ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Δ/ντης: Καθηγητής Δ. Γεωργόπουλος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

"ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΠΟΦΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΒΛΑΒΗ"

ΚΛΗΜΑΘΙΑΝΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

Πνευμονολόγος – Εντατικολόγος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2010

Τυπώθηκε στο Ηράκλειο Κρήτης

Ιούλιος 2010

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: **Γεωργόπουλος Δημήτρης**, Καθηγητής Εντατικής Ιατρικής

Μέλος 3μελούς: **Σιαφάκας Νικόλαος**, Καθηγητής Πνευμονολογίας

Μέλος 3μελούς: **Τζανάκης Νικόλαος**, Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας και Δημόσιας Υγείας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Επιβλέπων: **Γεωργόπουλος Δημήτρης**, Καθ. Εντατικής Ιατρικής, ΠΚ

2. Μέλος 3μελούς: **Σιαφάκας Νικόλαος**, Καθ. Πνευμονολογίας, ΠΚ

3. Μέλος 3μελούς: **Τζανάκης Νικόλαος**, Επίκ. Καθ. Επιδημιολογίας, ΠΚ

4. Μέλος 7μελούς: **Ασκητοπούλου Ελένη**, Καθ. Αναισθησιολογίας, ΠΚ

5. Μέλος 7μελούς: **Κονδύλη Ευμορφία**, Επίκ. Καθ. Εντατικής Ιατρικής, ΠΚ

6. Μέλος 7μελούς: **de Bree Eelco**, Επίκ. Καθ. Χειρουργικής, ΠΚ

7. Μέλος 7μελούς: **Παπαϊωάννου Αλεξία**, Λέκτορας Αναισθησιολογίας, ΠΚ

The good teacher explains.

The superior teacher demonstrates.

The great teacher inspires.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή είναι αποτέλεσμα της προσπάθειας όλων των συναδέλφων Ιατρών και Νοσηλευτών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κκ. Καθηγητές Δ. Γεωργόπουλο, Ν. Σιαφάκα, και Ν. Τζανάκη, για την καθοδήγησή τους στην ολοκλήρωση της διατριβής αυτής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου κ. Δ. Γεωργόπουλο, που αποτέλεσε και αποτελεί σημείο αναφοράς και πολύτιμη πηγή έμπνευσης και καθοδήγησης όλα τα χρόνια της εκπαίδευσής μου. Με τη δική υποστήριξη, τις συμβουλές, τις υπομονετικές συνεχείς διορθώσεις του έγινε δυνατή η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Την επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής κα. Κονδύλη Ευμορφία ευχαριστώ θερμά για τη συνεχή και ακούραστη συμμετοχή και βοήθειά της για την υλοποίηση της μελέτης και για την πρακτική και ηθική υποστήριξή της σε όλες τις αντιξοότητες κατά τη διάρκεια της ολοκλήρωσης της διατριβής.

Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στην ιδιαίτερη βοήθεια και συμπαράσταση των συναδέλφων κ. Γ. Πρινιανάκη, κας. Χ. Αλεξοπούλου, και της αναπληρώτριας Δ/ας ΜΕΘ κας. Μ. Αναστασάκη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις οικογένειες των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, για τη μεγαλόψυχη και ανιδιοτελή συναίνεσή τους.

Μαρία Κλημαθιανάκη

Ηράκλειο, Ιούλιος 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ, σελ. 14

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι. Μηχανισμός ελέγχου της αναπνοής, σελ. 16

Ι. α. Ομοιοστατικός Μηχανισμός ελέγχου της αναπνοής, σελ. 16

Ι. β. Επίδραση του Μηχανικού Αερισμού στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής, σελ. 21

ΙΙ. Περιοδική Αναπνοή, σελ. 22

ΙΙ. α. Ορισμός Περιοδικής Αναπνοής, σελ. 22

ΙΙ. β. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός εμφάνισης Περιοδικής Αναπνοής, σελ. 24

ΙΙ. γ. Συσχέτιση εγκεφαλικής βλάβης με την εμφάνιση Περιοδικής Αναπνοής, σελ. 31

ΙΙ. δ. Κλινική σημασία Περιοδικής Αναπνοής, σελ. 33

ΙΙ. ε. Θεραπευτική αντιμετώπιση Περιοδικής Αναπνοής, σελ. 35

ΙΙΙ. Μαθηματικά μοντέλα Περιοδικης Αναπνοής, σελ. 36

ΙΙΙ. α. Μοντέλο ανατροφοδοτούμενης αγκύλης ελέγχου, σελ. 36

ΙΙΙ. β. Υπολογισμός Loop Gain με χρήση PAV – Θεωρητικό υπόβαθρο, σελ. 39

ΙΙΙ. γ. Υπολογισμός Loop Gain με χρήση PAV – Κλινικές Μελέτες, σελ. 41

IV. Αναλογικά Υποβοηθούμενος Αερισμός (PAV), σελ. 44

IV. α. Βασικές αρχές PAV, σελ. 44

IV. β. Αυτόματη εκτίμηση Μηχανικών Ιδιοτήτων Αναπνευστικού (PAV^+), σελ. 45

V. Προποφόλη, σελ. 50

V. α. Φαρμοκοκινητικές ιδιότητες και κλινική χρήση προποφόλης, σελ. 50

V. β. Επίδραση της προποφόλης στον έλεγχο αναπνοής, σελ. 55

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υπόθεση, σελ 58

Ι. Εισαγωγή, σελ. 59

ΙΙ. Μέθοδος, σελ. 63

1. Ασθενείς, σελ. 64
2. Εξοπλισμός-Μετρήσεις, σελ. 65
3. Ερευνητικό Πρωτόκολλο, σελ. 68
4. Αναγνώριση Περιοδικής Αναπνοής, σελ. 70
5. Ανάλυση δεδομένων, σελ.74
6. Στατιστική ανάλυση, σελ. 74

ΙΙΙ. Αποτελέσματα, σελ. 76

1. Ασθενείς, σελ. 76
2. Ποιότητα EEG, σελ. 76
3. Αναπνευστικές και Καρδιαγγειακές Παράμετροι, σελ. 78
4. Εμφάνιση Περιοδικής Αναπνοής, και υπολογιζόμενο Loop Gain, σελ. 81

IV. Συζήτηση, σελ. 86

1. Κύρια Ευρήματα, σελ. 86
2. Κριτική της μεθόδου, σελ. 92
3. Περιορισμοί, σελ. 92
4. Κλινική σημασία, σελ. 95

V. Βιβλιογραφία, σελ. 98

ΠΕΡΙΛΗΨΗ, σελ. 106

SUMMARY, σελ. 108

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ, σελ. 110

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ, σελ. 116

ΤΙΤΛΟΣ:

Αστάθεια του μηχανισμού χημικού ελέγχου της αναπνοής όπως αυτός εκφράζεται από την ενδογενή *απόδοση της ανατροφοδοτούμενης αγκύλης ελέγχου* (Loop Gain) του αναπνευστικού συστήματος, και εμφάνιση *περιοδικής αναπνοής* σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Επίδραση της Προποφόλης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιοδική αναπνοή ορίζεται ως επαναλαμβανόμενη ταλάντωση του αερισμού. Συνήθως συνοδεύει διαταραχές του καρδιαγγειακού και κεντρικού νευρικού συστήματος, νοσήματα που απαντώνται συχνά στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), και χαρακτηριστικά επιδεινώνεται κατά τον υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό[1]. Η περιοδική αναπνοή είναι ιδιαίτερα σημαντική κλινικά, κυρίως γιατί προκαλεί συνοδό ταλάντωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος [2] με συνέπεια αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [3 4 5].

Η Προποφόλη (2,6-diisopropylphenol) είναι ένας ενδοφλέβιος αναισθητικός παράγοντας ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως για καταστολή σε ποικιλία ασθενών στη ΜΕΘ. Εξαιτίας της βραχείας, προβλέψιμης διάρκειας δράσης της [6] είναι ο παράγοντας εκλογής για ήπια ή διαλείπουσα καταστολή κατά την περίοδο απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι παρατεταμένη σε ασθενείς με δυσκολία απογαλακτισμού. Επομένως, ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε περιοδική αναπνοή συχνά λαμβάνουν προποφόλη κατά την περίοδο του υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού, παρόλο που είναι γνωστό ότι η προποφόλη ασκεί σημαντικές επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα [7-11]. Εντούτοις, η μέχρι τώρα έρευνα έχει εστιαστεί κυρίως στη γενικά κατασταλτική επίδρασή της στον αερισμό [12 13], ενώ πολύ λίγα είναι γνωστά για το πώς επιδρά στον έλεγχο της αναπνοής [14] και τίποτα για τη συνολική επίδρασή της στην προδιάθεση για περιοδική αναπνοή.

Η αστάθεια του ελέγχου της αναπνοής και η προδιάθεση για περιοδική αναπνοή μπορεί να περιγραφεί και να μελετηθεί ποσοτικά. Δεδομένου ότι το σύστημα χημικού

ελέγχου της αναπνοής δρα ως μια αγκύλη αρνητικής ανατροφοδότησης (negative feedback loop), μια τυχαία αρχική διαταραχή του αερισμού οδηγεί σε μια αντιρροπιστική τροποποίηση του αερισμού με κατεύθυνση πάντα αντίθετη από αυτή της αρχικής διαταραχής. Ο λόγος της αντιρροπιστικής απάντησης προς την αρχική διαταραχή καλείται “loop gain” [15], και είναι ένας δείκτης χωρίς διαστάσεις που ποσοτικοποιεί την προδιάθεση του ατόμου για περιοδική αναπνοή. Το LG συμπεριλαμβάνει όλους τους φυσιολογικούς παράγοντες που συμμετέχουν στο σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής, επομένως μπορεί να περιγράψει την προδιάθεση του αναπνευστικού συστήματος για εμφάνιση αστάθειας καλύτερα από παραδοσιακές δοκιμασίες όπως η αναπνευστική απάντηση σε πρόκληση με χημικά ερεθίσματα ή ο ουδός άπνοιας [16].

Θεωρητικά η προποφόλη μπορεί να ασκήσει πολλαπλές δυνητικά αποσταθεροποιητικές και σταθεροποιητικές επιδράσεις στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής. Αυτές οι πολυάριθμες αντικρουόμενες επιδράσεις υποδηλώνουν ότι η συνολική επίδραση της προποφόλης μπορεί να είναι σταθεροποιητική, αποσταθεροποιητική ή ουδέτερη. Εντούτοις, αυτό το ερώτημα δεν έχει μέχρι τώρα διερευνηθεί παρά τις άμεσες κλινικές επιπτώσεις του στην εντατική θεραπεία.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ποιοτική και ποσοτική περιγραφή της συνολικής επίδρασης της προποφόλης στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής, μέσω της σύγκρισης του LG στο ίδιο άτομο με και χωρίς προποφόλη. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, επειδή αυτοί παρουσιάζουν μειωμένο “wakefulness stimulus to breathe” και επομένως αυξημένη προδιάθεση για περιοδική αναπνοή [17] [18].

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Ο μηχανισμός ελέγχου της αναπνοής τίθεται σε δράση ήδη από την εμβρυική ζωή και συνεχίζει αδιάλειπτα καθόλη τη διάρκεια της ζωής. Τα νευρωνικά κυκλώματα ελέγχου συνεχώς παρακολουθούν και τροποποιούν τον αερισμό ώστε να διατηρείται σταθερό το pH καθώς και η μερική πίεση CO_2 ($PaCO_2$) και O_2 (PaO_2) αρτηριακού αίματος. Η ταχεία ανταπόκριση σε μεταβολές της χημικής σύστασης του αίματος, του μεταβολικού ρυθμού, και του μηχανικού φορτίου της αναπνευστικής αντλίας επιτρέπουν την άμεση προσαρμογή της αναπνοής τόσο σε ειδικές φυσιολογικές συνθήκες, όπως ο ύπνος και η άσκηση, όσο και σε παθολογικές διαταραχές όπως είναι τα αναπνευστικά, καρδιαγγειακά και νευρολογικά νοσήματα, η χρήση φαρμάκων κ.α.

Ι.α. <u>Ομοιοστατικός Μηχανισμός ελέγχου της αναπνοής</u>:

Αυτός ο ομοιοστατικός μηχανισμός ελέγχου αποτελείται από ένα σύστημα περιφερικών και κεντρικών αισθητήρων που μεταφέρουν στο κέντρο ελέγχου πληροφορίες (input), που ολοκληρώνονται από το αναπνευστικό κέντρο ελέγχου, το οποίο δίνει εντολές (output) προς τον εκτελεστικό μηχανισμό (αναπνευστική αντλία). Η αναπνευστική αντλία μεταβάλλει τον αερισμό έτσι ώστε να μειωθεί η απόκλιση των αισθητήρων (σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης).

Α) <u>Αναπνευστικοί Αισθητήρες</u>: Περιλαμβάνουν τέσσερις ομάδες νευρικών υποδοχέων:

(1) *Περιφερικοί αρτηριακοί χημειοϋποδοχείς*: Περιλαμβάνουν τα *καρωτιδικά σωμάτια*, τα οποία κυρίως επιτελούν το έργο της περιφερικής χημειοευαισθησίας, και τα *αορτικά σωμάτια* τα οποία θεωρείται ότι έχουν μικρό φυσιολογικό ρόλο στους ανθρώπους. Τα καρωτιδικά σωμάτια εντοπίζονται στη συμβολή της έσω και έξω καρωτίδας αρτηρίας, και είναι υπεύθυνα για περίπου 90% της αναπνευστικής απάντησης στην υποξυγοναιμία, με το υπόλοιπο 10% από τα αορτικά σωμάτια. Επίσης, τα καρωτιδικά σωμάτια είναι υπεύθυνα για το 20% με 50% της αναπνευστικής απάντησης στην υπερκαπνία και οξυαιμία, με το υπόλοιπο 50% με 80% από τους κεντρικούς χημειοϋποδοχείς. Η αύξηση του αερισμού που προκαλούν πραγματοποιείται κυρίως μέσω αύξησης του βάθους της αναπνοής (αναπνεόμενος όγκος) παρά μέσω αύξησης της αναπνευστικής συχνότητας [19].

(2) *Κεντρικοί χημειοϋποδοχείς*: Εντοπίζονται κάτω ακριβώς από την κοιλιακή επιφάνεια του προμήκους, και ανταποκρίνονται κυρίως στη μεταβολή της $[H^+]$ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο διάμεσο υγρό του προμήκους. Επειδή το CO_2 διέρχεται ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε σχέση με τα H^+ του αίματος, οι μεταβολές του $PaCO_2$ προκαλούν πολύ πιο ταχεία και έντονη οξεία αναπνευστική απάντηση σε σχέση με τις αντίστοιχες μεταβολές του pH του αίματος. Σε αντίθεση με τα καρωτιδικά σωμάτια που είναι ευαίσθητα σε μεταβολές του $PaCO_2$ από αναπνοή σε αναπνοή, οι κεντρικοί χημειοϋποδοχείς ανταποκρίνονται σε επίμονες διαταραχές του αερισμού. Διέγερση αυτών των υποδοχέων προκαλεί κυρίως αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας [19].

(3) *Ενδοπνευμονικοί υποδοχείς*: Όλοι νευρώνονται από το πνευμονογαστρικό νεύρο και εντοπίζονται στους αεραγωγούς (stretch receptors) και στο πνευμονικό παρέγχυμα

(juxtacapillary receptors). Οι stretch receptors είναι υπεύθυνοι για το προστατευτικό αντανακλαστικό Hering-Breuer: σε εξεσημασμένη πνευμονική διάταση με όγκο > 3L, το αντανακλαστικό προκαλεί παράταση του χρόνου εκπνοής και μείωση της αναπνευστικής συχνότητας. Οι υποδοχείς του πνευμονικού παρεγχύματος ανταποκρίνονται όχι μόνο στην πνευμονική υπερδιάταση αλλά και στη συμφόρηση του διάμεσου χώρου. Συνολικά, φαίνεται ότι οι ενδοπνευμονικοί υποδοχείς είναι σε μεγάλο μέρος υπεύθυνοι για το αίσθημα της δύσπνοιας και την ταχεία και ρηχή αναπνοή (rapid shallow breathing) που συνοδεύει διάφορα πνευμονικά νοσήματα

(4) *Μηχανοϋποδοχείς*: Είναι αισθητήρες που ανταποκρίνονται σε κίνηση ή σε μεταβολές του μήκους ή της τάσης. Οι κύριοι μηχανοϋποδοχείς εντοπίζονται στα άκρα της μυϊκής ατράκτου και στους τένοντες των αναπνευστικών μυών, και στις αρθρώσεις του θωρακικού κλωβού. Συμμετέχουν στο συγχρονισμό της σύσπασης των αναπνευστικών μυών τόσο κατά την ηρεμία όσο και σε αυξημένο αναπνευστικό φορτίο, και μπορεί επίσης να συμμετέχουν στο αίσθημα της δύσπνοιας όταν η αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια γίνεται αισθητή ώς δυσαναλογία μήκους-τάσης [19].

Β) Αναπνευστικό κέντρο ελέγχου: Το αναπνευστικό κέντρο ελέγχου περιλαμβάνει κέντρα στον εγκεφαλικό φλοιό που επιτελούν τον εκούσιο έλεγχο της αναπνοής, καθώς και κέντρα στο εγκεφαλικό στέλεχος, κυρίως το πνευμονοταξικό, το απνευστικό, και προμηκικά κέντρα που ελέγχουν την ακούσια αναπνευστική λειτουργία.

Τα προμηκικά κέντρα περιλαμβάνουν κυρίως το εισπνευστικό Dorsal Respiratory Group (DRG) και το εκπνευστικό Ventral Respiratory Group (VRG). Το DRG είναι η βασική γεννήτρια του φυσιολογικού αναπνευστικού ρυθμού, και επιπρόσθετα σημείο

επεξεργασίας και ολοκλήρωσης ερεθισμάτων από τους περιφερικούς υποδοχείς και αναπνευστικών αντανακλαστικών. Το VRG κυρίως ενεργοποιείται όταν υπάρχει ανάγκη βίαιας εκπνοής (π.χ. σε άσκηση ή σε αυξημένες αντιστάσεις αεραγωγών). Το πνευμονοταξικό κέντρο βρίσκεται στη γέφυρα, και είναι σημαντικό για τη ρύθμιση της διάρκειας της εισπνοής, καθώς και για την αναπνευστική απάντηση σε χημικά και μηχανικά ερεθίσματα. Το απνευστικό κέντρο βρίσκεται στην κατώτερη γέφυρα, και φαίνεται ότι λειτουργεί κυρίως ως "διακόπτης" της εισπνευστικής προσπάθειας.

