ΤΕΛΕΣΤΕΣ……...……16
1) Αναπνευστικοί κινητικοί νευρώνες και μύες……..…16
α) Φρενικό νεύρο και διάφραγμα…….…..16
β) Επικουρικοί εισπνευστικοί και εκπνευστικοί μύες……..……....16

ΕΞΙΣΩΣΗ ΚΙΝΗΣΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ…….….17

ΑΝΑΛΟΓΙΚΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ…….……...20

ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΟΗ……..…..23

ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ-ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ.....26

ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ……..…....28

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ……..32

ΕΙΣΑΓΩΓΗ……..……..33

ΜΕΘΟΔΟΙ……38
1) Συλλογή δεδομένων……..38
2) Κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη…….…….39
3) Κριτήρια αποκλεισμού……..……39
4) Κριτήρια διακοπής της μελέτης κατά την καταγραφή……..…40
5) Πρωτόκολλο……..……40
6) Δεδομένα και στατιστική ανάλυση……..……41

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ……..…42
1) Αναπνευστικό μοτίβο πριν την έναρξη καταγραφής (pre-study) και μετά το τέλος της μελέτης στο ίδιο αρχικό μοντέλο αερισμού (post-study)……..……44
2) Συσχέτιση της αναπνευστικής ώσης και προσπάθειας με το αναπνευστικό μοτίβο……..……44
3) Συσχέτιση της αναπνευστικής ώσης, προσπάθειας και αναπνευστικού μοτίβου με την αλλαγή επιπέδου υποβοήθησης PAV……..……46

ΣΥΖΗΤΗΣΗ……50

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΥΝΑΦΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ……53

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ……..…54

ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ……..55

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

DRG: Ραχιαία αναπνευστική ομάδα

VRG: Κοιλιακή αναπνευστική ομάδα

PCO2: Αρτηριακή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα

PO2: Αρτηριακή μερική πίεση οξυγόνου

VE/MV: Κατά λεπτόν αερισμός

Vt: Αναπνεόμενος όγκος

Vd: Νεκρός χώρος

F/RR: Αναπνευστική συχνότητα

FRC: Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα

PAV: Αναλογικά υποβοηθούμενος αερισμός

PS: Υποστήριξη πίεσης

WOB: Έργο αναπνοής

Paw: Πίεση αεραγωγών

Pmuscle: Πίεση που παράγεται από τους αναπνευστικούς μύες

E: Ελαστικότητα

ΔV: Όγκος που εισέρχεται στο σύστημα

R: Αντίσταση

V˙: Εισπνευστική ροή

CPAV: ενδοτικότητα υπολογιζόμενη από τον αναπνευστήρα στο μοντέλο PAV

RPAV: αντίσταση υπολογιζόμενη από τον αναπνευστήρα στο μοντέλο PAV

Pres: Πίεση που αναπτύσσεται για την υπερνίκηση των αντιστάσεων

Pel: Πίεση που αναπτύσσεται για της ελαστικότητας

VA: Υποβοήθηση όγκου

FA: Υποβοήθηση ροής

P0.1: Πίεση που αναπτύσσεται στους αεραγωγούς τα πρώτα 100 ms απόφραξης κατά την εισπνευστική προσπάθεια

PVI: Αλληλεπίδραση ασθενούς αναπνευστήρα

Peak effort: Μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια

PmusPVI/$Pmus_{peak}$: Πίεση που αναπτύσσεται από τους αναπνευστικούς μύες και που υπολογίζεται από το PVI

EAdi: Ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος

dP_{di} /dt: Ο λόγος της πίεσης που παράγει η σύσπαση των εισπνευστικών μυών (κυρίως διαφράγματος) προς τον χρόνο

PEEPi: Ενδογενής PEEP

Driving Pressure: οδηγός πίεση (Pplateau-PEEP)

PEEP: Θετική τελοεκπνευστική πίεση

FiO2: συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου

ABGs: Αέρια αρτηριακού αίματος

$Elastance_{PVI}$ ελαστικότητα υπολογιζόμενη από το PVI,

$Resistance_{PVI}$ αντίσταση υπολογιζόμενη από το PVI

APACHE: Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation (προγνωστική κλίμακα σοβαρότητας κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Αναπνοή ορίζεται η πρόσληψη οξυγόνου και η απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα από τα κύτταρα σύμφωνα με τις μεταβολικές ανάγκες. Η πρόσληψη οξυγόνου ορίζεται ως οξυγόνωση ενώ η απομάκρυνση διοξειδίου ως αερισμός και αποτελούν την κύρια λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος το οποίο συμμετέχει επίσης στην ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας. Η αναπνοή ανταποκρίνεται σε αλλαγές της $PaCO_2$, PaO_2 και του pH μέσω χημικών υποδοχέων καθώς επίσης και μέσω άλλου τύπου υποδοχέων (μηχανουποδοχείς) που είναι διάσπαρτοι στους πνεύμονες και στο μυοσκελετικό σύστημα.

Ο έλεγχος της ανταλλαγής αερίων αποτελεί ουσιαστικά ένα σύστημα συνεχούς ανατροφοδότησης που αποτελείται από τρία στοιχεία: 1) ένα κεντρικό σημείο ελέγχου (central controller), 2) τελεστές (effectors) και 3) αισθητήρες (sensors). Στους αισθητήρες συμπεριλαμβάνονται οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειοϋποδοχείς, πνευμονικοί παρασυμπαθητικοί υποδοχείς καθώς και προσαγωγές ίνες από το μυοσκελετικό σύστημα και τον θώρακα. Οι υποδοχείς μεταφέρουν στο κεντρικό σημείο ελέγχου πληροφορίες που αφορούν την μερική πίεση O_2 και CO_2, τον όγκο πνεύμονα και την δραστηριότητα του μυϊκού συστήματος. Το κεντρικό σημείο ελέγχου βρίσκεται στον προμήκη μυελό, επεξεργάζεται αυτές τις πληροφορίες και δημιουργεί έναν αναπνευστικό ρυθμό που μέσω του εγκεφαλικού στελέχους ρυθμίζει τους κινητικούς νευρώνες και την αναπνευστική μυϊκή αντλία που αποτελούν τους τελεστές. Οι τελεστές με την σειρά τους επηρεάζοντας την υπεζωκοτική πίεση, αλλάζουν την κλίση πίεσης και την ροή αέρα προς τις κυψελίδες και κατ΄ επέκταση την ανταλλαγή αερίων. Σε κατάσταση εγρήγορσης το σύστημα δέχεται πληροφορίες από ανώτερες εγκεφαλικές δομές όπως ο φλοιός του εγκεφάλου που μπορούν να επηρεάσουν την αναπνοή [1,2].

.

Κεντρικό σημείο ελέγχου αναπνοής (central controller)

Το κέντρο που εκκινεί την αναπνοή βρίσκεται στον προμήκη μυελό, κάτω από το έδαφος της τέταρτης κοιλίας. Έχουν προταθεί δύο μοντέλα ελέγχου της αναπνοής: α) το μοντέλο του 'φλεβοκόμβου' και β) το μοντέλο του δικτύου νευρώνων. Το μοντέλο του φλεβοκόμβου προτείνει πως η αναπνοή καθώς και ο ρυθμός της παράγονται από μια ομάδα νευρώνων με εγγενή ικανότητα περιοδικού αυτοματισμού. Οι νευρώνες αυτοί βρίσκονται σε μια περιοχή πλάγια του προμήκους που ονομάζεται pre-Botzinger complex με πιθανή αμφοτερόπλευρη αντιπροσώπευση και αλληλεπίδραση μεταξύ τους [3]. Το μοντέλο του δικτύου νευρώνων προκύπτει από την υπόθεση πως η αναπνοή αποτελεί την αλληλεπίδραση ανάμεσα σε μια ομάδα νευρώνων. Οι νευρώνες αυτοί συγκεντρώνονται σε δύο ομάδες, την ραχιαία αναπνευστική ομάδα (DRG) και την κοιλιακή αναπνευστική ομάδα (VRG) που εντοπίζονται ραχιαία και κοιλιακά της περιοχής του προμήκους αντίστοιχα [4].

1) Ραχιαία αναπνευστική ομάδα προμήκους (DRG)

Η ραχιαία αναπνευστική ομάδα εντοπίζεται αμφοτερόπλευρα στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας του προμήκους (nucleus tractus solitarius NTS) και αποτελούν κυρίως τους εισπνευστικούς νευρώνες. Πιθανά είναι υπεύθυνοι για την έναρξη της εισπνοής μέσω επίδρασης στο ετερόπλευρο φρενικό νεύρο. Ο NTS δέχεται σπλαχνικές προσαγωγές ίνες από το γλωσσοφαρυγγικό και το πνευμονογαστρικό νεύρο. Τα νεύρα αυτά μεταφέρουν πληροφορίες από τους περιφερικούς χημειοϋποδοχείς για την αρτηριακή Po_2, Pco_2 και pH καθώς και από τασεοϋποδοχείς που αφορούν την αρτηριακή πίεση. Το πνευμονογαστρικό μεταφέρει πληροφορίες από υποδοχείς διάτασης του πνεύμονα που έχουν προεξάρχουσα επίδραση στον έλεγχο της αναπνοής. Η DRG αποτελείται από δύο πληθυσμούς εισπνευστικών νευρώνων που ονομάζονται κύτταρα Ια και Ιβ που αυξάνουν ή μειώνουν την δραστηριότητά τους ανάλογα με την αύξηση ή μείωση του όγκου του πνεύμονα. Τα κύτταρα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στο αντανακλαστικό Hering-breuer [1].

2) Κοιλιακή αναπνευστική ομάδα προμήκους (VRG)

Η κοιλιακή αναπνευστική ομάδα εντοπίζεται κυρίως στον μεικτό πυρήνα (nucleus ambiguus, nucleus retroambiguus και retrofacial nucleus) του προμήκους. Αποτελούνται και από εισπνευστικούς και από εκπνευστικούς νευρώνες. Απαγωγές κινητικές ίνες ξεκινούν από τον μεικτό πυρήνα και μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου νευρώνουν τους σύστοιχους μύες του λάρυγγα, φάρυγγα και γλώσσας που συμμετέχουν στην βατότητα του ανώτερου αεραγωγού. Εκ των εισπνευστικών νευρώνων, μια ομάδα στέλνει ίνες κυρίως στους ετερόπλευρους έξω μεσοπλεύριους μύες και δευτερευόντως στο διάφραγμα ενώ μια δεύτερη ομάδα προβάλλει ίνες σε άλλους εισπνευτικούς και εκπνευστικούς νευρώνες. Οι εκπνευστικοί νευρώνες προβάλλουν ίνες στους ετερόπλευρους έσω μεσοπλεύριους και κοιλιακούς μύες. Ο retrofacial nucleus περιέχει κυρίως εκπνευστικούς νευρώνες σε μια ομάδα που ονομάζεται Botzinger complex, η ομάδα αυτή αναστέλλει τους εισπνευστικούς νευρώνες της ραχιαίας κοιλιακής ομάδας [5].

3) Γεφυρική αναπνευστική ομάδα

α) Απνευστικό κέντρο

Το απνευστικό κέντρο εντοπίζεται στον δικτυωτό σχηματισμό, στην γέφυρα. Στέλνει διεγερτικές ώσεις στους εισπνευστικούς νευρώνες προκαλώντας εισπνοή και ανασταλτικές στους εκπνευστικούς νευρώνες. Δέχεται επίσης ανασταλτικές ώσεις από το πνευμοταξικό κέντρο και τους υποδοχείς τάσεως του πνευμονικού παρεγχύματος. Επί διατομής του εγκεφάλου, παρατηρούνται βαθιές εισπνευστικές κινήσεις που διακόπτονται από ευκαιριακές εκπνευστικές προσπάθειες (άπνευση). Οριστική άπνευση επέρχεται μόνο μετά διατομή του πνευμονογαστρικού νεύρου που σημαίνει ότι κεντρομόλες ώσεις από το πνευμονογαστρικό είναι αναγκαίες για την αναχαίτιση της άπνευσης [1].

β) Πνευμοταξικό κέντρο

Πρόκειται για το δεύτερο γεφυρικό αναπνευστικό σχηματισμό που ελέγχει το ρυθμό και αλλά και την μορφή της αναπνοής. Θεωρείται ανταγωνιστικό του απνευστικού κέντρου και η κύρια ενέργειά του είναι ο περιορισμός της εισπνοής. Περιορίζει τις ώσεις προς το φρενικό νεύρο και μειώνει τον αναπνεόμενο όγκο

ρυθμίζοντας παράλληλα την αναπνευστική συχνότητα. Βλάβη του κέντρου προκαλεί αύξηση βάθους της αναπνοής με μείωση της συχνότητας.

Αισθητήρες (sensors)

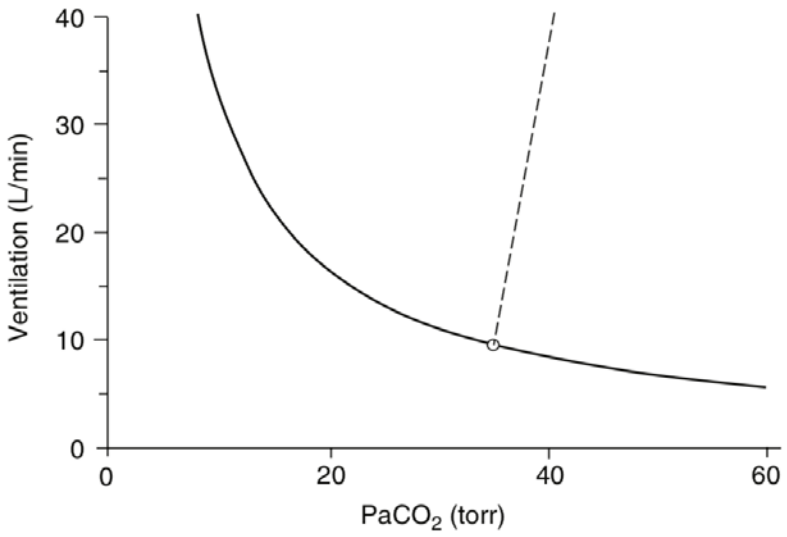
1) Περιφερικοί χημειοϋποδοχείς

Οι χημειοϋποδοχείς αποτελούν ένα είδος μορφομετατροπέα (transducer) μετατρέποντας την παρουσία μια χημικής ουσίας σε βιολογικό ηλεκτρικό σήμα. Στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί δυο χημειοϋποδοχείς, τα καρωτιδικά και τα αορτικά σωμάτια με το πρώτα να διαδραματίζουν τον πιο σημαντικό ρόλο. Τα καρωτιδικά σωμάτια εντοπίζονται στον διχασμό των καρωτίδων αμφοτερόπλευρα και ανταποκρίνονται στην πτώση της PO_2, αύξηση της PCO_2 και σε χαμηλό pH. Λαμβάνουν μεγάλη ροή αίματος σε σχέση με το μέγεθός τους και αποτελούνται κυρίως από κύτταρα τύπου I (glomus cells) και τύπου II (glia-like cells). Το απαγωγό σκέλος από τα καρωτιδικά σωμάτια είναι το νεύρο του Hering (κλάδος του γλωσσοφαρυγγικού) ενώ το απαγωγό σκέλος από τα αορτικά σωμάτια είναι το πνευμονογαστρικό νεύρο. Η διέγερσή τους προκαλεί υπέρπνοια, βρογχόσπασμο, διάταση του ανώτερου αεραγωγού και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

2) Κεντρικοί χημειοϋποδοχείς

Οι κεντρικοί χημειοϋποδοχείς βρίσκονται στην κοιλιοπλάγια περιοχή του προμήκους, εκτίθενται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και όχι στο αίμα. Δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού το CO_2 διαχέεται εύκολα σε αντίθεση με τα ιόντα υδρογόνου και διττανθρακικών, εξού και η ταχεία αλλαγή του αερισμού με μεταβολή στα επίπεδα CO_2 στο αίμα. Αντίθετα αλλαγή στο pH αίματος που δεν οφείλεται σε αύξηση CO_2 καθυστερεί περισσότερο να επιδράσει στο αναπνευστικό κέντρο. Οι κεντρικοί χημειοϋποδοχείς δεν ανταποκρίνονται στην υποξία. Υπολογίζεται πως περίπου το 70% της αύξησης του αερισμού που παρατηρείται σε υπερκαπνία οφείλεται στους κεντρικούς χημειοϋποδοχείς. Το CO_2 αφού διαχυθεί παθητικά μέσω του φραγμού αντιδρά με το H_2O μέσω καρβονικής ανυδράσης και παράγει ιόντα υδρογόνου που διεγείρουν τους κεντρικούς χημειοϋποδοχείς. Ωστόσο σε σοβαρή υπερκαπνία οι νευρώνες του αναπνευστικού κέντρου υπερπολώνονται με αποτέλεσμα την αναπνευστική καταστολή. Η υπερκαπνία σε χρόνια φάση δεν ασκεί πια εκτεταμένα την επίδρασή της στον αερισμό καθώς ιόντα διττανθρακικών

εισέρχονται στο ΕΝΥ και εξουδετερώνουν τα ιόντα υδρογόνου [6]. Η εικόνα 1 δείχνει τη σχέση ανάμεσα στο $PaCO_2$ (αρτηριακό CO_2) και τον VE (κατά λεπτόν αερισμός).



Εικόνα 1: Εικονίζεται η σχέση ανάμεσα στον VE και την $PaCO_2$ σε υγιή με συνεχή παραγωγή CO_2 200 ml/min και ένα λόγο νεκρού χώρου προς αναπνεόμενο όγκο (Vd/Vt) 0.4 (πως ο αερισμός επηρεάζει το CO_2). Η σχέση αυτή έχει ονομάζεται μεταβολική υπερβολή (metabolic hyperbola). Επίσης εικονίζεται, σε υγιείς ανθρώπους χωρίς υποξία, η ανταπόκριση του αερισμού σε αύξηση του CO_2 (5L/min/mmHg) (πως το CO_2 επηρεάζει τον αερισμό) και ονομάζεται καμπύλη ελέγχου (controller curve, η ευθεία διακεκομμένη γραμμή). Το σημείο συνάντησης ορίζεται ως σημείο ισορροπίας (set point) [1].

