



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ: ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Διαχρονική επίδραση μεταβολών της PEEP στην πνευμονική compliance, FRC και elastance σε παιδιά που αερίζονται μηχανικά στη ΜΕΘ Παιδών»



ΓΕΡΩΜΑΡΚΑΚΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ
ΑΜ:1130003
ΗΡΑΚΛΕΙΟ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2018

POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME - Master of Science
"EMERGENCY AND INTENSIVE TREATMENT OF CHILDREN AND
ADOLESCENTS"

DIPLOMA THESIS

«Functional residual capacity, respiratory system compliance, and lung stress
and strain recordings in a PEEP INview trial in mechanically ventilated
children - a pilot study»

Elisavet Geromarkaki

ID: 1130003

Heraklion 2018

ΕΠΙΒΛΕΤΩΝ

ΜΠΡΙΑΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, καθηγητής ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΑΙΔΩΝ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΜΠΡΙΑΣΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, καθηγητής ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΑΙΔΩΝ

ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, καθηγητής ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

ΚΟΝΔΥΛΗ ΕΥΜΟΡΦΙΑ, αναπληρώτρια καθηγήτρια ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	4
ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	9
SUMMARY	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
ΣΚΟΠΟΣ	16
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	18
<i>Ασθενείς</i>	18
<i>Μετρήσεις – υπολογισμοί</i>	19
<i>Στατιστική ανάλυση</i>	20
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	22
<i>Χαρακτηριστικά ασθενών</i>	22
<i>Διαφορές μεταξύ των ομάδων</i>	22
<i>Διαφορές μεταξύ των επιπέδων PEEP</i>	28
<i>Διαχρονική μελέτη</i>	29
<i>Συσχετίσεις</i>	31
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	36
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	39
ΜΕΛΛΟΝ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	39
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	40
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	41

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο μηχανικός αερισμός είναι σωτήρια και εξειδικευμένη παρέμβαση στους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Από τη διεθνή έρευνα έχει αποδειχτεί ότι ο μηχανικός αερισμός μπορεί, κάτω από ορισμένες συνθήκες, να προκαλέσει βλάβη πνεύμονα. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον και γίνονται αρκετές μελέτες που θα δώσουν οδηγίες για την καλύτερη εφαρμογή του, προς όφελος του βαρέως πάσχοντος ασθενή.

Παρά το γεγονός ότι ο μηχανικός αερισμός εφαρμόζεται και στις μονάδες εντατικής θεραπείας παιδιών, δεν υπάρχουν τόσο εκτεταμένα δεδομένα και οδηγίες εφαρμογής του. Ταυτόχρονα υπάρχει ανομοιογένεια στην πρακτική των Μονάδων Εντατικής παιδιών, καθώς αυτή σε μεγάλο ποσοστό βασίζεται σε δεδομένα ερευνητικών κέντρων ενηλίκων ή και στην εμπειρία του κάθε κέντρου. Αν λάβουμε υπόψη και τη μεγάλη ανομοιομορφία των παιδιατρικών ασθενών (ανάλογα με την ηλικία και το στάδιο ανάπτυξης), γίνεται κατανοητό ότι είναι ακόμα δυσκολότερη η εφαρμογή ενιαίων οδηγιών σε παιδιά που χρειάζονται μηχανικό αερισμό. Η παρούσα μελέτη διερευνά τη δυνατότητα εφαρμογής μιας νεώτερης μη επεμβατικής μεθόδου υπολογισμού της PEEP (N₂ washin/washout technique) ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο επίπεδο PEEP και να βελτιστοποιηθεί η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής του βαρέως πάσχοντος παιδιού. Στο πλαίσιο αυτό, σε μια προοπτική πιλοτική μελέτη, εξετάζει την επίδραση διαφορετικών επιπέδων PEEP σε επιλεγμένες μηχανικές παραμέτρους των πνευμόνων (FRC, Crs, driving pressure, elastance, stress, strain) παιδιών με ή χωρίς ARDS που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ, σε σχέση με την ηλικία τους και διαχρονικά.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον καθηγητή κ. Γεωργόπουλο για τις πολύτιμες συμβουλές του, ήταν και είναι από τους πιο σημαντικούς δασκάλους μου. Ευχαριστώ την αναπληρώτρια καθηγήτρια κ. Κονδύλη για τις συμβουλές της στο στήσιμο του πρωτοκόλλου της διπλωματικής μου.

Ευχαριστώ ξεχωριστά την νεοεκλεγείσα επίκουρη καθηγήτρια κ. Ηλία για την πολύτιμη βοήθεια και συμπαράστασή της από την αρχή ως το τέλος αυτής της μελέτης, για την εμπιστοσύνη της και την υποστήριξή της. Επίσης θα ευχαριστήσω θερμά τους συναδέλφους μου κ. Μηλιαράκη, επιμελήτρια Β στη ΜΕΘ Παιδιών και τον κ. Μπριασούλη Παναγιώτη, επικουρικό επιμελητή στη ΜΕΘ Παιδιών για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν, την πολύτιμη βοήθειά τους στο στάδιο της καταγραφής και συλλογής των δεδομένων και κυρίως για την ηθική υποστήριξή τους στην προσπάθειά μου αυτή.

Ιδιαίτερω ευχαριστώ την προϊσταμένη της ΜΕΘ Παιδιών κ. Ασημίνα Εύα, γιατί η βοήθειά της ήταν αναντικατάστατη στην εξασφάλιση των τεχνικών προϋποθέσεων της μελέτης. Επίσης το χαμόγελο, η καλοσύνη και η εκτίμησή της με ενθάρρυναν όταν αντιμετώπιζα δυσκολίες. Φυσικά δεν μπορώ να μην ευχαριστήσω όλους τους νοσηλευτές της ΜΕΘ Παιδιών, που με ανέχτηκαν, που μου συμπαραστάθηκαν και που χωρίς αυτούς δεν θα τα είχα καταφέρει.

Επίτηδες άφησα τελευταίο τον καθηγητή κ. Μπριασούλη Γεώργιο, διευθυντή της ΜΕΘ Παιδιών. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την υποστήριξή του να ξεκινήσω αυτό το μεταπτυχιακό, για τις συμβουλές και την πολύτιμη συμπαράστασή του ώσπου να το τελειώσω. Χωρίς αυτόν δε θα είχα κερδίσει αυτή την εμπειρία. Μα πιο πολύ από όλα του οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την

επιστημονική παρακαταθήκη που αφήνει στη ΜΕΘ Παίδων του ΠΝΗ, για τον τρόπο που μας δίδαξε, μας στήριξε και μας βοήθησε. Ελπίζω να φανούμε αντάξιοι των προσδοκιών του.

Στο τέλος θέλω να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου που με αγάπη, υπομονή, κατανόηση και υπερηφάνεια στέκεται πάντα δίπλα μου σε ότι κάνω.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ARDS: Adult Respiratory Distress Syndrome (Σύνδρομο Αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων)

ALI: Acute Lung Injury (Οξεία βλάβη πνεύμονα)

VILI: Ventilation Induced Lung Injury (Πνευμονική βλάβη οφειλόμενη στον μηχανικό αερισμό)

Vt: Tidal Volume (αναπνεόμενος όγκος)

Vt_{insp}: Tidal volume inspiratory (εισπνεόμενος όγκος)

Vt_{exp}: Tidal volume expiratory (εκπνεόμενος όγκος)

MV_{insp}: Minute volume inspiratory (εισπνεόμενος κατά λεπτό αερισμός)

MV_{exp}: Minute volume expiratory (εκπνεόμενος κατά λεπτό αερισμός)

ΔV : μεταβολή όγκου

PEEP: Positive End Expiratory Pressure (Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση)

PEEP_i: Intrinsic Positive End Expiratory Pressure (Ενδογενής Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση)

PEEP_{tot}: Total Positive End Expiratory Pressure (Ολική Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση)

P_{plat}: Plateau Pressure (Τελοεισπνευστική Πίεση Plateau)

P_{peak}: Μέγιστη εισπνευστική πίεση

P_{driv}: Driving Pressure (Οδηγός πίεση)

FRC: Functional Residual Capacity (Λειτουργική Υπολειπόμενη Χωρητικότητα)

EELV: End Expiratory Lung Volume (Τελοεκπνευστικός Όγκος Πνεύμονα)

TLC: Total Lung Capacity (Ολική πνευμονική χωρητικότητα)

V_{reep}: Όγκος οφειλόμενος στην PEEP

C_{rs}: Respiratory system Compliance (Ενδοτικότητα Αναπνευστικού Συστήματος)

E_l: Lung Elastance (Elastance Πνεύμονα)

E_{rs}: Respiratory system Elastance (Elastance αναπνευστικού συστήματος)

E_{tot}: Elastance total (Elastance ολική)

E_{cw}: Elastance chest wall (Elastance θωρακικού τοιχώματος)

R_{rs}: Αντιστάσεις αναπνευστικού συστήματος

ETCO₂: End-tidal CO₂ (Τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα)

RR: Respiratory Rate (αναπνευστική συχνότητα ανά λεπτό)

FiO₂: Inspiratory Fraction of Oxygen (κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου)

PO₂: Μερική πίεση οξυγόνου στο αίμα

He: Ήλιο

N₂: Άζωτο

IBW: Ideal Body Weight (Ιδανικό Βάρος Σώματος)

CI: Cardiac Index (καρδιακός δείκτης)

MAP: Mean Arterial Pressure (μέση αρτηριακή πίεση)

PVI: Pulse Volume Index (δείκτης όγκου παλμού)

ΜΕΘΠ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων

ΠΝΗ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η FRC είναι σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην οξυγόνωση καθώς και στην Compliance του αναπνευστικού συστήματος. Στο ARDS η FRC είναι μειωμένη και η εφαρμογή της κατάλληλης PEEP συμβάλλει στη διατήρησή της, ενώ εφαρμογή διαφορετικών επιπέδων PEEP μπορεί να περιορίσει την πιθανότητα βλάβης πνεύμονα και να βελτιώσει την FRC και την Crs. Στους ενήλικες υπήρχε διαφωνία αν πρέπει τα επίπεδα PEEP να καθορίζονται από την Crs.

ΣΤΟΧΟΙ: Σε αυτή τη διαχρονική μελέτη, σκοπό είχαμε τη διερεύνηση των αλλαγών σε FRC, Crs, driving pressure (ΔPrs), elastance, lung stress και strain με την εφαρμογή αυξανόμενων επιπέδων PEEP (PEEP INview) σε μηχανικά αεριζόμενα παιδιά με ή χωρίς ARDS. Μελετήθηκαν επίσης οι αλλαγές μεταξύ των ομάδων και κατά τη διάρκεια του χρόνου, ενώ stress, strain και elastance θα συσχετιστούν με διάφορες μηχανικές και αιμοδυναμικές παραμέτρους, την ηλικία, καθώς και τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και παραμονής στη ΜΕΘΠ.

ΜΕΘΟΔΟΣ: 23 παιδιά που ήταν υπό καταστολή και μυοχάλαση, αερίστηκαν μηχανικά με μοντέλο ελεγχόμενου όγκου (VC ή PRVC) και $Vt=6$ ml/kg. Ανάλογα με το λόγο PO_2/FiO_2 χωρίστηκαν σε ομάδα ARDS (<300) και non-ARDS (>300) και εφαρμόστηκε αυξανόμενη PEEP 4-6-8-10, ενώ χρησιμοποιήθηκε η σπιρομετρία και η μέθοδος PEEP INview των αναπνευστήρων Engstrom Carestation. Σε κάθε επίπεδο PEEP καταγράφονταν οι τιμές FRC και Crs με τη χρήση της μεθόδου έκπλυσης του αζώτου. Ο Vt μετριόταν πλησίον του στόματος. Η οδηγός πίεση των αεραγωγών (P_{driv}) υπολογιζόταν από τη διαφορά P_{plat} μείον την συνολική PEEP. Η Elastance του αναπνευστικού, του θωρακικού τοιχώματος και του πνεύμονα, καθώς και το stress και strain καταγράφηκαν διαχρονικά (0-72 ώρες).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 23 βαρέως πάσχοντα παιδιά (9 κορίτσια), που αερίστηκαν μηχανικά συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η σταδιακή αύξηση της PEEP από το 4 ως το 10cmH₂O μείωσαν το stress και strain ($p<0.03$) και την elastance του πνεύμονα ($p<0.01$) σε παιδιά με ήπιο ή μέτριο ARDS στις 24 ώρες. Η FRC είχε ανοδική τάση σε όλες τις χρονικές στιγμές, ενώ μια αρχική αύξηση της Crs, που φάνηκε σε επίπεδα PEEP=8, μπορούσε να διατηρηθεί από 6 ως 72 ώρες. Και στις δύο ομάδες η συνολική elastance ήταν υψηλότερη στις μικρές ηλικίες (<5 ετών), σε σύγκριση με μεσαίες και μεγαλύτερες ηλικίες ($p<0.001$) και σχετίζεται αντίστροφα με την ηλικία, την FRC και το βάρος σώματος σε όλα τα επίπεδα PEEP, σε όλο το χρόνο της μελέτης και στις δύο ομάδες ($p<0.01$). Ο λόγος E_{lung}/E_{rs} σχετιζόταν αρνητικά και ο λόγος E_{cw}/E_{rs} θετικά με τις μεταβολές της FRC changes και δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Το Stress και strain σχετιζόταν αρνητικά με την FRC και Crs και θετικά με την driving pressure και lung elastance ($p<0.01$). Σε όλα τα επίπεδα PEEP της μελέτης οι μηχανικές παράμετροι δεν συσχετίστηκαν με αιμοδυναμικές που καταγράφονταν επίσης. Ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise method) διορθωμένο ως προς την βαρύτητα της νόσου (PRISM) μόνο το stress ($p<0.001$) και η ολική elastance ($p<0.02$) συνδεόταν ανεξάρτητα με τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η μέθοδος PEEP INview πιθανά αντιπροσωπεύει ένα χρήσιμο εργαλείο για την βελτιστοποίηση της PEEP σε μηχανικά αεριζόμενα παιδιά. Η συνολική elastance σχετίζεται αρνητικά με την ηλικία και την FRC, και μαζί με το stress, σχετίζεται ανεξάρτητα με τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να βεβαιώσουν αν αυτή η στρατηγική επιλογής της PEEP, θα μπορούσε να βοηθήσει στην βελτιστοποίηση διαφόρων μηχανικών παραμέτρων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

SUMMARY

INTRODUCTION: Functional residual capacity (FRC) determines both oxygenation and respiratory system compliance (CRS). In ARDS, in which FRC is decreased, an optimal PEEP is anticipated to restore FRC; accordingly, application of different levels of PEEP might improve FRC and CRS and ameliorate possible ventilator-induced lung injury. In adult ARDS, it has been argued that PEEP should be titrated primarily by its impact on CRS.

OBJECTIVES: In this longitudinal study, we sought to detect the changes of FRC, Crs, driving pressure (ΔPrs), elastance, and lung stress and strain when applying incremental PEEP levels (PEEP INview) in mechanically ventilated (MV) children with or without ARDS; between groups and longitudinal changes will also be recorded and stress, strain and elastance will be correlated to various lung mechanics, age, hemodynamics, and length of stay (LOS) or MV-days (MVD).