Ο εγκεφαλικός φλοιός παίζει ρόλο στον εκούσιο έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος, και μπορεί να επηρεάσει ή ακόμα και να υπερκεράσει τα ακούσια κέντρα ελέγχου του στελέχους ώστε να συγχρονίσει την αναπνευστική λειτουργία με άλλες εκούσιες δραστηριότητες όπως ο βήχας, η ομιλία κ.α. Τα φλοιϊκά νευρικά ερεθίσματα αναφέρονται συλλογικά ως "wakefulness drive to breathe", και είναι σημαντικά γιατί δεν επιτρέπουν την εμφάνιση άπνοιας. Όταν όμως αποσύρεται το "wakefulness drive to breathe", όπως π.χ. κατά τον ύπνο, ο έλεγχος της αναπνοής τίθεται αποκλειστικά υπό το χημικό και μηχανικό σύστημα ανατροφοδότησης [20 21] προς τα κέντρα του στελέχους, και υπό ορισμένες προϋποθέσεις μπορεί να εμφανιστεί κεντρική άπνοια.

Γ) <u>Αναπνευστική αντλία</u>: Αποτελείται από τις νευρικές οδούς και τους αντίστοιχους αναπνευστικούς μύες που επιτελούν την αναπνευστική προσπάθεια. Ο κύριος εισπνευστικός μυς είναι το διάφραγμα, που είναι υπεύθυνο για περίπου 75% του εισπνευστικού έργου, ενώ το υπόλοιπο επιτελείται από τους έξω μεσοπλεύριους, κοιλιακούς και στερνοκλειδομαστοειδείς μύες. Η ήρεμη εκπνοή είναι παθητική, όμως η ενεργός εκπνοή επιτελείται από τους κοιλιακούς και έσω μεσοπλεύριους μύες.

Τελικό αποτέλεσμα της σύσπασης των αναπνευστικών μυών είναι η παραγωγή πίεσης (Pmus). Σύμφωνα με την εξίσωση της κίνησης, η Pmus σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή t μιας αναπνοής καταναλώνεται για την υπερνίκηση της αντίστασης (R_{RS}) και της ελαστικότητας (E_{RS}) του αναπνευστικού συστήματος (ενώ η αδράνεια θεωρείται αμελητέα):

$$Pmus(t) = Rrs \times V'(t) + Ers \times \Delta V(t) \quad \text{(Εξίσωση 1)},$$

όπου ΔV(t) είναι ο στιγμιαίος όγκος σε σχέση με την παθητική Λειτουργική Υπολειπόμενη Χωρητικότητα (Functional Residual Capacity - FRC) και V'(t) είναι η στιγμιαία ροή. Η Εξίσωση 1 καθορίζει τη σχέση όγκου-χρόνου, και ανάλογα με τη συχνότητα ενεργοποίησης των αναπνευστικών μυών, τον αερισμό. Η σχέση όγκου-χρόνου επηρεάζει άμεσα την Pmus μέσω νευρομηχανικής ανατροφοδότησης, ενώ φλοιϊκά ερεθίσματα μπορεί να τροποποιήσουν τη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου ελέγχου. Ο συνολικός αερισμός, οι δυνατότητες ανταλλαγής αερίων του πνευμονικού παρεγχύματος (π.χ. νεκρός χώρος, ιδιότητες διάχυσης κ.λ.π.), και η καρδιακή λειτουργία καθορίζουν τα αέρια του αρτηριακού αίματος PaO_2 και $PaCO_2$, τα οποία ακολούθως επηρεάζουν τη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου ελέγχου μέσω των περιφερικών και κεντρικών χημειοϋποδοχέων (χημική ανατροφοδότηση). Αυτό το ομοιοστατικό σύστημα ελέγχου μπορεί να επηρεαστεί σε οποιοδήποτε επίπεδο από νοσήματα ή θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ι.β. <u>Επίδραση του Μηχανικού Αερισμού στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής</u>:

Κατά το μηχανικό αερισμό, στο σύστημα ανατροφοδότησης συμμετέχει και η πίεση που χορηγείται από τον αναπνευστήρα (Paw). Επομένως, η συνολική πίεση που εφαρμόζεται στο αναπνευστικό σύστημα κατά τη χρονική στιγμή t ($P_{TOT}(t)$) είναι το άθροισμα των Pmus(t) και Paw(t). Επομένως, η εξίσωση της κίνησης τροποποιείται ως ακολούθως:

$$P_{TOT}(t) = Pmus(t) + Paw(t) = V'(t)xRrs + \Delta V(t)xErs \qquad [2].$$

Οι συνιστώσες της Εξίσωσης 2 καθορίζουν τη σχέση όγκου-χρόνου κατά το μηχανικό αερισμό, η οποία μέσω νευρομηχανικών, χημικών και φλοιϊκών συστημάτων ανατροφοδότησης τροποποιεί την Pmus. Η Paw μεταβάλλοντας τη ροή και τον όγκο επηρεάζει αυτά τα συστήματα ανατροφοδότησης. Επιπρόσθετα, μπορεί να επηρεάσει τις δυνατότητες ανταλλαγής αερίων του πνευμονικού παρεγχύματος (π.χ.FRC, shunt, νεκρός χώρος, κ.λ.π.), και την καρδιακή λειτουργία (προφορτίο, μεταφορτίο, καρδιακή παροχή) (δείτε και Εικόνα 5, σελ. 38). Αυτό σημαίνει ότι ο μηχανικός αερισμός μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο το output αλλά και το input του κέντρου ελέγχου της αναπνοής του ασθενούς. Παράλληλα η Pmus, ανάλογα με χαρακτηριστικά τόσο του ασθενούς όσο και του αναπνευστήρα, μπορεί να τροποποιήσει την Paw. Επομένως, κατά τον υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό (Pmus $\neq$ 0), η αναπνευστική απάντηση είναι το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της Pmus και της Paw, και δεν βρίσκεται υπό την αποκλειστική καθοδήγηση του αναπνευστικού κέντρου ελέγχου του ασθενούς.

ΙΙ. ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΑΝΑΠΝΟΗ

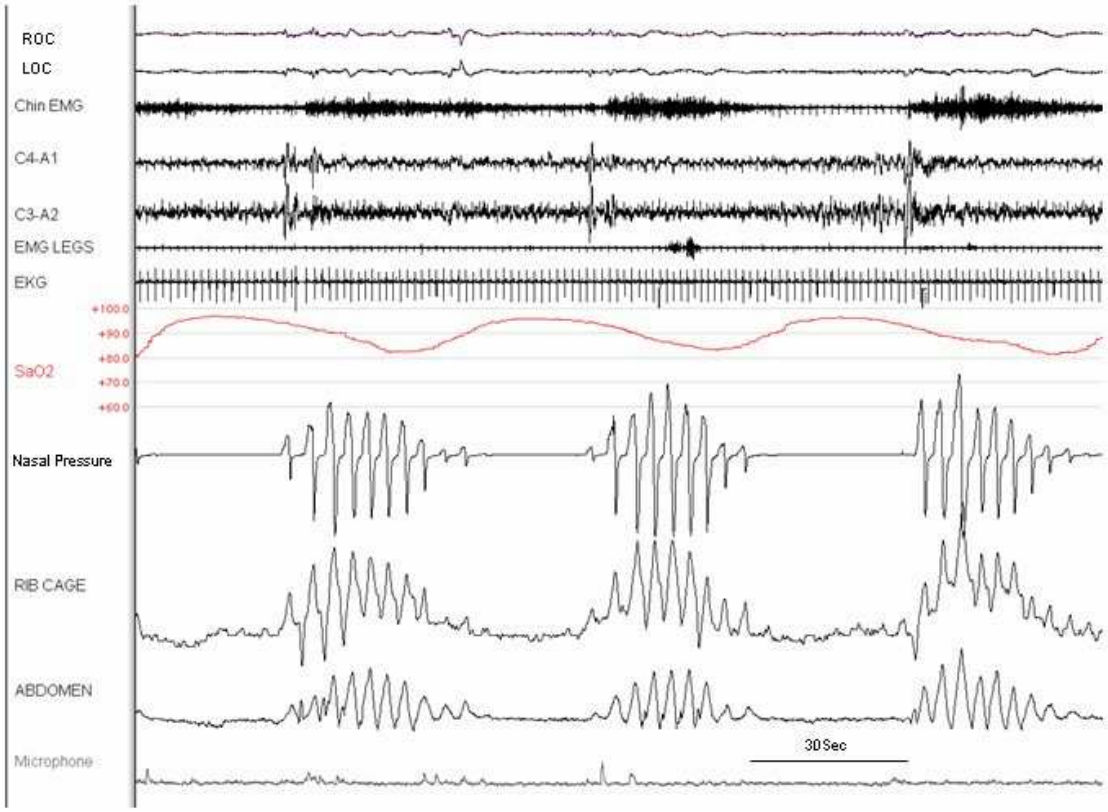
ΙΙ. α. Ορισμός Περιοδικής αναπνοής:

Η περιοδική αναπνοή ορίζεται ώς: "ένα φάσμα διαφορετικών αναπνευστικών προτύπων με το κοινό ειδοποιό χαρακτηριστικό της επαναλαμβανόμενης ταλάντωσης του αερισμού" ("a spectrum of different breathing patterns characterized by an obviously repetitive oscillatory pattern of minute ventilation") [22]. Στο ένα άκρο του φάσματος υπάρχει η τυπική Cheyne-Stokes αναπνοή (Cheyne-Stokes respiration – CSR) [23], η οποία αποτελείται από ρυθμικά, συμμετρικά επεισόδια *crescendo-decrescendo* αναπνεόμενου όγκου, τα οποία διαχωρίζονται από *κεντρικές άπνοιες* (Εικόνα 1, Εικόνα 4 σελ. 34 και Εικόνα 10, σελ. 82). Εντούτοις, δεν έχουν όλες οι μορφές περιοδικής αναπνοής την κλασσική αρχιτεκτονική της CSR.

Ακολουθεί η ακόμα τυπική περιοδική αναπνοή με μεγάλες ατρακτοειδείς ταλαντώσεις του αερισμού, κατά την οποία περίοδοι υπεραερισμού διαχωρίζονται από *περιόδους υποαερισμού*, χωρίς όμως αληθείς κεντρικές άπνοιες. Ακολουθεί η περιοδική αναπνοή με μικρότερες μεν, αλλά σαφώς υπαρκτές ταλαντώσεις του αερισμού (Εικόνα 9[A], σελ. 72). Εφόσον υπάρχει *ταλάντωση* του αερισμού, υπάρχει και περιοδική αναπνοή ανεξαρτήτως του μεγέθους της ταλάντωσης [24]. Τέλος, στο άλλο άκρο του φάσματος υπάρχει η δύσκολα αντιληπτή "προ-περιοδική αναπνοή", η οποία απαιτεί φασματική ανάλυση για την ανίχνευση ανεπαίσθητων ταλαντώσεων του αερισμού [25].

Επομένως, εκτός από την τυπική CSR (η οποία απαιτεί κεντρικές άπνοιες), δεν υπάρχει ένας ενιαίος αποδεκτός ποσοτικός ορισμός (π.χ. διακύμανση του αναπνεόμενου όγκου >

50%) της περιοδικής αναπνοής, αλλά προτιμάται ο ποιοτικός ορισμός ως *επαναλαμβανόμενης ταλάντωσης του αερισμού* [22].



Εικόνα 1: Πολυσωματογραφική καταγραφή που απεικονίζει τυπική Cheyne-Stokes αναπνοή, με χαρακτηριστικά ρυθμικά επεισόδια *crescendo-decrescendo* αναπνοής, τα οποία διαχωρίζονται από *κεντρικές άπνοιες*. Παρατηρήστε την παράλληλη ταλάντωση του κορεσμού (SaO_2), η οποία συνοδεύει με *διαφορά φάσης* την ταλάντωση του αερισμού.

ΙΙ. β. Παθοφυσιολογικός μηχανισμός εμφάνισης Περιοδικής Αναπνοής:

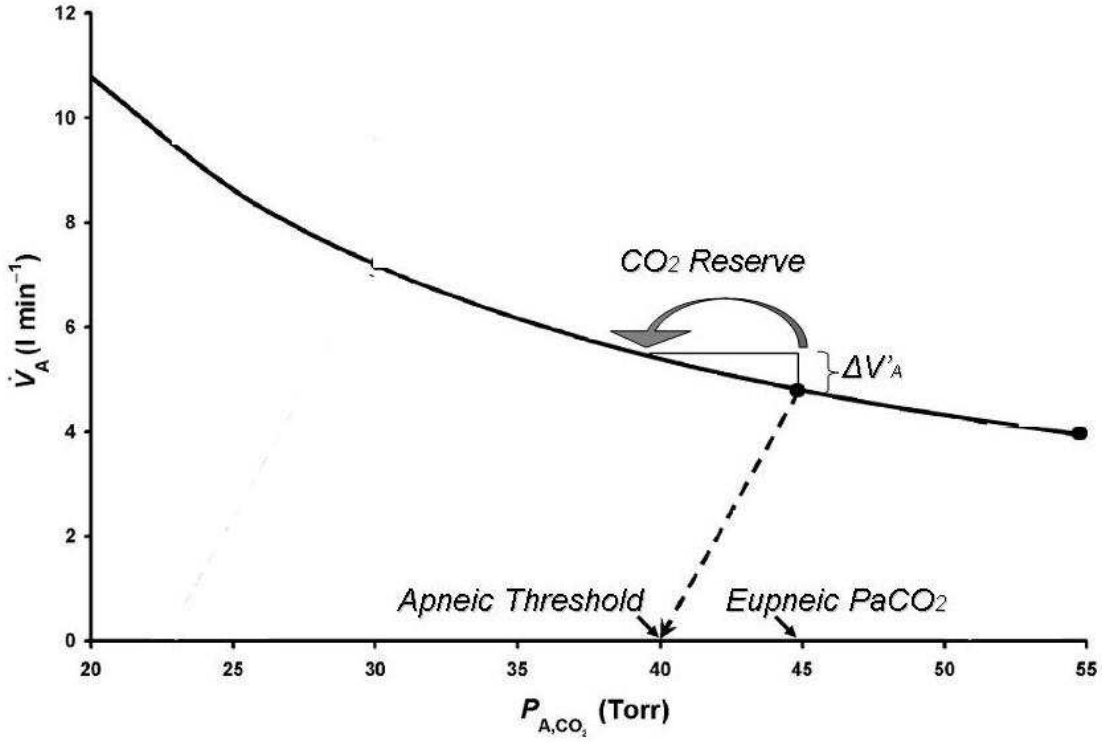
i) *"Wakefulness drive to breathe"*:

Κατά την εγρήγορση, η παρουσία υπερ-γεφυρικών (supra-pontine) [26] και φλοιϊκών (cortical) νευρικών ερεθισμάτων τα οποία συλλογικά αναφέρονται ως "wakefulness drive to breathe", δεν επιτρέπει την εμφάνιση άπνοιας [20]. Αντιθέτως, σε καταστάσεις ελαττωμένης εγρήγορσης όπως είναι π.χ. ο ύπνος [20], η καταστολή, και καταστάσεις που σχετίζονται με εγκεφαλική βλάβη, αρκεί η ελάττωση του $PaCO_2$ κατά λίγα mmHg κάτω από το επίπεδο της εύπνοιας για να προκληθεί άπνοια. Αυτό συμβαίνει επειδή αποσύρεται το "wakefulness drive to breathe", και ο έλεγχος της αναπνοής τίθεται αποκλειστικά υπό το χημικό και μηχανικό σύστημα ανατροφοδότησης [20].

ii) *"Apneic Threshold" και "CO_2 Reserve"* :

Καταστάσεις ελαττωμένης εγρήγορσης αποκαλύπτουν ένα ευαίσθητο «ουδό άπνοιας» ("apneic threshold"), ο οποίος επάγεται από την υποκαπνία που ακολουθεί μια τυχαία περίοδο υπεραερισμού [20] (Εικόνα 2). Η διαφορά εφεδρείας μεταξύ του ευπνοϊκού $PaCO_2$ και του ουδού άπνοιας ονομάζεται "CO_2 reserve", και καθορίζει την προδιάθεση του ατόμου για την εμφάνιση ασταθούς αναπνοής (κεντρικής άπνοιας) σε καταστάσεις μειωμένης εγρήγορσης – όσο μικρότερο το CO_2 reserve, τόσο μεγαλύτερη η προδιάθεση [27]. Η παρουσία του «ουδού άπνοιας» εξαρτάται κρίσιμα από το επίπεδο εγρήγορσης. Αυτό σημαίνει ότι είναι πολύ ευαίσθητος και αναπαραγώγιμος κατά τον NREM ύπνο, πολύ λιγότερο ευαίσθητος και ευμετάβλητος κατά το REM ύπνο ενώ συνήθως απουσιάζει κατά την εγρήγορση, εκτός εάν συνυπάρχει εγκεφαλική βλάβη [28].

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των κεντρικών απνοιών είναι ότι εφόσον *πυροδοτηθούν* μέσω ενός παροδικού υπεραερισμού που επάγει υποκαπνία, στη συνέχεια *δεν τερματίζονται* μέχρι το $PaCO_2$ να ανέβει αρκετά *παραπάνω* από το αναμενόμενο ευπνοϊκό $PaCO_2$. Η επακόλουθη παράταση της άπνοιας μέχρι να επιτευχθεί η σχετικά υψηλότερη τιμή $PaCO_2$ προκαλεί επιδείνωση της υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας και ενίσχυση του αισθητηριακού ερεθίσματος προς τους χημειοϋποδοχείς, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερβολικού αντιρροπιστικού υπεραερισμού και παροδική αφύπνιση (arousal) κατά το πέρας της άπνοιας [27]. Ο αντιρροπιστικός αυτός υπεραερισμός μπορεί να προκαλέσει εκ νέου υποκαπνία και να πυροδοτήσει ένα επόμενο επεισόδιο κεντρικής άπνοιας, διαιωνίζοντας έτσι το φαύλο κύκλο εναλλαγής κεντρικής άπνοιας/ αντιρροπιστικού υπεραερισμού, δηλαδή εμφάνιση περιοδικής αναπνοής.