3) Πνευμονογαστρικοί αισθητήρες πνευμονικού παρεγχύματος (pulmonary vagal afferents).

Στο πνευμονικό παρέγχυμα υπάρχουν 4 κύριοι τύποι υποδοχέων: α) οι πνευμονικοί υποδοχείς διάτασης (PSRs), β) οι υποδοχείς ταχείας προσαρμογής, γ) οι υποδοχείς J και δ) βρογχικές ίνες C.

Οι PSRs καλούνται και υποδοχείς βραδείας προσαρμογής, ενεργοποιούνται κυρίως σε διάταση του πνευμονικού παρεγχύματος και συνεχίζουν να πυροδοτούν ακόμα και όταν ο πνεύμονας βρίσκεται σε στατική κατάσταση. Ανταποκρίνονται κυρίως σε αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης ειδικά σε καταστάσεις μειωμένης ενδοτικότητας πνεύμονα. Γενικά η πυροδότηση των υποδοχέων αυτών μεταφέρεται

στον προμήκη μυελό και μέσω της αναπνευστικής αντλίας μειώνεται η εισπνοή και παρατείνεται η εκπνοή (αντανακλαστικό Hering Breuer) [4].

Οι υποδοχείς ταχείας προσαρμογής είναι επίσης εμμύελοι και η ονομασία τους σχετίζεται με τον ρυθμό πυροδότησης τους που φθίνει γρηγορότερα μετά από την διέγερσή τους σε σχέση με του PSRs. Ανταποκρίνονται κυρίως στην αύξηση της ροής αέρα ειδικά σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους. Ονομάζονται και υποδοχείς ερεθισμού (irritant receptors) καθώς συμμετέχουν στην παραγωγή βλέννας και βρογχόσπασμου μετά από εισπνοή ερεθιστικών ουσιών [7].

Οι J υποδοχείς βρίσκονται στον διάμεσο πνευμονικό ιστό και στην περιοχή δίπλα στα πνευμονικά τριχοειδή. Πρόκειται για αμμύελες ίνες που συμμετέχουν στο αίσθημα δύσπνοιας που δημιουργείται κατά την συμφόρηση του διάμεσου ιστού από οίδημα. Η διέγερση των J υποδοχέων προκαλεί ταχύπνοια, βραδυκαρδία και υπόταση [8].

Οι βρογχικές ίνες C, πρόκειται για αμμύελες ίνες που εντοπίζονται κυρίως στους βρόγχους και συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του άσθματος. Η διέγερσή τους προκαλεί ταχύπνοια, βρογχόσπασμο και παραγωγή βλέννας.

4) Μηχανοϋποδοχείς θωρακικού τοιχώματος

Υπάρχουν 4 τύποι υποδοχέων των αναπνευστικών μυών. Οι δύο κύριοι είναι οι μυϊκές άτρακτοι και τα τενόντια όργανα που νευρώνονται από εμμύελες νευρικές ίνες. Η μυϊκή άτρακτος είναι ευαίσθητη στην αλλαγή του μήκους ενός μυ και προκαλεί μυϊκή σύσπαση σε περίπτωση διάτασης του μυ. Η μυϊκή άτρακτος βρίθει περισσότερο στους μεσοπλεύριους μύες παρά στο διάφραγμα. Καθώς οι μυϊκές άτρακτοι των μεσοπλευρίων μυών ενεργοποιούνται τότε με την σειρά τους διεγείρουν όχι μόνο τους σύστοιχους κινητικούς νευρώνες τον υπολοίπων έξω μεσοπλευρίων μυών αλλά και το διάφραγμα. Οι μυϊκές άτρακτοι έχουν ελάχιστη επίδραση στα κέντρα του προμήκους [1]. Τα τενόντια όργανα βρίσκονται στους μεσοπλεύριους μύες και το διάφραγμα και αντιλαμβάνονται την ανάπτυξη υπερβολικής τάσης. Όταν διεγείρονται δρουν με τη σειρά τους ανασταλτικά στους σύστοιχους κινητικούς νευρώνες και στους εισπνευστικούς νευρώνες κεντρικά. Υπάρχουν δύο ακόμα υποδοχείς που αποκαλούνται ΄λεπτοί μυϊκοί υποδοχείς΄ και λειτουργούν πιθανά ως υποδοχείς μεταβολικών ουσιών όπως γαλακτικού οξέως [4].

5) Υποδοχείς ανώτερου αεραγωγού

Η ανάπτυξη αρνητικής πίεσης στον ανώτερο αεραγωγό προκαλεί αντανακλαστική σύσπαση των φαρυγγικών μυών, ειδικά του γενειογλωσσικού, με ταυτόχρονη αναστολή των έξω μεσοπλεύριων μυών και του διαφράγματος. Οι υποδοχείς βρίθουν στην μύτη, το στόμα και το φάρυγγα ενώ το προσαγωγό σκέλος είναι μέσω τριδύμου και γλωσσοφαρυγγικού νεύρου.

Τελεστές (effectors)

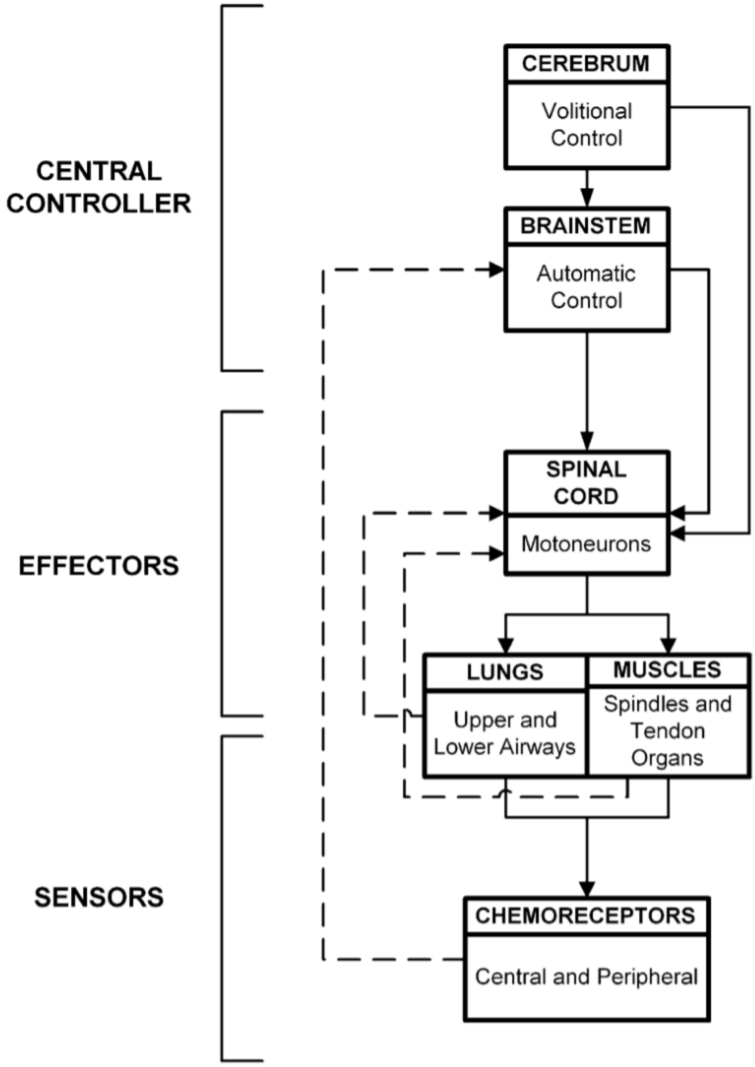
1) Αναπνευστικοί κινητικοί νευρώνες και μύες

α) Φρενικό νεύρο και διάφραγμα

Οι κατιόντες νευρικές οδοί οργανώνονται σε δύο διαφορετικές ομάδες με ξεχωριστή ανατομική εντόπιση. Το φλοιονωτιαίο δεμάτιο εντοπίζεται ραχιαία ενώ το δικτυονωτιαίο κοιλιακά. Η ξεχωριστή αυτή ανατομική εντόπιση οφείλεται στο ότι το ένα εξυπηρετεί την εκούσια και το άλλο την ακούσια αναπνοή. Η νεύρωση του διαφράγματος μέσω του φρενικού νεύρου ξεκινά από τις ρίζες Α3 έως Α5.

β) Επικουρικοί εισπνευστικοί και εκπνευστικοί μύες

Οι επικουρικοί μύες εισπνοής είναι οι σκαληνοί, ο στερνοκλειδομαστοειδής, οι παραστερνικοί και οι έξω και έσω μεσοπλεύριοι. Οι τρεις πρώτες ομάδες είναι εισπνευστικοί μύες ενώ οι έξω μεσοπλεύριοι ενεργοποιούνται κατά την εκπνοή. Οι κύριοι εκπνευστικοί μύες είναι οι 4 κοιλιακοί μύες με νεύρωση από τα νευροτόμια Θ7-Ο1. Σε φυσιολογικές συνθήκες ηρεμίας η εκπνοή είναι παθητική και οφείλεται στην ελαστική επαναφορά των ιστών που μετά το τέλος της εισπνοής επιστρέφουν στην αρχική θέση ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος (FRC). Η ενεργοποίηση των εκπνευστικών μυών πραγματοποιείται κατά την άσκηση ή σε παθολογικές καταστάσεις όπου υπάρχει περιορισμός της εκπνευστικής ροής (ΧΑΠ, άσθμα). Οι εκπνευστικοί μύες με σύσπαση δύναται να φέρουν το αναπνευστικό σύστημα σε όγκους κάτω από την FRC με αποτέλεσμα να δράσουν σαν επικουρικοί εισπνευστικοί μύες, μιας και ο όγκος που θα εισέλθει στο σύστημα μέχρι την FRC δεν απαιτεί σύσπαση εισπνευστικών μυών [9]. Η εικόνα 2 απεικονίζει συνοπτικά τον έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος από ανώτερες προς κατώτερες δομές.

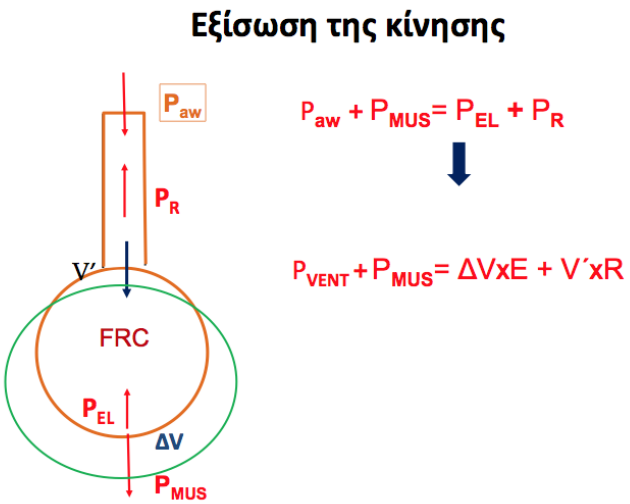


Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση του ελέγχου της αναπνοής. Οι διακεκομμένες γραμμές αναπαριστούν προσαγωγά συστήματα ενώ οι συνεχείς γραμμές απαγωγά συστήματα [4].

Εξίσωση κίνησης αναπνευστικού συστήματος

Οι τελεστές, κινητικοί νευρώνες και αναπνευστικοί μύες, παράγουν μια πίεση που ονομάζεται πίεση των αναπνευστικών μυών (P muscle). Σε κάθε αναπνευστικό κύκλο η πίεση που παράγεται από τους τελεστές, σύμφωνα με την αρχή διατήρησης της ενέργειας, καταναλώνεται στην υπερνίκηση των δυνάμεων ελαστικής (E-elastance) επαναφοράς του συστήματος (το οποίο επιθυμεί να επανέλθει στην αρχική θέση ισορροπίας) και των αντιστάσεων (R-resistance) που δημιουργούνται από την ίδια την ροή αέρα στο σύστημα. Τα παραπάνω περιγράφονται στην

εξίσωση κίνησης του αναπνευστικού συστήματος: Pmus = E x ΔV + R x V˙ (εξίσωση 1), όπου Pmus η πίεση που παράγεται από τους αναπνευστικούς μύες, E η ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος (το αντίστροφο της ενδοτικότητας), ΔV η μεταβολή του όγκου από τη θέση ισορροπίας (θέση ισορροπίας για το αναπνευστικό σύστημα ορίζεται η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα FRC), R η αντίσταση στη ροή αέρα, V˙ η ροή αέρα. Σε περίπτωση που έχουμε εφαρμογή μηχανικού αερισμού (Paw) τότε η εξίσωση μεταβάλλεται ως εξής: Paw + Pmus = E x ΔV + R x V˙ (εξίσωση 2) [2]. Στην εικόνα 3 δίνεται σχηματικά η εξίσωση της κίνησης του αναπνευστικού συστήματος παρουσία μηχανικού αερισμού.



Εικόνα 3. Η Pmus μαζί με την Paw ιδανικά συνεργάζονται για να υπερνικήσουν το ελαστικό έργο (Pel) και το έργο αντιστάσεων (Pres) του αναπνευστικού συστήματος ώστε να εισέλθει όγκος ΔV στο σύστημα.

Ως οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία έχουμε ανεπαρκή αερισμό και απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα, ανεπαρκή οξυγόνωση ή και τα δύο. Ο μηχανικός αερισμός θετικής πίεσης δύναται να υποβοηθήσει ή και να αντικαταστήσει πλήρως την αυτόματη αναπνοή σε περιπτώσεις οξείας ή χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ουσιαστικά τα βασικά οφέλη του μηχανικού αερισμού είναι η βελτίωση της ανταλλαγής αερίων και η μείωση του έργου της αναπνοής. Το έργο της αναπνοής (το γινόμενο του όγκου αέρα που εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα με την πίεση που απαιτείται να αναπτυχθεί από τους αναπνευστικούς μύες W=PxV) δύναται να είναι αυξημένο είτε λόγω μειωμένης ενδοτικότητας (compliance) αναπνευστικού συστήματος (ελαστικό έργο)

είτε λόγω αυξημένων αντιστάσεων (resistance) στην ροή του αέρα (έργο αντιστάσεων).

Η βασική διαφορά ανάμεσα στα μοντέλα μηχανικού θετικής πίεσης είναι ο τρόπος που εφαρμόζεται η πίεση στο αναπνευστικό σύστημα. Στα ελεγχόμενα μοντέλα μηχανικού αερισμού ο ασθενής δεν συμμετέχει καθόλου στην διαδικασία της αναπνοής συνεπώς η εξίσωση 2 τροποποιείται ως εξής $Paw = E \times \Delta V + R \times \dot{V}$ (Pmus=0). Στα μοντέλα ελεγχόμενης πίεσης (pressure control ventilation) χορηγείται μια σταθερή και προκαθορισμένη πίεση με αποτέλεσμα ο όγκος που εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα να εξαρτάται από την ελαστικότητα και τις αντιστάσεις του συστήματος. Σε αντιδιαστολή, σε μοντέλο ελεγχόμενου όγκου, στο σύστημα χορηγείται ένας σταθερός όγκος με σταθερή ροή με αποτέλεσμα η πίεση που θα αναπτυχθεί στο αναπνευστικό σύστημα να εξαρτάται και πάλι από τις μηχανικές ιδιότητες του συστήματος. Αν μάλιστα ο ασθενής ενεργοποιήσει την αναπνευστική του αντλία (Pmus) τότε ο αναπνευστήρας για να διατηρήσει σταθερό τον όγκο που εισέρχεται στο σύστημα θα μειώσει την Paw (δηλαδή η Paw-Pmus θα έχουν αρνητική συσχέτιση).

Στα υποβοηθούμενα μοντέλα αερισμού η εξίσωση παραμένει $Paw + Pmus = E \times \Delta V + R \times \dot{V}$ και ιδανικά η Paw συνεργάζεται με την Pmus για την επιτέλεση της αναπνοής. Ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μοντέλα υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού είναι το μοντέλο υποβοήθησης πίεσης όπου ο αναπνευστήρας κάθε φορά που θα διεγερθεί από τον ασθενή, θα χορηγήσει μια προκαθορισμένη ποσότητα πίεσης στο αναπνευστικό σύστημα. Ο όγκος που θα χορηγηθεί τελικά στο σύστημα εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του συστήματος. Βασικό χαρακτηριστικό του μοντέλου αυτού είναι πως το ποσό της υποστήριξης που θα χορηγηθεί δεν έχει καμία συσχέτιση με την Pmus. Ο αναπνευστήρας θα δώσει προκαθορισμένη υποβοήθηση είτε η Pmus είναι υψηλή λόγω υψηλών αναγκών του ασθενούς είτε είναι χαμηλή [10]. Εκτός από το ποσό της υποβοήθησης, προκαθορισμένη και εκτός ελέγχου από τον ασθενή είναι επίσης και η διάρκεια της εκπνοής αλλά και η εισπνευστική ροή. Ο συγχρονισμός συνεπώς ανάμεσα στην μηχανική αναπνοή και στην αναπνοή του ασθενούς δεν είναι πάντα επαρκής με αποτέλεσμα το φαινόμενο του ασυγχρονισμού. Οι αναποτελεσματικές προσπάθειες αποτελούν ένα παράδειγμα σοβαρού αποσυγχρονισμού όπου οι αναπνευστικές προσπάθειες του ασθενούς δεν καταφέρουν να διεγείρουν όλες τον αναπνευστήρα

με αποτέλεσμα η αναπνευστική συχνότητα που καταγράφει ο αναπνευστήρας να είναι μικρότερη από την συχνότητα του ασθενούς [11].