METHODS: Twenty-three mechanically ventilated children were deeply sedated, paralyzed and ventilated in volume-control mode or PRVC with a tidal volume of 6 mL/kg BW throughout the study protocol. Based on their PaO_2/FIO_2 ratios, patients with ARDS (<300) or non-ARDS (>300) were subjected to PEEP trials of 4-6-8-10 cmH₂O by using spirometry of the Engström Carestation and the PEEP INview tool. At each PEEP level, FRC and Crs measurements were recorded using the nitrogen washout process; Vt was measured at mouth level. Airway driving pressure was calculated as the airway pressure changes from total PEEP to end-inspiratory plateau pressure. Elastance of the respiratory system, chest-wall, and lung and stress, and strain were calculated longitudinally (0-72 hours).

RESULTS: Twenty-three critically ill mechanically ventilated children (9 girls) were included in the study. Escalated increases of PEEP from 4 to 10 cmH₂O decreased stress and strain ($p<0.03$) and lung elastance ($p<0.01$) in children with mild or moderate ARDS by 24 hours. FRC showed a trend to increase at all time points, whereas an initial increase in Crs, achieved with PEEP 8, could be sustained from 6 to 72 hours. In both, ARDS and non-ARDS patients, total elastance was higher in the younger age (<5 years old) compared to the middle and older age group ($p<0.001$) and correlated inversely with age, FRC, and body weight at all PEEP levels, time series and disease groups ($p<0.01$). Elung/Ers ratios were inversely and Ecw/Ers positively related with FRC changes not differing between groups. Stress and strain were inversely related with FRC and Crs and positively with driving pressure and lung elastance ($p<0.01$). At all studied PEEP levels, lung mechanics did not interfere with hemodynamics. In a linear regression model (stepwise method), weighted by severity of illness (PRISM), only stress ($p<0.001$) and total elastance ($p<0.02$) were independently associated with MVD.

CONCLUSIONS: PEEP INview might represent a promising tool for optimizing PEEP in mechanically ventilated children. Total elastance is inversely related with age and FRC, and along with stress, is independently associated with MVD. Further studies are needed to ascertain if this PEEP strategy could help guide optimizing various aspects of lung mechanics in individual patients.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μηχανικός αερισμός (ΜΑ) είναι μία από τις συχνότερες ενδείξεις εισαγωγής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Και στις ΜΕΘ παιδιών, από το σύνολο των νοσηλευόμενων παιδιών ένα ποσοστό που φτάνει το 64% θα χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για τουλάχιστον 24 ώρες (1). Παρά το γεγονός ότι ο ΜΑ αποτελεί σωτήρια παρέμβαση για τη ζωή των βαρέως πασχόντων, έχει αποδειχθεί από πλήθος μελετών, κυρίως σε ενήλικες, ότι μπορεί να προκαλέσει πνευμονική βλάβη (γνωστή ως VILI: ventilation induced lung injury) (2). Η πνευμονική βλάβη είναι ευρέως αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια του μηχανικού αερισμού και προκαλείται με διάφορους μηχανισμούς: α) Λόγω κυψελιδικής υπερδιάτασης (βαρότραυμα-ογκότραυμα). β) Αερισμός σε πολύ χαμηλούς όγκους που οδηγεί σε ατελεκτασία (ατελεκτότραυμα) και περιοδική σύμπτωση και διάνοιξη των κυψελίδων. γ) Παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής (βιοτραύμα) οι οποίοι ασκούν τοπικές και συστηματικές επιδράσεις σε απομακρυσμένα όργανα, όπως π.χ. νεφρική δυσλειτουργία (3).

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που αφορούν στο μηχανικό αερισμό σε ενήλικες ασθενείς με ARDS. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στα παιδιά και σε μεγάλο βαθμό ακολουθούνται πρακτικές προστατευτικού μηχανικού αερισμού όπως στους ενήλικες (χαμηλός Vt, κατάλληλο PEEP κλπ)(4). Μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση με την ηλικία, την εφαρμογή ή όχι PEEP και τον αναπνεόμενο όγκο με βάση το ιδανικό σωματικό βάρος (IBW), στην εμφάνιση ή όχι πνευμονικής βλάβης (VILI). Από αυτές τις μελέτες προκύπτει αυξημένη ευαισθησία στην εμφάνιση VILI στα νεαρότερα πειραματόζωα (1).

Ο προστατευτικός μηχανικός αερισμός συστήνεται και στα παιδιά. Το 2015 δημοσιεύτηκαν από το Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group συστάσεις για διατήρηση του Vt κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα 6-8 ml/kg IBW, διατήρηση της πίεσης Pplateau <28cmH₂O και εφαρμογή PEEP ανάλογα τη βαρύτητα του ARDS (μπορεί να χρειαστεί PEEP=10-15cmH₂O σε σοβαρό ARDS). Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η παρακολούθηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενή, ώστε να αποφευχθεί η επιβάρυνσή του λόγω των υψηλών πιέσεων (5). Τα δεδομένα όμως είναι πολύ περιορισμένα και απαιτούνται νέες μελέτες που θα δώσουν απαντήσεις στη στρατηγική του μηχανικού αερισμού στα παιδιά (6). Η στρατηγική αυτή θα πρέπει να μειώσει την εφαρμοζόμενη μηχανική δύναμη στον πνεύμονα (stress), το βαθμό της πνευμονικής παραμόρφωσης (strain) και την επαναλαμβανόμενη έκπτωση και σύμπτωση των κυψελίδων (7).

Η οδηγός πίεση (airway driving pressure) των αεραγωγών είναι η αλλαγή στην πίεση από την PEEP (τέλος εκπνοής) στην Pplat (τέλος εισπνοής) με μηδενική ροή. Προκύπτει από τον τύπο $P_{driv} = P_{plat} - PEEP_{tot}$ είναι ισοδύναμη του λόγου του αναπνεόμενου όγκου προς την ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (Vt/Crs), και φαίνεται να συσχετίζεται ισχυρά με τη VILI και τη θνητότητα σε ασθενείς με ARDS (8). Επιπλέον η Pdriv, είναι ευκολότερο να μετρηθεί γιατί δεν απαιτείται η χρήση οισοφάγειου μπαλονιού, το οποίο δεν χρησιμοποιείται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη. Θα μπορούσε πιθανά η τιμή της να είναι οδηγός για την εφαρμογή ασφαλούς stress και την αποφυγή VILI (5). Σε πειραματικά μοντέλα, η συμπεριφορά της driving pressure φαίνεται να παραλληλίζεται με τη διαπνευμονική πίεση, αλλά η συσχέτισή τους είναι χαμηλή (0.49-0.79)(7).

Το stress και το strain είναι μηχανικά φαινόμενα που βρίσκουν εφαρμογή σε μικροδομές του σώματος (9). Το stress είναι η κατανομή μιας δύναμης ανά μονάδα επιφάνειας, η οποία ισορροπεί και αντιδρά σε μια εξωτερική φόρτιση. Το κλινικό ισοδύναμο του stress είναι η διαπνευμονική πίεση (ΔP_L). Το strain είναι η αλλαγή στο σχήμα και στο μέγεθος σε σχέση με το αρχικό και το κλινικό του ισοδύναμο είναι η μεταβολή του όγκου. Αυτή η μεταβολή προκύπτει από το λόγο της μεταβολής του όγκου (ΔV) προς τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα ($\Delta V/FRC$) (8).

Η σχέση που τα συνδέει είναι:

stress = k • strain, όπου **stress** η διαπνευμονική πίεση του πνεύμονα ΔP_L , k η specific elastance που αντιστοιχεί στην διαπνευμονική πίεση που απαιτείται για να διπλασιαστεί η FRC και **strain** ο λόγος της μεταβολής του όγκου προς την FRC ($\Delta V/FRC$). Το ΔV αντιστοιχεί στον αναπνεόμενο όγκο (V_t). Η **FRC** είναι ο τελοεκπνευστικός όγκος του πνεύμονα και εάν εφαρμοστεί PEEP προστίθεται σε αυτόν ο όγκος που οφείλεται σε αυτήν. Το strain λοιπόν προκύπτει από τον τύπο: $strain = V_t/FRC + V_{peep}$ (όπου **Vpeep** ο όγκος που οφείλεται στην εφαρμοζόμενη PEEP) και πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα $<1.5-2$, ενώ το $stress < 27\text{cmH}_2\text{O}$ (με τιμή $k=13.5\text{cmH}_2\text{O}$) (10). Σε υγιείς πνεύμονες ο μηχανικός αερισμός γίνεται επιβλαβής και δυνητικά θανατηφόρος όταν το stress και το strain φτάνουν σε επίπεδα γύρω από την ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) (8).

Σε μια ιδανική κατάσταση οποιαδήποτε δύναμη εφαρμόζεται στο δίκτυο ινών του πνευμονικού παρεγχύματος, θα δημιουργούσε stress και strain ομοιόμορφα κατανεμημένα, έτσι ώστε κάθε σημείο να δεχόταν το ίδιο φορτίο και να εμφάνιζε την ίδια παραμόρφωση. Στο ARDS υπάρχει ανομοιογένεια στο πνευμονικό παρέγχυμα, δηλαδή υπάρχουν περιοχές κλειστές που μπορούν να ανοίξουν (reversible closure) και περιοχές με εξοίδηση που δεν μπορούν να ανοίξουν (nonreversible closure) (8). Αυτό φαίνεται να έχει σαν συνέπεια την ανομοιόμορφη κατανομή της εφαρμοζόμενης δύναμης και την αύξηση του stress και strain, πέριξ αυτών των περιοχών. Από αυτή τη θεωρία προκύπτει ότι κλειστές περιοχές του πνεύμονα λειτουργούν σαν πολλαπλασιαστές της πίεσης (stress raisers or multipliers), την οποία πολλαπλάσια πίεση δέχονται οι περιοχές με τις οποίες συνορεύουν. Τελικά σε ένα ανομοιογενή πνεύμονα η παρουσία περιοχών που λειτουργούν σαν stress raisers, μετατρέπει διαπνευμονικές πιέσεις που θα ήταν «αθώες» σε φυσιολογικούς ή λιγότερο ανομοιογενείς πνεύμονες σε επικίνδυνες. Η μείωση της ανομοιογένειας (και των περιοχών που λειτουργούν σαν stress raisers) είναι ίσως η μόνη εξήγηση γιατί η εφαρμογή PEEP θα μειώσει την θνητότητα στο ARDS (8).

Η FRC χρησιμοποιείται ως σημείο αναφοράς, για την εκτίμηση της παραμόρφωσης του αναπνευστικού συστήματος, διότι σε αυτόν τον όγκο το σύστημα είναι σε φυσιολογική θέση ηρεμίας και οι αναπνευστικοί μύες παράγουν το strain σε χάλαση (10). Ο V_t και η πίεση $P_{plateau}$ που προαναφέρθηκαν, δεν αποτελούν επαρκή υποκατάστατα για την εκτίμηση του stress και του strain, πράγμα που φαίνεται να ισχύει και στα μηχανικά αεριζόμενα παιδιά (11). Οπότε η μέτρηση της FRC φαίνεται να είναι πιο χρήσιμη για τον υπολογισμό stress/strain.

Σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που εφαρμόζεται PEEP είναι ακριβέστερο να μιλάμε για EELV, ο οποίος προκύπτει από το άθροισμα της FRC (τελοεκπνευστικός όγκος χωρίς PEEP ή V_{zeep}) και του όγκου που μπήκε στους πνεύμονες λόγω της εφαρμοζόμενης PEEP (V_{peep}). Γενικά σε ασθενείς διασωληνωμένους υπό μηχανικό αερισμό έχει αποδειχτεί μείωση της FRC (ή EELV),

πράγμα που ισχύει και στα παιδιά (12). Αυτό οφείλεται σε διάφορα αίτια όπως η θέση στο κρεβάτι, η χορηγούμενη καταστολή, η παθολογία του ασθενή, όπως πνευμονία, πλευριτική συλλογή κλπ. Πολλά χρόνια η βιβλιογραφία ασχολείται με τη μέτρηση της FRC σε εργαστηριακό επίπεδο, αλλά και σε ασθενείς των ΜΕΘ με μεθόδους που απαιτείται διακοπή του μηχανικού αερισμού (πχ. υπερσύριγγα) (13). Ο EELV έχει περιγραφεί σαν μία από τις γνωστές μεταβλητές που εκτιμά ικανοποιητικά τα χαρακτηριστικά του αεριζόμενου πνεύμονα, σε σχέση με την προβλεπόμενη τιμή για την ηλικία και το βάρος (25).

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν αρχικά ότι η FRC είναι καλύτερος δείκτης της αύξησης του αερισμού που προκύπτει με την εφαρμοζόμενη PEEP (14). Η PEEP οδηγεί σε αύξηση της FRC που αποδίδεται στη στράτευση κλειστών πνευμονικών περιοχών και στην διάταση περιοχών που είναι ήδη ανοικτές. Η πιο ακριβής μέθοδος για την εκτίμηση της FRC σε πειραματικές μελέτες είναι η αξονική τομογραφία, που όμως δεν είναι πρακτική στην καθημερινή κλινική πράξη για επανειλημμένες μετρήσεις (15). Η παρακολούθηση της FRC φαίνεται να έχει ρόλο για τον υπολογισμό stress/strain, χωρίς να διακοπεί ο μηχανικός αερισμός με τις νεώτερες μεθόδους έκπλυσης αερίων. Στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκε το οξυγόνο, το εξαφθοριούχο θείο και το άζωτο. Η μέθοδος έκπλυσης του N₂ που ξεκίνησε να χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια και απαιτεί μικρή μεταβολή της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου (κατά 0.1), συγκρίθηκε με την αξονική τομογραφία και με την πληθυσμογραφία με ήλιο (He) με τις οποίες έχει πολύ καλή συσχέτιση (8). Η κατασκευάστρια εταιρεία των αναπνευστήρων που διαθέτουν αυτή τη δυνατότητα δίνει περιθώριο λάθους της τάξης του 20%. Βέβαια η προβλεπόμενη τιμή της FRC που βασίζεται στο ύψος, στην ηλικία και στο φύλο, είναι μεγαλύτερη από τη μετρούμενη τιμή σε διασωληνωμένους ασθενείς με αυτή τη μέθοδο, πράγμα που μπορεί να αποδοθεί στην θέση του ασθενή, στη χορηγούμενη καταστολή ή ακόμα και στην ίδια τη νόσο (9). Με τις νεώτερες αυτές μεθόδους η μέτρηση της FRC οδηγεί σε υπολογισμό του stress / strain που είναι απαραίτητα στη στρατηγική του προστατευτικού μηχανικού αερισμού.

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το ALI/ARDS στα παιδιά όπου φαίνεται ότι υπάρχουν ομοιότητες και διαφορές σε σχέση με τους ενήλικες (16). Οι ενήλικες και τα παιδιά έχουν κοινές τις κύριες αιτίες που σχετίζονται με ALI/ARDS (πνευμονία, σήψη, εισρόφηση), καθώς και τη δυσλειτουργία εξωπνευμονικών οργάνων, που πιθανά οφείλεται σε απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής. Το τελευταίο αυξάνει τη θνητότητα και στους δύο πληθυσμούς, αλλά στα παιδιά η έκβαση μετά την εμφάνιση της φλεγμονώδους διαδικασίας εξαρτάται από την ηλικία (16). Εντούτοις, υπάρχει διαφορά στη θνητότητα λόγω ARDS μεταξύ παιδιών με ALI/ARDS που είναι μικρότερη (22%) έναντι του 35-45% στους ενήλικες καθώς και στην προγνωστική αξία της αρχικής υποξυγοναιμίας που στα παιδιά προσδιορίζει τους ασθενείς με κίνδυνο παρατεταμένου μηχανικού αερισμού και μεγαλύτερη θνητότητα (17).