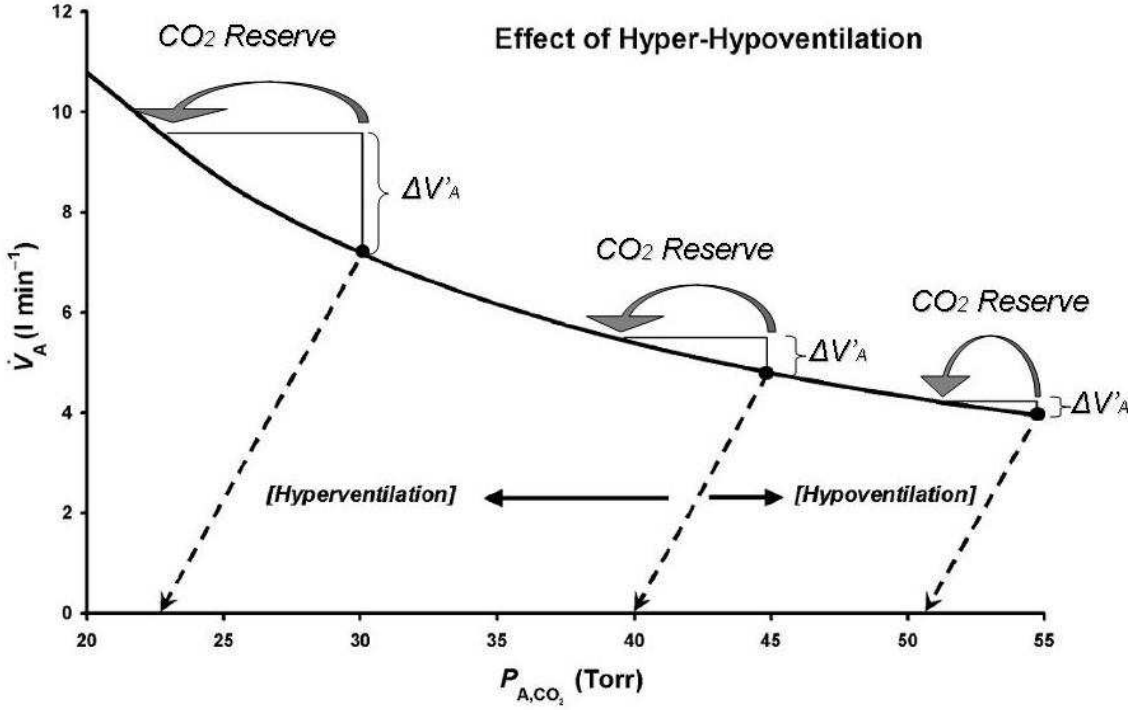
Εικόνα 2: Η *ισομεταβολική καμπύλη* (isometabolic curve) περιγράφει τη σχέση μεταξύ αρτηριακού $PaCO_2$ και κυψελιδικού αερισμού V'_A για μια θεωρητική δεδομένη τιμή παραγωγής CO_2 (V'_{CO2}), σύμφωνα με την εξίσωση $PaCO_2 = V'_{CO2}/ V'_A * k$. Η *διαγώνια διακεκομμένη γραμμή* συνδέει τα σημεία εύπνοιας και άπνοιας, και η κλίση της υποδηλώνει το gain της αναπνευστικής απάντησης στο CO_2. Όταν μια τυχαία περίοδος υπεραερισμού προκαλέσει πτώση του $PaCO_2$ κάτω από τον ουδό άπνοιας (apneic threshold), τότε εμφανίζεται άπνοια. Στο σχήμα απεικονίζονται δυο παράγοντες που καθορίζουν την εμφάνιση άπνοιας. i) Η διαφορά εφεδρείας (CO_2 reserve) μεταξύ του ευπνοϊκού $PaCO_2$ και του ουδού άπνοιας, και ii) η μεταβολή του αερισμού ($\Delta V'_A$) πάνω από το επίπεδο της εύπνοιας που απαιτείται ώστε το $PaCO_2$ να μειωθεί μέχρι τον ουδό άπνοιας. *Τροποποιημένο από ref* [28] .

ii) Μεταβλητότητα του *“Apneic Threshold” και “CO_2 Reserve”* :

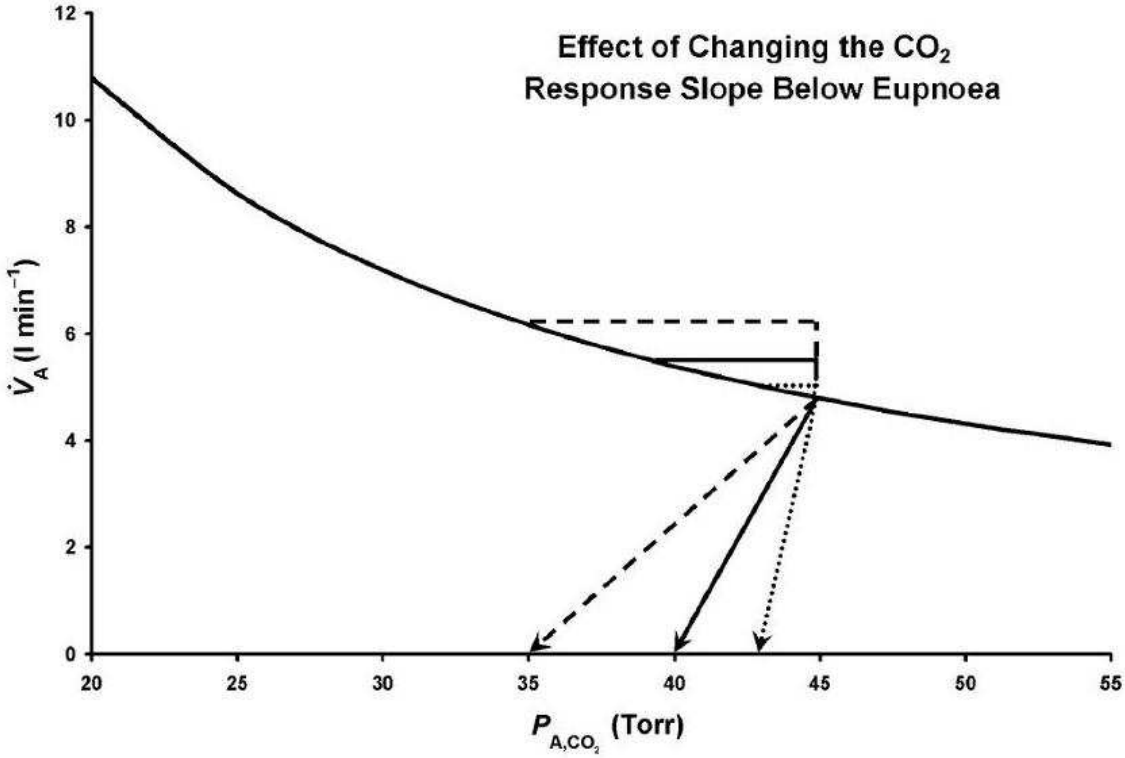
Τόσο η απόλυτη τιμή $PaCO_2$ στον «ουδό άπνοιας»/apneic threshold όσο και η «διαφορά εφεδρείας»/ CO_2 reserve από το ευπνοϊκό $PaCO_2$ δεν είναι σταθερά. Στην Εικόνα 3 φαίνονται οι δύο διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους μπορεί να αλλάξει η προδιάθεση ενός ατόμου για άπνοια:

Αρκεί να αλλάξει ο υποκείμενος βασικός αερισμός ώστε το ευπνοϊκό $PaCO_2$ να μετακινηθεί πάνω στην ισομεταβολική καμπύλη , χωρίς να αλλάξει η κλίση της αναπνευστικής απάντησης στο CO_2 πάνω ή κάτω από το σημείο εύπνοιας [27] (Εικόνα 3^A). Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι καταστάσεις που προκαλούν βασικό υπεραερισμό (π.χ. συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση[29] ή πνευμονική συμφόρηση που διεγείρει τους μηχανοϋποδοχείς του πνευμονικού παρεγχύματος) «παραδόξως» προστατεύουν από την εμφάνιση άπνοιας και αναπνευστικής αστάθειας, γιατί απαιτούν μεγαλύτερο επιπρόσθετο παροδικό υπεραερισμό $\Delta V'_A$ για να πέσει το $PaCO_2$ κάτω από το apneic threshold και να προκληθεί άπνοια [29]. Αντιθέτως, καταστάσεις που προκαλούν βασικό υποαερισμό (π.χ. συνυπάρχουσα μεταβολική αλκάλωση)[29] «παραδόξως» επιδεινώνουν την προδιάθεση για άπνοια, αφού απαιτείται ελάχιστος επιπρόσθετος παροδικός υπεραερισμός $\Delta V'_A$ για να πέσει το $PaCO_2$ κάτω από το apneic threshold και να προκληθεί άπνοια [29]. Αυτή η σημαντική επίδραση του υποκείμενου βασικού αερισμού στην προδιάθεση για άπνοια και αναπνευστική αστάθεια αντιστοιχεί στην έννοια του “plant gain”, δηλαδή $\Delta PaCO_2/\Delta V'_A$, όπως αυτή ορίζεται στα μαθηματικά μοντέλα [22,30,31] ελέγχου της σταθερότητας του αναπνευστικού συστήματος (δείτε παρακάτω, σελ. 36).

Ο άλλος τρόπος να μεταβληθεί το μέγεθος της διαφοράς εφεδρείας/CO_2 reserve και επομένως η προδιάθεση για περιοδική αναπνοή, είναι να αλλάξει η κλίση της αναπνευστικής απάντησης στο CO_2 κάτω από το σημείο εύπνοιας (απάντηση στην υποκαπνία) [27] (Εικόνα 3[B]). Για παράδειγμα, η συνυπάρχουσα υποξαιμία[29] ή η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [32] αυξάνει την κλίση της απάντησης στο CO_2, με αποτέλεσμα μείωση του CO_2 reserve και αυξημένη προδιάθεση για άπνοια και περιοδική αναπνοή, παρά τον υποκείμενο βασικό υπεραερισμό και το μειωμένο ευπνοϊκό $PaCO_2$. Αυτός ο δεύτερος τρόπος επηρεασμού της προδιάθεσης για άπνοια και αναπνευστική αστάθεια αντιστοιχεί στην έννοια του “controller gain”, δηλαδή $\Delta V'_A/\Delta PaCO_2$ όπως αυτή ορίζεται στα μαθηματικά μοντέλα [22,30,31] ελέγχου της σταθερότητας του αναπνευστικού συστήματος (δείτε παρακάτω, σελ. 36).



Εικόνα 3: Δύο διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους μπορεί να αλλάξει η προδιάθεση ενός ατόμου για άπνοια και περιοδική αναπνοή (απεικόνιση όπως στην Εικόνα 2): ***3A*** Αλλαγή του υποκείμενου βασικού αερισμού χωρίς να αλλάξει η κλίση της απάντησης του αερισμού στο CO_2. Για παράδειγμα, αν υπάρχει κατάσταση που προκαλεί υποκείμενο υπεραερισμό, το σημείο εύπνοιας μετακινείται προς τα πάνω και αριστερά επί της ισομεταβολικής καμπύλης, σε υψηλότερο V'_A και χαμηλότερο ευπνοϊκό $PaCO_2$, με αποτέλεσμα όχι μόνο να αυξάνει το CO_2 reserve αλλά και να απαιτείται σημαντικά μεγαλύτερη επιπρόσθετη παροδική μεταβολή του V'_A ώστε να προκληθεί άπνοια. Ακριβώς το αντίθετο συμβαίνει σε καταστάσεις που προκαλούν υποκείμενο υποαερισμό (δείτε κείμενο).



Εικόνα 3^B: Αν αλλάξει η κλίση της αναπνευστικής απάντησης στο CO_2, τότε θα αλλάξει και το CO_2 reserve, και επομένως και η προδιάθεση του ατόμου για άπνοια και περιοδική αναπνοή. Αυτοί οι δύο διαφορετικοί τρόποι αλλαγής του CO_2 reserve αντιστοιχούν στις έννοιες του "plant gain" (3^A) και του "controller gain" (3^B) των μαθηματικών μοντέλων περιοδικής αναπνοής. *Τροποποιημένο από ref* [28].

ΙΙ. γ. <u>Συσχέτιση εγκεφαλικής βλάβης με την εμφάνιση Περιοδικής Αναπνοής</u>:

Η περιοδική αναπνοή μπορεί να εμφανισθεί ακόμα και σε φυσιολογικά άτομα, ιδιαίτερα κατά την ανάβαση σε υψηλό υψόμετρο (high altitude-induced periodic breathing), τυπικά όμως παρατηρείται σε νοσηρή παχυσαρκία (Obesity Hypoventilation Syndrome - OHS) και σε παθολογικές διαταραχές του καρδιαγγειακού (αναπνοή Cheyne-Stokes – CSR) και κεντρικού νευρικού συστήματος [33]. Παρόλο που οι ακριβείς προδιαθεσικοί παράγοντες που συμμετέχουν στις διάφορες μορφές περιοδικής αναπνοής μπορεί να διαφέρουν, πρωταρχικό υποκείμενο χαρακτηριστικό τους είναι η αστάθεια του συστήματος χημικού ελέγχου της αναπνοής [33].

Βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας (όγκος, τραύμα, υποξικό ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδια) στο εγκεφαλικό στέλεχος μπορεί άμεσα να επηρεάσει το αναπνευστικό κέντρο και να οδηγήσει στην εμφάνιση περιοδικής αναπνοής. Εντούτοις, περιοδική αναπνοή έχει περιγραφεί και σε ασθενείς με εκτεταμένη εγκεφαλική βλάβη ανεξαρτήτως αιτιολογίας, ακόμα και αν αυτή δεν περιλαμβάνει το εγκεφαλικό στέλεχος. Ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάζουν κεντρικές άπνοιες ή ακόμα και τυπική CSR περιοδική αναπνοή όχι μόνο κατά τον ύπνο [34 5 17], αλλά και κατά την "εγρήγορση" [17 35]. Η φύση και η ακριβής εντόπιση της βλάβης δεν φαίνεται να έχει τόση σημασία για την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής, όση έχει η έκταση της βλάβης στην MRI [36] και το συνολικό επίπεδο συνείδησης [37]. Έχει δειχθεί ότι ο τύπος (lacunar vs nonlacunar) [5] ή η εντόπιση (υπερσκηνιδιακή vs υποσκηνιδιακή [17 35], και μονόπλευρη ή ετερόπλευρη [35]), του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν παίζουν κανένα ρόλο στον αριθμό κεντρικών απνοιών ή στην εμφάνιση περιοδικής αναπνοής. Τέλος, έχει

περιγραφεί εμφάνιση κεντρικών απνοιών ή περιοδικής αναπνοής μετά από ανοξική βλάβη καθώς και μετά από κρανιεγκεφαλική κάκωση [38 39].

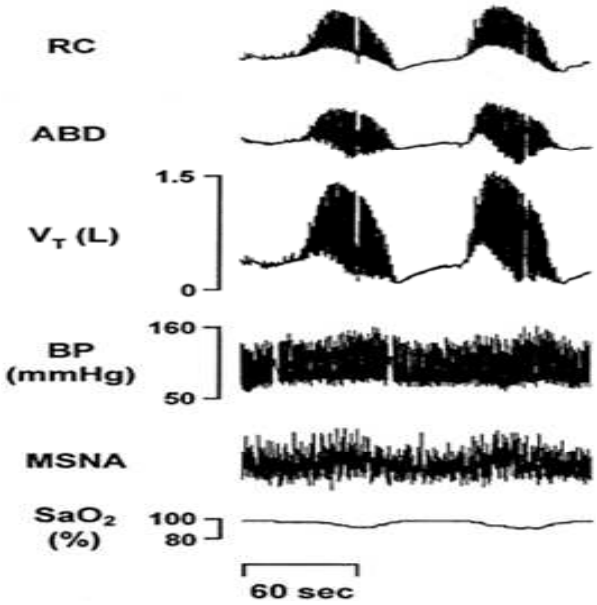
Το γεγονός ότι η αιτιολογία και η ακριβής εντόπιση της εγκεφαλικής βλάβης έχουν μικρότερη σημασία σε σχέση με την έκταση της βλάβης και το επίπεδο συνείδησης, υποδηλώνει ότι ο υποκείμενος προδιαθεσικός παράγοντας είναι η μειωμένη "εγρήγορση" των ασθενών αυτών [34]. Αυτό έχει ως συνέπεια τη μερική έως πλήρη απόσυρση του "wakefulness stimulus to breathe", που θέτει την αναπνοή σχεδόν αποκλειστικά υπό το σύστημα χημικού ελέγχου και αυξάνει την προδιάθεση για ασταθή αναπνοή.

ΙΙ. δ. <u>Κλινική σημασία Περιοδικής Αναπνοής</u>:

Η περιοδική αναπνοή παρουσιάζει μέγιστη κλινική σημασία, γιατί έχει τεκμηριωθεί ότι ανεξαρτήτως υποκείμενης κλινικής κατάστασης συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, κυρίως λόγω αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών [40]. Λόγω της αλληλεπίδρασης των φυσιολογικών συστημάτων και της διάχυτης επίδρασης του αναπνευστικού ρυθμού στους εγκεφαλικούς νευρώνες, οι αναπνευστικές διακυμάνσεις συχνά συνοδεύονται από διακυμάνσεις των αερίων αίματος, της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ακόμα και του ΗΕΓ (Εικόνα 4) [41 2].

Η φάση της άπνοιας/υπόπνοιας κατά την περιοδική αναπνοή συνοδεύεται από αφυπνίσεις (arousals) και υποξυγοναιμία, οι οποίες οδηγούν σε φαύλο κύκλο με περαιτέρω διαστολική καρδιακή δυσλειτουργία και αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να προκαλέσει απειλητικές αρρυθμίες, κυρίως όμως οδηγεί σε ανθεκτική υπέρταση και περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, που με τη σειρά της προδιαθέτει σε επίταση της αναπνευστικής αστάθειας και επιδείνωση της περιοδικής αναπνοής [2]. Επιπρόσθετα, η πνευμονική συμφόρηση και ο υπεραερισμός αυξάνουν το έργο και την κατανάλωση O_2 από τους αναπνευστικούς μύες, αυξάνοντας τις απαιτήσεις επί της ήδη μειωμένης καρδιακής παροχής [23 41]. Τέλος, οι ασθενείς με περιοδική αναπνοή μπορεί να παρουσιάσουν ημερήσια υπνηλία και κόπωση που οφείλονται στο μειωμένο συνολικό, slow wave, και REM ύπνο εξαιτίας του εξεσημασμένου κατακερματισμού του ύπνου τους από τις συχνές αφυπνίσεις που συνοδεύουν την περιοδική αναπνοή.

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η περιοδική αναπνοή κατά τον ύπνο, ή ακόμα χειρότερα κατά την εγρήγορση, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης θνητότητας, πέραν της σημασίας της ως δείκτη υποκείμενης καρδιακής δυσλειτουργίας [3]. Σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, η περιοδική αναπνοή επίσης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κακής πρόγνωσης, που συσχετίζεται με φτωχή νευρολογική έκβαση [4 17] και αυξημένη θνητότητα [4 5 17].