Αναλογικά υποβοηθούμενος αερισμός (PAV)

Ο αναλογικά υποβοηθούμενος αερισμός (Proportional assist ventilation - PAV) αποτελεί ένα μοντέλο συγχρονισμένου υποβοηθούμενου αερισμού κατά τον οποίο ο αναπνευστήρας παράγει πίεση σε αναλογία με τη στιγμιαία προσπάθεια του ασθενούς (η Paw είναι ανάλογη της Pmus και την ενισχύει). Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα μοντέλα αερισμού δεν υπάρχει προκαθορισμένη ροή, όγκος ή πίεση που θα αναπτυχθεί στο αναπνευστικό σύστημα, ο ασθενής επιλέγει το μοτίβο αναπνοής ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες αερισμού [10].

Στον αναλογικά υποβοηθούμενο αερισμό η εισπνευστική ροή και ο όγκος προσαρμόζονται συνεχώς και αυτόματα ώστε να αποτελούν κλάσματα της μετρούμενης αντίστασης και ελαστικότητας του αναπνευστικού συστήματος. Αυτή η προσέγγιση πραγματοποιείται μέσω συνεχούς παρακολούθησης της ροής και του όγκου που εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα από τον αναπνευστήρα. Σύμφωνα με την εξίσωση της κίνησης, εξίσωση 1:

$$Pmus = E \times \Delta V + R \times \dot{V} \ (+ PEEPi)$$

η πίεση Pmus που παράγεται από τους αναπνευστικούς μύες, καταναλώνεται στην υπερνίκηση της πίεσης που αναπτύσσεται λόγω αντιστάσεων του συστήματος ($Pres=R \times \dot{V}$) και λόγω της ελαστικότητας του συστήματος ($Pel=E \times \Delta V$). Σε περίπτωση που το σύστημα στο τέλος της εκπνοής δεν βρίσκεται στη θέση ισορροπίας FRC τότε απαιτείται επιπλέον ελαστικό έργο αναπνοής για την υπερνίκηση της PEEPi. Εάν η θέση ισορροπίας είναι η FRC τότε η PEEPi είναι μηδέν.

Στον υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό εφαρμόζεται μια δύναμη από τον αναπνευστήρα Paw ίδιας φοράς με την Pmus, έτσι η συνολική πίεση που εφαρμόζεται στο σύστημα δίνεται από την εξίσωση 2:

$$Ptot=Pmus + Paw=E \times \Delta V + R \times \dot{V} \ (+PEEPi)$$

Ο PAV φέρει έναν μικροεπεξεργαστή που υπολογίζει μη επεμβατικά τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος (αντίσταση, ελαστικότητα) και τροποποιεί την υποβοήθηση ροής και την υποβοήθηση όγκου σύμφωνα με ένα ποσοστό που έχει καθοριστεί από τον θεράποντα ιατρό και που ονομάζεται

παράγων ενίσχυσης (gain factor). Συνεπώς η πίεση που χορηγεί ο αναπνευστήρας Paw δίνεται από την εξίσωση 3:

$$Paw = VA \times \Delta V + FA \times \dot{V}$$

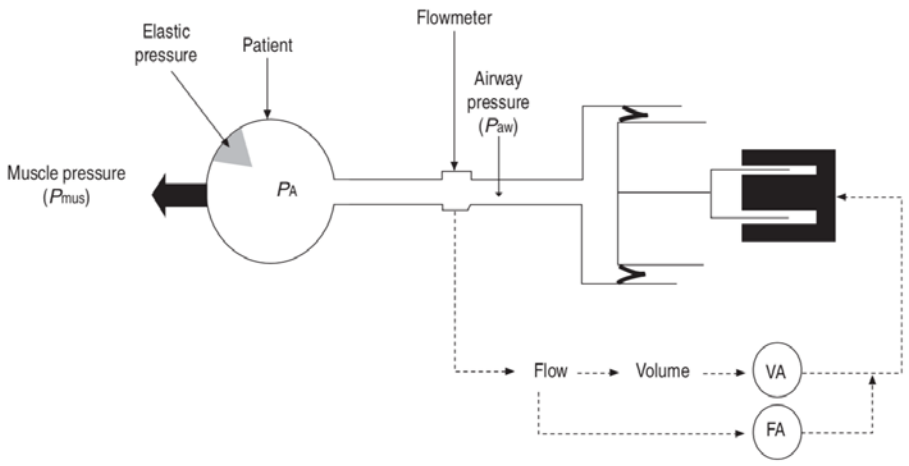
όπου VA (volume assist) η υποβοήθηση όγκου και FA (flow assist) η υποβοήθηση ροής που ουσιαστικά είναι οι παράγοντες ενίσχυσης. Αντικαθιστώντας στην εξίσωση 2 την Paw από την εξίσωση 3 και λύνοντας ως προς Pmus έχουμε την εξίσωση 4:

$$Pmus=\dot{V}x(Rrs-FA)+Vx(Ers-VA)$$

Από την εξίσωση αυτή φαίνεται πως κάθε φορά που πυροδοτείται ο αναπνευστήρας, η πίεση που απαιτείται για την υπερνίκηση αντιστάσεων μειώνεται κατά ένα παράγοντα FA ενώ η πίεση που απαιτείται για την υπερνίκηση της ελαστικότητας μειώνεται κατά ένα παράγοντα VA (στην εξίσωση 4 δεν συνυπολογίζει την ύπαρξη ενδογενούς PEEP, εάν υφίσταται, προστίθεται στο τέλος της εξίσωσης). Οι παράγοντες υποβοήθησης είναι πάντα όμοιοι (ίδιο ποσοστό υποβοήθησης σε ροή και όγκο) και συνεπώς μπορούν να αντικατασταθούν στην εξίσωση 4 από μια σταθερά K που θα κυμαίνεται θεωρητικά από 0% (μηδαμινή υποστήριξη ελαστικότητας και αντίστασης) έως 100% (ο αναπνευστήρας αναλαμβάνει όλο το έργο αντιστάσεων και ελαστικότητας. Ουσιαστικά το ποσοστό κυμαίνεται από 5-95%. Έτσι έχουμε την τελική εξίσωση 5:

$$Paw=K \times (\dot{V}xRrs + VxErs)$$

Κατά την εισπνοή, ο λόγος Paw/Pmus είναι σταθερός και καθορίζει την συμμετοχή του ασθενούς στην συνολική πίεση. Η αναλογικότητα ορίζεται ως ποσοστό υποβοήθησης/(100-ποσοστό υποβοήθησης). Παραδείγματος χάριν όταν η K οριστεί στο 50% (PAV 50%) τότε η αναλογικότητα είναι 1, η Paw και Pmus είναι ίσες (ίδια συνεισφορά έργου) [2]. Αξιοσημείωτη διαφορά από τα άλλα μοντέλα υποβοήθησης (PS) είναι ο τρόπος τερματισμού της εισπνοής ώστε να ξεκινήσει η εκπνοή. Καθώς ο ασθενής μειώνει την εισπνευστική ροή τότε σε ένα προκαθορισμένο σημείο ανοίγει η εκπνευστική βαλβίδα και ξεκινά η εκπνοή. Η διαδικασία αυτή οδηγείται και πάλι από την Pmus με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιούνται τα φαινόμενα ασυγχρονισμού [10]. Η εικόνα 4 απεικονίζει σχηματικά την λειτουργία του PAV.



Εικόνα 4. Εικονίζεται σχηματικά η βασική αρχή λειτουργίας του PAV [2].

Στον αναλογικά υποβοηθούμενο αερισμό ωστόσο, ένα σαφές μειονέκτημα είναι πως θα πρέπει αρχικά να υπολογισθούν οι μηχανικές ιδιότητες του συστήματος (E,Rs) και οι τιμές να τεθούν από τον χειριστή ως δεδομένα στον αναπνευστήρα έτσι ώστε να υπολογιστεί το έργο αναπνοής που θα αναλάβει ο αναπνευστήρας. Εύλογο είναι το γεγονός πως οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν ένα δυναμικό φαινόμενο που αλλάζει σχεδόν από αναπνοή σε αναπνοή. Συνεπώς αποτελεί κρίσιμο σημείο η ορθότητα υπολογισμού των μηχανικών ιδιοτήτων αλλά και η συνεχής καταγραφή αυτών. Το πρόβλημα αυτό έλυσε ο αυτόματος πλέον υπολογισμός των μηχανικών ιδιοτήτων από τον ίδιο τον αναπνευστήρα και μάλιστα σε συνθήκες ενεργητικής αναπνοής (και όχι σε ελεγχόμενο αερισμό σταθερού όγκου χωρίς αναπνευστική προσπάθεια όπως συμβατικά ήταν αναγκαίο). Το μοντέλο αερισμού ονομάζεται πλέον PAV+.

Η στενή σχέση ανάμεσα στην Paw και Pmus (εφόσον συνεχώς η εισπνευστική προσπάθεια καθοδηγεί την Paw) υποδεικνύει πως στο τέλος της μηχανικής εισπνευστικής φάσης συμβαίνει ταυτόχρονα και παύση της Pmus (νευρική εισπνευστική φάση - συγχρονισμός). Συνεπώς στο τέλος της εισπνοής η Pmus φθίνει ή είναι μηδέν. Έτσι αν πραγματοποιηθεί μια μικρή παύση ροής στο τέλος της εισπνοής τότε, σε συνθήκη μηδενικής ροής, η ελαστική πίεση επαναφοράς θα είναι ίση με την Paw η οποία με την σειρά της θα αντανακλά της ελαστική κυψελιδική πίεση επαναφοράς για τον δεδομένο αναπνεόμενο όγκο Vt που εισήλθε στο σύστημα. Συνεπώς ανά 4 με 10 αναπνοές ο αναπνευστήρα πραγματοποιεί μια εισπνευστική παύση διάρκειας 300 msec περίπου. Η Paw υπολογίζεται και με

γνωστό τον Vt υπολογίζεται η Elastance του συστήματος (Ers) σύμφωνα με την εξίσωση 6:

$$Ers=(Paw - PEEP)/Vt$$

Όπου PEEP η θετική τελοεκπνευστική πίεση, σε παρουσία PEEPi υπερεκτιμάται η Elastance.

Για τον υπολογισμό των εκπνευστικών αντιστάσεων πραγματοποιείται μια περισσότερο πολύπλοκη τεχνική. Έχει ήδη υπολογιστεί η Paw κατά την στιγμή της παύσης ροής, θεωρώντας πως αρχικά η εκπνευστική ροή καθοδηγείται μονάχα από την ελαστική πίεση επαναφοράς (η εκπνοή είναι παθητικό φαινόμενο). Ο αναπνευστήρας μέσω προγράμματος αναγνωρίζει 3 σημεία πάνω στην εκπνευστική καμπύλη ροής – χρόνου. Το πρώτο σημείο αφορά αμέσως μετά την παύση ροής όπου η εκπνευστική ροή είναι μέγιστη, ενώ τα άλλα δύο σημεία 5 και 10 msec αργότερα. Σε αυτά τα σημεία είναι γνωστή η ροή V’, ο εκπνεόμενος όγκος ΔV καθώς και η στιγμιαία πίεση αεραγωγών Pa(t) (πίεση αεραγωγών σε δεδομένη χρονική στιγμή t). Συνεπώς σε μια δεδομένη και προκαθορισμένη χρονική στιγμή στην αρχή της εκπνοής η Pa(t) δίνεται από την εξίσωση 7:

$$Pa(t)=Paw,occlusion - \Delta V \times Ers$$

Όπου Paw η γνωστή πίεση κατά την αρχική παύση ροής, ΔV ο εκπνεόμενος όγκος τη δεδομένη στιγμή και Ers η ήδη γνωστή ελαστικότητα του συστήματος. Έχοντας γνωστή την Pa(t) σε δεδομένη χρονική στιγμή μπορούμε να εφαρμόσουμε την εξίσωση 8 υπολογισμού των συνολικών εκπνευστικών αντιστάσεων Rtot [2,10]:

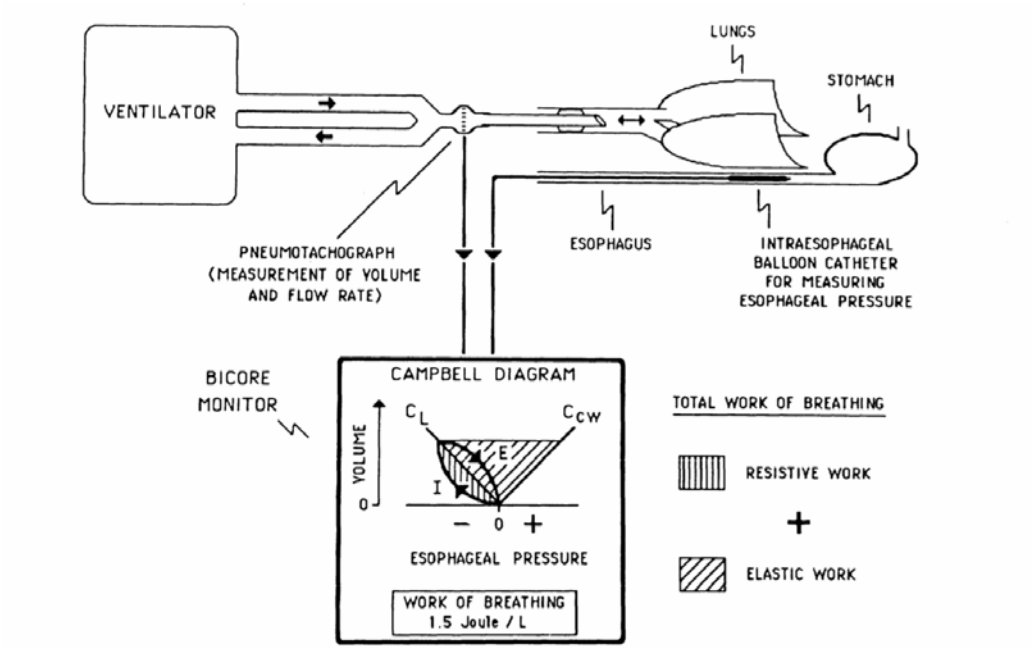
$$Rtot=(Pa(t) – Paw)/V'$$

Μηχανικός αερισμός και αναπνοή

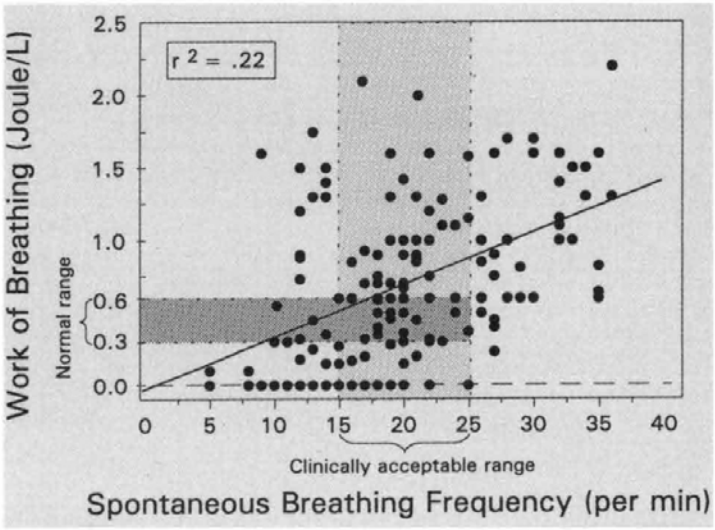
Η διατήρηση της αναπνοής των ασθενών κατά την διάρκεια του μηχανικού αερισμού αποτελεί μια εύθραυστη ισορροπία. Από τη μια, η διατήρηση της αναπνοής του ασθενούς προστατεύει τους αναπνευστικούς μύες από ατροφία λόγω ελλιπούς χρήσης [12] ενώ από την άλλη η αναπνοή με υψηλή αναπνευστική ώση αναπτύσσει πιέσεις που ενδεχομένως να προκαλέσουν βλάβη στο πνευμονικό παρέγχυμα [13]. θα πρέπει λοιπόν ο μηχανικός αερισμός ως θεραπεία να τιτλοποιηθεί στις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς βασιζόμενες στην αναπνευστική

ώση, στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού και στην δύναμη που παράγει η αναπνευστική αντλία [14].

Η αναπνευστική μυϊκή αντλία αποτελείται από διάφορους γραμμωτούς μύες που δρουν συγχρονισμένα ώστε να διατηρήσουν τον απαιτούμενο κυψελιδικό αερισμό σύμφωνα με τις μεταβολικές ανάγκες. Όταν η αναπνευστική προσπάθεια δεν καλύπτει τις μεταβολικές ανάγκες τότε έχουμε αναπνευστική ανεπάρκεια. Ωστόσο είναι αρκετά δύσκολο να εκτιμηθεί η λειτουργία της αναπνευστικής αντλίας κατά τον μηχανικό αερισμό χωρίς ειδικές διαγνωστικές τεχνικές. Συνήθως όταν επέρχεται κόπωση των αναπνευστικών μυών, οι περισσότεροι ασθενείς αναπτύσσουν ένα μοτίβο αναπνοής με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους και υψηλή αναπνευστική συχνότητα. Παρόλο που ένα τέτοιο μοτίβο αναπνοής υπονοεί πιθανή κόπωση ή αυξημένο έργο αναπνευστικών μυών, ωστόσο κάτι τέτοιο δεν αποτελεί κανόνα [15]. Μάλιστα, η μέτρηση του έργου αναπνοής μέσω του διαγράμματος Campbell (εικόνα 5) σε 65 ασθενείς με χρήση οισοφάγειου καθετήρα έδειξε πως η αναπνευστική συχνότητα έχει φτωχή συσχέτιση με το έργο αναπνοής (εικόνα 6) [15].



Εικόνα 5. Μέτρηση έργου αναπνοής μέσω διαγράμματος Campbell με χρήση οισοφάγειου καθετήρα για μέτρηση πιέσεων και πνευμοταχογράφου για μέτρηση ροής και όγκου. Στο σχήμα απεικονίζεται το έργο ελαστικότητας και αντιστάσεων [15].