Τα τελευταία χρόνια η πρακτική εφαρμογή του μηχανικού αερισμού έχει αλλάξει και στα παιδιά και εφαρμόζονται οδηγίες όμοιες με των ενηλίκων. Η πιο σημαντική αλλαγή είναι ο αερισμός με μικρότερο Vt (4). Η επιλογή της PEEP δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη στα παιδιά και σε βαρύτερο ARDS συστήνεται ότι υψηλότερες τιμές PEEP μπορεί να χρειάζονται για να διατηρηθεί ο EELV και η Crs, εφόσον δεν επιβαρύνει αιμοδυναμικά τον ασθενή. Οπότε είναι σημαντική η επιλογή της σωστής PEEP σε τρόπο ώστε η προσεκτική τιτλοποίηση της PEEP να είναι απαραίτητη (18).

Ένα σημείο που δεν έχει ακόμα απαντηθεί είναι αν είναι χρήσιμοι οι χειρισμοί στράτευσης και με ποιο τρόπο θα πρέπει να γίνονται στα παιδιά, πράγμα που η μέτρηση του EELV ίσως μπορέσει να απαντήσει (21). Η εξατομίκευση της PEEP με βάση τη μέτρηση του EELV και άλλων μηχανικών παραμέτρων, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο έκπλυσης N_2 , πιθανόν να βοηθήσει στην εξατομίκευση του προστατευτικού μηχανικού αερισμού στα παιδιά. Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιήσουμε τις νεώτερες μεθόδους μέτρησης του EELV, για τον υπολογισμό stress, strain, Crs , elastance και άλλων παραμέτρων για την επιλογή του κατάλληλου PEEP για τους ασθενείς με ή χωρίς ARDS που αερίζονται μηχανικά στη ΜΕΘ Παίδων.

ΣΚΟΠΟΣ

Η μέθοδος υπολογισμού του EELV/FRC έχει εγκατασταθεί σε αναπνευστήρα Engstrom Carescape R860 (GE Healthcare) και πιθανά θα βοηθήσει στον προσδιορισμό της ιδανικής PEEP για την εξατομίκευση των ρυθμίσεων του μηχανικού αερισμού, πράγμα που πιθανά να βελτιώσει τη στρατηγική του προστατευτικού μηχανικού αερισμού στην καθημερινή πράξη. Στον παιδιατρικό πληθυσμό με ή χωρίς ARDS δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την στρατηγική του προστατευτικού μηχανικού αερισμού σε σχέση με την μέτρηση FRC/EELV με την προαναφερθείσα μέθοδο. Στην προοπτική πιλοτική αυτή μελέτη στη ΜΕΘ παιδιών, καταγράφηκαν διαχρονικά (0-72 ώρες) οι μεταβολές FRC, οι μηχανικές παράμετροι: Crs, Driving Pressure, stress/strain, elastance, σε αυξανόμενα επίπεδα PEEP και η συσχέτιση των μηχανικών ιδιοτήτων με την ηλικία των ασθενών . Επίσης μελετήθηκε αν τα αυξανόμενα επίπεδα PEEP έχουν επίδραση στην αιμοδυναμική κατάσταση, στη διάρκεια νοσηλείας και στις μέρες μηχανικού αερισμού των παιδιατρικών ασθενών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Για την παρούσα μελέτη δόθηκε άδεια από την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΝΗ) (αριθμός απόφασης 1152 – συνεδρίαση 30/01-11-2017) και πάρθηκε προφορική συγκατάθεση από τους γονείς των ασθενών.

Μελετήθηκαν παιδιά ηλικίας ≥ 1 έτους και ≤ 18 ετών που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό για >48 ώρες κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ παιδών του ΠΝΗ. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία και αρχική διάγνωση, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση το λόγο PO_2/FiO_2 : ομάδα control με λόγο $PO_2/FiO_2 >300$ και ομάδα ARDS με λόγο $PO_2/FiO_2 <300$ και ακτινολογικά και κλινικά κριτήρια του συνδρόμου όπως αυτά έχουν ορισθεί στις ομόφωνες θέσεις αντιμετώπισης παιδιατρικού ARDS του 2017. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η ηλικία < 1 έτους και/ή σωματικό βάρος < 10 kg, η προβλεπόμενη διάρκεια MA <48 ωρών, η σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια και η άρνηση των γονέων για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Ένας περιορισμός της μεθόδου ήταν η αναπνευστική συχνότητα να μην υπερβαίνει τις 35 αναπνοές/λεπτό και το FiO_2 να είναι $<80\%$, οπότε αν αυτό ήταν απαραίτητο για κάποιο ασθενή αυτόματα έβγαινε από τη μελέτη.



Σχήμα 1. Το μεταβολικό μόνιτορ E-COVX στη θέση ενός module στον αναπνευστήρα

Όλοι οι ασθενείς αερίστηκαν με μοντέλο ελεγχόμενου όγκου (PRVC ή VC), αναπνεύμενο όγκο (Vt) 6ml/kg και την κατάλληλη για την ηλικία αναπνευστική συχνότητα ώστε να διατηρήσουν ένα PCO_2 εντός των φυσιολογικών ορίων. Γίνονταν σε όλα τα παιδιά χορήγηση ενδοφλέβιας καταστολής με midazolam (0.5-1mg/kg/h), remifentanyl (0.05-0.1 μ g/kg/min) και εάν ήταν απαραίτητο propofol (1-

4mg/kg/h). Για τον υπολογισμό της FRC χρησιμοποιήθηκε η λειτουργία INview των αναπνευστήρων GE Engstrom CareScare R860. Η μέθοδος υπολογίζει την έκπλυση του αζώτου N₂ (washin/washout technique) από τους πνεύμονες (15) με μεταβολή της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO₂) κατά 0,1. Σύμφωνα με την συνιστώμενη από τον κατασκευαστή τεχνική της μεθόδου, επελέγη για την πραγματοποίηση των μετρήσεων FiO₂ κατά 0.1 μεγαλύτερο από το baseline του ασθενή, για να αποφευχθεί η χορήγηση χαμηλότερης συγκέντρωσης οξυγόνου. Μέσω ειδικής μονάδας E-CONVX γινόταν η δειγματοληψία (side stream collection) των εκπνεόμενων αερίων (22).

Μετρήσεις – υπολογισμοί

Η μελέτη ξεκινούσε λίγο μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ παιδών και αφού είχε γίνει η αρχική σταθεροποίηση του ασθενή. Κάθε ασθενής ελάμβανε 1 εφάπαξ δόση σις-ατρακούριου (0.15mg/kg) και συνδεόταν στη συσκευή E-CONVX που είχε προθερμανθεί για 30 λεπτά περίπου (Σχήμα 1). Ακολουθούσε αξιολόγηση κατά την οποία παρακολουθούνταν οι μετρούμενοι όγκοι (εισπνεόμενος και εκπνεόμενος), το ποσοστό της διαρροής ($\leq 10\%$) και η εκτίμηση των μεταβολικών δεδομένων (κατανάλωση O₂ – VO₂ και παραγωγή CO₂ – VCO₂). Για τη δειγματοληψία των αερίων τοποθετούνταν ειδικός αισθητήρας ανάλογα με το Vt (D-lite για Vt>300 και Pedi-lite για Vt<300), πλησίον του τραχειοσωλήνα και με κλίση 30-40° (αποφυγή εισόδου υδρατμών στους σωλήνες δειγματοληψίας) και ρυθμιζόταν το σύστημα να λαμβάνει τα δεδομένα από την συσκευή E-CONVX (Σχήμα 2). Όταν λαμβάνονταν σταθερές τιμές για 15-20 λεπτά (Vt, ETCO₂, VO₂ και VCO₂) μετριόταν σε επίπεδο θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) μηδέν, ο τελοεκπνευστικός όγκος του πνεύμονα (EELV), ο οποίος θεωρήθηκε η αρχική λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) του κάθε ασθενή και ορίστηκε ως Vz_{eepr}.



Σχήμα 2. Σύνδεση του E-CONVX στο κύκλωμα του ασθενή

Στη συνέχεια ξεκινούσε διαδικασία μετρήσεων EELV και Cst, καθώς και όλων των παραμέτρων που αφορούσαν το αναπνευστικό (RR, Vtisp, Vtexr, MVisp, MVexr, Rrs, Ppeak / Pplat / PEEPt / PEEPi / ETCO₂) με τη διαδικασία PEEP in view. Για τις μετρήσεις ρυθμιζόταν το FiO₂ μεγαλύτερο από το baseline του ασθενή κατά 0.1, αρχικό PEEP=4, τελικό PEEP=10, σε 4 βήματα (δηλαδή 4-6-8-10) και διάρκεια 10 λεπτά το κάθε βήμα. Τέτοια σειρά μετρήσεων πάρθηκε στους χρόνους: 0-6-12-18-24-48 και 72 ώρες, από την αρχική μέτρηση. Ταυτόχρονα γινόταν καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών (MAP, PVI, HR) και ανάλυση αερίων αίματος. Κατά τη διάρκεια κάθε μέτρησης η συσκευή ύγρανσης και θέρμανσης του εισπνεόμενου μίγματος παρέμενε κλειστή.

Με βάση τις λαμβανόμενες μετρήσεις υπολογίστηκαν:

Το stress που αντιστοιχεί στην διαπνευμονική πίεση και το strain που αντιστοιχεί στην παραμόρφωση του πνεύμονα στο τέλος της εισπνοής ως εξής:

$$\text{Stress} = K \cdot \text{strain} \quad \text{Strain} = Vt / FRC$$

Όπου $K=13.5$ (η specific elastance όταν $Vt=FRC$), Vt ο αναπνεόμενος όγκος και FRC είναι η μετρούμενη τιμή του EELV στα επίπεδα PEEP της μελέτης. Επίσης υπολογίστηκαν: elastance αναπνευστικού συστήματος, θωρακικού τοιχώματος και πνεύμονα ως εξής:

$$E_{tot} = P_{plat} - PEEP_{tot} / Vt$$

$$E_{cw} = \Delta P_{cw} / Vt$$

$$E_L = E_{tot} - E_{cw}$$

Όπου: E_{cw} , E_{tot} , E_L η elastance του θωρακικού τοιχώματος, του αναπνευστικού συστήματος και του θωρακικού τοιχώματος αντίστοιχα. Ενώ $PEEP_{tot}$, P_{plat} , Vt είναι η συνολική PEEP, η τελοεισπνευστική πίεση και ο αναπνεόμενος όγκος. Η τελοεισπνευστική $P_{cw}(ei)$ και τελοεκπνευστική $P_{cw}(ee)$ πίεση του θωρακικού τοιχώματος, καθώς και η διαφορά τους προκύπτουν από τις εξισώσεις:

$$P_{cw}(ei) = P_{plat} - \text{stress}$$

$$P_{cw}(ee) = P_{cw}(ei) \cdot PEEP_{tot} / P_{plat}$$

$$\Delta P_{cw} = P_{cw}(ei) - P_{cw}(ee)$$

Η driving pressure υπολογίστηκε: $P_{driv} = P_{plat} - PEEP_{tot}$

Στατιστική ανάλυση

Το Levene's test of the homogeneity of group variances χρησιμοποιήθηκε για την εξέταση της κανονικής κατανομής των μετρήσεων. Η περιγραφή των παραμετρικών τιμών έγινε με το mean \pm standard deviation. Η σύγκριση των συχνοτήτων μεταξύ δύο μεταβλητών έγινε με χ^2 (Pearson chi square and fisher exact test). Η σύγκριση μέσων τιμών δυο μεταβλητών έγινε με t- test ενώ η σύγκριση τριών και άνω μεταβλητών έγινε με one way ANOVA with Bonferroni post hoc tests. Ένα

μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise method) διορθωμένο ως προς την βαρύτητα της νόσου (PRISM) χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει την πιθανότητα ανεξάρτητης συσχέτισης παραμέτρων της μηχανικής των πνευμόνων με τη διάρκεια μηχανικού αερισμού. Η σημαντικότητα καθορίστηκε σε $p < 0.05$ (two-tailed). Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (version 24.0; Chicago, IL).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 22 ασθενείς (9 κορίτσια και 13 αγόρια) 1-18 ετών. Στην ομάδα ARDS εισήλθαν έξι ασθενείς (5.7±3.6έτη) και δεκαέξι στην ομάδα control (7.1±3.9έτη). Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων φαίνονται στον πίνακα 1.

Χαρακτηριστικά ασθενών

Τέσσερις ασθενείς της ομάδας ARDS ήταν στην κατηγορία mild ($PO_2/FiO_2=200-300$) και μόνο δύο ήταν στην κατηγορία moderate ($PO_2/FiO_2=100-200$). Ο λόγος PO_2/FiO_2 διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0.0001$). Οι ημέρες μηχανικού αερισμού και νοσηλείας στη ΜΕΘ ήταν σημαντικά υψηλότερες ($p=0.019$ και 0.013 αντίστοιχα) στα παιδιά με ARDS καθώς και η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($p=0.044$). Οι υπόλοιπες βασικές παράμετροι (σωματομετρικά, δείκτες βαρύτητας) δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Η Vzeer (αρχική τιμή FRC σε επίπεδο PEEP=0), ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα control ($441\pm 211.9ml$) σε σχέση με την ομάδα ARDS ($371\pm 182.3ml$), αλλά δεν προέκυψε σημαντική διαφορά ($p=0.491$). Η Pplat και η Driving Pressure κυμάνθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα για την ομάδα ARDS ($16.1\pm 3.1cmH_2O$ και $12\pm 3.4 cmH_2O$ αντίστοιχα), σε σχέση με την ομάδα control ($13.1\pm 3.8cmH_2O$ και $9\pm 4 cmH_2O$ αντίστοιχα), χωρίς στατιστική σημαντικότητα ($p=0.074$ και 0.1 αντίστοιχα). Οι αιμοδυναμικές παράμετροι δεν διέφεραν μεταξύ τους, ούτε η χορήγηση νοραδρεναλίνης ($p>0.3$) σε κανένα επίπεδο PEEP, σε καμία από τις δύο ομάδες.

Οι κύριες αιτίες εισαγωγής στη ΜΕΘ ήταν η λοίμωξη, το τραύμα και τα νευρολογικά νοσήματα (συνολικά αφορούσαν στο 80% των ασθενών) (Πίνακας 2). Η θνητότητα στους ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν 0%.

Διαφορές μεταξύ των ομάδων

Οι μηχανικές ιδιότητες όπως καταγράφονται διαχρονικά (0-6-12-18-24-48-72 ώρες) φαίνονται στους πίνακες 3 (a-g).

Στη σύγκριση του stress, strain παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες τιμές στην ομάδα ARDS που όμως δεν έφτασαν σε επίπεδα στατιστικά σημαντικά. Στις 24 ώρες (πίνακας 3e) οι τιμές stress/strain ήταν μικρότερες στην ομάδα ARDS ($p=0.022$). Η elastance (total, lung και chest wall), είχε τιμές υψηλότερες στην ομάδα ARDS και προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων περιστασιακά στις διάφορες χρονικές στιγμές (πίνακες 3a,e,f). Στο χρόνο $T=0h$ η elastance total (E_T) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ARDS ($p=0.030$) και στους χρόνους $T=24h$ και $T=48h$ η elastance του πνεύμονα (E_L) επίσης ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ARDS ($p=0.009$ και 0.037 αντίστοιχα).