***Εικόνα 4*:** Καταγραφή τυπικής περιοδικής αναπνοής με κεντρικές άπνοιες (Cheyne-Stokes) σε ασθενή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η τυπική ατρακτοειδής διακύμανση του αναπνευόμενου όγκου (V_T) συνοδεύεται από διακύμανση της αρτηριακής πίεσης (BP), της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) (η οποία φυσιολογικά είναι απούσα κατά τον ύπνο), και του κορεσμού αρτηριακού αίματος (SaO_2). (RC: κίνηση θωρακικού κλωβού, ABD: κίνηση κοιλιακού τοιχώματος). Από [41].

ΙΙ. ε. <u>Θεραπευτική αντιμετώπιση Περιοδικής Αναπνοής</u>:

Αφού η περιοδική αναπνοή ανεξάρτητα αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα, θα πρέπει να υπάρξει και ειδική αντιμετώπισή της [42]. Στην περίπτωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας συνιστάται η βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής θεραπείας με διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ και β-αναστολείς, και η χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (CPAP, bi-level και adaptive servoventilation), καθώς και χορήγηση O_2 κατά τον ύπνο [41]. Ως ειδική φαρμακευτική αντιμετώπιση της περιοδικής αναπνοής έχει προταθεί η χρήση διεγερτών του αναπνευστικού όπως είναι η θεοφυλλίνη [43] [44] και η ακεταζολαμίδη [45].

III. ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

III. α. Το σύστημα Χημικού Ελέγχου του Αναπνευστικού Συστήματος ως μοντέλο Ανατροφοδοτούμενης Αγκύλης (“Loop Gain” model).

Το σύστημα χημικού ελέγχου του Αναπνευστικού Συστήματος έχει περιγραφεί [30 46 24] και μελετηθεί [47 1,16] ως μια αγκύλη αρνητικής ανατροφοδότησης (negative feedback loop), η οποία στην πιο απλή μορφή της αποτελείται από 3 διαμερίσματα [48] (Εικόνα 5):

a) “***Plant***”: το διαμέρισμα **ανταλλαγής αερίων** αίματος, το οποίο λαμβάνει ώς σήμα εισόδου (input) οποιαδήποτε αρχική μεταβολή του αερισμού ($\Delta V'_{initial}$) και, ανάλογα με τις δυνατότητες ανταλλαγής αερίων του πνεύμονος, παράγει ως σήμα εξόδου (output) τη μερική συγκέντρωση O_2 και CO_2 στο μικτό πνευμονικό τριχοειδικό αίμα (PcO_2 και $PcCO_2$ αντίστοιχα). Η απόδοση του “plant” (plant gain - G_{plant}) ορίζεται ώς η μεταβολή των PcO_2 και $PcCO_2$ ανά μονάδα μεταβολής του αερισμού.

b) “***Feedback***”: το διαμέρισμα **ανάμιξης και διάχυσης**, στο οποίο το αρχικό σήμα εισόδου ως πνευμονικό τριχοειδικό PcO_2 και $PcCO_2$, ανάλογα με τις διακυμάνσεις κυρίως της καρδιακής παροχής και της εγκεφαλικής αιματικής ροής που επηρεάζουν το χρόνο κυκλοφορίας, φτάνει ως ένα ποικίλως χρονικά καθυστερημένο και εξασθενημένο σε ένταση σήμα εξόδου ($P_{CR}O_2$, $P_{CR}CO_2$) στους περιφερικούς και κεντρικούς χημειοϋποδοχείς. Η απόδοση του “feedback” (feedback gain - $G_{feedback}$) ορίζεται ώς η μεταβολή των $P_{CR}O_2$ και $P_{CR}CO_2$ ανά μονάδα μεταβολής των PcO_2 και $PcCO_2$.

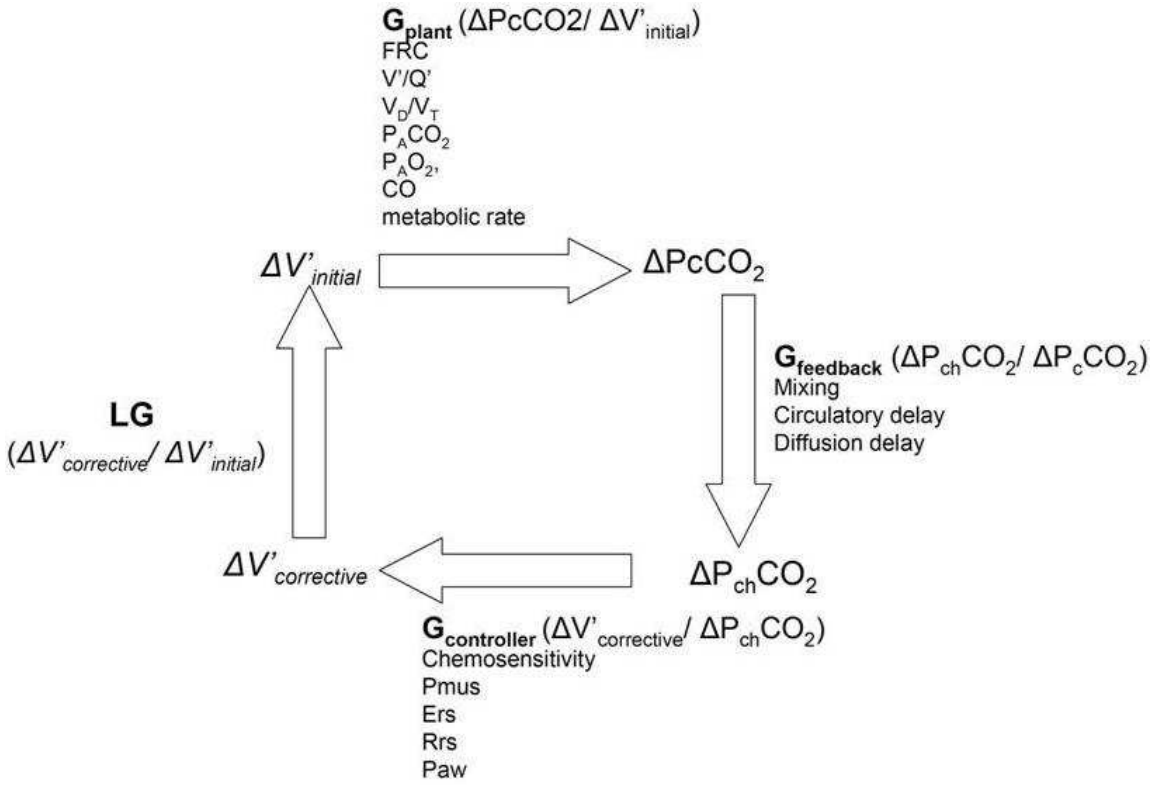
c) “***Controller***”: το διαμέρισμα **ελέγχου** που περιλαμβάνει τα αναπνευστικά κέντρα στο Κ.Ν.Σ. και την αναπνευστική αντλία, και το οποίο λαμβάνει σήμα εισόδου ($P_{CR}O_2$,

$P_{CR}CO_2$) από τους περιφερικούς και κεντρικούς χημειοϋποδοχείς και παράγει ως σήμα εξόδου μια διορθωτική μεταβολή του αερισμού ($\Delta V'_{corrective}$). Η απόδοση του "controller" (controller gain - $G_{controller}$) ορίζεται ως μεταβολή του αερισμού ανά μονάδα μεταβολής των $P_{CR}O_2$ και $P_{CR}CO_2$.

Η συνολική απόδοση της αγκύλης ανατροφοδότησης καλείται "Loop Gain" [15], και εξ ορισμού είναι το μαθηματικό γινόμενο (χωρίς διαστάσεις) των επιμέρους αποδόσεων των 3 διαμερισμάτων που την απαρτίζουν (Εικόνα 5):

$$LG = G_{plant} \times G_{feedback} \times G_{controller} = \Delta V'_{corrective} / \Delta V'_{initial}$$

Δεδομένου ότι το σύστημα χημικού ελέγχου δρα ώς αγκύλη αρνητικής ανατροφοδότησης, η διορθωτική τροποποίηση του αερισμού είναι πάντα προς την αντίθετη κατεύθυνση από την αρχική διαταραχή. Σύμφωνα με τη μαθηματική ανάλυση [24], για να διατηρείται η σταθερότητα του συστήματος χημικού ελέγχου θα πρέπει το LG να είναι < 1 (δηλαδή η ανταπόκριση σε μια διαταραχή του αερισμού θα πρέπει να είναι μικρότερη από την ίδια την αρχική διαταραχή). Αν αντιθέτως το LG>1, τότε θα προκληθεί υπερδιόρθωση, που με τη σειρά της θα αποτελεί μια νέα διαταραχή προς την αντίθετη κατεύθυνση και έτσι θα πυροδοτηθεί ένας φαύλος κύκλος αναπνευστικής ταλάντωσης (δηλαδή περιοδικής αναπνοής). Όσο μικρότερο είναι το LG, τόσο πιο σταθερό είναι το σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής.

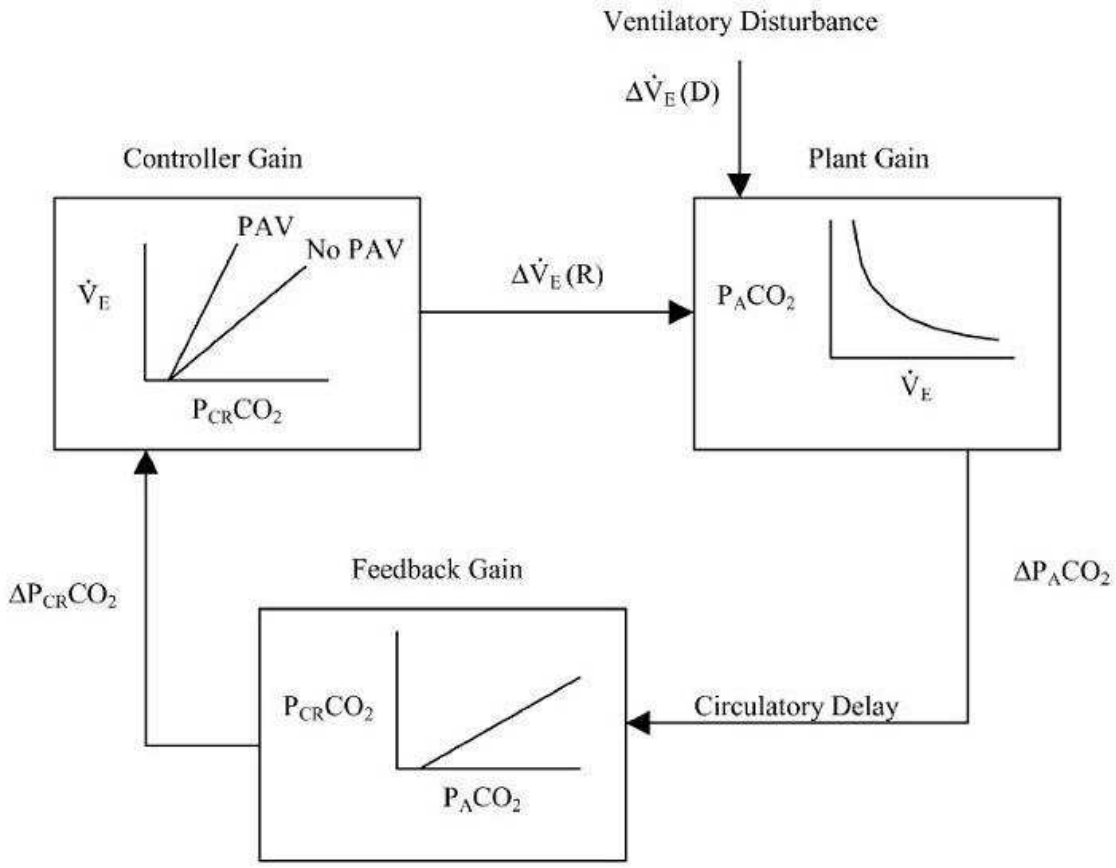


Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου "Loop Gain" του συστήματος χημικού ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος. Το συνολικό LG είναι το γινόμενο των επιμέρους gain των διαμερισμάτων: plant, feedback, and controller. Δίπλα σε κάθε διαμέρισμα απεικονίζονται οι φυσιολογικές παράμετροι που επηρεάζουν το αντίστοιχο gain, και επομένως το συνολικό LG και την προδιάθεση κάθε ατόμου για εμφάνιση PB. Ο μηχανικός αερισμός (π.χ.. PAV) ή φάρμακα (π.χ. Προποφόλη) μπορεί να τροποποιήσουν κάποιες από αυτές τις παραμέτρους και έτσι να επηρεάσουν την ενδογενή προδιάθεση κάθε ατόμου για εμφάνιση PB.

(FRC: λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, V'/Q': σχέση αερισμού/αιμάτωσης, V_d/V_T: νεκρός χώρος, P_ACO_2 και P_AO_2: κυψελιδική μερική πίεση CO_2 και O_2 αντίστοιχα, CO: καρδιακή παροχή, Pmus: πίεση που αναπτύσσεται από τους αναπνευστικούς μύες, Paw: πίεση αεραγωγών (αναπνευστήρα), Ers και Rrs: ελαστικότητα και αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος αντίστοιχα.) *Από ref* [48].

III. β. <u>Υπολογισμός Loop Gain με χρήση PAV- Θεωρητικό υπόβαθρο</u>:

Η πρακτική εφαρμογή αυτού του μοντέλου έγινε ευκολότερη όταν οι Younes et al χρησιμοποίησαν αναλογικά υποβοηθούμενο αερισμό (proportional assist ventilation - PAV) για να προσδιορίσουν ποσοτικά το LG κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ανθρώπους [47 1 16]. Βασίζεται στη μοναδική ιδιότητα του PAV να μπορεί να ενισχύει την ενδογενή αναπνευστική απάντηση κατά ένα προκαθοριζόμενο συντελεστή (δείτε Γενικό Μέρος, κεφάλαιο IV, σελ. 44), επομένως να ενισχύει το controller gain (Εικόνα 6). Σύμφωνα με αυτήν τη μέθοδο, ο βαθμός κατά τον οποίο πρέπει να μεγεθυνθεί μια αναπνευστική απάντηση αερισμού ώστε να προκληθεί αναπνευστική αστάθεια (δηλαδή περιοδική αναπνοή) είναι αντιστρόφως ανάλογος με το ενδογενές LG του ατόμου [16]. Εφόσον προκληθεί περιοδική αναπνοή μετά από ελάχιστη μόνο ενίσχυση του controller gain, τότε το σύστημα ελέγχου του ασθενούς είναι ενδογενώς ιδιαίτερα ασταθές. Αντιθέτως, εάν η περιοδική αναπνοή εμφανισθεί μετά από πολλαπλή ενίσχυση του controller gain ή δεν εμφανισθεί καθόλου, αυτό υποδηλώνει ένα ενδογενώς ιδιαίτερα σταθερό αναπνευστικό σύστημα χημικού ελέγχου..



Εικόνα 6: Απλοποιημένη σχηματική αναπαράσταση του μοντέλου "Loop Gain" του συστήματος χημικού ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος και επίδραση του PAV.

Μια τυχαία αναπνευστική διαταραχή $\Delta V'_{E\ (D)}$ προκαλεί μεταβολή του μικτού πνευμονικού τριχοειδικού αίματος (ΔP_ACO_2) ανάλογα με το gain του plant [ιστοί παραγωγής και αποβολής (πνευμονικό παρέγχυμα) CO_2] .Το ΔP_ACO_2 καθυστερεί χρονικά (circulatory delay) και αμβλύνεται ανάλογα με το gain του feedback/mixing μέχρι να φτάσει στους χημειοϋποδοχείς ως $\Delta P_{CR}CO_2$. Το σήμα $\Delta P_{CR}CO_2$ στους χημειοϋποδοχείς αναγκάζει το κέντρο ελέγχου να προκαλέσει μια αντιρροπιστική μεταβολή του αερισμού $\Delta V'_{E\ (R)}$ ανάλογα με το gain του controller με κατεύθυνση αντίθετη της αρχικής διαταραχής. Το συνολικό Loop Gain = $\Delta V'_{E\ (R)}/\Delta V'_{E\ (D)} = G_{plant} \times G_{feedback} \times G_{controller}$. Ο PAV αυξάνει το controller gain (δηλαδή προκαλεί μεγαλύτερη αντιρροπιστική μεταβολή του αερισμού για το ίδιο $\Delta P_{CR}CO_2$) και επομένως και το συνολικό LG. Τροποποιημένο από ref [49].

III. γ. <u>Υπολογισμός Loop Gain με χρήση PAV - Κλινικές Μελέτες</u>:

Πριν περιγραφεί η μέθοδος υπολογισμού του Loop Gain με χρήση PAV, οι μελέτες της σταθερότητας του συστήματος χημικού ελέγχου της αναπνοής κυρίως περιοριζόταν στην μέτρηση της αναπνευστικής απάντησης σε χημικά ερεθίσματα υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας (π.χ. για την προποφόλη [8-10] και [11] αντίστοιχα). Τυπικά, αυτές οι μελέτες πραγματοποιούνται με χρήση 2 τεχνικών:

1) Τεχνική Rebreathing: Η επανεισπνοή προκαλεί προοδευτική αύξηση του $PaCO_2$ και προοδευτικά διεγείρει την αναπνευστική απάντηση, και

2) Τεχνική Steady State: με κατάλληλο χειρισμό του μίγματος εισπνεόμενων αερίων επιτυγχάνεται ένα ημι-στατικό χημικό ερέθισμα προς το σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής.

Παρόλο που αυτές οι τεχνικές είναι χρήσιμες για την περιγραφή του controller gain, δεν μπορούν να προσδιορίσουν τη δυναμική της απάντησης του controller, ούτε τη συμμετοχή των άλλων διαμερισμάτων του συστήματος χημικού ελέγχου (plant και feedback gain) στη σταθερότητα του συστήματος. Το LG συμπεριλαμβάνει όλους τους φυσιολογικούς παράγοντες που συμμετέχουν στο σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής [16], επομένως μπορεί να περιγράψει την προδιάθεση του αναπνευστικού συστήματος για εμφάνιση αστάθειας καλύτερα από παραδοσιακές δοκιμασίες όπως η αναπνευστική απάντηση σε πρόκληση με χημικά ερεθίσματα ή ο ουδός άπνοιας (δείτε Γενικό Μέρος, σελ. 24).

Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την ποσοτική μελέτη της αναπνευστικής σταθερότητας κατά τον ύπνο σε υγιείς νεαρούς ενήλικες [47 49 1 21] και ηλικιωμένους [50], και σε ασθενείς με αποφρακτική OSAS [16 51]. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι οι υγιείς ηλικιωμένοι παρουσιάζουν LG ≤ 0.25 [50] έναντι των υγιών νεαρών ενηλίκων με LG ≤ 0.47, δηλαδή οι *υγιείς* ηλικιωμένοι έχουν πιο σταθερό σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής σε σχέση με τους νεαρούς ενήλικες. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με OSAS το μέσο LG = 0.37, ενώ το LG συσχετίζεται σημαντικά με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών (δείκτης βαρύτητας της OSAS) σε ασθενείς με πίεση σύγκλεισης του φάρυγγα κοντά στην ατμοσφαιρική πίεση.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε όλες τις παραπάνω μελέτες χρησιμοποιήθηκε μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός μέσω μάσκας για τη χορήγηση του PAV. Επίσης, επειδή κατά την εγρήγορση το “wakefulness stimulus to breathe” εμποδίζει την εμφάνιση άπνοιας και καθιστά σχεδόν αδύνατη την εμφάνιση (εκτός από μερικά άτομα με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) περιοδικής αναπνοής, σε όλες τις μέχρι τώρα μελέτες τα υποκείμενα έχουν μελετηθεί αποκλειστικά κατά τον ύπνο. Στην παρούσα μελέτη μελετήθηκαν ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, τόσο κατά την “εγρήγορση” όσο και κατά τον ύπνο υπό Προποφόλη, και αυτό ήταν δυνατόν επειδή το “wakefulness stimulus to breathe” τους ήταν εξ’ ορισμού σημαντικά μειωμένο.

IV. ΑΝΑΛΟΓΙΚΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ (PROPORTIONAL ASSIST VENTILATION - PAV)

IV.α. Αρχές λειτουργίας PAV:

Σε ασθενείς υπό υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό, η συνολική πίεση (P_{TOT}) που ασκείται στο αναπνευστικό σύστημα κατά την εισπνοή είναι το άθροισμα της πίεσης που παράγουν οι εισπνευστικοί μύες (Pmus) και της πίεσης που χορηγεί ο αναπνευστήρας (Paw) και, σύμφωνα με την εξίσωση της κίνησης, καταναλώνεται για την υπερνίκηση της ελαστικότητας (Ers) και της αντίστασης (Rrs) του αναπνευστικού συστήματος:

$$P_{TOT} = Pmus + Paw = V'xRrs + VxErs + Pel_{EE} \qquad \{Eq. 1\}.$$

όπου V' είναι η στιγμιαία ροή, V είναι ο στιγμιαίος όγκος πάνω από τον τελο-εκπνευστικό όγκο πνεύμονα, και Pel_{EE} είναι η ελαστική πίεση επαναφοράς στο τέλος της εκπνοής [παθητική κυψελιδική πίεση, ίση με την ενδογενή θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEPi) όταν η $Pelv_{EE}$ είναι θετική].

Κατά τον PAV, η Paw αποτελεί συνάρτηση της στιγμιαίας ροής V' και όγκου V, σύμφωνα με την εξίσωση:

$$Paw = VAxV + FAxV' \qquad \{Eq. 2\},$$

όπου VA είναι ο συντελεστής volume assist (σε cmH_2O/l) και FA είναι ο συντελεστής flow assist (σε $cmH_2O/l/sec$). Είναι εμφανές ότι ο VA έχει μονάδες μέτρησης ελαστικότητας και ο FA μονάδες αντίστασης. Εάν επιλέξουμε οι VA και FA να αποτελούν παρόμοιο ποσοστό (K) της πραγματικής ελαστικότητας και αντίστασης του ασθενούς, η εξίσωση {2}τροποποιείται ως ακολούθως:

$$Paw = K\,(ErsxV + RrsxV') \qquad \{Eq.\ 3\},$$

όπου K είναι το ποσοστό % (πάντα < 100%) της Rrs και Ers.

Αν στην εξίσωση {1}η Paw αντικατασταθεί με την εξίσωση {2} και λύσουμε ως προς την Pmus:

$$Pmus = (Rrs\text{-}FA)xV' + (Ers\text{-}VA)xV + Pel_{EE} \qquad \{Eq.\ 4\}.$$

Επομένως με PAV, μετά τη διέγερση του αναπνευστήρα, οι εισπνευστικοί μύες έχουν να αντιμετωπίσουν αναπνευστικό φορτίο μειωμένο κατά το % ποσοστό VA και FA που επιλέγει ο ιατρός (ουσιαστικά ο PAV επιτρέπει την κατά βούληση βελτίωση μέχρι και πλήρη ομαλοποίηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος του ασθενούς). Πρακτικά, με αυτό το μοντέλο ο αναπνευστήρας απλώς ενισχύει κατά ένα προκαθορισμένο ποσοστό την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς, χωρίς να θέτει ένα προκαθορισμένο στόχο ροής, όγκου, ή Paw. Αυτό που ορίζει ο γιατρός είναι η σχέση (***αναλογία***) μεταξύ της Paw και Pmus, και επομένως ο ασθενής διατηρεί σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα συμβατικά μοντέλα υποβοήθησης την ικανότητα ελέγχου του επιθυμητού αναπνευστικού pattern που ικανοποιεί τις ανάγκες του για αερισμό. Για περισσότερες λεπτομέρειες του μοντέλου PAV, δείτε [52].

IV.β. <u>Αυτόματη εκτίμηση Μηχανικών Ιδιοτήτων (PAV$^+$):</u>

Η γνώση των πραγματικών μηχανικών (Rrs και Ers) του αναπνευστικού συστήματος του ασθενούς είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του PAV, αφού η Paw αποτελεί συνάρτηση τους (Εξίσωση {3}). Ο αναπνευστήρας Puritan-Bennett 840 έχει ενσωματωμένο software (PAV+) το οποίο, μόλις ενεργοποιηθεί το μοντέλο PAV,

υπολογίζει αυτόματα την εκπνευστική αντίσταση (Rrs_{PAV}) και ελαστικότητα (Ers_{PAV}) του αναπνευστικού συστήματος, όπως έχει αναλυτικά περιγραφεί [53 54].

Με συντομία, σε τυχαία διαστήματα ανά 4 έως 10 αναπνοές, αυτόματα εφαρμόζεται χειρισμός βραχείας τελο-εισπνευστικής παύσης 300 msec στο τέλος της επιλεγμένης εισπνοής, και υπολογίζεται η Paw κατά την τελο-εισπνευστική παύση ($Pplat_{PAV}$). Θεωρώντας ότι η $Pplat_{PAV}$ είναι ίση με την τελο-εισπνευστική κυψελιδική πίεση (Palv), το software του αναπνευστήρα υπολογίζει την Ers_{PAV} ως ακολούθως:

$$Ers_{PAV} = (Pplat_{PAV}-PEEP_{TOT})/V_T, \qquad \{Eq. 1\}$$

όπου $PEEP_{TOT}$ είναι η συνολική θετική τελικοεκπνευστική πίεση ($PEEPi+PEEP_E$) και V_T είναι ο αναπνεόμενος όγκος. Η PEEPi επίσης εκτιμάται από το software (δείτε παρακάτω).Η Ενδοτικότητα (Crs_{PAV}) του αναπνευστικού συστήματος είναι το αντίστροφο της Ers_{PAV}:

$$Crs_{PAV} = 1/Ers_{PAV} \qquad \{Eq. 2\}.$$

Η Rrs_{PAV} υπολογίζεται κατά την εκπνοή που ακολουθεί την τελο-εισπνευστική παύση. Το software αναγνωρίζει 3 σημεία στην καμπύλη εκπνευστικής ροής-χρόνου, τα οποία αντιστοιχούν στην μέγιστη εκπνευστική ροή και 5 msec και 10 msec αργότερα. Σε αυτά τα σημεία, η Palv και η συνολική εκπνευστική αντίσταση (Rrs_{TOT}) υπολογίζονται ως ακολούθως:

$$Palv = Pplat – \Delta V x Ers_{PAV}, \quad \{Eq. 3\}$$

$$Rrs_{TOT} = (Palv – Paw)/V' \qquad \{Eq. 4\}$$

όπου ΔV είναι ο όγκος που έχει εκπνευστεί μέχρι το επιλεγέν χρονικό σημείο, και V' και Paw είναι οι αντίστοιχες εκπνευστική ροή και πίεση αεραγωγών. Ως Rrs_{TOT} ορίζεται ο μέσος όρος των υπολογιζόμενων Rrs_{TOT} σε αυτά τα 3 σημεία. Η Rrs_{TOT} θεωρείται ότι

είναι το άθροισμα της (γνωστής) αντίστασης του ενδοτραχειακού σωλήνα (Rtube, εξαρτάται από τη ροή) και της αντίστασης του αναπνευστικού συστήματος (Rrs_{PAV}). Η Rtube υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$Rtube = a + bV', \qquad \{Eq. 5\}$$

όπου a και b είναι γνωστές σταθερές που εξαρτώνται από το μήκος και τη διάμετρο του σωλήνα. Η Rrs_{PAV} είναι το υπόλοιπο της Rrs_{TOT} – Rtube.

Η PEEPi υπολογίζεται από το software του αναπνευστήρα με την ακόλουθη τεχνική: Δεδομένου ότι έχουν υπολογισθεί οι Rrs_{TOT} και Ers_{PAV}, το software, υποθέτοντας ότι η εκπνοή είναι παθητική, υπολογίζει την Palv καθόλη τη διάρκεια της εκπνοής. Η $PEEP_i$ υπολογίζεται ως η διαφορά (εάν υπάρχει) μεταξύ της Palv και της εξωγενούς $PEEP_E$ στο τέλος της εκπνοής. Επειδή το software του αναπνευστήρα δεν γνωρίζει το ακριβές χρονικό σημείο του τέλους της εκπνοής, ψάχνει για δύο χαρακτηριστικά γεγονότα κατά την εκπνοή. Το πρώτο συμβαίνει όταν η Palv < Paw. Μόλις αναγνωρίσει αυτό το χρονικό σημείο, το software εντοπίζει και αποθηκεύει την τιμή της Palv 100 ms νωρίτερα, και χρησιμοποιεί αυτήν την τιμή για την εκτίμηση της $PEEP_i$ εφόσον διεγερθεί η επόμενη αναπνοή, οπότε εξ ορισμού $PEEP_i$ = Palv – $PEEP_E$. Εάν όμως δεν ακολουθήσει διέγερση της επόμενης αναπνοής, αυτή η πρώτη εκτίμηση της Palv απορρίπτεται. Οποιοδήποτε επόμενο χρονικό σημείο στο οποίο Palv < Paw αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο. Το δεύτερο χαρακτηριστικό γεγονός συμβαίνει εάν η εκπνευστική ροή γίνει μηδέν πριν από την επόμενη διέγερση. Εφόσον η εκπνευστική ροή είναι μηδέν, τότε η Palv = Paw = $PEEP_E$ και επομένως Palv – $PEPP_E$ = 0 (δηλαδή $PEEP_i$=0).

Προηγηθείσες μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος που υπολογίζονται με τις τυπικές τεχνικές σε παθητικές συνθήκες κατά τον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό και αυτών που υπολογίζονται με PAV+ [53] [54,55]. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η PAV+ μέθοδος υπολογισμού των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος με βραχεία τελοεισπνευστική παύση δεν γίνεται αντιληπτή και δεν επηρεάζει τη συμπεριφορά του ασθενούς, και δεν επηρεάζει ούτε την αρχιτεκτονική του ύονου ούτε το βάθος της καταστολής σε βαρέως πάσχοντες [56].

V. ΠΡΟΠΟΦΟΛΗ

V.α. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες και κλινική χρήση Προποφόλης:

i) *Φαρμακοδυναμική δράση*:

Η Προποφόλη (2,6-diisopropylphenol) είναι ένα παράγωγο φαινόλης που δεν προσομοιάζει με κανέναν άλλον αναισθητικό παράγοντα. Ασκεί τις δράσεις της κυρίως αλληλεπιδρώντας με μια αλλοστερική θέση σύνδεσης στον υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος ($GABA_A$-R), δηλαδή ενισχύει τη δράση των χαμηλών συγκεντρώσεων GABA και αυξάνει τη δραστικότητα του αγωνιστή, ενώ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις μπορεί να ανοίξει απευθείας το κανάλι Cl^- του $GABA_A$-R ακόμα και σε απουσία GABA [57]. Επίσης εμποδίζει την απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικού μέσω προσυναπτικού μηχανισμού, και μπορεί να αναστέλλει το ένζυμο διάσπασης των κανναβινοειδών [58].

ii) *Φαρμακοκινητικές ιδιότητες*:

Η Προποφόλη χορηγείται ως γαλάκτωμα ελαίου-ύδατος (oil-in-water emulsion) για ενδοφλέβια χρήση, είναι ιδιαίτερα λιπόφιλο μόριο και διασχίζει ταχέως τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό με αποτέλεσμα ταχύτατη έναρξη δράσης. Η φαρμοκοκινητική συμπεριφορά της Προποφόλης περιγράφεται καλύτερα από φαρμακοκινητικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων, δηλαδή χαρακτηρίζεται από ταχεία ανακατανομή από το αίμα στους ιστούς, εξίσου ταχεία κάθαρση του φαρμάκου από το αίμα, και αργή επανακυκλοφορία του φαρμάκου από τα εν τω βάθει διαμερίσματα [6]. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι υπεύθυνα για την ταχεία έναρξη δράσης, την πλήρη αφύπνιση, και

την έλλειψη αθροιστικών φαινομένων κατά την κλινική χρήση της. Η Προποφόλη μεταβολίζεται ταχέως, κυρίως στο ήπαρ προς ανενεργούς μεταβολίτες. Η συνολική σωματική κάθαρση της Προποφόλης είναι μεγαλύτερη από την ηπατική ροή αίματος, γεγονός που υποδηλώνει ότι συμβαίνει και εξωηπατική κάθαρση. Η ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της Προποφόλης [59]. Υπολογίζεται ότι περίπου 30 min μετά τη διακοπή της έγχυσης Προποφόλης παρατηρείται πλήρης αποδρομή των κατασταλτικών δράσεων της προποφόλης τόσο όσον αφορά στο επίπεδο συνείδησης όσο και στο αναπνευστικό σύστημα [8 6].

iii) *Κλινική Χρήση Προποφόλης*:

Η Προποφόλη είναι ένας ενδοφλέβιος αναισθητικός παράγοντας ο οποίος χρησιμοποιείται εκτεταμένα τόσο για βραχυχρόνια αναισθησία (π.χ. σε επεμβατικές διαδικασίες) όσο και για μακροχρόνια καταστολή στη ΜΕΘ [60], λόγω των εξαιρετικών φαρμακευτικών δράσεων και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της. Έχει σημαντική υπνωτική, κατασταλτική, αμνησιακή και αντιεμετική δράση. Χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη δράσης και ταχεία αναστροφή της αναισθησίας μετά τη διακοπή της έγχυσης, ενώ το βάθος της αναισθησίας είναι δοσοεξαρτώμενο [60]. Σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες, επιτυγχάνει καλύτερο έλεγχο του βάθους της αναισθησίας (τιτλοποίηση χορήγησης) αλλά με ταχύτερη και προβλέψιμη ανάνηψη ακόμα και μετά από παρατεταμένη (> 72 ώρες) χορήγηση [60]. Τα κλινικά αυτά πλεονεκτήματα της επιτρέπουν να ανταποκρίνεται στις ποικίλες ανάγκες για καταστολή και αναισθησία των ασθενών της ΜΕΘ.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της προποφόλης περιλαμβάνουν πόνο στο σημείο της ένεσης (ο οποίος μειώνεται σημαντικά με την προσθήκη τριγλυκεριδίων μακράς αλύσσου στο γαλάκτωμα), άπνοια σε έως και 40% των ασθενών κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, υπόταση και βραδυκαρδία (ειδικά όταν χρησιμοποιείται μαζί με άλλα βαγοτονικά φάρμακα και σε υποογκαιμικούς ασθενείς). Ως αποτέλεσμα της βαγοτονικής δράσης της Προποφόλης και της μείωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων προκαλείται πτώση της αρτηριακής πίεσης η οποία γενικά εξαρτάται από τη δόση και το ρυθμό έγχυσής της [6]. Επειδή η bolus χορήγηση μπορεί να προκαλέσει παροδική υπόταση, αρχικώς συνιστάται αργή έγχυση του φαρμάκου. Γενικά όμως η Προποφόλη είναι καλώς ανεκτή αιμοδυναμικά.

Άλλες ανεπιθύμητες δράσεις της Προποφόλης περιλαμβάνουν τον κίνδυνο εξωγενούς μικροβιακής επιμόλυνσης του γαλακτώματός και λιπιδαιμία κατά την παρατεταμένη χορήγησή της (εγχύσεις διάρκειας > 3 ημερών προκαλούν προοδευτική αύξηση στα επίπεδα των λιπιδίων ορρού, ιδιαίτερα των τριγλυκεριδίων). Τα τελευταία χρόνια, αν και σπάνιο αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα το propofol infusion syndrome, το οποίο χαρακτηρίζεται από μεταβολική οξέωση και ραβδομυόλυση που συνδυάζονται με προοδευτική ανεπάρκεια μυοκαρδίου [61]. Το σύνδρομο φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης (συνήθως σε δόσεις > 5 mg/kg/hr για > 48 hrs) και εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά [61] και νέους ενήλικες.

iv) *Χρήση της Προποφόλης σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη*:

Η προποφόλη έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα σε ασθενείς με διαφόρου αιτιολογίας εγκεφαλική βλάβη, επειδή μειώνει την κατανάλωση οξυγόνου από τον

εγκέφαλο (cerebral metabolic rate of O_2 - $CMRO_2$) [62 63] και την εγκεφαλική αιματική ροή, με διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της παροχής και κατανάλωσης οξυγόνου [62 64] και επιτρέποντας αυξημένη αντοχή των νευρώνων σε υποξαιμική/ισχαιμική βλάβη [63]. Σε ασθενείς με εγκεφαλικό τραύμα [64] (traumatic brain injury – TBI) και νευροχειρουργικούς ασθενείς [65] έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την ενδοκράνιο πίεση, διατηρεί την πίεση διήθησης του εγκεφάλου (cerebral perfusion pressure – CPP), και βελτιώνει την εγκεφαλική αυτορρύθμιση. Επίσης, η Προποφόλη αποτελεί παράγοντα εκλογής στο ανθεκτικό status epilepticus [66]. Σε πολλά in vitro και in vivo μοντέλα οξείας εγκεφαλικής ισχαιμίας φαίνεται ότι η προποφόλη έχει και επιπλέον νευροπροστατευτική δράση, πέραν της μείωσης της $CMRO_2$, η οποία αποδίδεται στους παρακάτω μηχανισμούς [63]:

1) Άμβλυνση των excitotoxic μηχανισμών που διαμεσολαβούνται μέσω γλουταμικού, επειδή η Προποφόλη είτε μειώνει την ενεργοποίηση του προσυναπτικού NMDA υποδοχέα και επομένως μειώνει την απελευθέρωση γλουταμικού, είτε αποκαθιστά τη λειτουργία των μεταφορέων που είναι υπεύθυνοι για την πρόσληψη γλουταμικού από τους νευρώνες και τα κύτταρα γλοίας και επομένως επιταχύνει την απομάκρυνσή του.