Εικόνα 6. Συσχέτιση ανάμεσα στο έργο αναπνοής και την αναπνευστική συχνότητα. Αν και η σχέση είναι θετική, ωστόσο η συσχέτιση είναι φτωχή (r2=0.22, p<0.001). Ακόμα και στο εύρος αναπνευστικής συχνότητας 15-25/λεπτό, κάποιοι ασθενείς είχαν χαμηλό, άλλοι φυσιολογικό και άλλοι υψηλό έργο αναπνοής στα όρια της κόπωσης [15].

Το έργο της αναπνοής αποτελεί ουσιαστικά την ενέργεια που απαιτείται για την εισπνοή και εκπνοή αέρα. Συνήθως εκφράζεται σαν έργο ανά μονάδα όγκου, πχ joule/lt και υπολογίζεται ως το γινόμενο της μεταβολή όγκου επί την μεταβολή πίεσης. Σε συνθήκες ηρεμίας μόλις το 5% της κατανάλωσης οξυγόνου του σώματος οφείλεται στο έργο αναπνοής (φυσιολογικά 0.3-0.6 j/lt) ενώ σε συνθήκες αναπνευστικής δυσχέρειας μπορεί να φτάσει το 30-40% [16].

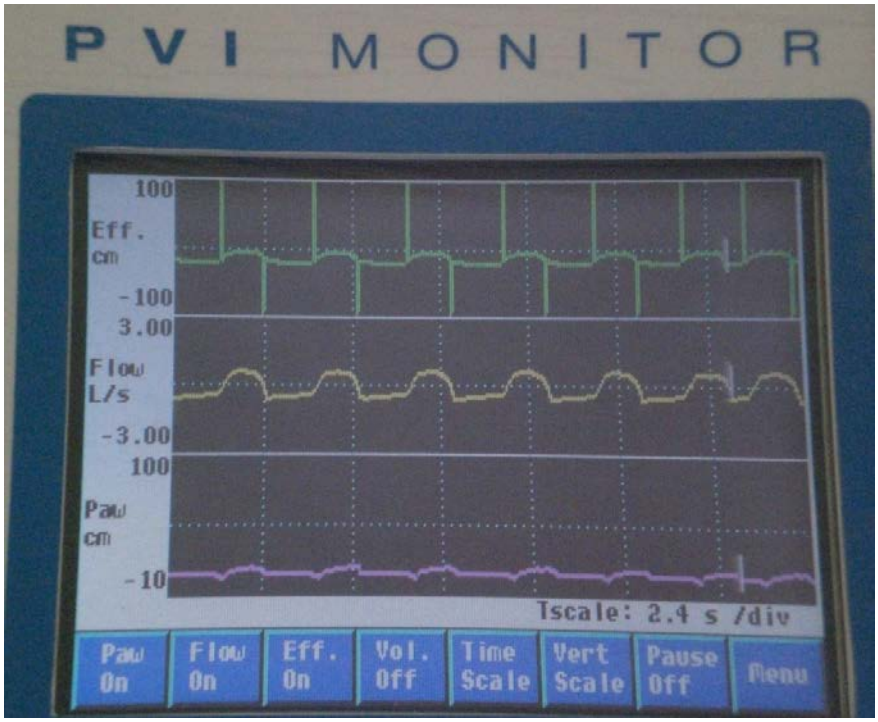
Μια άλλη παράμετρος που καθορίζει την αναπνευστική ώση του ασθενούς είναι η P0.1 (φυσιολογική τιμή 0.5 έως 1.5 cmH_2O). Η P0.1 είναι η αρνητική πίεση που αναπτύσσεται στους αεραγωγούς στα πρώτα 100ms απόφραξης κατά την εισπνοή και αποτελεί δείκτη νευρομυϊκής ενεργοποίησης της αναπνευστικής αντλίας (αναπνευστική ώση) καθώς υπολογίζεται πριν ξεκινήσει η εισπνευστική ροή και συνεπώς είναι ανεξάρτητη από τις αντιστάσεις και την ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος [17]. Στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς τιμές πάνω από 3.5 cmH_2O σχετίζονται με υψηλή αναπνευστική μυϊκή προσπάθεια ενδεικτικό υψηλή εισπνευστικής ώσης. Η παράμετρος P0.1 αποτελεί σύμφωνα με μελέτες πιο κατάλληλο δείκτη για τον καθορισμό της υποβοήθησης κατά τον μηχανικό αερισμό σε σχέση με την αναπνευστική συχνότητα [18-19].

Συνεπώς, καθώς η λειτουργικότητα των μυών μπορεί να εκτιμηθεί κυρίως μέσω της πίεσης που παράγουν, έχουν αναπτυχθεί κάποιες τεχνικές για τον υπολογισμό της. Η διαδιαφραγματική πίεση (Pdi), το έργο της αναπνοής (WOB), το γινόμενο πίεσης χρόνου (Pressure time product - PTP) και ο δείκτης τάσης χρόνου (Tension time index - TTI) αποτελούν μερικές τεχνικές υπολογισμού της λειτουργικότητας της αναπνευστικής αντλίας που ωστόσο είναι αρκετά παρεμβατικές μιας και απαιτούν την χρήση οισοφάγειου και γαστρικού καθετήρα μέτρησης πίεσης [20-23]. Η ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος (EAdi) μπορεί να υπολογιστεί με ένα οισοφάγειο καθετήρα και αντιπροσωπεύει θεωρητικά την 'εγκεφαλική' εισπνευστική ώση, μπορεί δε να υπολογιστεί 'παρά τη κλίνη' [24]. Όπως αναφέρθηκε η διαφραγματική δραστηριότητα υπολογίζεται μέσω της διαφοράς πίεσης που δημιουργείται και καταγράφεται μέσω οισοφάγειου και γαστρικού καθετήρα. Ο λόγος της πίεσης που παράγει η σύσπαση του διαφράγματος προς τον χρόνο (dP_{di} /dt) ποσοτικοποιεί την εισπνευστική ώση με την προϋπόθεση πως η νευρομυϊκή αντλία είναι ανέπαφη (απουσία νευρολογικής βλάβης, πολυνευροπάθειας βαρέων πασχόντων) ώστε η ώση από το εγκεφαλικό αναπνευστικό κέντρο να εκτελεσθεί με το ίδιο μέτρο από την αναπνευστική μυϊκή αντλία. Κατά την ήρεμη αναπνοή τιμές dP_{di} /dt περίπου 5 cmH_2O/sec θεωρούνται φυσιολογικές. Υψηλές τιμές dP_{di} /dt αποτελούν ισοδύναμο υψηλής αναπνευστικής ώσης [25].

Συσκευή μελέτης αλληλεπίδρασης ασθενούς-αναπνευστήρα (PVI)

Η συνολική εισπνευστική πίεση που παράγουν οι αναπνευστικοί μύες πρόσφατα υπολογίστηκε με μη επεμβατικό τρόπο [26]. Μια πρωτότυπη συσκευή μελέτης της αλληλεπίδρασης αναπνευστήρα - ασθενούς (patient ventilator interaction - PVI Monitor, YRT Limited, Winnipeg, Canada) υπολογίζει σε κάθε αναπνοή την συνολική εισπνευστική πίεση ($Pmus_{PVI}$). Το PVI χρησιμοποιεί την εξίσωση της κίνησης, $Paw + Pmus = E \times \Delta V + R \times \dot{V}$, η ροή και ο όγκος αέρα καθώς και η πίεση που χορηγεί ο αναπνευστήρας είναι μεγέθη μετρήσιμα μέσω πνευμοταχογράφου και αισθητήρων πίεσης. Εν συνεχεία δύο σημεία κατά την εκπνοή που ικανοποιούν παθητικές συνθήκες (η εκπνευστική ροή οφείλεται αποκλειστικά στην ελαστική επαναφορά του συστήματος και όχι στην σύσπαση μυών) αναγνωρίζονται από το PVI. Σε αυτά τα σημεία η εξίσωση της κίνησης απλοποιείται, υπολογίζονται οι αντιστάσεις και η ελαστικότητα του συστήματος και εν

συνεχεία η $Pmus_{PVI}$. Οι μηχανικές ιδιότητες επαναπροσδιορίζονται συνεχώς για πιο ακριβή μέτρηση της $Pmus_{PVI}$. Η μέθοδος αυτή επικυρώθηκε για την ορθότητά της με παράλληλες μετρήσεις μέσω οισοφάγειου καθετήρα, μέτρησης διαδιαφραγματικής πίεσης και διαγράμματος Campbell [27]. Στην εικόνα 7 απεικονίζεται η οθόνη μιας καταγραφής ασθενούς σε PVI.



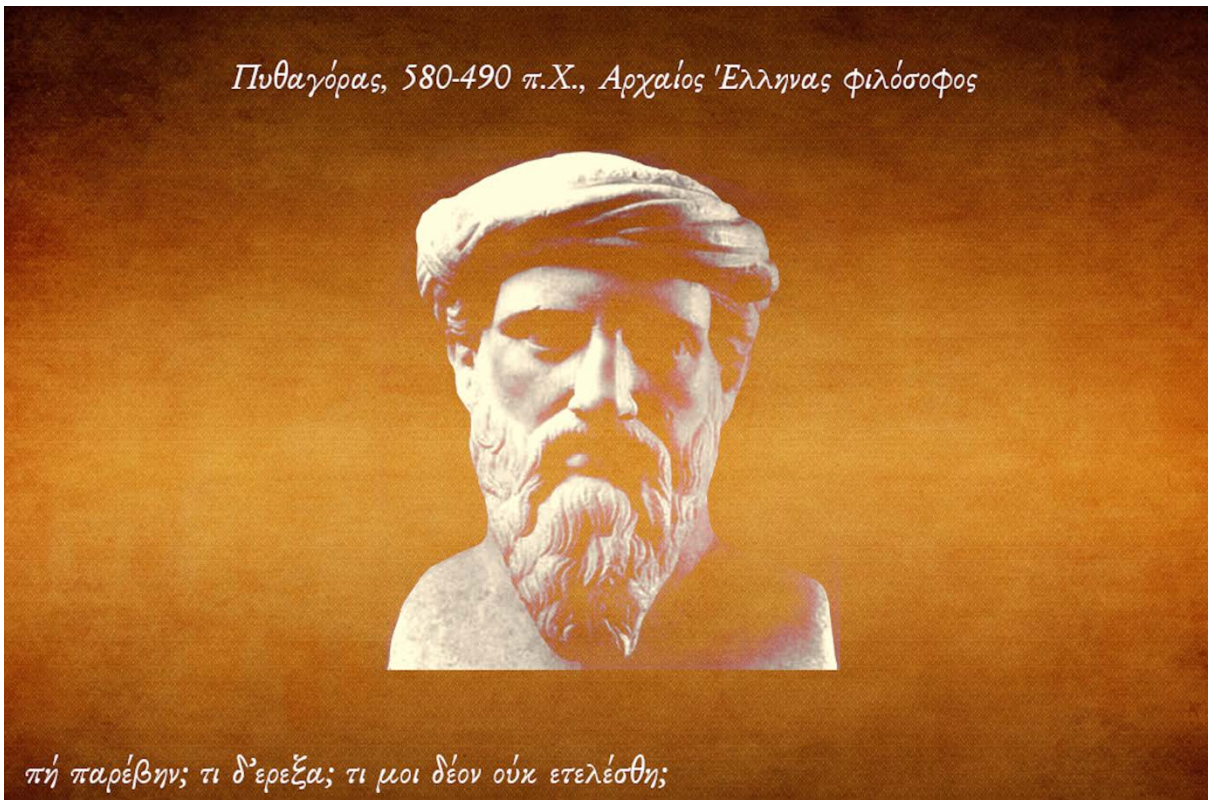
Εικόνα 7. Η οθόνη καταγραφής PVI. Στην πρώτη κυματομορφή απεικονίζεται η αναπνευστική προσπάθεια του ασθενούς και οι κάθετες γραμμές σηματοδοτούν την αρχή και το τέλος της εισπνευστικής προσπάθειας (effort). Η δεύτερη κυματομορφή απεικονίζει την ροή (flow) όπως καταγράφεται από τον πνευμοταχογράφο και η τρίτη την πίεση (P airway) από τους αισθητήρες πίεσης.

Αναφορές

1. Levitzky MG. Pulmonary Physiology 8th edition 2013 (Lange Physiology Series).
2. Martin J. Tobin. Principles And Practice of Mechanical Ventilation, Third Edition.
3. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 1991;254(5032):726–9.
4. Corne S, Bshouty Z. Basic principles of control of breathing. Respir Care Clin N Am. 2005 Jun;11(2):147-72.
5. Saether K, Hilaire G, Monteau R. Dorsal and ventral respiratory groups of neurons in the medulla of the rat.Brain Res. 1987 Sep 1;419(1-2):87-96.
6. Eugene Nattie and Aihua Li. Central Chemoreceptors: Locations and Functions. Compr Physiol. 2012 Jan; 2(1): 221–254.
7. Pack AI, DeLaney RG. Response of pulmonary rapidly adapting receptors during lung inflation. J Appl Physiol 1983;55(3):955–63.
8. Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. Physiol Rev 1973;53(1):159–227.
9. Ninane V, Rypens F, Yernault J et al. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. Am Rev Respir Dis 1992;146(1):16–21.
10. E. Akoumianaki, E. Kondili, D. Georgopoulos. Proportional assist ventilation. Eur Respir Monogr 2012; 55: 97-115.
11. Kondili E, Prinianakis G, Georgopoulos D. Patient–ventilator interaction. Br J Anaesth 2003; 91: 106–119.
12. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation:Impact of inspiratory effort. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1080-8.

13. 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;195:438-42.
14. 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.
15. Banner MJ, Kirby RR, Kirton OC, DeHaven CB, Blanch PB. Breathing frequency and pattern are poor predictors of work of breathing in patients receiving pressure support ventilation. Chest. 1995 Nov;108(5):1338-44.
16. Banner MJ1, Jaeger MJ, Kirby RR. Components of the work of breathing and implications for monitoring ventilator-dependent patients. Crit Care Med. 1994 Mar;22(3):515-23.
17. Whitelaw WA, Derenne JP. Airway occlusion pressure. J Appl Physiol 1993;74:1475–83.
18. Perrigault PF, Pouzeratte YH, Jaber S, Capdevila XJ, Hayot M, Boccara G, Ramonatxo M, Colson P. Changes in occlusion pressure (P0.1) and breathing pattern during pressure support ventilation.Thorax. 1999 Feb;54(2):119-23.
19. Alberti A, Gallo F, Fongaro A, Valenti S, Rossi A. P0.1 is a useful parameter in setting the level of pressure support ventilation. Intensive Care Med. 1995 Jul;21(7):547-53.
20. Hess DR. Respiratory Mechanics in Mechanically Ventilated Patients. Respir Care 2014;59:1773-94.
21. Collett PW, Perry C, Engel LA. Pressure-time product, flow, and oxygen cost of resistive breathing in humans. J Appl Physiol 1985;58:1263-72.
22. Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. Intensive Care Med 2006;32:131.
23. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:518-624.
24. Laghi F. Assessment of respiratory output in mechanically ventilated patients. Respir Care Clin N Am 2005; 11: 173-199.
25. 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 2019 Aug 22.

26. Younes M, Brochard L, Grasso S, Kun J, Mancebo J, Ranieri M, Richard JC, Younes H (2007) A method for monitoring and improving patient: ventilator interaction. Intensive Care Med 33:1337–1346.
27. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, Vaporidi K, Georgopoulos D. Estimation of inspiratory muscle pressure in critically ill patients. Intensive Care Med. 2010 Apr;36(4):648-55.


Πυθαγόρας, 580-490 π.Χ., Αρχαίος Έλληνας φιλόσοφος
πή παρέβην; τι δ'ερεξα; τι μοι δέον ούκ ετελέσθη;

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Ο μηχανικός αερισμός θετικής πίεσης δύναται να υποβοηθήσει ή και να αντικαταστήσει πλήρως την αυτόματη αναπνοή σε περιπτώσεις οξείας ή χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας η οποία ορίζεται ως ανεπαρκής αερισμός και απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα, ανεπαρκής οξυγόνωση ή και τα δύο. Ουσιαστικά τα βασικά οφέλη του μηχανικού αερισμού είναι η βελτίωση της ανταλλαγής αερίων και η μείωση του έργου της αναπνοής [1]. Το έργο της αναπνοής (το γινόμενο του όγκου αέρα που εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα με την πίεση που απαιτείται να αναπτυχθεί από τους αναπνευστικούς μύες W=P X V) δύναται να είναι αυξημένο είτε λόγω μειωμένης ενδοτικότητας (compliance) αναπνευστικού συστήματος (ελαστικό έργο) είτε λόγω αυξημένων αντιστάσεων (resistance) στην ροή του αέρα (έργο αντιστάσεων). Ωστόσο αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να προκύψει ακόμα και με φυσιολογικό έργο αναπνοής σε περίπτωση που η αναπνευστική αντλία (αναπνευστικοί μύες) πάσχει και αδυνατεί να παράγει έργο πχ σε περίπτωση πολυνευροπάθειας βαρέως πασχόντων σε ασθενείς της ΜΕΘ ή σε περίπτωση αυξημένων μεταβολικών αναγκών πχ μεταβολική οξέωση [2]. Στους ασθενείς της ΜΕΘ συνήθως συνυπάρχουν αρκετοί παράγοντες.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς, κατά την περίοδο απογαλακτισμού τους από τον αναπνευστήρα, μπορεί να παρουσιάσουν ταχύπνοια (> 30 br/min) [3]. Παρόλο που η ταχύπνοια αυτή μπορεί να είναι κεντρικής αιτιολογίας (π.χ. λόγω πυρετού, πόνου, άγχους) και επομένως μη εξαρτώμενη από το αναπνευστικό φορτίο (respiratory load independent) [4], συνήθως ερμηνεύεται ως σημείο αυξημένου αναπνευστικού έργου και αυξημένης αναπνευστικής ώσης (load dependent). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο ασθενής εσφαλμένα να θεωρείται ότι δεν είναι ακόμα έτοιμος να αποδεσμευτεί από τον αναπνευστήρα παρατείνοντας την διαδικασία του απογαλακτισμού αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών που σχετίζονται με τον μηχανικό αερισμό. Ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός παρακάμπτοντας τον προστατευτικό φραγμό του ανώτερου αναπνευστικού σχετίζεται με την ανάπτυξη λοιμώξεων κυρίως αναπνευστικού αυξάνοντας έτσι την

νοσηρότητα αλλά και την διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ με τεράστιες οικονομικές και υγειονομικές επιπτώσεις [5-7]. Ο μηχανικός αερισμός θετικής πίεσης (φυσιολογικά η ανταλλαγή αερίων πραγματοποιείται με αερισμό αρνητικής πίεσης) σχετίζεται επίσης με βλάβη πνεύμονα (ventilator induced lung injury - VILI) καθώς και με δυσλειτουργία διαφράγματος επαγόμενη από τον αναπνευστήρα (ventilator induced diaphragmatic dysfunction - VIDI) [8,9].