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών με ή χωρίς ARDS

Characteristics	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		P value	
				Lower Bound	Upper Bound		
Age (years)	ARDS	6	5,7	3,6	2,4	9,0	0.45
	Control	16	7,1	3,9	4,8	9,3	
BW (kg)	ARDS	6	23	20,9	3,7	42,3	0.63
	Control	16	26,9	16,7	18,0	35,9	
MV (Days)	ARDS	6	12,3	6,1	5,9	18,7	0.019
	Control	16	6,1	4,5	3,5	8,7	
LOS (Days)	ARDS	6	22,7	7,4	14,9	30,4	0.013
	Control	16	11,9	8,2	7,2	16,7	
PeLOD	ARDS	6	6,3	3,6	2,5	10,1	0.68
	Control	16	7,2	5,1	4,3	10,2	
PRISM	ARDS	6	3,2	3,9	0,9	7,3	0.197
	Control	16	5,9	4,3	3,4	8,4	
PO2/FiO2	ARDS	6	229	46	186,3	271,1	0.0001
	Control	16	483	132	412,6	553,3	
PCO2 (mmHg)	ARDS	6	41,700	9	33,4	50,0	0.044
	Control	16	35,9	4,2	33,6	38,1	
Pplat (cmH2O)	ARDS	6	16,1	3,1	13,25	19,0	0.074
	Control	16	13,0	3,8	10,88	15,1	
Driving Press (cmH2O)	ARDS	6	12,0	3,4	8,89	15,1	0.100
	Control	16	9,0	4	6,80	11,2	
Vzeep (ml)	ARDS	6	371,0	182,3	179,67	562,3	0.491
	Control	16	441,7	211,9	313,61	569,8	
MAP (mmHg)	ARDS	6	72,6	12,9	60,65	84,5	0.784
	Control	16	73,9	9,9	68,64	79,2	
HR (beats/min)	ARDS	6	113,0	44,3	72,07	153,9	0.343
	Control	16	99,7	22,3	87,79	111,6	
PVI	ARDS	6	6,2	3,7	1,6042	10,8	0.407
	Control	16	10,2	10,2	4,3	16,1	
Male/Female (%)	ARDS	6	43/57				0.239
	Control	16	69/31				
Noradrenaline (%)	ARDS	6	85				0.87
	Control	16	44				

Πίνακας 2. Αιτίες εισόδου στη ΜΕΘ

Admission cause	No of patients	% total
Infection	7	31,8
Trauma	6	27,3
Neurological disease	5	22,7
Postoperative	2	9,1
Other	2	9,1
Total	22	100

Πίνακας 3α: Παράμετροι μηχανικής των πνευμόνων των δυο ομάδων σε 4 διαφορετικά επίπεδα με την τεχνική PEEP INVIEW στον χρόνο 0.

TIME SERIES 0			PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	
Characteristics		N	Mean ± SD				p value
Cst/kg (ml·cmH ₂ O ⁻¹ ·kg ⁻¹)	ARDS	7	0,7±0,1	0,7±0,3	0,7±0,3	0,6±0,1	NS
	Control	16	0,9±0,3	0,8±0,3	0,9±0,4	0,9±0,4	NS
FRC/kg (ml/kg)	ARDS	7	21,9 ± 7,3	24,7±8,9	24,1±7	28,6±9,7	NS
	Control	16	24,6±8,2	26,8±9,4	29,4±9,6	32,4±10,9	NS
Stress (cmH ₂ O)	ARDS	6	5±1,2	4,3±1,3	4,1±1	3,7±1,1	NS
	Control	13	4±1,8	3,4±1,5	3,2±1,3	3±1,1	NS
Strain static	ARDS	6	0,37±0,09	0,32±0,09	0,3±0,1	0,3±0,1	NS
	Control	13	0,29±0,13	0,25±0,12	0,2±0,1	0,2±0,1	NS
Elastance_cw (cmH ₂ O/L)	ARDS	6	64,6±28,7	78,9 ± 36,8	75,7±29,9	80,1±31,2	NS
	Control	12	52,7±25,5	52,0 ± 33,6	52,6±42,9	59,7±33,5	NS
Elastance_total (cmH ₂ O/L)	ARDS	7	95,2±35,9	104,6±41,9	101,5±37,4	102±37,6	0,030
	Control	15	69,5±42,5	65,1±46,5	65,1±52	63,4±43,5	NS
Elastance_lung (cmH ₂ O/L)	ARDS	6	27,2±11	22,3±9,1	18,8±7	14,8±5,4	NS
	Control	12	24,8±19,1	16,6±17,2	13,2±12,8	11,9±10	NS

Διαφορές μεταξύ ARDS and Control ασθενών (student's t-test), # p<0.05

Διαφορές μεταξύ PEEP levels (ANOVA with Bonferroni post hoc tests): ^a PEEP 4-6, p<0,05; ^b 4-8, p<0,05; ^c 4-10, p<0,05; ^d 6-8, p<0,05; ^e 6-10, p<0,05; NS: non-significant

Πίνακας 3b: Παράμετροι μηχανικής των πνευμόνων των δυο ομάδων σε 4 διαφορετικά επίπεδα με την τεχνική PEEP INVIEW στις 6 ώρες.

TIME SERIES 6			PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	
Characteristics		N	Mean±SD				p value
Cst/kg (ml·cmH ₂ O ⁻¹ ·kg ⁻¹)	ARDS	7	0,6±0,2	0,7±0,2	0,7±0,3	0,7±0,3	NS
	Control	16	0,8±0,2	0,8±0,3	0,8±0,3	0,9±0,3	NS
FRC/kg (ml/kg)	ARDS	7	20,6±6	22,5±7,5	22,4±7,1	27±11,2	NS
	Control	16	25,6±11	26,2±10,9	29,1±10,9	32±11,5	NS
Stress (cmH ₂ O)	ARDS	6	5,1±1,7	4,8±2,2	4,6±1,8	4,1±2,1	NS
	Control	13	4,2±1,6	4,1±1,6	3,5±1,3	3,1±1,1	NS
Strain static	ARDS	6	0,38±0,12	0,35±0,16	0,34±0,13	0,3±0,15	NS
	Control	13	0,3±0,12	0,3±0,12	0,26±0,1	0,2±0,08	NS
Elastance_cw (cmH ₂ O/L)	ARDS	6	59,7±37,5	57,1±31,1	64±35,9	63,7±36,7	NS
	Control	12	56,4±27,6	61,1±29,5	64±33,3	61,7±33,7	NS
Elastance_total (cmH ₂ O/L)	ARDS	7	93,4±50,9	92,3±52,5	93,9±48,6	91,5±49,8	NS
	Control	15	73,8±47,6	78,1±47,9	75,5±47,2	65,1±44,7	NS
Elastance_lung (cmH ₂ O/L)	ARDS	6	20,8±11,2	17,6±9,7	16,3±8,3	13,2±7,3	NS
	Control	12	26,3±21,4	23,2±19,3	17,5±14,5	13,3±11,3	NS

Πίνακας 3c: Παράμετροι μηχανικής των πνευμόνων των δυο ομάδων σε 4 διαφορετικά επίπεδα με την τεχνική PEEP INVIEW στις 12 ώρες.

TIME SERIES 12			PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	
Characteristics		N	Mean±SD				p value
Cst/kg (ml·cmH ₂ O ⁻¹ ·kg ⁻¹)	ARDS	7	0,6±0,1	0,6±0,1 [#]	0,6±0,1 [#]	0,6±0,1	NS
	Control	16	1±0,6	0,9±0,3	0,9±0,3	0,9±0,3	NS
FRC/kg (ml/kg)	ARDS	7	18,7±6,7	20,5±7,6	20,5±4,9 [#]	23,9±7,5	NS
	Control	16	25,4±10,2	28,1±11,6	31,1±10,8	32,4±13,3	NS
Stress (cmH ₂ O)	ARDS	6	5,3±1,6	5±1,4	4,6±1,2	4,1±1,2	NS
	Control	13	4,5±2,1	4,1±1,6	3,5±1,3	3,4±1,4	NS
Strain static	ARDS	6	0,39±0,12	0,37±0,1	0,34±0,25	0,31±0,09	NS
	Control	13	0,33±0,16	0,3±0,12	0,26±0,09	0,25±0,1	NS
Elastance_cw (cmH ₂ O/L)	ARDS	6	66,9±29,1	68,1±32,2	67,3±31,8	65,9±27,4	NS
	Control	12	52,1±29,2	56,8±36,6	62,7±38,4	51,9±43,4	NS
Elastance_total (cmH ₂ O/L)	ARDS	7	92,8±48,4	100,8±45,4	93,9±41,6	90,7±39,7	NS
	Control	15	79,5±48,1	77,7±54	78,3±50,7	64,9±55,3	NS
Elastance_lung (cmH ₂ O/L)	ARDS	6	32,2±18,9	24,7±14,7	20±11,4	15,8±7,8	NS
	Control	12	27,3±22,9	20,8±18,5	16,5±15,5	12,8±15,3	NS

Πίνακας 3d: Παράμετροι μηχανικής των πνευμόνων των δυο ομάδων σε 4 διαφορετικά επίπεδα με την τεχνική PEEP INVIEW στις 18 ώρες.

TIME SERIES 18			PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	
Characteristics		N	Mean±SD				p value
Cst/kg (ml·cmH2O ⁻¹ ·kg ⁻¹)	ARDS	7	0,7±0,2	0,7±0,2	0,8±0,3	0,8±0,2	NS
	Control	16	0,8±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	0,8±0,2	NS
FRC/kg (ml/kg)	ARDS	7	21,3±10,4	23,5±9,3	26,1±9,7	28,9±11	NS
	Control	16	24,6±8,3	26,4±8,4	29,2±9,4	30,7±10	NS
Stress (cmH2O)	ARDS	6	5,3±2	4,5±1,5	4,1±1,5	3,7±1,3	NS
	Control	13	4±1	3,8±0,9	3,5±1	3,5±1,3	NS
Strain static	ARDS	6	0,39±0,15	0,33±0,11	0,3±0,11	0,27±0,1	NS
	Control	13	0,29±0,07	0,28±0,07	0,26±0,07	0,26±0,1	NS
Elastance_cw (cmH2O/L)	ARDS	6	65,4±45,1	70,5±44,4	76,9±50,7	73,3±45,5	NS
	Control	12	46,7±12,1	54,8±20,2	56,1±19,6	53,7±26,5	NS
Elastance_total (cmH2O/L)	ARDS	7	105,7±64,6	103,8±59,9	104±63,5	97,7±57,3	NS
	Control	15	67,1±25,2	75,4±27,7	71,8±23,9	65,5±30,1	NS
Elastance_lung (cmH2O/L)	ARDS	6	33,3±22,1	25,7±16,5	20,7±15,2	16,2±11,5	NS
	Control	12	20,2±8,9	17,5±8,2	13,6±5,3	11,7±4,9	NS

Πίνακας 3ε: Παράμετροι μηχανικής των πνευμόνων των δυο ομάδων σε 4 διαφορετικά επίπεδα με την τεχνική PEEP INVIEW στις 24 ώρες.

TIME SERIES 24			PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	
Characteristics		N	Mean±SD				p value
Cst/kg (ml·cmH2O ⁻¹ ·kg ⁻¹)	ARDS	7	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,2	0,8±0,2	NS
	Control	16	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,2	0,8±0,2	NS
FRC/kg (ml/kg)	ARDS	7	25,5±9,2	26,3±6,3	28,6±8,2	33,8±10	NS
	Control	16	20,7±7,2	23±8,3	23,9±8	27,4±8,8	NS
Stress (cmH2O)	ARDS	6	4,2±1,1	3,6±0,6	3,3±0,7	2,9±0,6 ^c	0,022
	Control	13	4,8±1,3	4,2±1,5	4,2±1,3	3,7±1,13	NS
Strain static	ARDS	6	0,31±0,08	0,3±0,04	0,25±0,05	0,2±0,05 ^c	0,022
	Control	13	0,36±0,09	0,3±0,11	0,31±0,1	0,3±0,08	NS
Elastance_cw (cmH2O/L)	ARDS	6	53,1±19,4	64,3±27,9	66,8±26,3	60,3±31,1	NS
	Control	12	67,4±40,7	70,5±45,1	77,4±36,5	79,9±39,9	NS
Elastance_total (cmH2O/L)	ARDS	7	76,4±38,1	81,9±41,8	81,3±40,4	71,5±42	NS
	Control	15	92,7±61	87,3±62,6	92,3±50,1	89,1±50,8	NS
Elastance_lung (cmH2O/L)	ARDS	6	19,5±6,3	16,3±6,1	13,3±5,4 [#]	9,8±4,5	0,009
	Control	12	33,2±23,3	27,3±21,9	24±13,5	18,8±11,6	NS

Πίνακας 3f: Παράμετροι μηχανικής των πνευμόνων των δυο ομάδων σε 4 διαφορετικά επίπεδα με την τεχνική PEEP INVIEW στις 48 ώρες.

TIME SERIES 48			PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	
Characteristics		N	Mean±SD				p value
Cst/kg (ml·cmH2O ⁻¹ ·kg ⁻¹)	ARDS	7	0,8±0,3	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,2	NS
	Control	16	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,23	NS
FRC/kg (ml/kg)	ARDS	7	21,4±7,4	22,2±7,5	23,2±8,8	28,1±9,8	NS
	Control	16	20,9±9	23,9±9,7	25,2±10,5	28,9±11,8	NS
Stress (cmH2O)	ARDS	6	5,7±3,2	5,1±2,4	4,9±3,3	3,4±1,9	NS
	Control	13	5±1,5	4,3±1,4	4,2±1,4	3,6±1,3	NS
Strain static	ARDS	6	0,42±0,23	0,38±0,18	0,37±0,24	0,29±0,14	NS
	Control	13	0,37±0,11	0,32±0,11	0,31±0,1	0,27±0,1	NS
Elastance_cw (cmH2O/L)	ARDS	6	80,1±53,7	92,7±58	112±77,5	88±44,6	NS
	Control	12	57,1±24,1	60,3±26,7	59,5±24,5	57,1±28,4	NS
Elastance_total (cmH2O/L)	ARDS	7	106±95,5	130,3±92,2	152,3±120,9	97,1±73,2	NS
	Control	15	86,6±35	80,4±35,3	76,3±30,5	71,1±31,3	NS
Elastance_lung (cmH2O/L)	ARDS	6	44,9±45,1	37,7±34,9	40,4±44,2	25,4±26,2	NS
	Control	12	28,1±17,4	20,1±11,4	16,7±7,7	12±6,4 ^c	0,037

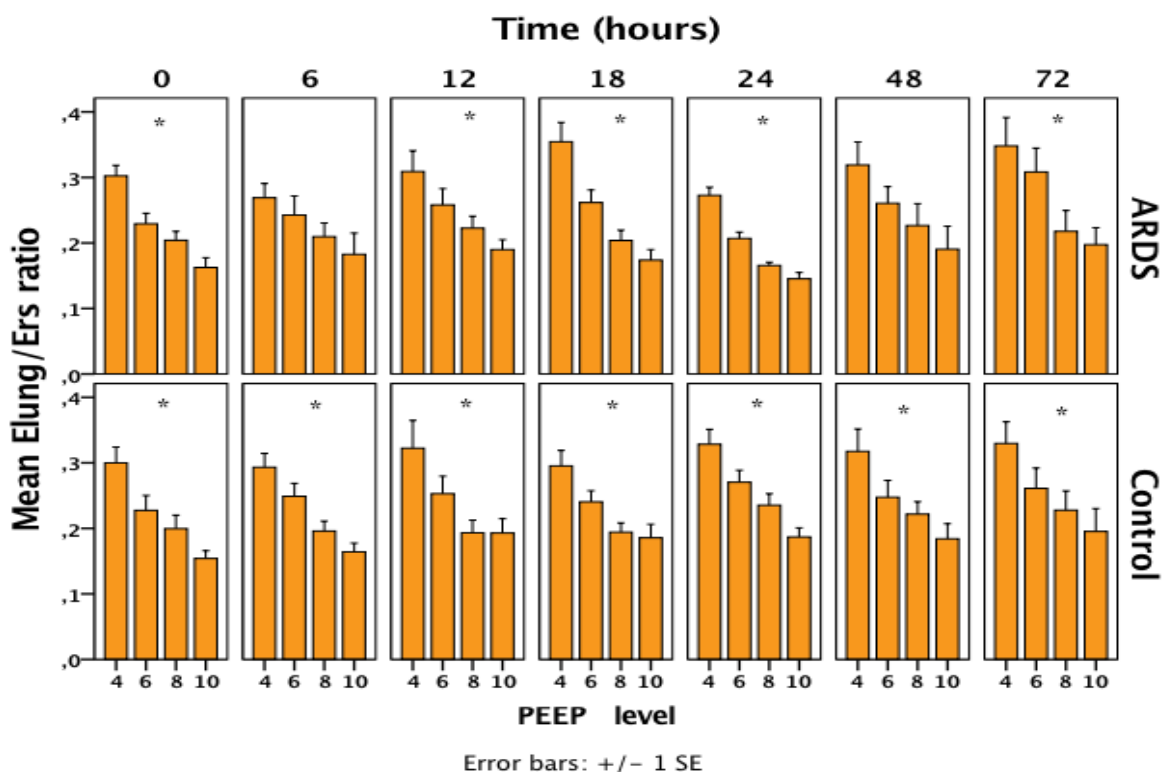
Πίνακας 3g: Παράμετροι μηχανικής των πνευμόνων των δυο ομάδων σε 4 διαφορετικά επίπεδα με την τεχνική PEEP INVIEW στις 48 ώρες.