2) Ενίσχυση της GABAεργικής νευρωνικής δραστηριότητας, η οποία ανταγωνίζεται την excitatory νευροτοξικότητα και επομένως προφυλάσσει από οξεία νευρωνική βλάβη.

3) Η χημική δομή της Προποφόλης (ομάδα φαινόλης-OH) προσομοιάζει με αυτή της α-τοκοφερόλης (Βιταμίνη Ε), και θεωρείται ότι της προσδίδει αντιοξειδωτικές ιδιότητες όπως η παρεμπόδιση της απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών και της πυροδότησης αλυσιδωτών οξειδωτικών αντιδράσεων, και η αναστολή της επέκτασής τους με την

εξουδετέρωση των δραστικών ριζών και παρεμπόδιση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Έτσι μειώνεται το οξειδωτικό stress που συνοδεύει την οξεία εγκεφαλική βλάβη, και το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε νευρωνικό θάνατο.

4) Η Προποφόλη αλληλεπιδρά με το σύστημα ενδοκανναβιδοειδών του εγκεφάλου, το οποίο μεταξύ άλλων ρυθμίζει τον έλεγχο διαφόρων νευροδιαβιβαστών και μπορεί να συμμετέχει στη νευροπροφύλαξη.

Παρόλο που μέχρι στιγμής καμμία μελέτη δεν έχει αποδείξει ότι η Προποφόλη πλεονεκτεί έναντι των άλλων αναισθητικών στη βελτίωση της έκβασης μετά από οξεία εγκεφαλική βλάβη και επομένως σαφώς δε μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί τεκμηριωμένο νευροπροστατευτικό παράγοντα, εντούτοις έχει σημαντική θέση στα πλαίσια μιας συνολικής πολυεπίπεδης νευροπροστατευτικής στρατηγικής.

V. β. <u>Επίδραση της Προποφόλης στον έλεγχο της Αναπνοής</u>:

i) *<u>Προηγηθείσες μελέτες απάντησης σε χημικό ερέθισμα</u>* :

Είναι γνωστό ότι η προποφόλη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη κεντρική καταστολή του αερισμού συνολικά [7], όμως σε υπο-αναισθητικές δόσεις (ενσυνείδητη καταστολή) μπορεί να διερευνηθεί η επίδρασή της σε επιμέρους παραμέτρους του συστήματος ελέγχου της αναπνοής. Σε όλες τις προηγηθείσες μελέτες, η επίδραση της Προποφόλης στο σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής περιοριζόταν στη μέτρηση της αναπνευστικής απάντησης σε χημικά ερεθίσματα υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας.

α) Υποξυγοναιμία: Οι Blouin et al, χρησιμοποιώντας τεχνική rebreathing για ισοϋπερκαπνική υποξυγοναιμία, έδειξαν ότι η έγχυση προποφόλης τιτλοποιημένη σε ήπια καταστολή προκαλεί σημαντική μείωση της οξείας υποξυγοναιμικής αναπνευστικής απάντησης (acute hypoxic ventilatory response – AHVR), και ότι η απάντηση επιστρέφει στα προ της έγχυσης επίπεδα ~ 30 min μετά τη διακοπή της προποφόλης [8]. Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι η καταστολή της AHVR είναι δοσοεξαρτώμενη [9], και ότι η AHVR καταστέλεται κατά ~ 50% μόνο όταν το οξύ υποξυγοναιμικό επεισόδιο είναι παρατεταμένο (~ 15 min), αλλά όχι όταν ο ασθενής εκτίθεται σε βραχείας διάρκειας (~ 3 min) επεισόδια διαλείπουσας υποξυγοναιμίας [10].

β) Υπερκαπνία: Οι Blouin et al, χρησιμοποιώντας τεχνική rebreathing, έδειξαν ότι η προποφόλη προκαλεί καταστολή της οξείας υπερκαπνικής απάντησης [67]. Ακολούθως, οι Nieuwenhuijs et al έδειξαν ότι η καταστολή της υπερκαπνικής απάντησης οφείλεται αποκλειστικά σε επίδραση στην κεντρική αγκύλη χημικής ανατροφοδότησης στο επίπεδο

των κεντρικών χημειοϋποδοχέων, ενώ δεν επηρεάζει καθόλου την περιφερική χημειοευαισθησία [11].

ii) *Επίδραση της Προποφόλης στις φυσιολογικές παραμέτρους που καθορίζουν το συνολικό Loop Gain*:

Η καταστολή με προποφόλη καταργεί το “wakefulness stimulus to breathe” και επομένως (με τρόπο ανάλογο του φυσιολογικού ύπνου) θέτει την αναπνοή αποκλειστικά υπό το σύστημα χημικού ελέγχου, το οποίο είναι σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης και επομένως επιρρεπές σε αστάθεια. Επιπρόσθετα, η προποφόλη ασκεί πολυάριθμες αντικρουόμενες (αποσταθεροποιητικές και σταθεροποιητικές) επιδράσεις σε παραμέτρους που επηρεάζουν άμεσα το ίδιο το σύστημα χημικού ελέγχου, οι οποίες περιλαμβάνουν (σύμφωνα με το Loop Gain μοντέλο 3 διαμερισμάτων, που παρουσιάστηκε παραπάνω: Μαθηματικά μοντέλα περιοδικής αναπνοής, σελ. 36).

Πιθανές Αποσταθεροποιητικές Επιδράσεις (που τείνουν να αυξήσουν το LG):

1. (Controller Gain): Άμεση κεντρική κατασταλτική επίδραση στα αναπνευστικά κέντρα του προμήκους [7], η οποία προκαλεί αύξηση του ευπνοϊκού $PaCO_2$ και επομένως μετακινεί τη σχέση $PaCO_2$-αερισμού προς τα δεξιά, σε λιγότερο απότομο σημείο της καμπύλης (δηλαδή αρκεί μια μικρή αύξηση του αερισμού ως ανταπόκριση σε ένα τυχαίο υποξυγοναιμικό, υπερκαπνικό ή άλλο ερέθισμα για να μειωθεί το $PaCO_2$ κάτω από τον ουδό άπνοιας και να πυροδοτήσει άπνοια, δείτε και Εικόνα 3^A, σελ. 29).

   Είναι σημαντικό να σημειωθεί όμως ότι, για δεδομένο τυχαίο χημικό ερέθισμα, ακριβώς η ίδια η κεντρική κατασταλτική επίδραση της προποφόλης

προκαλεί μειωμένη αναπνευστική απάντηση (δείτε παρακάτω, Σταθεροποιητική επίδραση στο Controller Gain). Ποιά επίδραση (σταθεροποιητική έναντι αποσταθεροποιητικής) θα κυριαρχήσει, θα εξαρτηθεί από την ένταση του χημικού ερεθίσματος, τη θέση πάνω στη μεταβολική υπερβολή (δηλαδή το ευπνοϊκό $PaCO_2$) και την κλίση της αναπνευστικής απάντησης (δηλαδή το gain της απάντησης σε δεδομένο ερέθισμα).

2. (Plant Gain): Βρογχοδιαστολή [68], η οποία για δεδομένο νευρικό output, αυξάνει τον αερισμό.
3. (Plant Gain): Μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) (Spens et al., 1996; von Ungern-Sternberg et al., 2007), η οποία ενισχύει την μεταβολή των κυψελιδικών αερίων για δεδομένη μεταβολή του αερισμού.
4. (Feedback gain): Η μείωση της καρδιακής παροχής [69], η οποία παρατείνει το χρόνο κυκλοφορίας.

Πιθανές Σταθεροποιητικές Επιδράσεις (που τείνουν να μειώσουν το LG):

1. (Controller Gain): Μείωση της υποξυγοναιμικής [8-10] και της υπερκαπνικής [11] [67] αναπνευστικής απάντησης, η οποία αμβλύνει την όποια διαταραχή του αερισμού διεγείρει ένα τυχαίο υποξυγοναιμικό ή υπερκαπνικό ερέθισμα.
2. (Controller Gain): Ήπια, δοσοεξαρτώμενη μείωση του ουδού άπνοιας [11].

Το συνολικό αποτέλεσμα όλων αυτών των αντικρουόμενων δράσεων της Προποφόλης επί του ελέγχου της αναπνοής μπορεί να είναι σταθεροποιητικό, αποσταθεροποιητικό ή ουδέτερο. Επομένως, μέχρι σήμερα δεν έχει απαντηθεί στη βιβλιογραφία το ερώτημα της συνολικής επίδρασης της Προποφόλης στην εμφάνιση Περιοδικής Αναπνοής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΠΟΘΕΣΗ: “Η προποφόλη επηρεάζει την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής, και επομένως επηρεάζει την αστάθεια του μηχανισμού χημικού ελέγχου της αναπνοής όπως αυτός εκφράζεται από την ενδογενή απόδοση της ανατροφοδοτούμενης αγκύλης ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος, σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).”

Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Η περιοδική αναπνοή ορίζεται ως επαναλαμβανόμενη ταλάντωση του αερισμού (δείτε Γενικό μέρος, κεφάλαιο ΙΙ, σελ. 22). Συνήθως συνοδεύει διαταραχές του καρδιαγγειακού και κεντρικού νευρικού συστήματος, νοσήματα που απαντώνται συχνά στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)., και χαρακτηριστικά επιδεινώνεται κατά τον υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό [1]. Η περιοδική αναπνοή είναι ιδιαίτερα σημαντική κλινικά, κυρίως γιατί προκαλεί συνοδό ταλάντωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος [2] με συνέπεια αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα [3 4 5].

Η Προποφόλη (2,6-diisopropylphenol) είναι ένας ενδοφλέβιος αναισθητικός παράγοντας ο οποίος χρησιμοποιείται ευρέως για καταστολή σε ποικιλία ασθενών στη ΜΕΘ. Εξαιτίας της βραχείας, προβλέψιμης διάρκειας δράσης της [6] (δείτε Γενικό μέρος, κεφάλαιο V, σελ. 50) είναι ο παράγοντας εκλογής για ήπια ή διαλείπουσα καταστολή κατά την περίοδο απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι παρατεταμένη σε ασθενείς με δυσκολία απογαλακτισμού. Επομένως, ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε περιοδική αναπνοή συχνά λαμβάνουν προποφόλη κατά την περίοδο του υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού, παρόλο που είναι γνωστό ότι η προποφόλη ασκεί σημαντικές επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα [7-11]. Εντούτοις, η μέχρι τώρα έρευνα έχει εστιαστεί κυρίως στη γενικά κατασταλτική επίδρασή της στον αερισμό [12 13], ενώ πολύ λίγα είναι γνωστά για το πώς επιδρά στον έλεγχο της αναπνοής [14] και τίποτα για τη συνολική επίδρασή της στην προδιάθεση για περιοδική αναπνοή.

Η αστάθεια του ελέγχου της αναπνοής και η προδιάθεση για περιοδική αναπνοή μπορεί να περιγραφεί και να μελετηθεί ποσοτικά. Δεδομένου ότι το σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής δρα ως μια αγκύλη αρνητικής ανατροφοδότησης (negative feedback loop), μια τυχαία αρχική διαταραχή του αερισμού οδηγεί σε μια αντιρροπιστική τροποποίηση του αερισμού με κατεύθυνση πάντα αντίθετη από αυτή της αρχικής διαταραχής. Ο λόγος της αντιρροπιστικής απάντησης προς την αρχική διαταραχή καλείται “loop gain” [15], και είναι ένας δείκτης χωρίς διαστάσεις που ποσοτικοποιεί την προδιάθεση του ατόμου για περιοδική αναπνοή (δείτε Γενικό μέρος, κεφάλαιο ΙΙΙ, σελ. 36 για περισσότερες λεπτομέρειες του μοντέλου). Η μαθηματική ανάλυση του μοντέλου [24] υποδεικνύει ότι για να διατηρείται η σταθερότητα της αναπνοής, θα πρέπει το LG του συστήματος να είναι μικρότερο από 1 στη συχνότητα που χαρακτηρίζεται από διαφορά φάσης 180° (δηλαδή η απάντηση που έχει διαφορά φάσης 180° από την αρχική διαταραχή πρέπει να είναι μικρότερη από την ίδια τη διαταραχή). Αν αντιθέτως το LG>1, τότε θα προκληθεί υπερδιόρθωση, που με τη σειρά της θα αποτελεί μια νέα διαταραχή προς την αντίθετη κατεύθυνση και έτσι θα πυροδοτηθεί ένας φαύλος κύκλος αναπνευστικής ταλάντωσης (δηλαδή περιοδικής αναπνοής). Όσο χαμηλότερο είναι το LG, τόσο πιο σταθερό είναι το σύστημα ελέγχου της αναπνοής.

Η πρακτική εφαρμογή αυτού του μοντέλου έγινε ευκολότερη όταν οι Younes et al χρησιμοποίησαν αναλογικά υποβοηθούμενο αερισμό (proportional assist ventilation - PAV) για να προσδιορίσουν το LG κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ανθρώπους [47] [1] [16]. Βασίζεται στη μοναδική ιδιότητα του PAV να μπορεί να ενισχύει την ενδογενή αναπνευστική απάντηση κατά ένα προκαθοριζόμενο συντελεστή, επομένως να ενισχύει το controller gain. Σύμφωνα με αυτήν τη μέθοδο, ο βαθμός κατά τον οποίο πρέπει να

μεγεθυνθεί μια αναπνευστική απάντηση αερισμού ώστε να προκληθεί αναπνευστική αστάθεια (δηλαδή περιοδική αναπνοή) είναι αντιστρόφως ανάλογος με το ενδογενές LG του ατόμου[16]. Το LG συμπεριλαμβάνει όλους τους φυσιολογικούς παράγοντες που συμμετέχουν στο σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής (δείτε Εικόνα 5, sel. 38), επομένως μπορεί να περιγράψει την προδιάθεση του αναπνευστικού συστήματος για εμφάνιση αστάθειας καλύτερα από παραδοσιακές δοκιμασίες όπως η αναπνευστική απάντηση σε πρόκληση με χημικά ερεθίσματα ή ο ουδός άπνοιας[16] (δείτε Γενικό Μέρος, κεφάλαιο ΙΙ, σελ. 24).

Θεωρητικά η προποφόλη μπορεί να ασκήσει πολλαπλές δυνητικά αποσταθεροποιητικές και σταθεροποιητικές επιδράσεις στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής. Πρωταρχικής σημασίας είναι η απόσυρση του “wakefulness stimulus to breathe”, με αποτέλεσμα η αναπνοή να τίθεται σχεδόν αποκλειστικά υπό χημικό έλεγχο [20]. Επιπρόσθετες αποσταθεροποιητικές επιδράσεις (που τείνουν να αυξήσουν το LG) είναι:

1. Βρογχοδιαστολή [68];
2. Μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (functional residual capacity - FRC) [70] [71]; και
3. Μείωση της καρδιακής παροχής [69].

Πιθανές σταθεροποιητικές επιδράσεις (που τείνουν να μειώσουν το LG) είναι:

1. Άμβλυνση της αναπνευστικής απάντησης στο υποξυγοναιμικό [8] [9] [10] και στο υπερκαπνικό [11] ερέθισμα; και

2. Μικρή μείωση του ουδού άπνοιας (δηλαδή της τιμής Pa_{CO2} κάτω από την οποία εμφανίζεται άπνοια) [11].

Η προποφόλη επίσης άμεσα καταστέλλει τα αναπνευστικά κέντρα στον προμήκη μυελό[7], όμως αυτή η δράση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα είτε σταθεροποίηση (λόγω μείωσης του controller gain) είτε αποσταθεροποίηση (λόγω μετατόπισης επί της ισομεταβολικής υπερβολικής καμπύλης) του συστήματος χημικού ελέγχου της αναπνοής (δείτε Γενικό μέρος, κεφάλαιο V, σελ. 56). Αυτές οι πολυάριθμες αντικρουόμενες επιδράσεις υποδηλώνουν ότι η συνολική επίδραση της προποφόλης στον έλεγχο της αναπνοής μπορεί να είναι σταθεροποιητική, αποσταθεροποιητική ή ουδέτερη. Εντούτοις, αυτό το ερώτημα δεν έχει μέχρι τώρα διερευνηθεί παρά τις άμεσες κλινικές επιπτώσεις του στην εντατική θεραπεία.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ποιοτική και ποσοτική περιγραφή της συνολικής επίδρασης της προποφόλης στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής, μέσω της σύγκρισης του LG στο ίδιο άτομο με και χωρίς προποφόλη. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, επειδή αυτοί παρουσιάζουν μειωμένο “wakefulness stimulus to breathe” και επομένως αυξημένη προδιάθεση για περιοδική αναπνοή [17 18].

ΙΙ. ΜΕΘΟΔΟΣ

1. Ασθενείς: Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής του νοσοκομείου και για όλους τους ασθενείς ελήφθη ενημερωμένη συγκατάθεση από τους οικείους.

Α) Κριτήρια Συμμετοχής:

1. Ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλική βλάβης ανεξαρτήτως αιτιολογίας (π.χ. κρανιεγκεφαλική κάκωση, υποξική, μεταβολική, οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).
2. Επίπεδο συνείδησης κατά Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 11.
3. Ασθενείς σε αυτόματη αναπνοή (T-piece ή σε CPAP με PEEP ≤ 5 cmH_2O) μέσω τραχειοστομίας. Αναπνευστική συχνότητα RR < 30/min.
4. Ασθενείς κλινικά σταθεροί (απύρετοι, σταθεροί αιμοδυναμικά χωρίς χρήση αγγειοσυσπαστικών/ινότροπων φαρμάκων, χωρίς εξελισσόμενη νευρολογική βλάβη ή άλλη μείζονα παθοφυσιολογική διαταραχή).
5. Δεν λαμβάνουν από ημερών αναισθητικούς παράγοντες ή άλλα φάρμακα (π.χ. αμινοφυλλίνη) τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το αναπνευστικό κέντρο ελέγχου.