Είναι τεκμηριωμένο από πολλές μελέτες πως η ταχύπνοια αποτελεί ένα από τα κριτήρια ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και έναρξης μηχανικού αερισμού αλλά και αποτυχίας του απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα οδηγώντας τον ιατρό στην απόφαση της μη αποδέσμευσης του ασθενούς από τον αναπνευστήρα [10,11]. Σε μια μελέτη που συνέκρινε την διάρκεια της δοκιμής σε αυτόματη αναπνοή ανέδειξε πως τα 30 λεπτά επαρκούν για να θεωρηθεί επιτυχής η δοκιμασία έναντι των 120 λεπτών, ένας από τους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για να οριστεί ως αποτυχημένη η δοκιμή ήταν η ταχύπνοια κατά την δοκιμή αυτόματης αναπνοής [12]. Μια αντίστοιχη μελέτη που συνέκρινε την δοκιμή αυτόματης αναπνοής σε T-tube ή Pressure support κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα για την ταχύπνοια [13]. Σε αρκετές μελέτες που έχουν γίνει λοιπόν για την βέλτιστη μέθοδο απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα η ταχύπνοια θεωρείται a priori ένδειξη αποτυχίας απογαλακτισμού [14]. Η ταχύπνοια συνήθως ερμηνεύεται ως δείκτης αναπνευστικού φορτίου. Σε μια μελέτη που συνέκρινε τον αερισμό σε pressure support, proportional assist ventilation (PAV) 80% και 50% σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ανέδειξε μικρότερη αναπνευστική συχνότητα με PAV 80% αν και οι διαφορές ήταν λιγότερο από 10% [15]. Μια παρόμοια μελέτη που έγινε σε ασθενείς χωρίς ΧΑΠ έδειξε μικρότερη αναπνευστική συχνότητα με PAV 80% έναντι PAV 50% καθώς και μικρότερο έργο αναπνοής γεγονός που οφείλεται στην υψηλότερη υποβοήθηση της αναπνευστικής αντλίας με PAV 80% [16].

Η ταχύπνοια ως κριτήριο αποτυχίας απογαλακτισμού αμφισβητήθηκε και στο παρελθόν. Οι De Haven και συνεργάτες μελέτησαν 105 περιπτώσεις αποδιασωλήνωσης όπου ασθενείς οι οποίοι είχαν >30 αναπνοές αλλά τελικά αποδιασωληνώθηκαν επιτυχώς. Το έργο αναπνοής τους ήταν χαμηλό (<1 j/lt) παρά την ταχύπνοια [17] Η ταχύπνοια λοιπόν συνέστησαν αποτελεί έναν δείκτη ευαίσθητο αλλά όχι ιδιαίτερα ειδικό για την αναπνευστική δυσχέρεια. Ωστόσο, κατευθυντήριες οδηγίες χρησιμοποιούν την αναπνευστική συχνότητα ή τον λόγο αναπνευστικής συχνότητας προς τον αναπνεόμενο όγκο (f/Vt) ως μέθοδο επιτυχίας ή αποκλεισμού

από την διαδικασία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα [18]. Μάλιστα μια προοπτική μελέτη με 166 ασθενείς συνέστησε ακόμα χαμηλότερο όριο αναπνευστικής συχνότητας για την πρόβλεψη αποτυχίας απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό με τιμή μόλις 24 ανάσες/λεπτό με ευαισθησία και ειδικότητα 100 και 85% αντίστοιχα. Πάλι όμως υπήρχαν 15% ψευδώς θετικά αποτελέσματα με ασθενείς που είχαν επιτυχή απογαλακτισμό με συχνότητα >24/λεπτό [19].

Η αναπνευστική συχνότητα λοιπόν έχει χρησιμοποιηθεί ως μείζον κριτήριο αναπνευστικής ανεπάρκειας και εφαρμογής μηχανικού αερισμού ή ως κριτήριο αποτυχίας απογαλακτισμού, ωστόσο η ταχύπνοια όπως και άλλοι δείκτες έχουν καλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα που σημαίνει πως υψηλή αναπνευστική συχνότητα δεν αποκλείει επιτυχή απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα [20,21]. Μάλιστα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς θεωρείται μάλλον αυθαίρετα πως η αλλαγή στο μοτίβο της αναπνοής (αναπνευστική συχνότητα, αναπνεόμενος όγκος) ανταποκρίνεται με τρόπο ανάλογο στις ανάγκες αερισμού και οξυγόνωσης τους ασθενούς και αυτές με τη σειρά τους στην μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ωστόσο, η σχέση ανάμεσα στην μηχανική υποβοήθηση και την αναπνευστική συχνότητα είναι αρκετά πολύπλοκη και επηρεάζεται από την εισπνευστική ώση του ασθενούς καθώς και από το μοντέλο μηχανικού αερισμού που χρησιμοποιείται [22]. Επίσης, ως τελικός σκοπός επιτυχούς μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής θεωρούνται τα αέρια αίματος, αγνοώντας ενδεχομένως άλλες φυσιολογικές παραμέτρους όπως η εισπνευστική προσπάθεια. Είναι πλέον αποδεδειγμένο πως ανεπαρκής υποβοήθηση οδηγεί σε κόπωση και δυσλειτουργία διαφράγματος ενώ υψηλή υποβοήθηση σε ατροφία διαφράγματος και παράταση απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό [23]. Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να θέσουν μια τιμή όριο που θα προβλέπει τους ασθενείς που επιτυγχάνουν ή αποτυγχάνουν να απογαλακτιστούν από τον μηχανικό αερισμό αλλά αυτά τα όρια είναι αρκετά ευρέα και κυμαίνονται από 24-38 αναπνοές/λεπτό [24-26].

Ο Αναλογικά Υποβοηθούμενος Μηχανικός Αερισμός (Proportional Assist Ventilation – PAV) αποτελεί ένα μοντέλο υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού, το οποίο πολλαπλασιάζει την προσπάθεια του ασθενούς κατά ρυθμιζόμενη αναλογία σε πραγματικό χρόνο. Ο ασθενής διατηρεί τον απόλυτο έλεγχο σε όλα τα δεδομένα του αναπνευστήρα, κατά λεπτόν αερισμός, αναπνεόμενος όγκος, αναπνευστική συχνότητα, εισπνευστική ροή και μορφή ροής καθώς και τη διάρκεια της εισπνευστικής και εκπνευστικής προσπάθειας. Αυτό του προσδίδει δύο σημαντικά

πλεονεκτήματα σε σχέση με τα συνήθη μοντέλα υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού {Pressure Support (PS) και assist Volume Control (aVC)}, τα οποία απλώς ενισχύουν την προσπάθεια του και θέτουν προκαθορισμένα δεδομένα στον αναπνευστικό κύκλο του ασθενούς καθορίζοντας πχ την διάρκεια της εκπνευστικής προσπάθειας ή το ακριβή αναπνεόμενο όγκο που θα λάβει ο άρρωστος :

1) Εξασφαλίζεται άριστος συγχρονισμός μεταξύ του ασθενούς και του αναπνευστήρα, χωρίς να παρατηρείται το φαινόμενο των ανεπιτυχών προσπαθειών (missing efforts) διέγερσης του αναπνευστήρα.

2) Ο θεράπων μπορεί να καθορίσει με ακρίβεια και σε πραγματικό χρόνο το ποσοστό του συνολικού αναπνευστικού έργου (ελαστικού και αντιστάσεων) που αναλαμβάνει ο αναπνευστήρας (από 5 έως 95%) μειώνοντας ουσιαστικά το έργο αναπνοής του ασθενούς [27].

Θεωρητικά λοιπόν εάν ένας ασθενής παρουσιάζει ταχύπνοια κατά την περίοδο του απογαλακτισμού, ο θεράπων μπορεί να χρησιμοποιήσει PAV με υψηλή υποβοήθηση 80-90%, ώστε να είναι βέβαιος ότι ο ασθενής έχει ανακουφιστεί από το τυχόν αυξημένο αναπνευστικό έργο. Αν η ταχύπνοια οφείλεται στο αυξημένο αναπνευστικό φορτίο (load dependent), τότε θα πρέπει να υποχωρήσει όταν ο ασθενής τεθεί σε υψηλή υποβοήθηση PAV 80-90%. Αντιθέτως, αν η ταχύπνοια οφείλεται σε άλλους λόγους εκτός του αναπνευστικού φορτίου (load independent), τότε θα παραμείνει παρά την υψηλή υποβοήθηση 80-90% PAV. Σε αυτήν την μελέτη αναλύσαμε την συμπεριφορά της αναπνευστικής συχνότητας καθώς και άλλων αναπνευστικών παραμέτρων (αναπνευστική ώση) καθώς το επίπεδο υποβοήθησης αυξανόταν ή μειωνόταν με τυχαίο τρόπο ώστε να καθορίσουμε αν η συχνά παρατηρούμενη ταχύπνοια των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών είναι εξαρτημένη ή μη από το αναπνευστικό φορτίο.

Στην μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε μια πρωτότυπη, επικυρωμένη συσκευή μελέτης της αλληλεπίδρασης αναπνευστήρα - ασθενούς (patient ventilator interaction - PVI Monitor, YRT Limited, Winnipeg, Canada) που υπολογίζει σε κάθε αναπνοή την συνολική εισπνευστική πίεση ($Pmus_{PVI}$). Το PVI χρησιμοποιεί την εξίσωση της κίνησης, $Paw + Pmus = E \times \Delta V + R \times \dot{V}$, η ροή και ο όγκος αέρα καθώς και η πίεση που χορηγεί ο αναπνευστήρας είναι μεγέθη μετρήσιμα μέσω πνευμοταχογράφου και αισθητήρων πίεσης. Εν συνεχεία δύο σημεία κατά την εκπνοή που ικανοποιούν παθητικές συνθήκες (η εκπνευστική ροή οφείλεται αποκλειστικά στην ελαστική επαναφορά του συστήματος και όχι στην σύσπαση

μυών) αναγνωρίζονται από το PVI. Σε αυτά τα σημεία η εξίσωση της κίνησης απλοποιείται, υπολογίζονται οι αντιστάσεις και η ελαστικότητα του συστήματος και εν συνεχεία η $P_{mus_{PVI}}$.

Ένα από τα βασικά ερωτήματα που έπρεπε να απαντηθεί είναι ποιο ποσοστό μείωσης ή και αύξησης της αναπνευστικής συχνότητας θα σηματοδοτούσε πως η ταχύπνοια του ασθενούς θα είναι εξαρτώμενη ή όχι από το φορτίο. Έως τώρα δεν υπάρχει αντίστοιχη μελέτη για να χρησιμοποιηθούν δεδομένα μιας και οι περισσότερες αναφέρουν μια μοναδική τιμή αναπνευστικής συχνότητας (>30 ή >35/λεπτό) που υποδεικνύει αποτυχία απογαλακτισμού. Μια πρώτη σκέψη ήταν η αποδοχή πως 10% μείωση της αναπνευστικής συχνότητας θα θεωρείται πως η ταχύπνοια είναι εξαρτώμενη από φορτίο. Μια τέτοια παραδοχή ωστόσο έχει δύο βασικά μειονεκτήματα, πρώτον δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα να την υποστηρίξουν και δεύτερον φυσιολογικά η αναπνευστική συχνότητα και ο αναπνεόμενος όγκος δεν είναι απολύτως σταθερά αλλά χαρακτηρίζονται από διακύμανση τόσο σε αυτόματη αναπνοή αλλά ακόμα περισσότερο στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς σε PAV μοντέλο (όπου η υποβοήθηση μάλιστα είναι αναλογική της εισπνευστικής προσπάθειας). Μελέτες έδειξαν πως η αναπνευστική συχνότητα μπορεί φυσιολογικά να ποικίλλει πάνω από 10% σε PAV μοντέλο αερισμού χωρίς καν αλλαγή του επιπέδου υποστήριξης [28-30].

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να παρακολουθήσουμε τις αλλαγές στην αναπνευστική συχνότητα καθώς και πως αυτές σχετίζονται με τις αλλαγές στην αναπνευστική ώση και αναπνευστική προσπάθεια σε τρία διαφορετικά επίπεδα υποβοήθησης μηχανικού αερισμού. Για αυτό το σκοπό, μη επεμβατική μέτρηση της αναπνευστικής ώσης και της αναπνευστικής προσπάθειας πραγματοποιήθηκε μέσω του PVI σε τρία επίπεδα μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής με την χρήση του αναλογικά υποβοηθούμενου αερισμού (PAV+), ένα μοντέλο που επιτρέπει στον ασθενή να διατηρεί το επιθυμητό αναπνευστικό μοτίβο (συχνότητα, όγκο, εισπνευστικό χρόνο) σύμφωνα με το αναπνευστικό του κέντρο.

2. Μέθοδοι

2.1 Συλλογή δεδομένων

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε μικτή χειρουργική - παθολογική ΜΕΘ μεταξύ Ιανουαρίου 2011 και Ιουλίου 2012 μετά από έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου (11118). Για να υπολογιστεί η αναπνευστική προσπάθεια των ασθενών σε κάθε επίπεδο χρησιμοποιήθηκε μια πρωτότυπη καταγραφική συσκευή (Patient Ventilator Interaction - PVI Monitor, YRT Limited, Winnipeg, Canada). Το PVI, συνδεόμενο εν σειρά με το αναπνευστικό κύκλωμα μεταξύ φίλτρου και συνδετικού Y του αναπνευστικού κυκλώματος ώστε να μην επηρεάζεται από τους υδρατμούς ή εκκρίσεις τους ασθενούς, καταγράφει συνεχώς μετρήσεις ροής αέρα και πίεσης αεραγωγών και υπολογίζει την συνολική εισπνευστική πίεση των αναπνευστικών μυών ($Pmuscle_{PVI}$) χωρίς να παρεμβαίνει στην διαδικασία του μηχανικού αερισμού [31,32]. Πλην της αναπνευστικής συχνότητας (instant patient rate), από το PVI καταγράφονται επίσης οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος (resistance Kf, elastance Kv), ο αναπνεόμενος όγκος (Vt), οι πιέσεις αεραγωγών (Paw), η ενδογενής τελοεκπνευστική πίεση (PEEPi), η P0.1 (δείκτης αναπνευστικής ώσης ανεξάρτητη της αναπνευστικής προσπάθειας), η μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια ($Peakmuscle_{PVI}$) και η αναπνευστική υποβοήθηση (Pres assist). Τέλος καταγράφονται φαινόμενα ασυγχρονισμού ασθενούς αναπνευστήρα όπως αναποτελεσματικές προσπάθειες (ineffective efforts). Συλλογή δεδομένων πραγματοποιείται και από τον αναπνευστήρα (Puritan Bennett™ 840 ventilator, Medtronic) όπως το έργο της αναπνοής (work of breathing), ενδοτικότητα και αντίσταση αναπνευστικού συστήματος.

Από τον φάκελο των ασθενών καταγράφονται επίσης η αιτία εισαγωγής στην ΜΕΘ και η αιτία αναπνευστικής ανεπάρκειας των ασθενών, APACHE εισαγωγής (εκτίμηση βαρύτητας), οι συνολικές μέρες παραμονής στην ΜΕΘ, ημέρες συνολικά ελεγχόμενου και υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού, έκβαση στην ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, η διενέργεια τραχειοστομίας ή όχι. Την στιγμή της καταγραφής σημειώνεται η κλίμακα RAAS (Richmond agitation sedation scale), τα ζωτικά σημεία,

η χρήση αγγειοδραστικών ή κατασταλτικών φαρμάκων (σε σταθερή έγχυση) καθώς και η μεταβολή τους στα τρία επίπεδα αναπνευστικής υποστήριξης.

2.2 Κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη:

1. Ενήλικες, βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μηχανικό αερισμό για ≥ 48 ώρες, ανεξάρτητα από την αιτία ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού.
2. Οι ασθενείς πληρούν τα συνήθη κριτήρια έναρξης της διαδικασίας απογαλακτισμού

   α) Αναστροφή της αιτίας που οδήγησε σε αναπνευστική ανεπάρκεια

   β) Αιμοδυναμική σταθερότητα

   γ) Απουσία νέας λοίμωξης, πυρετού ή μεταβολικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών

   δ) Ο ασθενής είναι σε θέση να δημιουργήσει εισπνευστική ώση ικανή να διεγείρει τον αναπνευστήρα (μέτρηση μέγιστης εισπνευστική και εκπνευστικής πίεσης MIP - MEP)

   ε) Απουσία διέγερσης ή παραληρήματος (delirium, όπως ορίζεται με το CAM-ICU test, confusion assessment method for ICU) [33].