TIME SERIES 72			PEEP 4	PEEP 6	PEEP 8	PEEP 10	
Characteristics		N	Mean±SD				p value
Cst/kg (ml·cmH2O ⁻¹ ·kg ⁻¹)	ARDS	7	0,7±0,2	0,6±0,2	0,8±0,5	0,7±0,2	NS
	Control	16	0,7±0,2	0,6±0,2	0,7±0,1	0,7±0,1	NS
FRC/kg (ml/kg)	ARDS	7	20,8±7,4	22,5±7,7	25,3±9,7	26,5±11,7	NS
	Control	16	20,3±7,4	22,6±8,6	23,6±8,7	23,8±9,8	NS
Stress (cmH2O)	ARDS	6	5±2,3	4,7±2,2	4,2±2,1	4±7,8	NS
	Control	13	4,9±1,6	4,4±1,4	4,3±1,5	4,1±2	NS
Strain static	ARDS	6	0,37±0,17	0,34±0,16	0,31±0,16	0,3±0,13	NS
	Control	13	0,36±0,12	0,32±0,1	0,32±0,11	0,31±0,15	NS
Elastance_cw (cmH2O/L)	ARDS	6	42,2±12,9	37,4±10,5 [#]	52,1±17,5	51,6±11,2	NS
	Control	12	57,4±24,3	64,4±29	65,4±29,7	72,6±33,6	NS
Elastance_total (cmH2O/L)	ARDS	7	61,4±21,5	54,6±16	66,9±21,4	58,4±20,5	NS
	Control	15	76,4±42,3	76,9±43	74,3±42,4	89,1±38,5	NS
Elastance_lung (cmH2O/L)	ARDS	6	23,6±12,4	17,2±9,5	14,8±8,4	12,6±5,6	NS
	Control	12	28,7±14,1	22,2±10,1	18,7±8,1	16,5±6,7	NS

Διαφορές μεταξύ ARDS and Control ασθενών (student's t-test), # $p < 0.05$

Διαφορές μεταξύ PEEP levels (ANOVA with Bonferroni post hoc tests): ^a PEEP 4-6, $p < 0,05$; ^b 4-8, $p < 0,05$; ^c 4-10, $p < 0,05$; ^d 6-8, $p < 0,05$; ^e 6-10, $p < 0,05$; NS: non-significant

Στο σχήμα 3 φαίνεται η μεταβολή του λόγου E_L/Ers στη διάρκεια του χρόνου της μελέτης. Ο λόγος διατηρεί τιμές υψηλότερες στην ομάδα ARDS με περιστασιακά σημαντική διαφορά, ενώ μειώνεται με την αύξηση της PEEP και στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια της μελέτης.

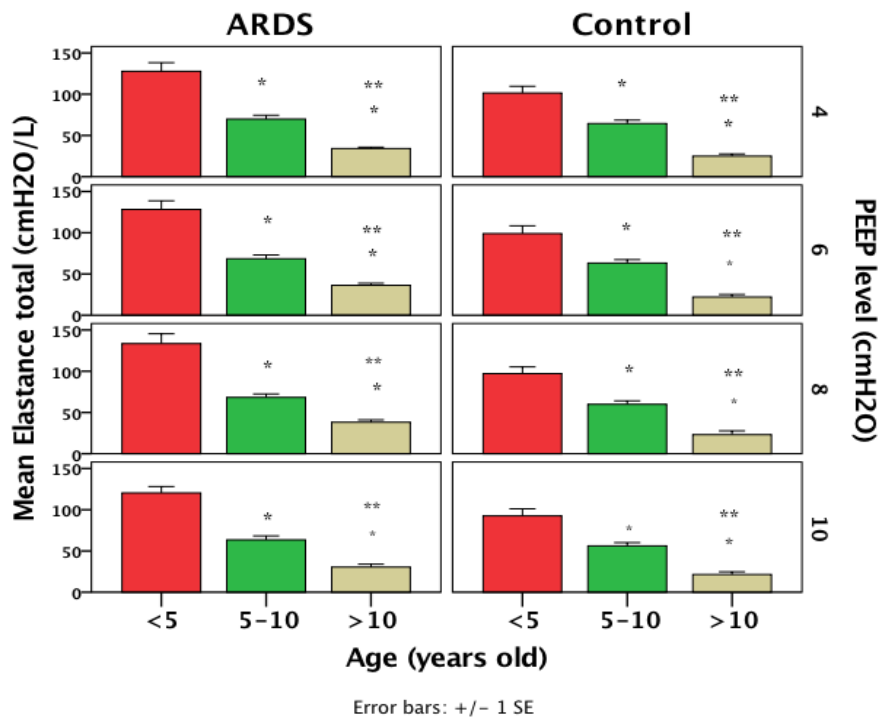


ΣΧΗΜΑ 3: Μεταβολή μέσης E_L/Ers , σε σχέση με το επίπεδο PEEP κατά τη διάρκεια της μελέτης και στις δύο ομάδες

Η FRC έλαβε τιμές (18-30ml/kg) και η Compliance (0.6-1ml/cmH₂O/kg) και είχαν περιστασιακά στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια του χρόνου (τιμές baseline και 12h) σε επίπεδα PEEP 6 και 8 (πίνακες 3a και c). Η total elastance ήταν σημαντικά υψηλότερη στα μικρά παιδιά (<5ετών), συγκριτικά με τις μεσαίες και μεγαλύτερες ηλικίες ($p < 0.01$) (σχήμα 4) και στις δύο ομάδες. Η total elastance παρουσίασε σταδιακή μείωση με την πάροδο της ηλικίας και πλησιάζει τις τιμές ενηλίκων σε παιδιά >10 ετών.

Διαφορές μεταξύ των επιπέδων PEEP

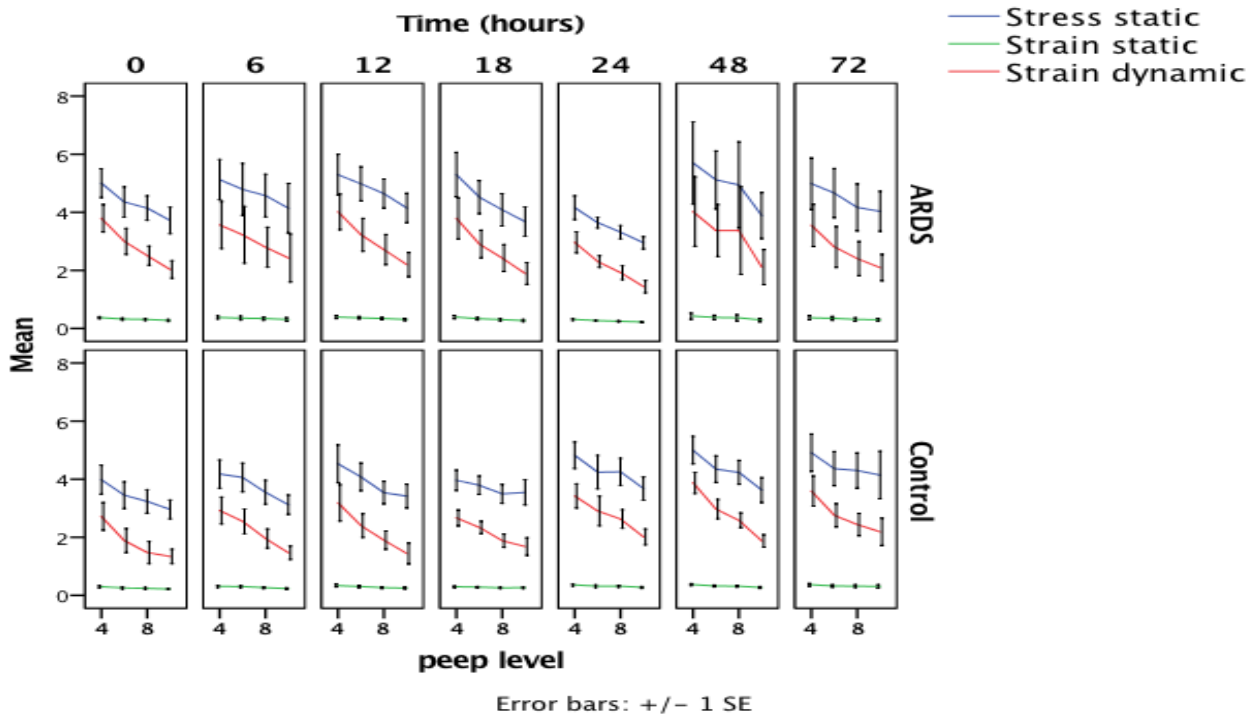
Με τη μελέτη PEEP INview αναδείχθηκε μια τάση μείωσης της lung elastance και στις δύο ομάδες, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική για την στην ομάδα ARDS στις 24 ώρες ($p=0.009$) (πίνακας 3e). Στην ίδια χρονική στιγμή μειώθηκε σημαντικά ($p=0.022$) το stress και το strain για την ομάδα ARDS ενώ είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά και οι τιμές που έλαβαν σε PEEP=4 και 10 ($p<0.05$) (πίνακας 3e), Σε καμία ομάδα η αύξηση της FRC που οφειλόταν στην εφαρμογή PEEP δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά τιμές.



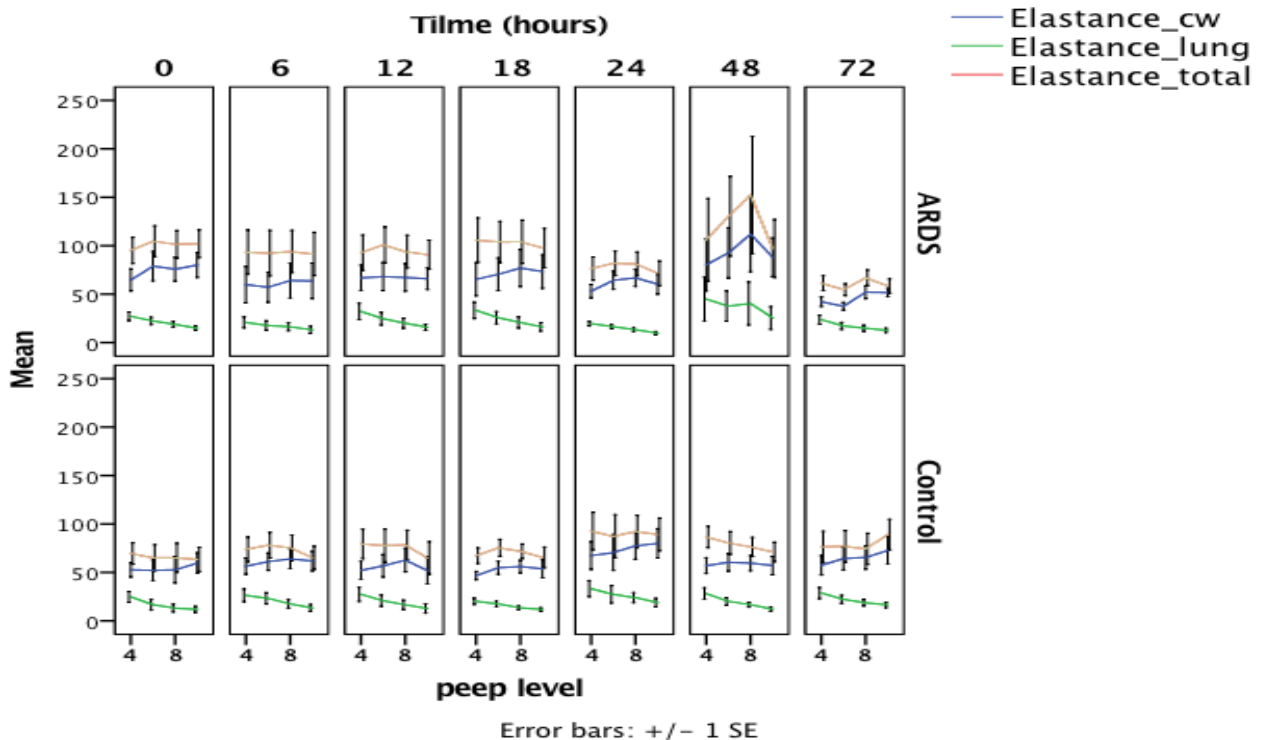
ΣΧΗΜΑ 4: ΤΙΜΕΣ μέσης τιμής Elastance αναπνευστικού συστήματος συγκριτικά με την ηλικία.