Β) Κριτήρια Αποκλεισμού:

1. Ασθενείς με γνωστό πνευμονικό ή καρδιαγγειακό νόσημα.
2. Ασθενείς με μυοπάθεια (MIP < 25 cmH_2O).
3. Ασθενείς με προϋπάρχουσα Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (OSAS), δεδομένου ότι το σύνδρομο αυξάνει το LG και προδιαθέτει σε αναπνευστική αστάθεια.

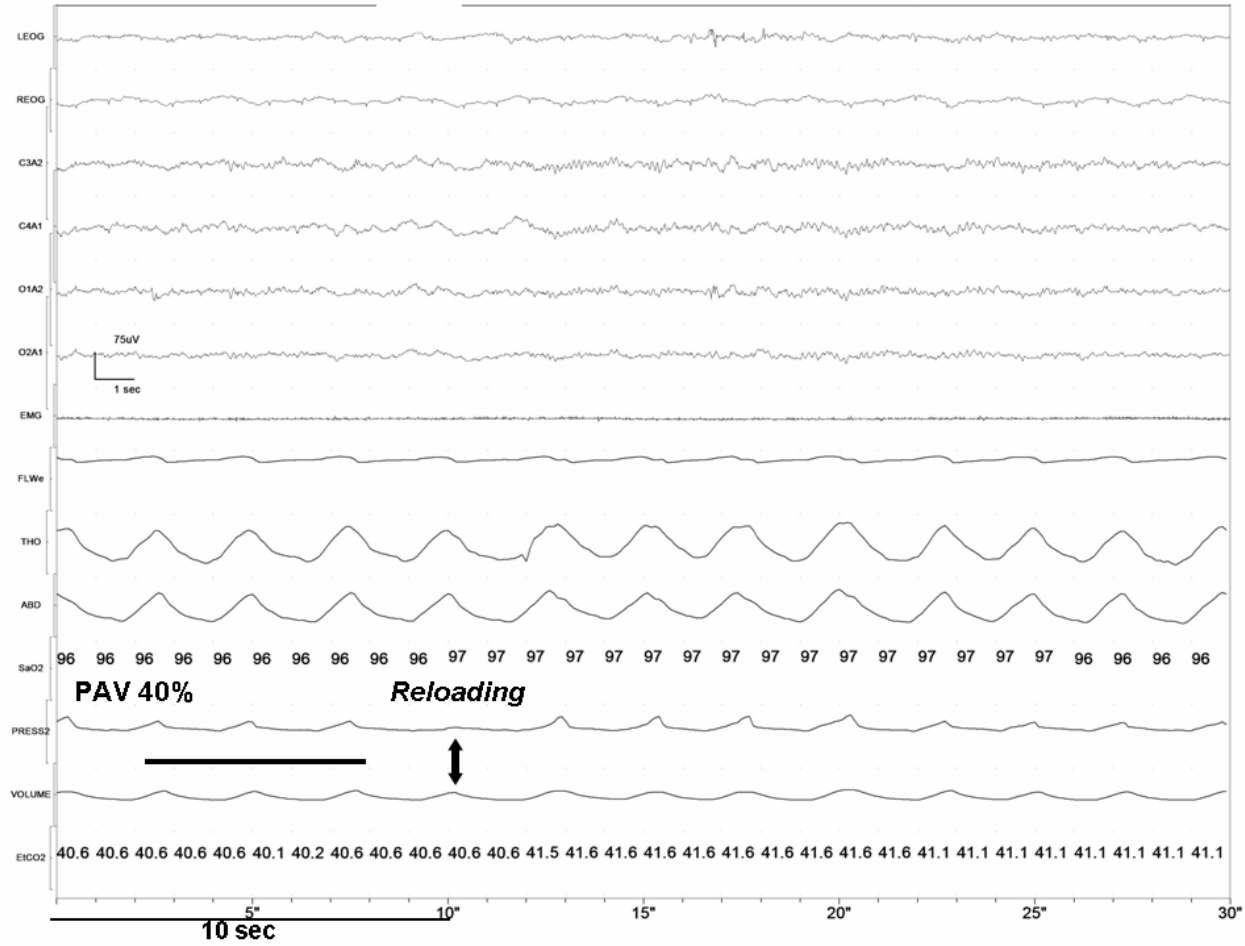
Οι ασθενείς συνήθως μελετώνταν κατά την τελευταία μέρα πριν από την έξοδό τους από τη ΜΕΘ, ώστε να εξασφαλίζεται η κλινική σταθερότητα. Πέραν της εκπλήρωσης των παραπάνω κριτηρίων, η δυνατότητα μελέτης κατάλληλου ασθενούς επίσης εξαρτώνταν από τη διαθεσιμότητα κλίνης στη ΜΕΘ. Η παρουσία ή απουσία περιοδικής αναπνοής κατά τη βασική κατάσταση του ασθενούς δεν αποτελούσε κριτήριο επιλογής.

***2. Εξοπλισμός – Μετρήσεις*:**

- Οι ασθενείς συνδέθηκαν σε αναπνευστήρα (Puritan-Bennett 840) με δυνατότητα χορήγησης Proportional Assist Ventilation (PAV+). Η Ελαστικότητα (elastance-Ers) και η Αντίσταση (resistance-Rrs) του αναπνευστικού συστήματος μετρώνταν μη-επεμβατικά σε πραγματικό χρόνο χρησιμοποιώντας το PAV+ λογισμικό του αναπνευστήρα, όπως έχει περιγραφεί [53 54 55].
- Η ροή (flow-V') στο στόμιο του αεραγωγού μετρήθηκε με χρήση θερμαινόμενου πνευμοταχογράφου (Hans-Rudolf 3700, Kansas, U.S.A.) και διαφορικού μετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140PC, Honeywell Ltd., Ontario, Canada), που τοποθετήθηκαν μεταξύ του στομίου τραχειοσωλήνα και του Y-συνδετικού του κυκλώματος αναπνευστήρα. Ο όγκος (volume – V) υπολογίσθηκε με ψηφιακή ολοκλήρωση της ροής. Η πίεση αεραγωγών (airway pressure-Paw) μετρήθηκε (Micro-Switch 140PC, Honeywell Ltd., Ontario, Canada) από μια πλαϊνή θύρα μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του στομίου τραχειοσωλήνα.
- Το στάδιο του ύπνου εκτιμήθηκε με πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG; C4/A1, C3/A2, O1/A2, O2/A1),

ηλεκτροοφθαλμογράφημα (electrooculography - EOG), και υπογενείδιο ηλεκτρομυογράφημα (EMG) (Alice 4, Respironics, Pittsburgh, USA).

- Οι κυματομορφές ροής, πίεσης αεραγωγών, και όγκου καθώς και οι τιμές μερικής πίεσης τελοεκπνευστικού CO_2 (P_{ETCO2}) (NormocapOxy, Datex Ohmeda, Madison, WI, USA) ανά αναπνοή και ο κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος ($SatO_2$) ενσωματώθηκαν στην ψηφιακή πολυσωματοκαταγραφή (Εικόνα 7) (Alice 4, Respironics, Pittsburgh, USA) και αποθηκεύτηκαν για περαιτέρω ανάλυση.
- Επίσης κατεγράφησαν τα ζωτικά σημεία του ασθενούς {καρδιακή συχνότητα (HR), συστηματική αρτηριακή πίεση (APs) και κεντρική φλεβική πίεση (CVP)} καθώς και τα αέρια αρτηριακού αίματος (ABGs) σε κάθε επίπεδο PAV.



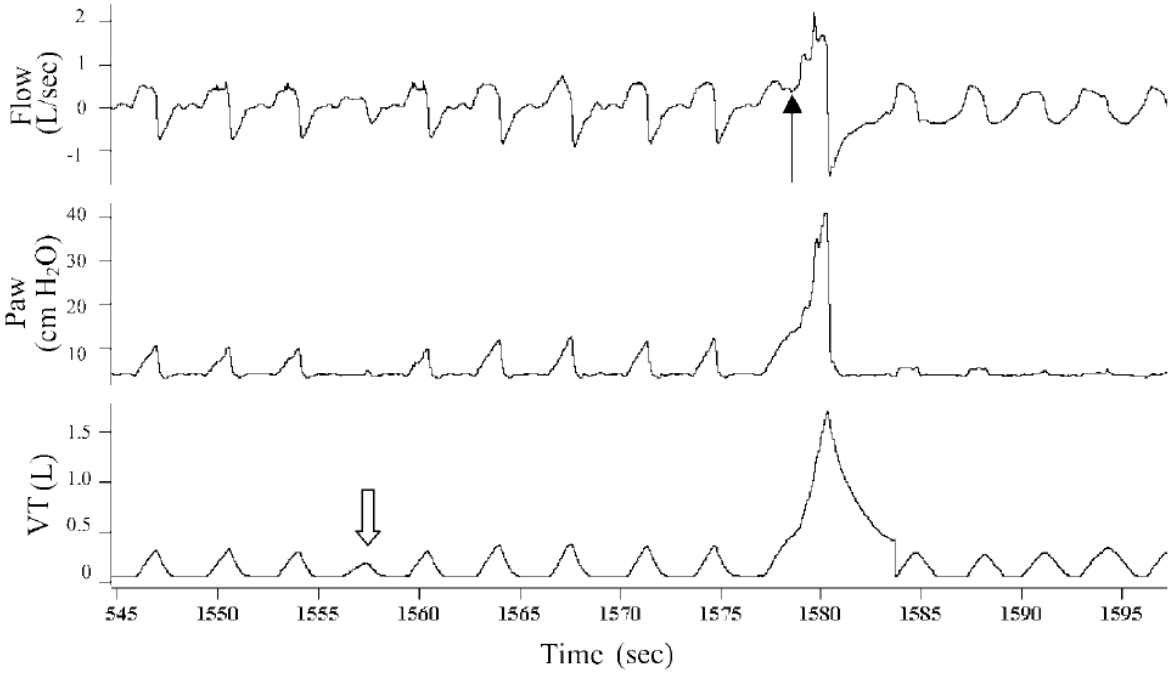
Εικόνα 7: Καταγραφή πολυυπνογραφίας του ασθενούς no. 8 κατά την έγχυση προποφόλης. Από πάνω προς τα κάτω:

Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (EOG) (L+R), Ηλεκτοεγκεφαλογράφημα (EEG) (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), Ηλεκτρομυογράφημα (EMG), Ροή, κίνηση θωρακικού κλωβού και κοιλιακού τοιχώματος, οξυμετρία, πίεση αεραγωγών (Paw), αναπνεόμενος όγκος (VT), και μερική πίεση τελοεκπνευστικού CO_2 ($EtCO_2$). Απεικονίζεται μια reloading manoeuvre (*μαύρο διπλό βέλος*) σε PAV 40%. Ο μέσος VT των τελευταίων 3 αναπνοών ακριβώς πριν από τη reloading manoeuvre (*μαύρη οριζόντια γραμμή*) χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του συντελεστή ενίσχυσης του VT (VT_{AF}) σε PAV 40%.

***3. Ερευνητικό πρωτόκολλο*:**

Κάθε ασθενής μελετήθηκε σε 3 διαδοχικές περιόδους: 1) Πριν τη χορήγηση προποφόλης (*Pre-propofol* period), 2) κατά την καταστολή με προποφόλη (*Propofol* period), 2mg/kg bolus iv, ακολουθούμενη από στάγδην έγχυση 2-5 mg/kg/hr, τιτλοποιημένη ώστε να επιτυγχάνεται Ηλεκτροεγκεφαλογραφική (ΗΕΓ) εικόνα συμβατή με ύπνο είτε στάδιου 2 είτε βραδέων κυμάτων, ενώ ο ασθενής παρέμενε σε αυτόματη αναπνοή [72], και 3) τουλάχιστον 30 min μετά τη διακοπή της προποφόλης [6,8], όταν πλέον η ΗΕΓ εικόνα ήταν συμβατή με εγρήγορση ή παρόμοια με την εικόνα πριν τη χορήγηση προποφόλης (*Post-propofol* period).

Σε κάθε περίοδο της μελέτης ο ασθενής τίθεται σε PAV+ με 3-4 cmH_2O PEEP. Αρχικά η % υποβοήθηση είναι μηδέν, και αυξάνει προοδευτικά κατά 10% βήματα διάρκειας τουλάχιστον 5 min το καθένα, μέχρι να παρατηρηθεί είτε τυπική περιοδική αναπνοή είτε «φαινόμενο διαφυγής» (“runaway” phenomenon) (i.e.στο τέλος της εισπνοής του ασθενούς, η πίεση που χορηγεί ο αναπνευστήρας ξεπερνάει την αντιτιθέμενη πίεση που οφείλεται στην ελαστικότητα και στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, με αποτέλεσμα την υπερβολική ενίσχυση της προσπάθειας του ασθενούς [73], Εικόνα 8) είτε η υποβοήθηση να φτάσει το ανώτερο δυνατό επίπεδο (95%), όποιο συμβεί πρώτο [16]. Στο πέρας κάθε βήματος, εφόσον δεν έχει εμφανιστεί περιοδική αναπνοή ή «φαινόμενο διαφυγής», η % υποβοήθηση μειώνεται στο μηδέν για 1 αναπνοή (Reloading maneuver), έτσι ώστε να υπολογιστεί ο συντελεστής ενίσχυσης (VT_{AF}) του αναπνεόμενου όγκου (VT) (Εικόνα 7 και 8).



Εικόνα 8 : Φαινόμενο “runaway” σε PAV.

Αναγνωρίζεται από αποτυχία της εισπνευστικής ροής να τερματίσει (συμπαγές βέλος) στο συνήθη τελοεισπνευστικό χρόνο που τερματίζουν οι προηγούμενες αναπνοές.

Αυτό συμβαίνει όταν η πίεση που χορηγεί ο αναπνευστήρας (Paw) ξεπερνάει την αντιτιθέμενη πίεση που οφείλεται στην ελαστικότητα και στις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, συνήθως λόγω στιγμιαίας μεταβολής των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος. Με PAV^{+}, όπου οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος υπολογίζονται συνεχώς σε πραγματικό χρόνο, το φαινόμενο είναι σπάνιο.

Παρατηρήστε επίσης τη reloading maneuver (κενό βέλος) κατά την οποία η υποβοήθηση μειώνεται στο 0 για μία αναπνοή, για να υπολογισθεί ο $VT_{AF.}$ *Από ref* [49].

Ο συντελεστής ενίσχυσης VT_{AF} υπολογίζεται ώς ο λόγος του VT κατά την υποβοηθούμενη αναπνοή προς τον VT κατά την μη-υποβοηθούμενη αναπνοή (reloading maneuver). Για να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση της αυτόματης διακύμανσης του VT, στον αριθμητή χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος VT των τελευταίων 3 υποβοηθούμενων αναπνοών αμέσως πριν τη reloading maneuver (Εικόνα 7). Σε κάθε βήμα πραγματοποιήθηκαν τουλάχιστον 3 reloading maneuvers (που απείχαν μεταξύ τους τουλάχιστον κατά 10 PAV- υποβοηθούμενες αναπνοές), και ο μέσος όρος τους χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του VT_{AF} σε κάθε επίπεδο PAV.

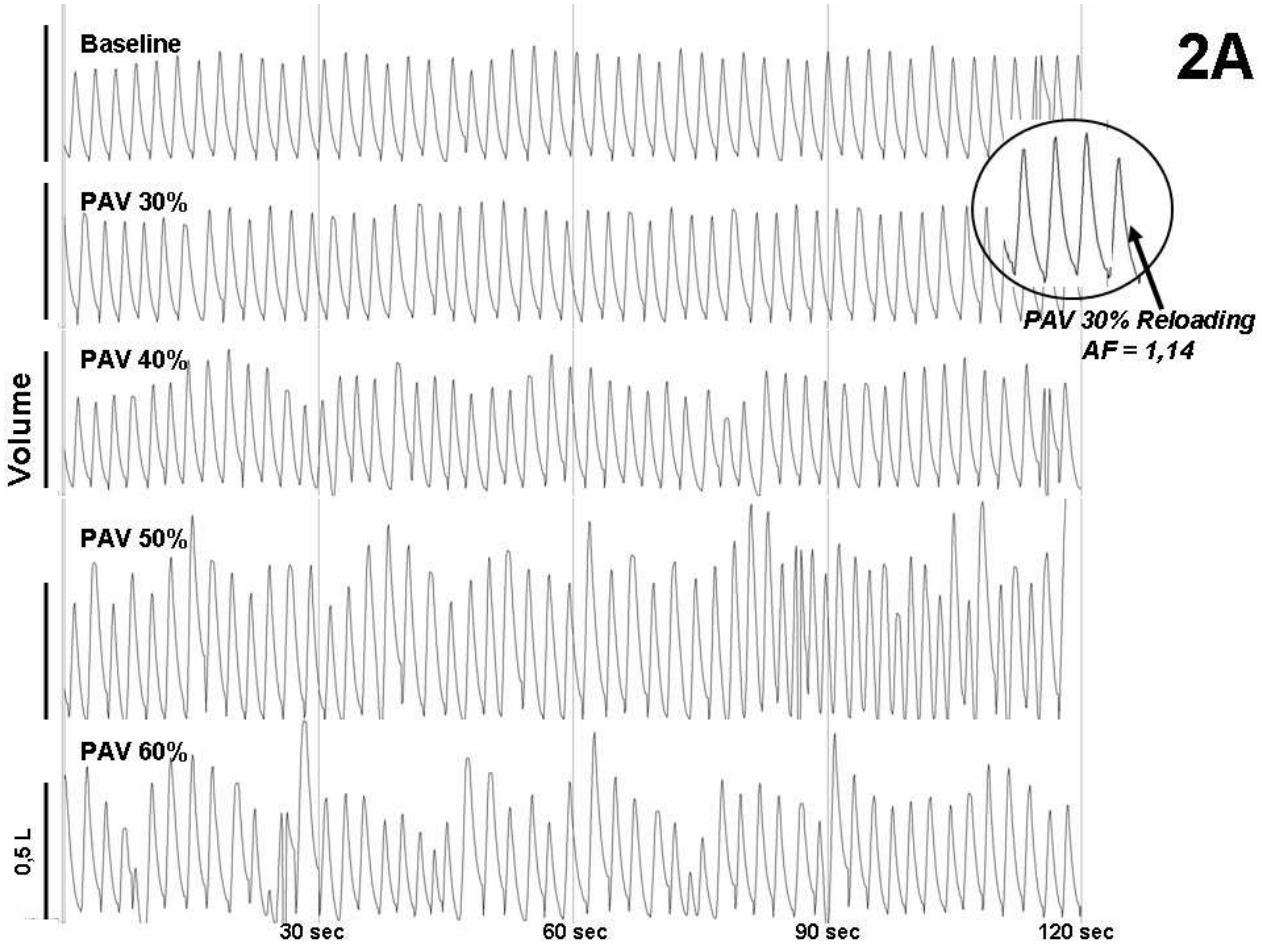
Η περιοδική αναπνοή ορίσθηκε ώς τουλάχιστον 3 διαδοχικοί κύκλοι crescendo–decrescendo αναπνοής με περίοδο μεταξύ 20 και 100 sec [16]. Η παρουσία κεντρικής άπνοιας δεν είναι προαπαιτούμενη για τον ορισμό της PB, όμως ο ελάχιστος VT πρέπει να είναι τουλάχιστον κατά 40% μικρότερος από το μέγιστο VT του κύκλου (δείτε Γενικό μέρος, κεφάλαιο II, σελ. 22). Στη συνέχεια προσδιορίζεται αναδρομικά το μικρότερο επίπεδο υποβοήθησης στο οποίο εκπληρώνονται τα κριτήρια της PB (δείτε επόμενη παράγραφο, και Εικόνες 9^A και 9^B).