2.3 Κριτήρια αποκλεισμού:

1. Κύηση
2. Ηλικία < 18 ετών
3. Εμφανείς αιτίες ταχύπνοιας όπως πυρετός, delirium, πόνος
4. Μη διαθεσιμότητα PVI monitor
5. Μη επαρκής ανίχνευση της αναπνευστικής προσπάθειας του ασθενούς από το PVI που συνήθως συμβαίνει σε ασθενείς με πολύ χαμηλή υποβοήθηση (<5 cmH2O σε μοντέλο υποβοήθησης πίεσης pressure support) ή σε ασθενείς με πολύ χαμηλή εισπνευστική ώση (φαρμακευτικά κατεσταλμένοι ή ασθενείς με σοβαρή πολυνευρομυοπάθεια βαρέως πασχόντων)

2.4 Κριτήρια διακοπής μελέτης κατά την καταγραφή

1. Ο ασθενής αδυνατούσε να διεγείρει τον αναπνευστήρα (ειδικά στο χαμηλό επίπεδο υποστήριξης)
2. Μετά την διέγερση του αναπνευστήρα παρατήρηση του φαινομένου 'Runaway' (ειδικά στο υψηλό επίπεδο υποστήριξης). 'Runaway' ορίζεται το φαινόμενο κατά το οποίο η πίεση που αναπτύσσει ο ασθενής κατά το τέλος της εισπνευστικής προσπάθειας, υπερισχύει της ελαστικής επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος με αποτέλεσμα η εισπνευστική ροή να συνεχίζεται και μετά το πέρας της προσπάθειας του ασθενούς και να τερματίζεται πλέον από ένα μηχανικά προκαθορισμένο όριο. Πιθανόν να οφείλεται σε λανθασμένο υπολογισμό της ελαστικότητας του αναπνευστικού συστήματος από τον αναπνευστήρα μιας και οι μηχανικές ιδιότητες ποικίλλουν από ανάσα σε ανάσα [27,34].
3. Αιμοδυναμική ή αναπνευστική αποσταθεροποίηση ασθενούς
4. Οδηγία θεράποντος ιατρού

2.5 Πρωτόκολλο

1. Ο ασθενείς συνδέεται στο PVI (patient ventilator interaction) που τοποθετείται σε σειρά με τον αναπνευστήρα.
2. Ο ασθενής αερίζεται με PS/PAV, βάσει των αρχικών ρυθμίσεων που έχει επιλέξει ο θεράπων ιατρός και γίνεται καταγραφή για 10 λεπτά.
3. Στη συνέχεια ο ασθενής αερίζεται με PAV, με μέγιστη υποβοήθηση 80% (minimum Load-maximum unloading) με το ίδιο PEEP/FiO_2 όπως προηγουμένως, και καταγράφεται για 10 λεπτά. Καταγράφονται οι παράμετροι από το PVI και από τον αναπνευστήρα καθώς και η αιμοδυναμική κατάσταση και τα αέρια αρτηριακού αίματος.
4. Ο ασθενής παραμένει σε PAV, με μείωση της υποβοήθησης στο 50% (Intermediate Load), με το ίδιο PEEP/FiO_2 όπως προηγουμένως, και παρατηρείται για 10 λεπτά. Καταγράφονται οι ίδιες παράμετροι όπως στο βήμα 3.

5. Ο ασθενής παραμένει σε PAV, με μείωση της υποβοήθησης στο 20% (Maximum Load), με το ίδιο PEEP/FiO_2 όπως προηγουμένως, και παρατηρείται για 10 λεπτά. Καταγράφονται οι ίδιες παράμετροι όπως στο βήμα 3.
6. Ο ασθενής επιστρέφει στις αρχικές ρυθμίσεις PS/PAV που είχε ορίσει ο θεράπων ιατρός και καταγράφεται για άλλα 10 λεπτά.
7. Η καταγραφή δεν γινόταν απαραίτητα με την σειρά υποβοήθησης που αναφέρθηκε (80%-50%-20%) αλλά με τυχαίο τρόπο.

2.6 Δεδομένα και στατιστική ανάλυση

Συλλέχθηκαν δεδομένα από 82 ασθενείς που αερίστηκαν επιτυχώς και στα τρία επίπεδα υποστήριξης PAV. Σε κάθε ασθενή το ψηφιακό αρχείο αερισμού στα τρία επίπεδα από το PVI μετετράπη σε αρχείο Excel με τις παραμέτρους καταγραφής και στα τρία επίπεδα υποστήριξης: αναπνεόμενος όγκος (Vt), αναπνευστική συχνότητα (RR), εισπνευστική προσπάθεια ασθενούς ($Pmuscle_{PVI}$) και εισπνευστικός χρόνος (Tinsp) για περαιτέρω επεξεργασία.

Ο νευρικός εισπνευστικός χρόνος του ασθενούς (Tinsp) υπολογίστηκε από το χρονικό διάστημα ανάμεσα στην αρχική έναρξη της Pmus έως το σημείο που ξεκινά να μειώνεται απότομα. Ο εκπνευστικός χρόνος υπολογίστηκε αφαιρώντας τον εισπνευστικό χρόνο από τον συνολικό χρόνο του αναπνευστικού κύκλου. Η αναπνευστική ώση dP/dt (ο λόγος της πίεσης που παράγει η σύσπαση των εισπνευστικών μυών προς τον νευρικό εισπνευστικό χρόνο) υπολογίστηκε μέσω του $dPmuscle_{PVI}/dt$ (ο λόγος της μέγιστης εισπνευστικής μυϊκής ώσης $peakPmuscle_{PVI}$ προς το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να αυξηθεί η αρχή τιμή της $Pmuscle_{PVI}$ στην μέγιστη τιμή της $peakPmuscle_{PVI}$) [31,32]. Η PEEPi στα διάφορα επίπεδα υποβοήθησης μετρήθηκε από τη θετική τιμή της Pmus από την έναρξη της μηχανικής εισπνοής έως το σημείο που μηδενίζεται η ροή. Κάθε καταγραφή διήρκησε περίπου 50 λεπτά (10 λεπτά αρχικό επίπεδο ΄σταθερής κατάστασης, 10 λεπτά σε κάθε από τα τρία επίπεδα PAV και 10 λεπτά εκ νέου στο αρχικό επίπεδο ΄σταθερής κατάστασης΄). Τα δεδομένα πριν αναλυθούν για να βελτιωθεί η ποιότητά τους χρειάστηκε να απορριφθούν εσφαλμένες τιμές (artifacts) λόγω βήχα,

εκκρίσεων, αναρροφήσεων κ.α. Συνεπώς τα αρχεία καθαρίστηκαν ανά αναπνοή και σύμφωνα με τα δεδομένα που επίσης είχαν συλλεχθεί από τον αναπνευστήρα.

Από κάθε καταγραφή των 10 λεπτών, για ανάλυση επιλέχθηκαν οι αναπνοές από το 7_o έως 10_o λεπτό ως σταθερή κατάσταση. Για κάθε ασθενή, για κάθε αναπνευστική παράμετρος, σε κάθε επίπεδο υποβοήθησης οι κατανομές των τιμών αναλύθηκαν και υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές (mean) και τυπικές αποκλίσεις (SD) για τα δεδομένα που είχαν κανονική κατανομή ενώ για τα δεδομένα που είχαν μη κανονική κατανομή υπολογίστηκαν διάμεσες τιμές (median) και διατεταρτημοριακά διαστήματα (IQR). Ανάμεσα σε ομάδες ασθενών ή σε επίπεδα υποστήριξης οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με τα independent samples t-test, paired samples t-test, Mann–Whitney U test, and Friedman's test, ανάλογα. Χρησιμοποιήσαμε για την ανάλυση, IBM SPSS Statistics for Windows version 22 (Armonk, NY).

3. Αποτελέσματα

Σε μια περίοδο 18 μηνών, 82 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην μελέτη. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών εμφανίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά ασθενών

Δημογραφικά στοιχεία	Άρρεν n (%)	49 (57%)
	Ηλικία (mean, SD)	63±17
	APACHE-II στην εισαγωγή (mean, SD)	20±8
Συννοσηρότητα n (%)	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)	27 (32%)
	Καρδιακή ανεπάρκεια	25 (29%)
Διάγνωση κατά την εισαγωγή	Αναπνευστική ανεπάρκεια	31 (36%)
	Σήψη/σηπτικό σοκ	20 (23%)

	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση	17 (20%)
	Σύνδρομο μετά ανακοπή	7 (8%)
	Τραύμα	6 (7%)
Στοιχεία κατά την καταγραφή στην μελέτη	Ημέρα μηχανικού αερισμού	8.6±6.5
	Τραχειοστομία	47 (55%)
	PaO_2/FiO_2 (mean±SD)	230.5±71.5
	PCO_2 (mean±SD)	39.2±7.8
	HCO_3 (mean±SD)	23.9±4.4
	pH (mean±SD)	7.40±0.05
	PEEP (mean±SD)	6.9±1.7
Έκβαση ΜΕΘ	Παραμονή στην ΜΕΘ (μέρες)	20±13
	Θνητότητα ΜΕΘ	24%

Κύρια αιτία εισαγωγής στην ΜΕΘ ήταν η αναπνευστική ανεπάρκεια και κύρια συννοσηρότητα η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι ασθενείς μελετήθηκαν την 8±6 ημέρα μηχανικού αερισμού, οι βασικές καταγραφές από τον αναπνευστήρα και το PVI κατά το αρχικό μοντέλο αερισμού πριν την καταγραφή (pre-study) καθώς και μετά το τέλος της καταγραφής (post-study) εμφανίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δεδομένα από το PVI πριν την έναρξη καταγραφής (pre-study) και μετά το τέλος της μελέτης στο ίδιο αρχικό μοντέλο αερισμού (post-study).

	Pre-study	Post-study	Pre-post study change [5–95 range]
VT (ml/kg)	6.7 ± 1.7	6.7 ± 1.7	0 [-0.9–0.9]
RR (br/min)	27 ± 6	27 ± 6	0 [-6–6]
$Pmus_{peak}$ (cmH_2O)	15 ± 10	15 ± 8	0 [-3–6]
$Elastance_{PVI}$ (cmH_2O/L)	26 ± 13	25 ± 13	0 [-5 – 7]
$Resistance_{PVI}$ ($cm_2O/L/sec$)	11 ± 6	12 ± 7	0 [-5 – 3]
PEEPi (cmH_2O)	2 ± 1	2 ± 1	0 [-2 – 2]

VT: αναπνεόμενος όγκος, RR: αναπνευστική συχνότητα, $Pmus_{Peak}$ εισπνευστική μυϊκή προσπάθεια υπολογιζόμενη από το PVI, $Elastance_{PVI}$ ελαστικότητα υπολογιζόμενη από το PVI, $Resistance_{PVI}$ αντίσταση υπολογιζόμενη από το PVI, PEEPi ενδογενής θετική τελοεκπνευστική πίεση. Για να εκτιμηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις δύο συνθήκες χρησιμοποιήθηκε το Paired samples t-test.

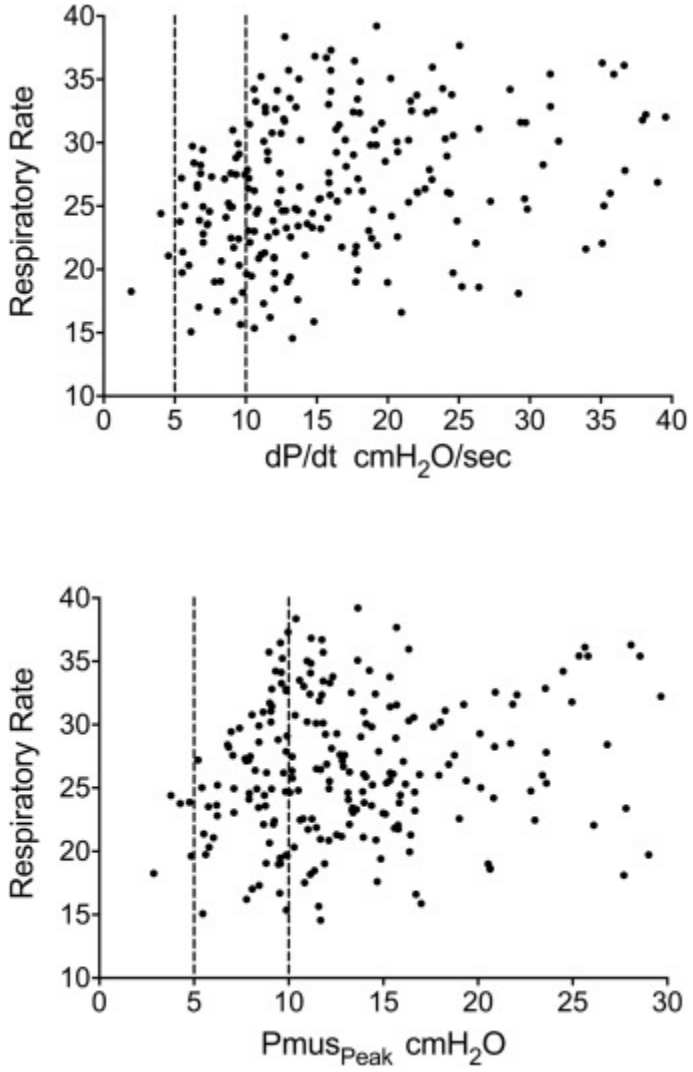
Σε κάθε ασθενή και κάθε αναπνευστική μεταβλητή, τα δεδομένα βρέθηκε να έχουν κανονική κατανομή στο 90% των περιπτώσεων, έτσι όσον αφορά τη σύγκριση ανάμεσα σε ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν χρησιμοποιήθηκαν οι διάμεσες τιμές.

3.1 Αναπνευστικό μοτίβο πριν την έναρξη καταγραφής (pre-study) και μετά το τέλος της μελέτης στο ίδιο αρχικό μοντέλο αερισμού (post-study).

Ανεξάρτητα από το μοντέλο μηχανικού αερισμού (PS ή PAV), ο αναπνεόμενος όγκος, η αναπνευστική συχνότητα η εισπνευστική προσπάθεια ($Pmus_{PVI}$) δεν διέφερε πριν την έναρξη της καταγραφής και μετά το τέλος της καταγραφής (pre- and post-study) όπως φαίνεται από τον πίνακα 2. Τα αέρια αίματος επίσης δεν διέφεραν πριν και μετά την μελέτη. Στο παρελθόν οι Tobin και συνεργάτες απέδειξαν πως η φυσιολογική διακύμανση αναπνεόμενου όγκου και αναπνευστικής συχνότητας ήταν 9% και 13% αντίστοιχα σε σταθερή κατάσταση [35]. Στην παρούσα μελέτη, ως δείκτης μεταβλητότητας της αναπνευστικής συχνότητας και όγκου υπολογίστηκε το 5-95% εύρος της αλλαγής σε κάθε αναπνευστική μεταβλητή όταν οι ασθενείς βρίσκονταν στο ίδιο μοντέλο αερισμού (πριν και μετά το τέλος της καταγραφής) (πίνακας 2).

3.2 Συσχέτιση της αναπνευστικής ώσης και προσπάθειας με το αναπνευστικό μοτίβο.

Στη συνέχεια αναλύσαμε, ανεξάρτητα από το επίπεδο υποστήριξης, τη συσχέτιση ανάμεσα στους δείκτες της αναπνευστικής ώσης (dP/dt), της αναπνευστικής προσπάθειας ($Pmus_{peak}$) και του αναπνευστικού μοτίβου (αναπνευστική συχνότητα και όγκος). Μια πολύ ισχυρή γραμμική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στους δείκτες αναπνευστικής ώσης και αναπνευστικής προσπάθειας σε κάθε επίπεδο υποστήριξης (συντελεστής μεταβλητότητας R, για όλα τα επίπεδα, dP/dt-$Pmus_{peak}$ R=0.9). Η αναπνευστική ώση σχετίζεται ασθενώς με την αναπνευστική συχνότητα (dP/dt-RR: R= 0.4) και καθόλου με τον αναπνεόμενο όγκο. Όταν η αναπνευστική ώση και η αναπνευστική προσπάθεια ήταν εντός των αποδεκτών ορίων για τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς [23], ένα μεγάλο εύρος αναπνευστικής συχνότητας παρατηρήθηκε στους ασθενείς (5-95 εύρος: 16-35 αναπνοές/λεπτό) (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Αναπνευστική συχνότητα σε σχέση με την αναπνευστική ώση (dP/dt) και προσπάθεια ($Pmus_{peak}$), ανεξάρτητα από το επίπεδο υποστήριξης. Οι κάθετες διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στο φυσιολογικό εύρος τιμών για τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς.

3.3 Συσχέτιση της αναπνευστικής ώσης, προσπάθειας και αναπνευστικού μοτίβου με την αλλαγή επιπέδου υποβοήθησης PAV.