Διαχρονική μελέτη

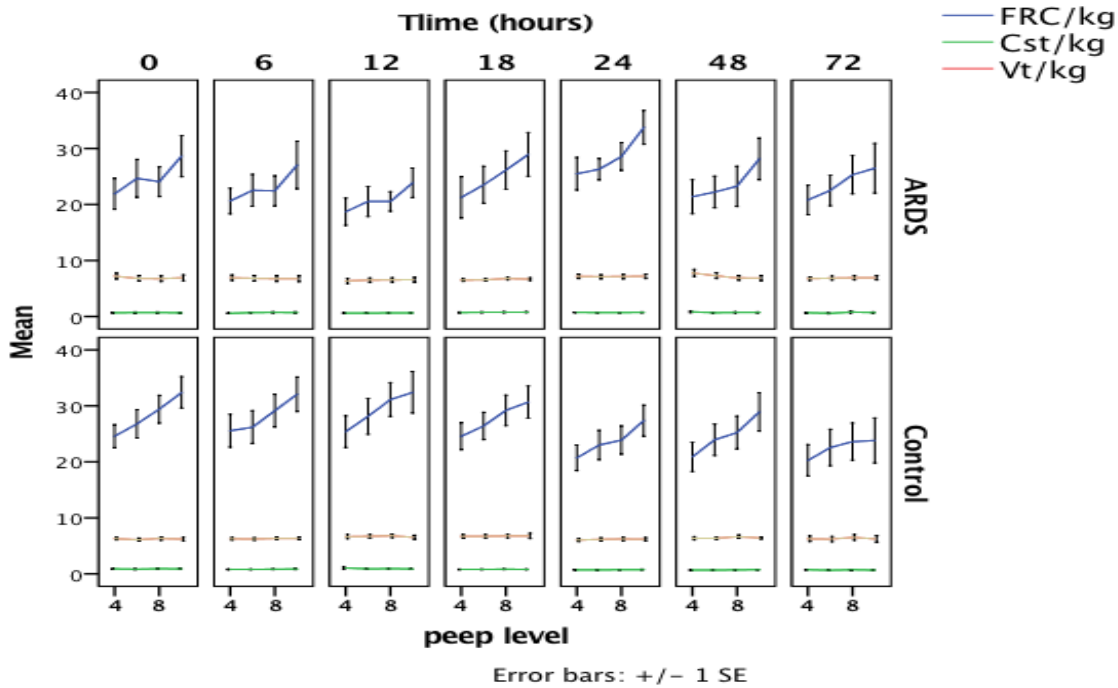
Στις διάφορες χρονικές στιγμές της PEEP INview μελέτης, οι τιμές strain/stress ήταν χαμηλότερες στην ομάδα Control σε σχέση με την ομάδα ARDS η οποία είχε παρόμοια διακύμανση (σχήμα 5a). Στη διαχρονική μελέτη της FRC και elastance παρατηρήθηκαν μικρότερες τιμές στην ομάδα control σε σχέση με την ομάδα ARDS. Οι τιμές της elastance δεν φάνηκε να έχουν σταθερή διακύμανση στο χρόνο (σχήμα 5b). Διαχρονικά η FRC είχε τάση ανόδου και στις δύο ομάδες, ενώ η compliance δεν παρουσίασε μεταβολές (σχήμα 3c). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια του χρόνου στις δύο ομάδες.



ΣΧΗΜΑ 5a: TIMEΣ stress και strain όπως διαμορφώθηκαν στη διάρκεια του χρόνου της μελέτης



ΣΧΗΜΑ 5b: TIMEΣ elastance (total/lung/chest wall) όπως διαμορφώθηκαν στη διάρκεια του χρόνου της μελέτης



ΣΧΗΜΑ 5c: ΤΙΜΕΣ FRC, Crs και Vt όπως διαμορφώθηκαν στη διάρκεια του χρόνου της μελέτης

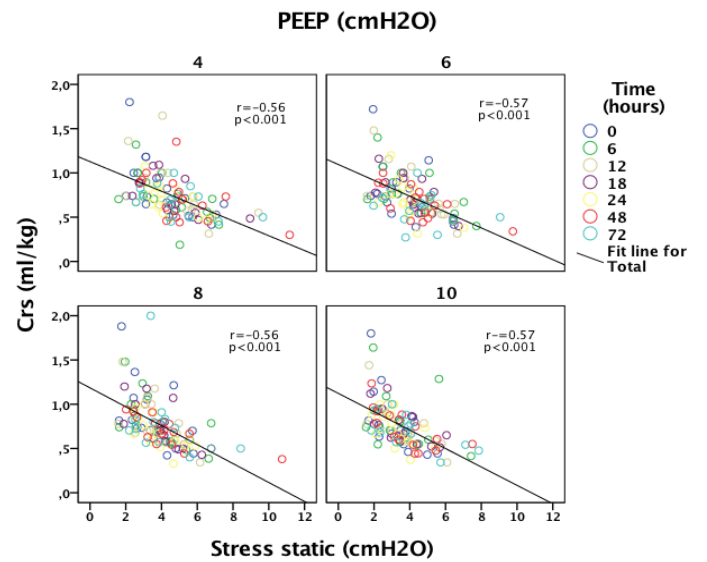
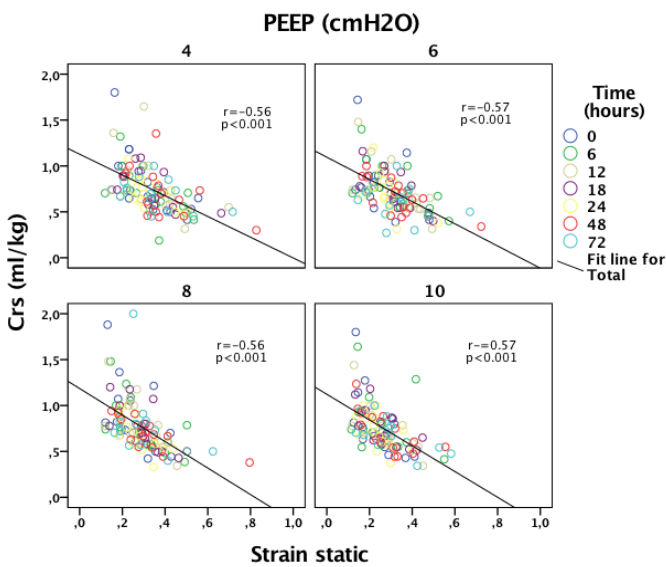
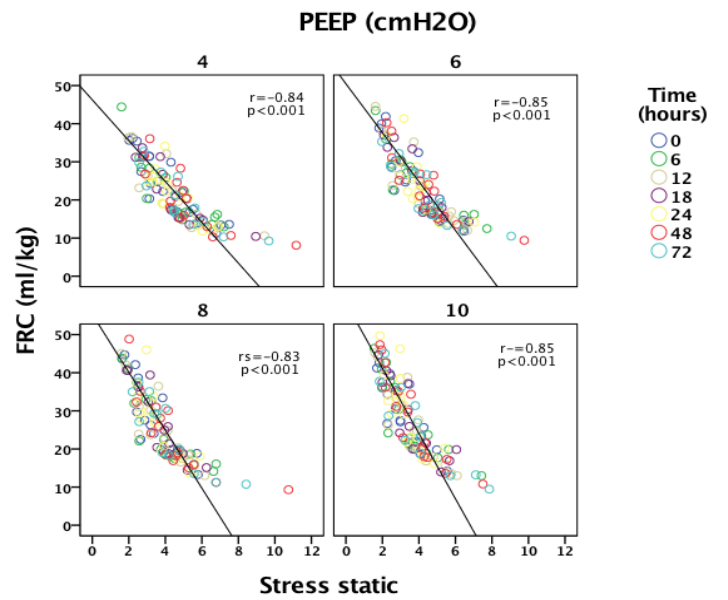
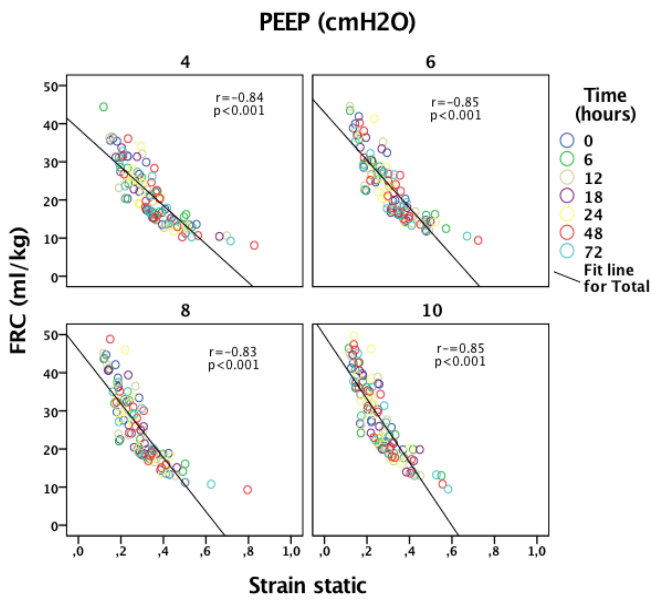
Συσχετίσεις

Το stress και strain παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με την FRC ($r=-0.85$ και $p<0.001$) και την Crs ($r=-0.57$ και $p<0.001$) (σχήμα 6a) και θετική με την lung elastance ($r>0.59$ και $p<0.001$) και την driving pressure ($r>0.6$ και $p<0.001$) (σχήμα 6b).

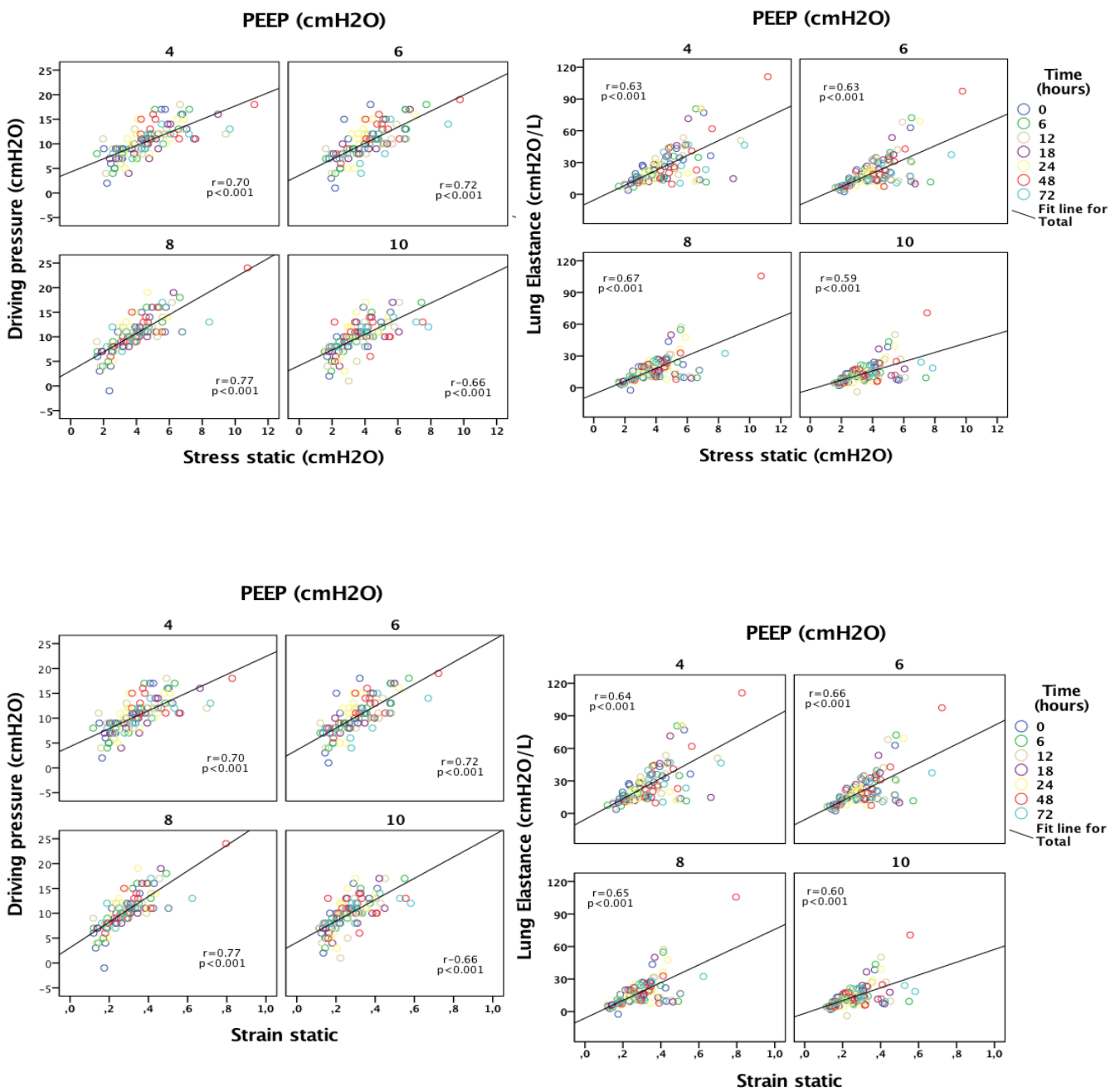
Η elastance του θωρακικού τοιχώματος και του πνεύμονα είχε χαμηλή θετική συσχέτιση με την Pplat ($r=0.42$ και $p<0.001$) (σχήμα 6c). Η Etot είχε αρνητική συσχέτιση με την ηλικία, την FRC σώματος ($r>0.6$ και $p<0.001$) (σχήμα 6d) και το βάρος του σώματος ($r>0.5$ και $p<0.001$) (σχήμα 6e) σε όλα τα επίπεδα PEEP, σε όλο τον υπό μελέτη πληθυσμό.

Δεν βρέθηκε συσχέτιση του stress και του strain με τον καρδιακό δείκτη (CI) ($r=0.1-0.2$ και $p>0.1$) (σχήμα 6f).

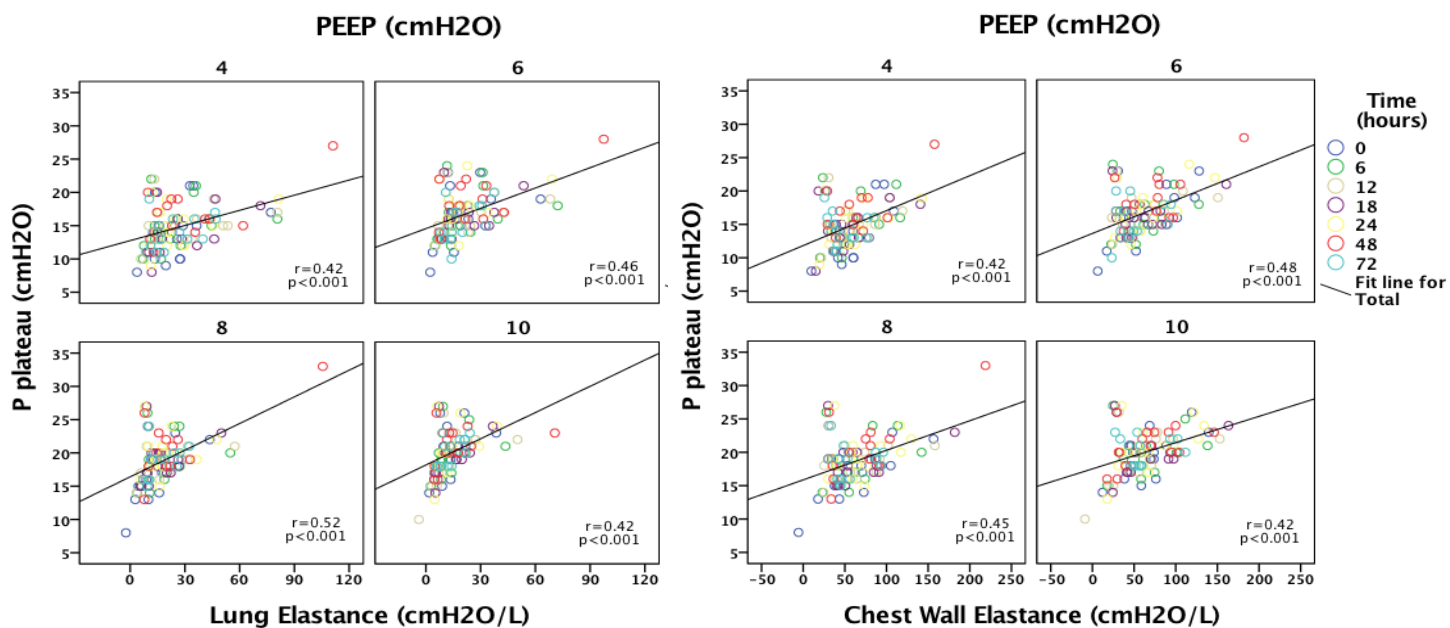
Οι συνολικές ημέρες νοσηλείας (LOS) και οι μέρες μηχανικού αερισμού (MVD), είχαν θετική συσχέτιση με: stress, strain, elastance, Pplat και αρνητική με FRC και Crs ($p<0.001$). Σε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise method) διορθωμένο ως προς τη βαρύτητα της νόσου (PRISM), μόνο το stress ($p<0.001$) και η total elastance ($p<0.02$) σχετίζονταν ανεξάρτητα με τις ημέρες μηχανικού αερισμού.