Επίσης εξετάσαμε τα πρότυπα αλλαγής της αναπνευστικής ώσης, προσπάθειας, όγκου και συχνότητας σε σχέση με τις αλλαγές υποβοήθησης ($PAV_{20\%}$ - $PAV_{50\%}$ - $PAV_{80\%}$). Με την αύξηση της υποβοήθησης, μικρές αλλά

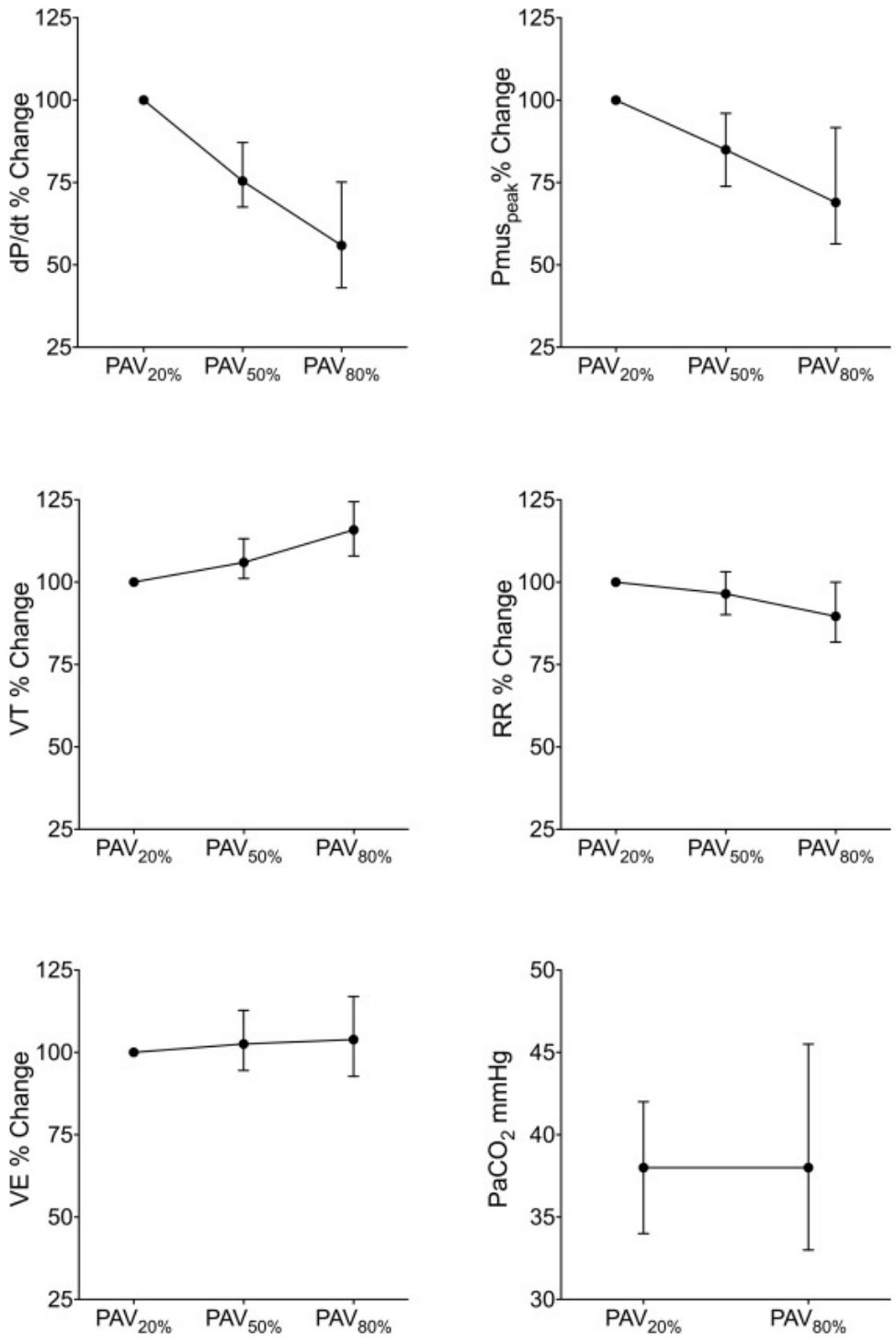
στατιστικά σημαντικές αλλαγές παρατηρήθηκαν στις αναπνευστικές μεταβλητές (πίνακας 3).

Πίνακας 3: Αναπνευστικές παράμετροι στα τρία επίπεδα υποστήριξης

Variable	PAV + Assist Level		
	20 %	50 %	80 %
VT (ml/kg)	7 ± 2	7 ± 2	8 ± 2##
RR br/min	28 ± 6**	27 ± 6^	26 ± 6###
$Pmus_{PVI}$ (cmH_2O)	17 ± 8***	15 ± 10^^	14 ± 10###
dP/dt (cmH_2O/sec)	20 ± 13***	18 ± 15^^	16 ± 9###
$Elastance_{PVI}$ (cmH_2O/L)	22 ± 11*	23 ± 12^^	26 ± 16###
$Resistance_{PVI}$ (cm_2O/L/sec)	10 ± 7	10 ± 7	11 ± 8##
PEEPi (cmH_2O)	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2

Οι τιμές αναπαριστούν means±SD ή medians, οι διαφορές υπολογίστηκαν με τη χρήση repeated measures analysis of variance with Tukey post test. P-values: * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001 for PAV20 % vs. PAV50 %; ^ < 0.05, ^^ < 0.01, ^^^ < 0.001 for PAV50 % vs. PAV80 %; ## < 0.01, ### < 0.001 for PAV20 % vs. PAV80 %. PAV Αναλογικά υποβοηθούμενος αερισμός, VT αναπνεόμενος όγκος, RR αναπνευστική συχνότητα, $Pmus_{PVI}$ εισπνευστική μυϊκή προσπάθεια υπολογιζόμενη από το PVI, dP/dt αναπνευστική ώση υπολογιζόμενη ως ο λόγος της πίεσης που παράγει η σύσπαση των εισπνευστικών μυών προς τον νευρικό εισπνευστικό χρόνο, $Elastance_{PVI}$ ελαστικότητα υπολογιζόμενη από το PVI, $Resistance_{PVI}$ αντίσταση υπολογιζόμενη από το PVI, PEEPi ενδογενής θετική τελοεκπνευστική πίεση.

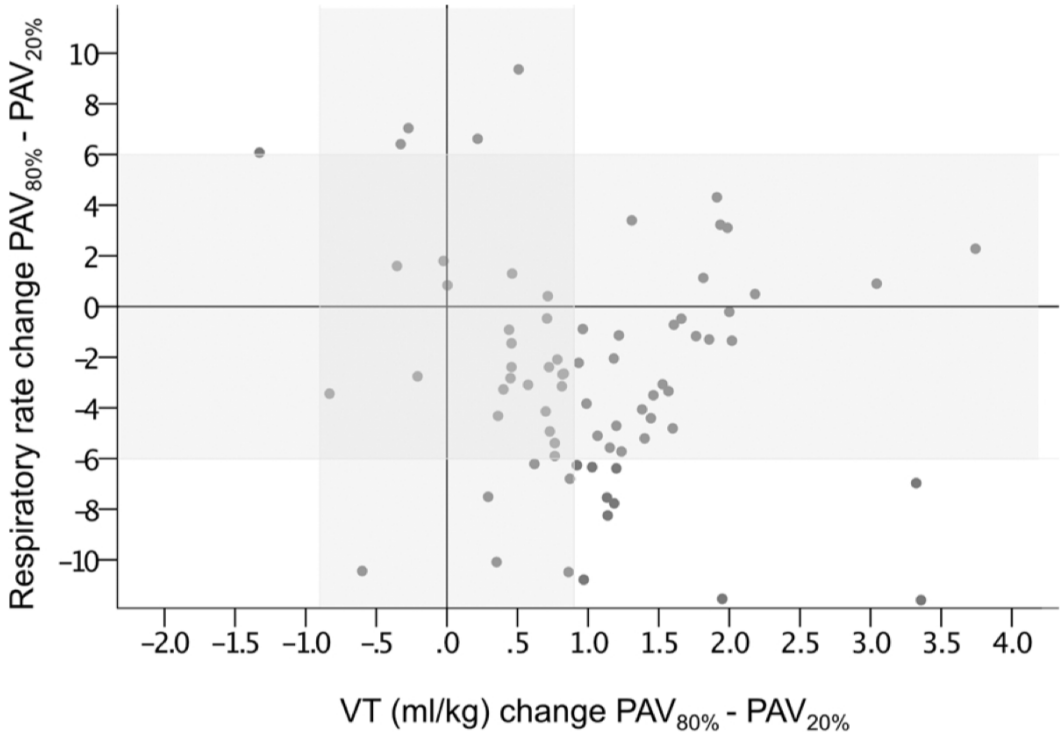
Με αλλαγή της υποβοήθησης, η αλλαγή της εισπνευστικής προσπάθειας ήταν μεγαλύτερη από την αλλαγή της αναπνευστικής συχνότητας (εικόνα 2).



Εικόνα 2: Αλλαγή στην αναπνευστική ώση (dP/dt), προσπάθεια ($Pmus_{peak}$), αναπνεόμενο όγκο (VT), αναπνευστική συχνότητα (RR), κατά λεπτόν αερισμός (VE), και $PaCO_2$, με αλλαγή της υποβοήθησης από $PAV_{20\%}$ σε $PAV_{50\%}$ και $PAV_{80\%}$, οι τιμές αναπαριστούν το ποσοστό επί τοις % της τιμής στο επίπεδο $PAV_{20\%}$ για όλες τις αναπνευστικές παραμέτρους και για την $PaCO_2$ σε mmHg.

Η αναπνευστική ώση μειώθηκε καθώς η υποβοήθηση αυξανόταν και αυτή η αλλαγή συσχετίστηκε ισχυρά με την αλλαγή στην αναπνευστική προσπάθεια (R=0.8)

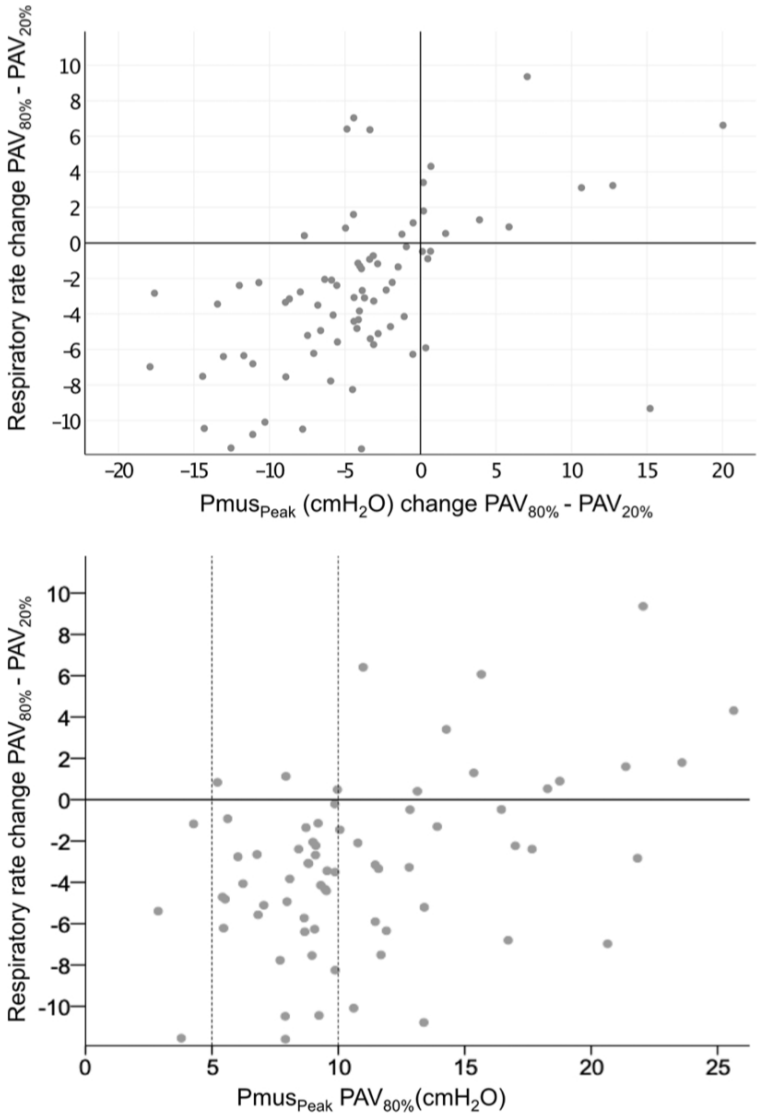
αλλά μέτρια με την αλλαγή στην αναπνευστική συχνότητα (R=0.5) και καθόλου με τον αναπνεόμενο όγκο. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3, η αύξηση της υποβοήθησης οδήγησε σε αύξηση του αναπνεόμενου όγκου και σε μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, ωστόσο, αυτές οι αλλαγές ήταν εντός του αναμενόμενου εύρους διακύμανσης και όχι ειδικές για την αλλαγή στην υποβοήθηση.



Εικόνα 3: Αλλαγές στην αναπνευστική συχνότητα (RR) και αναπνεόμενο όγκο (VT), όταν η υποβοήθηση άλλαξε από $PAV_{20\%}$ σε $PAV_{80\%}$. Οι περιοχές που είναι σκιασμένες στο διάγραμμα αναπαριστούν την αναμενόμενη διακύμανση στην RR και VT, που είναι ουσιαστικά το εύρος αλλαγής που παρατηρήθηκε πριν και μετά την μελέτη, στο ίδιο αρχικό επίπεδο υποστήριξης, με τα ίδια αέρια αίματος.

Τέλος, αύξηση της υποβοήθησης είχε ως αποτέλεσμα στις περισσότερες περιπτώσεις (67%) μείωσης και της προσπάθειας και της συχνότητας (εικόνα 4). Σημαντική αλλαγή στην αναπνευστική συχνότητα, αντίθετα με αυτή της αναπνευστικής προσπάθειας, παρατηρήθηκε μόνο σε 4 περιπτώσεις (5%). Η ευαισθησία και ειδικότητα της μείωσης της αναπνευστικής συχνότητας ως δείκτης πρόβλεψης της μείωσης της αναπνευστικής προσπάθειας ήταν 88% και 71% αντίστοιχα, με θετική προγνωστική αξία 90%. Ωστόσο, η αλλαγή στην αναπνευστική συχνότητα σχετίζεται μέτρια με το μέγεθος της μείωσης της προσπάθειας (R=0.5) ή

με την αλλαγή στην αναπνευστική ώση (R=0.4) στο υψηλό επίπεδο υποβοήθησης $PAV_{80\%}$ (εικόνα 4). Σε μερικούς ασθενείς (n=16, 20%), η προσπάθεια δεν μειώθηκε με την αύξηση της υποβοήθησης. Η ανάπτυξη PEEPi εξαιτίας της αύξησης του αναπνεόμενου όγκου (12 περιπτώσεις) και η παρουσία υψηλής αναπνευστικής ώσης λόγω μεταβολικής οξέωσης (7 περιπτώσεις) ήταν οι πιο συχνές αιτίες αυτού του φαινομένου.



Εικόνα 4: Αλλαγή στην αναπνευστική συχνότητα όταν η υποβοήθηση άλλαξε από $PAV_{20\%}$ σε $PAV_{80\%}$ σε σχέση με την αλλαγή της προσπάθειας $Pmus_{peak}$ στο άνω διάγραμμα και την απόλυτη τιμή της $Pmus_{peak}$ στο $PAV_{80\%}$ στο κάτω διάγραμμα. Οι κάθετες διακεκομμένες γραμμές θέτουν τα όρια που θεωρούνται φυσιολογικά στους βαρέως πάσχοντες μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς.

4. Συζήτηση

Η μελέτη αυτή στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, στην φάση απογαλακτισμού από τον μηχανικό αερισμό, μελέτησε τις αλλαγές στην αναπνευστική συχνότητα, αναπνεόμενο όγκο, αναπνευστική ώση και αναπνευστική προσπάθεια καθώς και την συσχέτισή τους κατά την αύξηση των επιπέδων υποστήριξης μηχανικού αερισμού σε αναλογικά υποβοηθούμενο αερισμό. Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε αναλογικά υποβοηθούμενο αερισμό, ένα μοντέλο αερισμού που επιτρέπει στους ασθενείς να επιλέγουν το επιθυμητό μοτίβο αναπνοής και καταγράφηκαν σε PVI, μια πρωτότυπη συσκευή που υπολογίζει την εισπνευστική μυϊκή προσπάθεια [27,31,32].

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι:

1. Οι ασθενείς ανταποκρίνονται στις αλλαγές της υποστήριξης της αναπνοής αλλάζοντας περισσότερο την αναπνευστική προσπάθεια και λιγότερο την αναπνευστική συχνότητα.
2. Όταν η αναπνευστική προσπάθεια και/ή η αναπνευστική ώση είναι φυσιολογικές, παρατηρείται μεγάλο εύρος τιμών αναπνευστικής συχνότητας.
3. Αν και οι αλλαγές της αναπνευστικής συχνότητας ακολουθούν συνήθως αυτές της αναπνευστικής προσπάθειας προς την ίδια κατεύθυνση, ωστόσο, ούτε το μέγεθος της αλλαγής ούτε η απόλυτη τιμή της αναπνευστικής συχνότητας σχετίζονται με το επίπεδο της εισπνευστική προσπάθειας υπονοώντας τον περιορισμένο ρόλο της αναπνευστικής συχνότητας στην τιτλοποίηση της υποστήριξης σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο μηχανικού αερισμού.

Στην παρούσα μελέτη η συσχέτιση της αναπνευστικής ώσης με την αναπνευστική προσπάθεια ήταν, όπως αναμενόταν, πολύ ισχυρή, δεδομένου ότι δεν υπήρχαν περιπτώσεις σοβαρής μυϊκής αδυναμίας ή κάκωσης σπονδυλικής στήλης ανάμεσα στους ασθενείς που μελετήθηκαν [22,36,37]. Η αναπνευστική συχνότητα είχε ασθενή συσχέτιση με την αναπνευστική ώση και κυρίως, ένα μεγάλο εύρος αναπνευστικών συχνοτήτων παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική αναπνευστική ώση και προσπάθεια. Οι ασθενείς με αυξημένη αναπνευστική συχνότητα αλλά με φυσιολογική αναπνευστική ώση και προσπάθεια αν και δεν είχαν υποξαιμία, πυρετό ή παραλήρημα κατά την διάρκεια της μελέτης, άλλες αιτίες ταχύπνοιας, όπως η συστηματική φλεγμονή, διέγερση υποδοχέων ή φλοιϊκή διέγερση δεν μπορούν να αποκλειστούν [22,38].