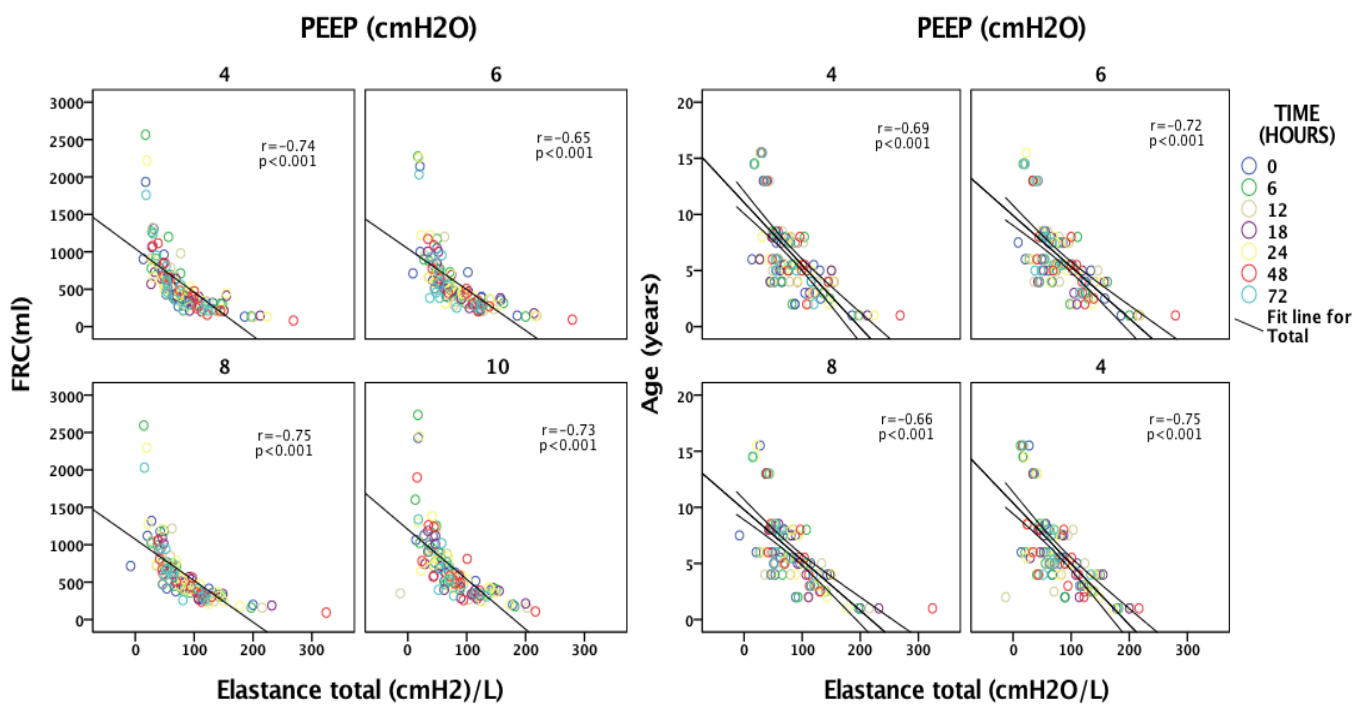
ΣΧΗΜΑ 6α: Συσχέτιση stress και strain με την FRC και Crs στα επίπεδα PEEP της μελέτης, σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης



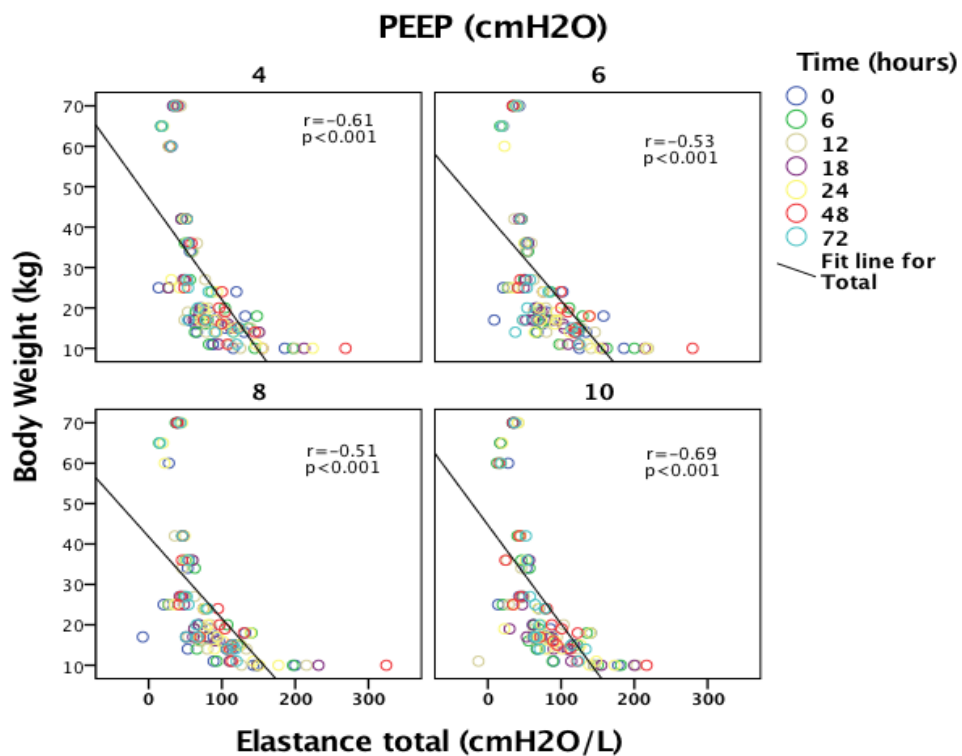
ΣΧΗΜΑ 6b: Συσχέτιση stress και strain με driving pressure και E_L στα επίπεδα PEEP της μελέτης, σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης



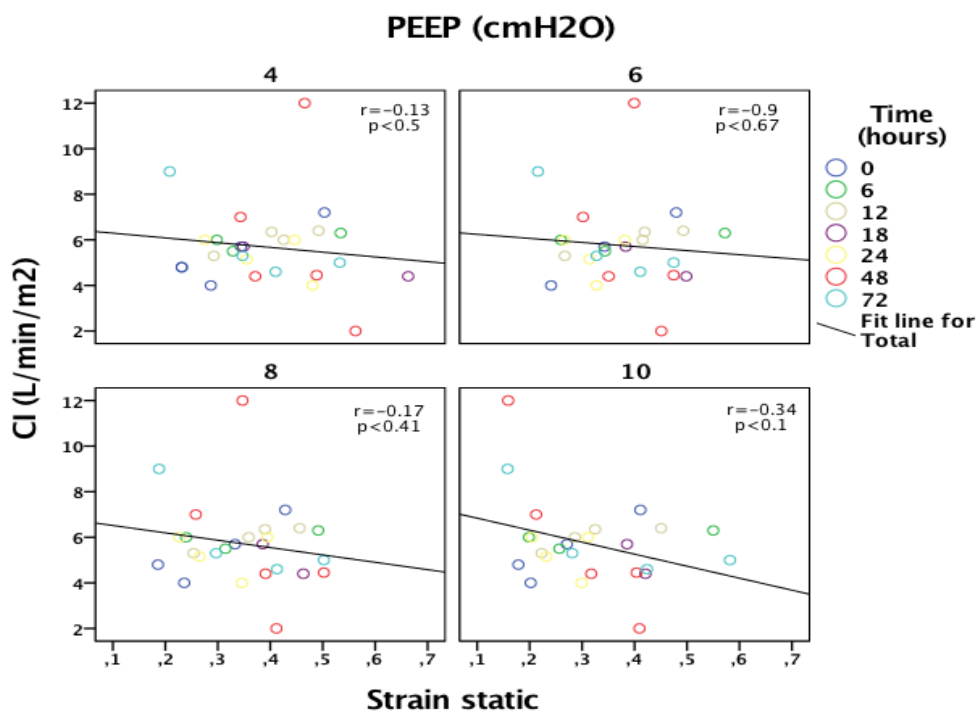
ΣΧΗΜΑ 6c: Συσχέτιση Pplateau με E_L και E_{cw} στα επίπεδα PEEP της μελέτης, σε όλο τον πληθυσμό

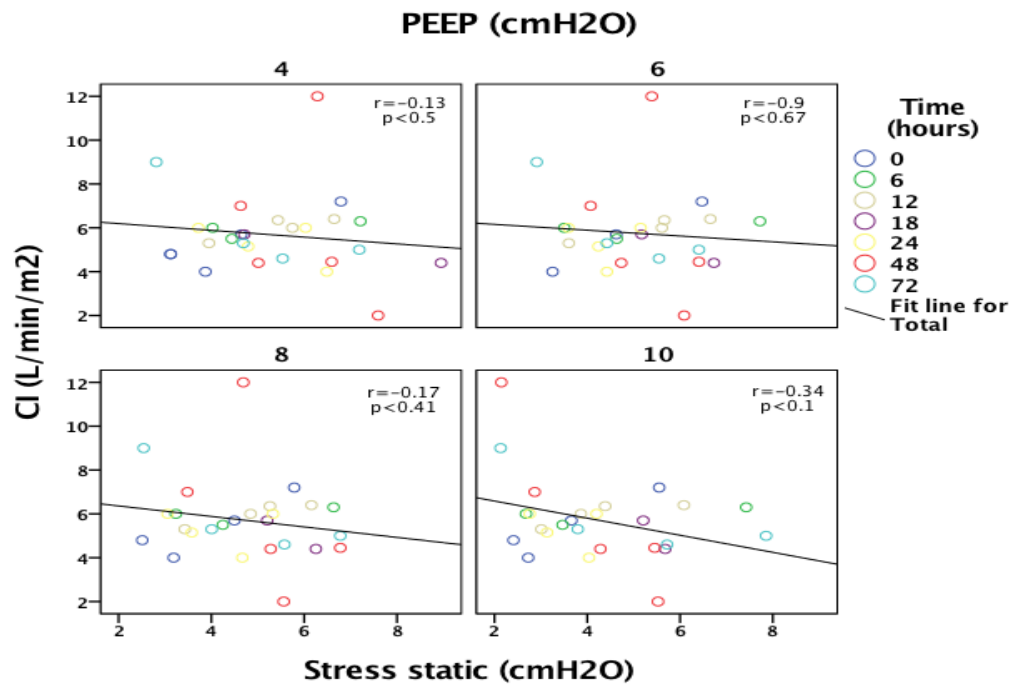


ΣΧΗΜΑ 6d: Συσχέτιση E_{tot} με FRC και ηλικία στα επίπεδα PEEP της μελέτης, σε όλο τον πληθυσμό



ΣΧΗΜΑ 6ε: Συσχέτιση Etot με το βάρος σώματος (BW) στα επίπεδα PEEP της μελέτης, σε όλο τον πληθυσμό





ΣΧΗΜΑ 6f: Συσχέτιση stress και strain με το CI στα επίπεδα PEEP της μελέτης, σε όλο τον πληθυσμό

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όλα τα παιδιά της ομάδας ARDS είχαν ήπιο και μόνο δύο μέτριο ARDS. Η διάκριση της βαρύτητας έγινε σύμφωνα με τον ισχύοντα ορισμό για το παιδιατρικό ARDS με τον λόγο PO_2/FiO_2 και όριο το 300 (18). Η επίπτωση του ARDS στα παιδιά είναι αρκετά μικρότερη από ότι σε ενήλικες, με συνέπεια τα δεδομένα να προέρχονται κυρίως από μελέτες σε ενήλικες, ενώ στη βιβλιογραφία υπάρχουν για την ώρα συστάσεις σχετικά με το μηχανικό αερισμό στα παιδιά. Η συστάσεις σκοπό έχουν να θέσουν σε υψηλή προτεραιότητα μελλοντικές μελέτες για τον μηχανικό αερισμό στα παιδιά με ARDS (19). Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που έχουν αξιολογήσει και άλλους δείκτες οξυγόνωσης, όπως το Oxygen Saturation Index ή Oxygenation Index (OSI ή OI), όταν δεν είναι διαθέσιμη επεμβατική μέτρηση της οξυγόνωσης (20). Στην παρούσα μελέτη υπήρχε σε όλους τους ασθενείς αρτηριακός καθετήρας για συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και γινόταν εξέταση αερίων αίματος στην εισαγωγή του ασθενή στη μελέτη και πριν από κάθε μέτρηση καθώς και αιμοδυναμικές μετρήσεις όπως της καρδιακής παροχής.

Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης ήταν ότι τα παιδιά με ARDS είχαν 1) μικρότερες τιμές FRC, compliance και υψηλότερες τιμές Pdriv, 2) υψηλότερες τιμές stress και strain, 3) υψηλότερες τιμές elastance (total-cw και lung), χωρίς αυτές να φτάνουν σε στατιστικά σημαντικές διαφορές, παρά μόνο περιστασιακά.

Η FRC μετριέται κατά την αυτόματη αναπνοή στην καθιστή θέση. Κατά την διάρκεια του μηχανικού αερισμού η FRC καθορίζεται από το επίπεδο της εφαρμοζόμενης PEEP οπότε ο όρος τελοεκπνευστικός όγκος πνεύμονα (EELV) είναι πιο αντιπροσωπευτικός. Ο όγκος αυτός σε υψηλές τιμές PEEP αυξάνεται αφενός λόγω στράτευσης κλειστών κυψελίδων και αφετέρου λόγω περαιτέρω διάτασης ήδη αεριζόμενων περιοχών (21).

Η μέτρηση του EELV αφορά τις αεριζόμενες περιοχές πνεύμονα. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος είναι η αξονική τομογραφία που όμως δεν προσφέρεται για καθημερινή χρήση. Η χρήση των πρόσφατων τεχνικών υπολογισμού του EELV, μέσω έκπλυσης N₂ (washin/washout technique), είναι δυνατή μέσω αναπνευστήρα και δεν απαιτεί διακοπή του μηχανικού αερισμού (22). Η μέθοδος έκπλυσης N₂ συγκρίθηκε με την αξονική τομογραφία (καλή συσχέτιση $r^2=0.89$) και με τη μέθοδο αραίωσης He ($r^2=0.82$) (15). Η μέθοδος αραίωσης του He συγκρίθηκε με την αξονική και έχει καλή συσχέτιση ($r^2=0.91$), ιδιαίτερα στους μικρότερους όγκους (15). Επίσης προσφέρει σχετική ασφάλεια (>73%) στην εκτίμηση των ασθενών που ο αερισμός κατανέμεται σε κλειστές περιοχές οπότε δεν προκαλεί υπερδιάταση, καθώς και του strain που οφείλεται στην εφαρμογή της PEEP (21).