Επιπλέον, στην μελέτη μας, η αναπνευστική προσπάθεια υπολογίστηκε με την χρήση του ρυθμού αύξησης της Pmus, η οποία σε περίπτωση νευρομυϊκής αδυναμίας υποεκτιμά την πραγματική αναπνευστική ώση (ο ρυθμός αύξησης της ηλεκτρικής δραστηριότητας από το αναπνευστικό εγκεφαλικό κέντρο). Συνεπώς κατά την παρουσία νευρομυϊκής αδυναμίας (πολυνευροπάθεια βαρέως πασχόντων), η δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου κατά την εισπνοή μπορεί να είναι υψηλή προκαλώντας αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας παρά την φυσιολογική εισπνευστική πίεση των μυών κατά την εισπνοή. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με άλλες μελέτες με λιγότερους ασθενείς που δείχνουν υψηλότερη αναπνευστική συχνότητα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Συγκεκριμένα, οι Marantz και συνεργάτες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς αναπροσαρμόζουν την αναπνευστική τους προσπάθεια με σκοπό την διατήρηση του αναπνευστικού μοτίβου. Στην μελέτη αυτή, 11 ασθενείς αερίζονταν μηχανικά σε PAV με σταδιακή αύξηση της υποβοήθησης. Αν και ο αναπνεόμενος όγκος είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο υψηλό και το χαμηλό επίπεδο υποβοήθησης, ωστόσο ήταν κλινικά ασήμαντη (517 vs 459 ml) και πιθανότατα εξηγείται από την φυσιολογική διακύμανση. Η μέση αναπνευστική συχνότητα στο υψηλότερο και το χαμηλότερο επίπεδο υποβοήθησης ήταν 25.0 and 25.7 αναπνοές/λεπτό αντίστοιχα. Φαίνεται πως οι ασθενείς έχουν κάποιου είδους ενδογενές σύστημα ελέγχου και μεταβάλλουν την αναπνευστική τους ώση και προσπάθεια με σκοπό την διατήρηση των υπολοίπων αναπνευστικών μεταβλητών σύμφωνα με ανατροφοδότηση από κεντρικούς και περιφερικούς υποδοχείς-αισθητήρες. Η συμπεριφορά των αναπνευστικών παραμέτρων μελετήθηκε επίσης από την Giannouli και συνεργάτες σε 14 βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε αυξανόμενα επίπεδα υποβοήθησης PAV και PS. Ο αναπνεόμενος όγκος, η αναπνευστική συχνότητα που καταγράφεται από τον αναπνευστήρα και η αναπνευστική συχνότητα του ασθενούς μελετήθηκαν. Αύξηση του επιπέδου υποβοήθησης σε PS οδήγησε σε αύξηση του Vt και μείωση της RR. Με χρήση οισοφάγειου καθετήρα οι μελετητές αποκάλυψαν πως η μείωση της αναπνευστικής συχνότητας (29 to 13 αναπνοές/λεπτό) ήταν αναληθής και οφειλόταν σε αναποτελεσματικές προσπάθειες ως αποτέλεσμα δυναμικής υπερδιάτασης. Όταν οι ασθενείς αερίζονταν μηχανικά σε PAV, η RR παρέμεινε σχετικά σταθερή (31 to 27 αναπνοές/λεπτό), ο αναπνεόμενος όγκος αυξήθηκε αλλά λιγότερο σε σύγκριση με τον αερισμό σε PS και δεν υπήρχαν επεισόδια αναποτελεσματικών προσπαθειών. Επίσης σε υψηλά επίπεδα

υποβοήθησης PAV, υπήρχαν ασθενείς που είχαν αναπνευστική συχνότητα >35/λεπτό. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η αναπνευστική συχνότητα είναι ανεπηρέαστη από το επίπεδο υποβοήθησης και πιθανά όχι καλός δείκτης αναπνευστικής προσπάθειας και έργου αναπνοής [39-41].

Επιπλέον, χαμηλή αναπνευστική συχνότητα σε ασθενείς με υψηλή αναπνευστική προσπάθεια και ώση δεν ήταν ασύνηθες φαινόμενο, υποδεικνύοντας ακόμα περισσότερο την ανεπάρκεια της αναπνευστικής συχνότητας ως απόλυτο δείκτη αναπνευστικής προσπάθειας και ώσης. Αυτό το εύρημα δεν είναι μη αναμενόμενο, εφόσον η αναπνευστική συχνότητα στους βαρέως πάσχοντες μπορεί να επηρεαστεί από αρκετούς παράγοντες, κυρίως από την χρήση καταστολής και οπιοειδών, όπου οι ασθενείς μας ελάμβαναν [22,42-44].

Η ανταπόκριση των βαρέως πασχόντων ασθενών στις αλλαγές υποβοήθησης χαρακτηρίστηκε γενικά από μείωση στην αναπνευστική προσπάθεια, μείωση στην αναπνευστική ώση, μείωση στην αναπνευστική συχνότητα και αύξηση στον αναπνεόμενο όγκο. Οι ασθενείς άλλαξαν την προσπάθειά τους πιο συχνά και περισσότερο από ότι άλλαξαν την αναπνευστική τους συχνότητα με την αλλαγή της υποβοήθησης. Το πρότυπο αυτό συμπεριφοράς ομοιάζει με αυτό υγιών ασθενών [45]. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις οι αλλαγές στην αναπνευστική συχνότητα και τον αναπνεόμενο όγκο ήταν εντός του εύρους διακύμανσης που παρατηρείται όταν οι ρυθμίσεις αναπνευστήρα παραμένουν σταθερές, οι οποίες και για τον όγκο και για την συχνότητα βρέθηκαν να είναι υψηλότερες για τους βαρέως πάσχοντες από ότι για τους υγιής ασθενείς [35].

Στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, η μείωση στην αναπνευστική συχνότητα σε απάντηση στην αύξηση υποβοήθησης θεωρείται συχνά ενδεικτικό σημείο αποφόρτισης των αναπνευστικών μυών [13,14,46,47]. Σε αυτή την μελέτη βρέθηκε πως όντως μια μείωση της αναπνευστικής συχνότητας είχε 90% θετική προγνωστική αξία ώστε να προβλέψει την μείωση στην εισπνευστική προσπάθεια. Ωστόσο, αυτή η μελέτη, αναγνώρισε πως μονάχα η κατεύθυνση της αλλαγής και όχι το μέγεθος αυτής μπορεί να προβλεφθεί. Έτσι, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως αν και μια αλλαγή στην προσπάθεια μετά από μια αλλαγή στην υποβοήθηση μπορεί να προβλεφθεί από την αλλαγή στην αναπνευστική συχνότητα με σχετική ακρίβεια, ούτε η απόλυτη τιμή της αναπνευστικής συχνότητας αλλά ούτε και η αλλαγή της μπορεί να προβλέψει εάν η προσπάθεια του ασθενούς πλέον είναι χαμηλή, φυσιολογική ή υψηλή.

Μερικά μεθοδολογικά θέματα καθώς και περιορισμοί αυτής της μελέτης θα πρέπει ληφθούν υπόψιν στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Πρώτον, οι αλλαγές στο αναπνευστικό μοτίβο μελετήθηκαν όταν οι ασθενείς ήταν μηχανικά αεριζόμενοι σε PAV+ μοντέλο. Επομένως, διαφορετικές αλλαγές του αναπνευστικού μοτίβου ενδέχεται να παρατηρηθούν σε αλλαγή της υποβοήθησης σε μοντέλο PS. Ωστόσο, μια προηγούμενη μελέτη έδειξε παρόμοιες αλλαγές στην αναπνευστική συχνότητα σε απάντηση στην αλλαγή των επιπέδων υποβοήθησης τόσο σε PAV όσο και σε PS μοντέλο αερισμού [40]. Δεύτερον, ο υπολογισμός της αναπνευστικής προσπάθειας και της αναπνευστικής ώσης έγιναν με την χρήση της $Pmus_{peak}$, σε αντίθεση με την μέτρηση της διαδιαφραγματικής πίεσης (Pdi) που αποτελεί την μέθοδο εκλογής. Ωστόσο, έχουμε δείξει σε προηγούμενη μελέτη πως η $Pmus_{peak}$ προσφέρει έναν ακριβή υπολογισμό της εισπνευστικής προσπάθειας [32]. Σε διαφορετικά επίπεδα υποβοήθησης ασθενών σε μοντέλο αερισμού PAV+, η $Pmus_{peak}$ συγκρίθηκε με την Pdi και με την πίεση που αναπτύχθηκε από όλους τους εισπνευστικούς μύες (Pmus - υπολογίστηκε με το διάγραμμα Campbell). Καμιά ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στην $Pmus_{peak}$, την Pdi και την Pmus από πλευράς χρόνου, μεγέθους, μορφολογίας και ρυθμού αύξησης δεν παρατηρήθηκε.

5. Κλινική και φυσιολογική συνάφεια των αποτελεσμάτων

Η μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής έχει ως στόχο την επαρκή αποφόρτιση των αναπνευστικών μυών. Στην καθημερινή κλινική πράξη, η τιτλοποίηση της υποβοήθησης συνήθως προσαρμόζεται έτσι ώστε να επιτευχθεί ένας αναπνεόμενος όγκος περίπου 6-8 ml/kg και μια αναπνευστική συχνότητα 15-25 αναπνοές το λεπτό. Επιπλέον, αυτόματα συστήματα έχουν στρατευτεί για την τιτλοποίηση της υποβοήθησης, βασιζόμενα σε μετρήσεις αναπνεόμενου όγκου και συχνότητας. Είναι ευρέως διαδεδομένο πως μια υψηλή αναπνευστική συχνότητα είναι ενδεικτικό υψηλού αναπνευστικού έργου αναπνοής και πως μια μείωση της συχνότητας με την αύξηση της υποβοήθησης είναι ταυτόσημη με αποφόρτιση των αναπνευστικών μυών και συνεπώς σημείο επαρκούς υποβοήθησης. Ωστόσο, είναι αποδεδειγμένο πως συχνά η ταχύπνοια μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες μη σχετιζόμενους με το αναπνευστικό φορτίο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης τονίζουν πως η

αναπνευστική συχνότητα δεν είναι ευαίσθητος δείκτης της εισπνευστικής προσπάθειας του ασθενούς και ότι ούτε το μέγεθος της αλλαγής αλλά ούτε και η απόλυτη τιμή της αναπνευστικής συχνότητας αντανακλούν με ακρίβεια την προσπάθεια του ασθενούς. Είναι έτσι σημαντικό στην κλινική πράξη να αποφεύγονται οι υπεραπλουστεύσεις και οι παραδοχές πως μια σχετικά φυσιολογική αναπνευστική συχνότητα πιστοποιεί μια φυσιολογική εισπνευστική προσπάθεια. Κατά την πρόσφατη πανδημία Covid-19, αναφέρθηκε πως αρκετοί ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική νόσο δεν εμφάνιζαν ταχύπνοια και αναπνευστική δυσχέρεια, μια παρατήρηση που είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτής της μελέτης και πιθανά καθόλου αναπάντεχα.

6. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη, στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, κατά την περίοδο απογαλακτισμού τους από τον μηχανικό αερισμό, έδειξε ότι η αλλαγή του επιπέδου υποβοήθησης έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της εισπνευστικής προσπάθειας σε περισσότερους ασθενείς και σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με την αλλαγή της αναπνευστικής συχνότητας, αν και οι δύο μεταβλητές αλλάζουν σχεδόν πάντα προς την ίδια κατεύθυνση (μείωση ή αύξηση). Ωστόσο, ούτε το μέγεθος της αλλαγής αλλά ούτε και η απόλυτη τιμή της αναπνευστικής συχνότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να ποσοτικοποιηθεί η εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς μετά την αλλαγή υποβοήθησης στον μηχανικό αερισμό.

Αναφορές

1. Pierson DJ. Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. Respir Care. 2002 Mar;47(3):249-62; discussion 262-5.
2. Levitzky MG. Pulmonary Physiology 8th edition 2013 (Lange Physiology Series)
3. Hess D. Ventilator modes used in weaning. Chest. 2001 Dec;120(6 Suppl):474S-6S.
4. Flaschen H. Dyspnea in the ventilated patient: a call for patient-centered mechanical ventilation. Respir Care. 2000 Dec;45(12):1460-4, discussion 1464-7.
5. Jackson W, Shorr AF. Update in ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Anaesthesiol. 2006 Apr;19(2):117-21.
6. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 1;165(7):867-903.
7. Safdar N, Dezulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systemic review. Crit Care Med 2005 33:2184-2195.
8. Lionetti V, Recchiaa F and Ranieri M. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. Current Opinion in Critical Car 2005 e 11:82–86.
9. Petrof BJ, Hussain SN. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? Curr Opin Crit Care. 2016 Feb;22(1):67-72.
10. Lermitte J, Garfield M. Weaning from mechanical ventilation. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain (2005) 5 (4): 113-117.
11. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007 May;29(5):1033-56.
12. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, Blanch L, Bonet A, Vázquez A, de Pablo R, Torres A, de La Cal MA, Macías S. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Feb;159(2):512-8.
13. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, Macías S, Allegue JM, Blanco J, Carriedo D, León M, de la Cal MA, Taboada F, Gonzalez de Velasco J, Palazón E, Carrizosa F, Tomás R, Suarez J,

Goldwasser RS. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Aug;156(2 Pt 1):459-65.

14. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, Fernández R, de la Cal MA, Benito S, Tomás R. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. N Engl J Med. 1995 Feb 9;332(6):345-50.
15. Wrigge H, Golisch W, Zinserling J, Sydow M, Almeling G, Burchardi H. Proportional assist versus pressure support ventilation: effects on breathing pattern and respiratory work of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med. 1999 Aug;25(8):790-8.
16. Delaere S , Roeseler J, D'hoore W, Matte P, Reynaert M, Jolliet P, Sottiaux T, Liistro G. Respiratory muscle workload in intubated, spontaneously breathing patients without COPD: pressure support vs proportional assist ventilation. Intensive Care Med 2003 29:949–954.
17. DeHaven CB, Kirton OC, Morgan JP, Hart AM, Shatz DV, Civetta JM. Breathing measurement reduces false-negative classification of tachypneic preextubation trial failure. Crit Care Med 1996 Jun;24(6):976-80.
18. Boles JM1, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation.Eur Respir J. 2007 May;29(5):1033-56.
19. Santos Lima EJ. Respiratory rate as a predictor of weaning failure from mechanical ventilation. Braz J Anesthesiol. 2013 Jan-Feb;63(1):1-6
20. Lermitte J, Garfield M. Weaning from mechanical ventilation. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain (2005) 5 (4): 113-117.
21. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007 May;29(5):1033-56.
22. 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 2019 Aug 22.

23. Schepens T, Goligher EC. Lung- and Diaphragm-protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: Rationale and Challenges. Anesthesiology. 2019 Apr;130(4):620-633.
24. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J. 2007 May;29(5):1033-56.
25. Vallverdú I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J.Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation.Am J Respir Crit Care Med. 1998 Dec;158(6):1855-62.
26. Meade M, Guyatt G, Cook D, Griffith L, Sinuff T, Kergl C, Mancebo J, Esteban A, Epstein S. Predicting success in weaning from mechanical ventilation. Chest. 2001 Dec;120(6 Suppl):400S-24S.
27. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. Am Rev Respir Dis 1992 Jan;145(1):114–120.
28. 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. Respir Physiol Neurobiol. 2014 Nov 1;203:82-9.
29. Kacmarek RM. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. Respir Care. 2011 Feb;56(2):140-8; discussion 149-52.
30. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, Appendini L, Mascia L, Ranieri VM. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. Crit Care Med. 2007 Apr;35(4):1048-54.
31. Younes M, Brochard L, Grasso S, Kun J, Mancebo J, Ranieri M, Richard JC, Younes H. A method for monitoring and improving patient: ventilator interaction. Intensive Care Med 2007 33:1337–1346.
32. Kondili E, Alexopoulou C, Xirouchaki N, Vaporidi K, Georgopoulos D. Estimation of inspiratory muscle pressure in critically ill patients. Intensive Care Med 2010 36:648–655
33. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a

systematic review and meta-analysis of clinical studies. Crit Care. 2012 Jul 3;16(4):R115.

34. Younes M. Proportional assist ventilation. In: The principles and practise of mechanical ventilation, edited by M.J. Tobin. New York : Mc Graw Hill 1994, chapt. 15, p. 349-370.
35. Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, Lodato RF, Sackner MA. Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. J Appl Physiol (1985). 1988 Jul;65(1):309-17.
36. 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.
37. Mauri T, Grasselli G, Suriano G, Eronia N, Spadaro S, Turrini C, Patroniti N, Bellani G, Pesenti A. Control of Respiratory Drive and Effort in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients Recovering from Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Anesthesiology. 2016 Jul;125(1):159-67.
38. Telias I, Brochard L, Goligher EC. Is my patient's respiratory drive (too) high? Intensive Care Med. 2018 Nov;44(11):1936-1939.
39. Marantz S, Patrick W, Webster K, Roberts D, Oppenheimer L, Younes M. Response of ventilator-dependent patients to different levels of proportional assist. J Appl Physiol Bethesda Md 1985 1996;80:397–403.
40. Giannouli E, Webster K, Roberts D, Younes M. Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1716–1725.
41. 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):149-157.
42. Berger KI, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Mechanism of relief of tachypnea during pressure support ventilation. Chest.1996 May;109(5):1320-7.
43. Grap MJ, Munro CL, Wetzel PA, Best AM, Ketchum JM, Hamilton VA, Arief NY, Pickler R, Sessler CN.Am J Crit Care. Sedation in adults receiving mechanical ventilation: physiological and comfort outcomes. 2012 May;21(3):e53-63.

44. McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care unit. Minerva Anestesiol. 2012 Mar;78(3):369-80.
45. Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. Respiration physiology 2000; 120: 13-26.
46. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. N Engl J Med 1991;324:1445–1450.
47. Sellarés J1, Ferrer M, Torres A. Predictors of weaning after acute respiratory failure. Minerva Anestesiol. 2012 Sep;78(9):1046-53. Epub 2012 Jun 28.