Η FRC στα παιδιά που αερίζονται μηχανικά είναι μειωμένη (23), όμως δεν υπάρχουν δεδομένα που να μελετούν την επίδραση διαφόρων επιπέδων PEEP και Vt στις μηχανικές ιδιότητες (πνεύμονα και θωρακικού τοιχώματος), στο stress, strain και FRC (EELV). Σε μελέτη του Chiumello οι ασθενείς με ARDS είχαν σημαντικά χαμηλότερο EELV 10.4 ml/kg και compliance αναπνευστικού συστήματος 9.9±5 ml/cmH₂O σε σχέση με την ομάδα control που είχε 16.6 ml/kg και 17.8±6.5 ml/cmH₂O αντίστοιχα (7). Σε μελέτη του Bikker και συνεργατών σε μηχανικά αεριζόμενα παιδιά, οι τιμές EELV ήταν 19.6±5.1ml/kg και τα αποτελέσματα όμοια με προηγούμενες μελέτες όπως του Schibler και συνεργατών (24). Οι τιμές αυτές είναι συγκρίσιμες με της παρούσας μελέτης παρόλο που οι τελευταίες δεν έφθασαν σε στατιστικά σημαντικές διαφορές (25).

Για τον υπολογισμό του stress έγινε η παραδοχή ότι η specific elastance ήταν στα επίπεδα των ενηλίκων 13.5 cmH₂O. Σε παρόμοια επίπεδα ήταν οι τιμές της k στη μελέτη του Chiumello όπου υπολογίστηκε με χρήση οισοφάγειου μπαλονιού (7). Οι τιμές stress στην παρούσα μελέτη ήταν υψηλότερες στην ομάδα ARDS (διαχρονικά) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα control. Η εφαρμογή PEEP δεν οδήγούσε σε σημαντική αύξηση του stress, πράγμα που αποδόθηκε στο ότι όλοι οι ασθενείς αερίστηκαν με πολύ χαμηλές πιέσεις (Pplat<16cmH₂O) και το ARDS ήταν ήπιο. Για τον υπολογισμό του strain χρησιμοποιήθηκε ο τελοεκπνευστικός όγκος σε επίπεδο PEEP=0 και ο όγκος που οφειλόταν στην αύξηση του PEEP (το άθροισμά τους αντιστοιχεί στην FRC που υπολογιζόταν με τη μέθοδο PEEP INview). Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη είχαν χαμηλότερα επίπεδα stress και strain που αποδόθηκαν στον αερισμό με χαμηλό Vt=6ml/kg και στην προστατευτική δράση της PEEP.

Η επιλεγείσα βέλτιστη τιμή της PEEP στη μελέτη μας κυμάνθηκε σε τιμές 6-8 cmH₂O ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Μια εκτίμηση του αναμενόμενου EELV στο κάθε βήμα PEEP γινόταν με το γινόμενο Crs x ΔPEEP και συγκρίνονταν με τον μετρούμενο για το συγκεκριμένο επίπεδο PEEP. Αν το μετρούμενο ήταν πολύ υψηλότερο θεωρούσαμε ότι οφειλόταν σε διάταση

και όχι πραγματική αύξηση των αεριζόμενων κυψελίδων. Ως εκ τούτου το επίπεδο PEEP που επιλέγαμε παρέμενε στο προηγούμενο βήμα, οπότε πιθανά ο αερισμός των ασθενών μας δεν έφτασε σε επίπεδα σημαντικής διάτασης ήδη αεριζόμενων περιοχών, αλλά μόνο σε διάνοιξη κλειστών περιοχών.

Επίπεδα strain 2.5 και 2.8 για 24 και 12 ώρες αντίστοιχα θεωρούνται θανατηφόρα με βάση τη βιβλιογραφία (10). Επίσης, τιμές strain >2 (σημαίνουν Vt που προσεγγίζει την TLC) μπορεί να αποδειχθούν θανατηφόρες για τον πνεύμονα, δεδομένου ότι η σχέση stress-strain είναι σταθερή, όπως ορίζεται από την specific (11). Στην κλινική πράξη επίσης η μέτρηση του stress σαν ΔPL ή του strain σαν ΔV/FRC είναι ισοδύναμα (10). Στη δική μας μελέτη η Pplat διατηρήθηκε σε τιμές <20 cmH₂O και στις δύο ομάδες. Παρόλα αυτά ο όγκος και η Pplat δεν αποτελούν παραμέτρους πρόβλεψης ή υπολογισμού του stress και είναι γνωστό ότι η ίδια πίεση μπορεί να προκαλέσει διαφορετικό επίπεδο stress σε ασθενείς με αυξημένη elastance λόγω εξωπνευμονικού ARDS (10) ή σε πολύ μικρά παιδιά για τον ίδιο λόγο (26).

Ο Vt προαναφέραμε ότι δεν είναι αξιόπιστος παράγοντας πρόβλεψης του strain, λόγω μεγάλης διακύμανσης της FRC σε ασθενείς με ARDS. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η σχέση FRC και βάρος σώματος BW μεταβάλλεται ανάλογα με διάφορους παράγοντες (πχ βαρύτητα – “baby lung”, μηχανικός αερισμός, θέση κλπ). Σε διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η χορηγούμενη αναισθησία σε φυσιολογικούς ασθενείς που αερίζονται μηχανικά στο χειρουργείο, οδηγούσε σε μείωση της FRC σε ποσοστό 17% σε ενήλικες ασθενείς (10) και 25% σε παιδιά (12)(27).

Οι ασθενείς με ARDS θεωρείται ότι δεν έχουν “stiff lung” όπως πιστεύαμε παλαιότερα (28), αλλά διαταραχή που οδηγεί σε μείωση του όγκου του πνεύμονα που δύναται να αεριστεί (concept of “baby lung”) (29). Όσο μικρότερο είναι το μέγεθος του “baby lung”, τόσο δυσκολότερη είναι η οξυγόνωση και η αποβολή του CO₂. Ο όρος “baby lung” δεν αφορά ανατομικό αλλά περισσότερο λειτουργικό όρο. Ασθενείς με πολύ μικρό “baby lung” μπορεί να φτάσουν τιμές strain>2 ακόμα και με πολύ μικρούς όγκους <6ml/kg /IBW, οπότε γι’ αυτούς δεν υπάρχει ασφαλής μηχανικός αερισμός και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξωσωματική οξυγόνωση (ECMO) (10). Στη δική μας μελέτη οι τιμές του strain διατηρήθηκαν σε πολύ χαμηλά επίπεδα (<1).

Η συνεργασία των παιδιών για τέτοιες μετρήσεις γενικά είναι δύσκολη, ιδιαίτερα στα πολύ μικρά παιδιά και στα βρέφη. Οι μελέτες που μετρούν διάφορες παραμέτρους του αναπνευστικού σε παιδιά έχουν γίνει με τη χρήση ελαφράς καταστολής (30). Οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού μεταβάλλονται πολύ κατά την ανάπτυξη. Στα βρέφη κάτω του 1 έτους η elastance του θωρακικού τοιχώματος είναι μικρότερη, για να σημειώσει μια σημαντική αύξηση στην ηλικία 1-3 ετών (13, 27). Αυτό επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη όπου είχαμε σημαντικά υψηλότερη elastance του θωρακικού τοιχώματος σε παιδιά < 5ετών. Ο παιδιατρικός πληθυσμός έχει μεγάλη ανομοιογένεια λόγω σωματομετρικών χαρακτηριστικών και βαθμού ωρίμανσης, με αποτέλεσμα FRC και compliance να έχουν στενή συσχέτιση με αυτά (30)(31).

Η μέτρηση μηχανικών ιδιοτήτων σε ΜΕΘ παιδών παγκοσμίως δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη. Στο Ηνωμένο Βασίλειο χρησιμοποιούνταν μετρήσεις μηχανικών ιδιοτήτων σε 2 από τις 22 ΜΕΘ παιδών που ρωτήθηκαν (32). Η αξιολόγηση των μεθόδων ως προς την αξιοπιστία τους και την επαναληψιμότητα των μετρήσεων πιθανά θα οδηγήσει σε πιο ευρεία χρήση των μηχανικών ιδιοτήτων στην καθημερινή κλινική πράξη και στα παιδιά. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να συμβάλλουν προς αυτή την κατεύθυνση.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη μας είχε περιορισμούς:

- 1) ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός, παρόλο που περιελάμβανε μεγάλο αριθμό μετρήσεων (περίπου 700),
- 2) όλοι οι ασθενείς της ομάδας ARDS είχαν ήπια νόσο, πράγμα που αποδόθηκε στη χαμηλή νοσηρότητα των παιδιών και στη σπανιότητα του σοβαρού ARDS,
- 3) συμπεριέλαβε την παραδοχή για την τιμή της specific elastance $k=13.5 \text{ cmH}_2\text{O}$, εφ' όσον δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη η τιμή αυτή στα παιδιά και
- 4) δεν χρησιμοποιήθηκε στο στάδιο αυτό παράλληλη μέτρηση οισοφάγειας πίεσης αλλά υπολογίσθηκαν οι τιμές E_L , E_{cw} , με βάσει τύπους που έχουν προηγουμένα τεκμηριωθεί σε συγκριτικές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία.

ΜΕΛΛΟΝ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με την παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε τα πρώτα πιλοτικά αποτελέσματα, που προκύπτουν από τη μέτρηση της FRC με τη μέθοδο της έκπλυσης του N_2 , στους ασθενείς που αερίζονται μηχανικά στη ΜΕΘ παιδών του ΠΝΗ. Για να βγουν ασφαλή συμπεράσματα, απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και συγκριτική μελέτη των μηχανικών παραμέτρων του αναπνευστικού συστήματος. Προς τον σκοπό αυτό, σε ένα δεύτερο στάδιο θα ακολουθήσει μελέτη που στο σχεδιασμό της θα περιλαμβάνει χρήση οισοφάγειου καθετήρα, ώστε να μπορούν να συγκριθούν τα αποτελέσματα από τις δύο μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μηχανικός αερισμός στα παιδιά εξακολουθεί να έχει πολλά αναπάντητα ερωτήματα και η εφαρμογή του σήμερα βασίζεται σε συστάσεις, τοπικά πρωτόκολλα και την εμπειρία των ΜΕΘ που ασχολούνται με παιδιά. Αν και οι αρχές του προστατευτικού μηχανικού αερισμού αρχίζουν να βρίσκουν ευρεία εφαρμογή και στα παιδιά, ακόμη σήμερα τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες που έγιναν σε ενήλικες ασθενείς. Στις παραπάνω διαπιστώσεις προστίθενται και οι δυσκολίες που προέρχονται από την ανομοιογένεια του παιδιατρικού πληθυσμού, λόγω διαφορών στο βαθμό ωρίμανσης και στα σωματικά χαρακτηριστικά που προκύπτουν από την ηλικία.

Το ARDS είναι μια οντότητα με μικρότερη συχνότητα στα παιδιά, ιδίως το σοβαρό ARDS που είναι σπάνιο. Εξακολουθεί όμως να έχει υψηλή θνητότητα (μικρότερη όμως από των ενηλίκων) και αναμένεται να σχεδιαστούν μελλοντικές μελέτες στοχευμένες στα παιδιά, οι οποίες θα δώσουν απαντήσεις για τη στρατηγική αερισμού αυτών των ασθενών. Αυτό είναι απαραίτητο δεδομένου ότι οι μηχανικές παράμετροι του αναπνευστικού συστήματος, σχετίζονται στενά με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και τις ανατομικές – φυσιολογικές ιδιαιτερότητες των μικρών ηλικιών.

Η μέτρηση του EELV, της elastance, του stress και strain με τις νεώτερες μεθόδους (που χρησιμοποιήθηκαν και στην παρούσα μελέτη) αναμένεται να αποτελέσουν χρήσιμες παραμέτρους βελτιστοποίησης της πρακτικής μας στην κατεύθυνση του προστατευτικού μηχανικού αερισμού, στα παιδιά.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kneyber MCJ, Zhang H, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury. Similarity and differences between children and adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 1;190(3):258–65.
2. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med*. 2006 Jan;32(1):24–33.
3. González-López A, García-Prieto E, Batalla-Solís E, Amado-Rodríguez L, Avello N, Blanch L, et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2012 Feb;38(2):240–7.
4. Albuali WH, Singh RN, Fraser DD, Seabrook JA, Kavanagh BP, Parshuram CS, et al. Have changes in ventilation practice improved outcome in children with acute lung injury? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2007 Jul;8(4):324–30.
5. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015 Jun;16(5):428–39.
6. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Kneyber MCJ. The top ten unknowns in paediatric mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):366–70.
7. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Crit Care Lond Engl*. 2016 Aug 22;20:276.
8. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):747–55.
9. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Feb;18(1):42–7.
10. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):346–55.
11. Chiumello D, Chidini G, Calderini E, Colombo A, Crimella F, Brioni M. Respiratory mechanics and lung stress/strain in children with acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):11.
12. Sivan Y, Deakers TW, Newth CJ. Functional residual capacity in ventilated infants and children. *Pediatr Res*. 1990 Nov;28(5):451–4.
13. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Pulmonary mechanics in normal infants and young children during first 5 years of life. *Pediatr Pulmonol*. 1987 Oct;3(5):309–16.

14. Rylander C, Högman M, Perchiazzi G, Magnusson A, Hedenstierna G. Functional residual capacity and respiratory mechanics as indicators of aeration and collapse in experimental lung injury. *Anesth Analg*. 2004 Mar;98(3):782–9, table of contents.
15. Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, Tallarini F, Botticelli M, Berto V, et al. Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):R150.
16. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JI, Parrilla J, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3238–45.
17. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):995–1001.
18. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, Jarreau P-H, Javouhey E, Lopez-Herce J, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017 Dec;43(12):1764–80.
19. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015 Jun;16(5 Suppl 1):S51-60.
20. Khemani RG, Newth CJL. The design of future pediatric mechanical ventilation trials for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Dec 15;182(12):1465–74.
21. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, et al. PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med*. 2011 Oct;37(10):1595–604.
22. Olegård C, Söndergaard S, Houltz E, Lundin S, Stenqvist O. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg*. 2005 Jul;101(1):206–12, table of contents.
23. Ingimarsson J, Thorsteinsson A, Larsson A, Werner O. Lung and chest wall mechanics in anesthetized children. Influence of body position. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):412–7.
24. Schibler A, Henning R. Positive end-expiratory pressure and ventilation inhomogeneity in mechanically ventilated children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2002 Apr;3(2):124–8.
25. Bikker IG, Scohy TV, Ad J J C Bogers null, Bakker J, Gommers D. Measurement of end-expiratory lung volume in intubated children without interruption of mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2009 Oct;35(10):1749–53.

26. Papastamelos C, Panitch HB, England SE, Allen JL. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1995 Jan;78(1):179–84.
27. Fletcher ME, Stocks J, Ridley S, Braude N, Yates AP, Hatch DJ. Total respiratory compliance during anaesthesia in infants and young children. *Br J Anaesth*. 1989 Sep;63(3):266–75.
28. Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017 Jul;5(14):282.
29. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):776–84.
30. Greenough A, Stocks J, Nothen U, Helms P. Total respiratory compliance and functional residual capacity in young children. *Pediatr Pulmonol*. 1986 Dec;2(6):321–6.
31. Tepper RS, Williams T, Kisling J, Castile R. Static compliance of the respiratory system in healthy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):91–4.
32. Harikumar G, Greenough A, Rafferty GF. Ventilator assessment of respiratory mechanics in paediatric intensive care. *Eur J Pediatr*. 2008 Mar;167(3):287–91.