***4. Αναγνώριση Περιοδικής Αναπνοής*:**

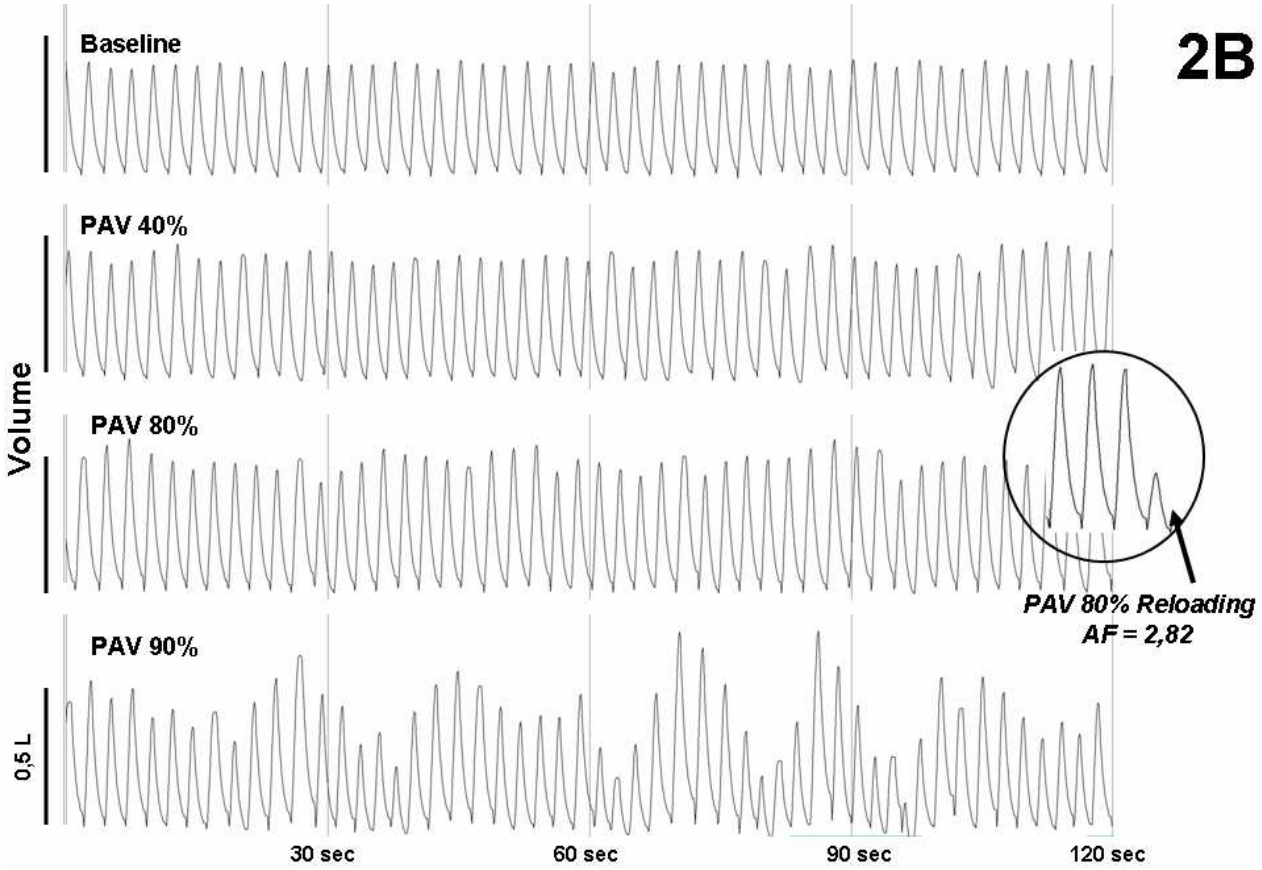
Μετά την ολοκλήρωση του πειραματικού μέρους του πρωτοκόλλου για κάθε ασθενή, δύο ερευνητές (Μ. Κλημαθιανάκη και Δ. Γεωργόπουλος) ανεξάρτητα μελέτησαν αναδρομικά τις αποθηκευμένες κυματομορφές ροής και όγκου με σκοπό να αναγνωρίσουν το πρωϊμότερο επίπεδο υποβοήθησης στο οποίο εμφανίστηκε PB, και τυχόν διαφορές επιλύθηκαν με αμοιβαία συναίνεση. Αρχικά αναγνωρίστηκε η πλέον τυπική περιοδική αναπνοή (στο υψηλότερο επίπεδο υποβοήθησης PAV που

επιτεύχθηκε), και στη συνέχεια επισκοπήθηκαν οι κυματομορφές προς τα πίσω (δηλαδή από το υψηλότερο προς σταδιακά χαμηλότερα επίπεδα υποβοήθησης PAV) μέχρι το πρωϊμότερο δυνατό επίπεδο υποβοήθησης στο οποίο η PB ήταν ακόμα εμφανής (σύμφωνα με τον ορισμό μας της PB) σε κάθε περίοδο του πρωτοκόλλου για κάθε ασθενή. Αυτό το επίπεδο επιλέχθηκε στη συνέχεια ώς το πρώτο επίπεδο στο οποίο εμφανίζεται η PB (Εικόνες 9^A, 9^B). Η εξέλιξη της PB σε σχέση με το προηγούμενο και το επόμενο επίπεδο υποβοήθησης αποτελούσε εγγύηση ότι η παρατηρούμενη αναπνευστική ταλάντωση ήταν αληθής PB (έστω και αν το μέγεθος της ταλάντωσης ήταν μικρότερο από αυτό που παραδοσιακά θεωρείται ως “τυπική” PB) και όχι τυχαία διακύμανση του αναπνεόμενου όγκου.

Εικόνα 9 (ακολουθεί): Ένα παράδειγμα προοδευτικής αποσταθεροποίησης της αναπνοής με προοδευτική αύξηση της υποβοήθησης PAV κατά βήματα 10%, στον ασθενή no.9. Για λόγους ευκρίνειας, παρουσιάζονται μόνο οι καταγραφές VT (υπό μεγέθυνση και χρονική συμπίεση) διαρκείας 2 min.



Εικόνα 9[4]: Pre-Propofol περίοδος. Η PB είναι εμφανής σε υποβοήθηση PAV 60%. Όμως, αν ανατρέξουμε στις προηγούμενες καταγραφές, η PB εξακολουθεί να υπάρχει και να είναι αναγνωρίσιμη σε υποβοήθηση 50% και 40%, αλλά όχι και σε υποβοήθηση 30%, όπου ο VT είναι αξιοσημείωτα σταθερός (διακύμανση του VT < 40%). Το πρωιμότερο επίπεδο υποβοήθησης (σε αυτή την περίπτωση υποβοήθηση PAV 40%) όπου αναγνωρίζεται σαφής PB σύμφωνα με τα κριτήρια ορισμού μας, επιλέγεται στη συνέχεια ώς το επίπεδο εμφάνισης PB. Στη συνέχεια χρησιμοποιείται ο VT_{AF} του αμέσως προηγούμενου επιπέδου υποβοήθησης PAV (σε αυτήν την περίπτωση 30%) για τον υπολογισμό του LG = $1/VT_{AF}$. Το κυκλικό ένθετο απεικονίζει μια reloading manouvre σε επίπεδο υποβοήθησης PAV 30%. Η άρση της υποβοήθησης PAV κατά την $4^{η}$ αναπνοή (*reloading*) έχει ως αποτέλεσμα ελάχιστη μόνο μείωση του VT, που σηματοδοτεί ένα χαμηλό VT_{AF}= 1.14 και επομένως πολύ υψηλό LG = 0.88.



Εικόνα 9^{B}: Propofol περίοδος. Η αναπνοή είναι σταθερή σε υποβοήθηση PAV 40% και παραμένει σταθερή (διακύμανση < 40%) μέχρι και σε υποβοήθηση 80%. PB εμφανίστηκε μόνο όταν η υποβοήθηση PAV αυξήθηκε στο 90%. Το κυκλικό ένθετο απεικονίζει μια reloading manouvre σε επίπεδο υποβοήθησης PAV 80%. Η άρση της υποβοήθησης PAV κατά την 4^{η} αναπνοή (*reloading*) έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του VT, που σηματοδοτεί ένα υψηλό VT_{AF}= 2.82 και επομένως χαμηλό LG = 0.35.

5. Ανάλυση των δεδομένων:

Η απόδοση της ανατροφοδοτούμενης αγκύλης ελέγχου (loop gain – LG) υπολογίσθηκε από το μέσο VT_{AF} κατά το υψηλότερο επίπεδο υποβοήθησης αμέσως πριν την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής. Ο VT_{AF} αποτελεί ποσοτική έκφραση του βαθμού στον οποίο ο PAV πολλαπλασσιάζει το ενδογενές LG του ασθενούς [16] αναπνοή (δείτε Γενικό μέρος, κεφάλαιο ΙΙΙ, σελ. 36 για τη θεωρητική βάση της μέτρησης του LG). Επομένως, η συνολική απόδοση της αγκύλης ελέγχου κατά την υποβοήθηση με PAV (LG_{TOTAL}) είναι το γινόμενο του ενδογενούς LG και του VT_{AF} ($LG_{TOTAL} = LG \times VT_{AF}$). Εξ' ορισμού, κατά την εμφάνιση της περιοδικής αναπνοής $LG_{TOTAl} = 1$. Επειδή $LG_{TOTAL} = LG \times VT_{AF}$, το LG μπορεί να υπολογιστεί ώς το αντίστροφο ($1/VT_{AF}$) του συντελεστή ενίσχυσης VT_{AF} κατά το αμέσως προηγηθέν επίπεδο υποβοήθησης [16] (Εικόνα 9^A, 9^B). Εάν δεν παρατηρηθεί περιοδική αναπνοή ούτε κατά το υψηλότερο δυνατό επίπεδο υποβοήθησης, τότε το LG περιγράφεται ως «μικρότερο από» την τιμή που θα είχε βάσει του υψηλότερου συντελεστή ενίσχυσης που επιτεύχθηκε [16 49 50].

6. Στατιστική Ανάλυση:

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με non-parametric analysis of variance (Friedman test), και η συγκρίσεις των διαφορών μεταξύ των μετρήσεων έγιναν με το Wilcoxon test for paired samples. Τιμή $p<0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Όλες οι τιμές παρουσιάζονται ως mean ± SD. Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το Statistical Package for Social Sciences, (v. 13, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Υπολογισμός μεγέθους του δείγματος: Το υπολογιζόμενο μέσο ± SD loop gain είναι 0.33 ± 0.1 σε υγιείς νέους ενήλικες και 0.25 ± 0.08 σε υγιείς ηλικιωμένους[50]. Επίσης εκτιμήθηκε ότι μια μεταβολή του loop gain κατά 15% μετά τη χορήγηση προποφόλης αποτελεί μια φυσιολογικά σημαντική μεταβολή. Με την παραδοχή ότι η within-patient SD του loop gain είναι 0.1, υπολογίσθηκε ότι απαιτούνταν 10 συνολικά ασθενείς για να αποδειχθεί μια κατά 15% μεταβολή του loop gain, με $\geq$ 80% power και 0.05 level of significance.

ΙΙΙ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Ασθενείς:

Μελετήθηκαν 11 ασθενείς (4 γυναίκες), με μέση ηλικία τα 41 έτη (εύρος από 18 έως 72) και μέση GCS 9 (εύρος 8 έως 11). Η αιτία της εγκεφαλικής βλάβης ήταν τραύμα για 5 ασθενείς, υποξυγοναιμική εγκεφαλοπάθεια για 2, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο για 2, και αυτόματη ανευρυσματική υπαραχνοειδής αιμορραγία και αυτόματο οξύ υποσκληρίδιο αιμάτωμα για 1 ασθενή αντίστοιχα (Πίνακας 1). Οι ασθενείς μελετήθηκαν κατά μέσο όρο κατά την 24^{η} ημέρα νοσηλείας τους στο νοσοκομείο. Η μέση δόση της προποφόλης που έλαβαν στάγδην κατά την *Propofol* περίοδο ήταν 3.45 (εύρος 2 έως 5) mg/kg/hr. Η *post-Propofol* περίοδος ξεκίνησε κατά μέσο όρο 37 λεπτά μετά τη διακοπή της έγχυσης προποφόλης. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο χωρίς επιπλοκές.

2. Ποιότητα EEG:

Σε όλους τους ασθενείς εκτός από έναν, ήταν δυνατή η καταγραφή EEG επαρκούς ποιότητας ώστε να επιτρέψει τη διαφοροποίηση μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης. Στο μοναδικό ασθενή (GCS= 9), στον οποίο χωρίς προποφόλη το EEG περιελάμβανε μόνο χαμηλής συχνότητας και έντασης κύματα, η εγρήγορση επιβεβαιώθηκε με κλινικά κριτήρια (όπως αυτόματο άνοιγμα οφθαλμών, άσκοπες αυτόματες κινήσεις άκρων κλπ) [64], τα οποία απουσίαζαν κατά την καταστολή με προποφόλη.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των μελετώμενων ασθενών.

Subject no	*Age*	*Gender*	*Diagnosis*	*GCS**	*Study Day†*	*Propofol dose ‡*
1	44	M	Hemorrhagic stroke	10	12	4
2	72	F	Ischemic stroke	8	6	2
3	28	M	Traumatic Brain Injury	11	60	4
4	46	M	Anoxic Brain Injury	10	51	3
5	27	M	Traumatic Brain Injury	8	18	4
6	53	M	Traumatic Brain Injury	10	15	4
7	18	F	Traumatic Brain Injury	10	18	3
8	70	F	Subdural haematoma	8	7	2
9	27	M	Anoxic Brain Injury	9	19	4
10	23	M	Traumatic Brain Injury	9	23	5
11	46	F	Aneurysmal SAH	9	36	3
Mean	41			9	24	3.45

* GCS: Glasgow Coma Scale. M: άνδρας. F: γυναίκα.

† Study Day: Διάστημα (σε ημέρες) από την αρχική οξεία εγκεφαλική βλάβη.

‡ Propofol Dose: Συνεχής έγχυση κατά την *Propofol* περίοδο, σε mg/kg/hr.

SAH; Υπαραχνοειδής αιμορραγία.

3. Αναπνευστικές και Καρδιαγγειακές Παράμετροι:

Οι αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παράμετροι των ασθενών κατά την έναρξη (μόνο CPAP, 0% υποβοήθηση PAV) φαίνονται στον Πίνακα 2. Σε σύγκριση με την *pre-Propofol* περίοδο, ο κατά λεπτό αερισμός ήταν σημαντικά υψηλότερος κατά την *post-Propofol* περίοδο. Όλες οι άλλες παράμετροι δε διέφεραν μεταξύ αυτών των δύο περιόδων.

Οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των περιόδων της μελέτης. Υπήρχε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, του αναπνεόμενου όγκου και του κατά λεπτό αερισμού κατά την *Propofol* περίοδο, η οποία οδήγησε σε μικρή αλλά σημαντική αύξηση των Pa_{CO2} και P_{ETCO2}. Επίσης παρατηρήθηκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, σε σχέση με τις *pre-Propofol* και *post-Propofol* περιόδους.

Και για τις 3 περιόδους της μελέτης, με την προοδευτική αύξηση της % υποβοήθησης PAV κατά τη διάρκεια κάθε περιόδου, παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση των P_{ETCO2}, Pa_{CO2} και αναπνευστικής συχνότητας και αύξηση του αναπνεόμενου όγκου VT (Πίνακας 3). Το μέγεθος αυτών των μεταβολών δε διέφερε μεταξύ των 3 περιόδων της μελέτης.

Πίνακας 2: Αναπνευστικές και αιμοδυναμικές παράμετροι κατά το αρχικό επίπεδο 0% υποβοήθησης (CPAP), για τις τρεις περιόδους της μελέτης.

	pre-Propofol	*Propofol*	*post-Propofol*
Crs, ml/cmH2O	61 ± 25	61 ± 27	60 ± 26
Rrs, cmH_2O/lt/sec	13.7 ± 2.4	13.3 ± 2.9	13.7 ± 2,4
RR, breaths/min	23.9 ± 6,4	21.8 ± 5,5*	24.8 ± 8,1
VT, ml	469 ± 159	460 ± 174*	507 ± 159
V'E, lt	10.5 ± 2.1	9.6 ± 3.3*	12.2 ± 5.6^{+}
PO_2 , mmHg	98 ± 26	93 ± 19	97 ± 18
PCO_2 , mmHg	37.3 ± 5.2	39.4 ± 5.0*	37.0 ± 4.7
$PETCO_2$, mmHg	35.2 ± 6.4	37.9 ± 6.9*	35.1 ± 6.6
BPs, mmHg	131 ± 13	118 ± 12*	129 ± 11
BPd, mmHg	69 ± 10	61 ± 7*	66 ± 9
BPmean, mmHg	90 ± 8	80 ± 7*	87 ± 7
CVP, mmHg	7.0±2.7	6.8±2.4	6.6±2.1
Heart Rate, beats/min	95 ± 18	84 ± 13*	98 ± 20

Τιμές ως mean±SD. Crs, Rrs: Ενδοτικότητα και αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος, αντίστοιχα. RR; Αναπνευστική συχνότητα. VT; Αναπνεόμενος όγκος. V'E; Κατά λεπτό αερισμός. PaO_2, $PaCO_2$; Μερική πίεση αρτηριακού O_2 και CO_2, αντίστοιχα. $PETCO_2$; Μερική πίεση τελο-εκπνευστικού CO_2. BPs, BPd, BPmean; Συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση, αντίστοιχα. CVP; Κεντρική φλεβική πίεση.

* Σημαντικά διαφορετικό από την *pre-Propofol* και *post-Propofol* περίοδο ($p<0.05$).

$^{+}$ Σημαντικά διαφορετικό από την *pre-Propofol* περίοδο ($p<0.05$).

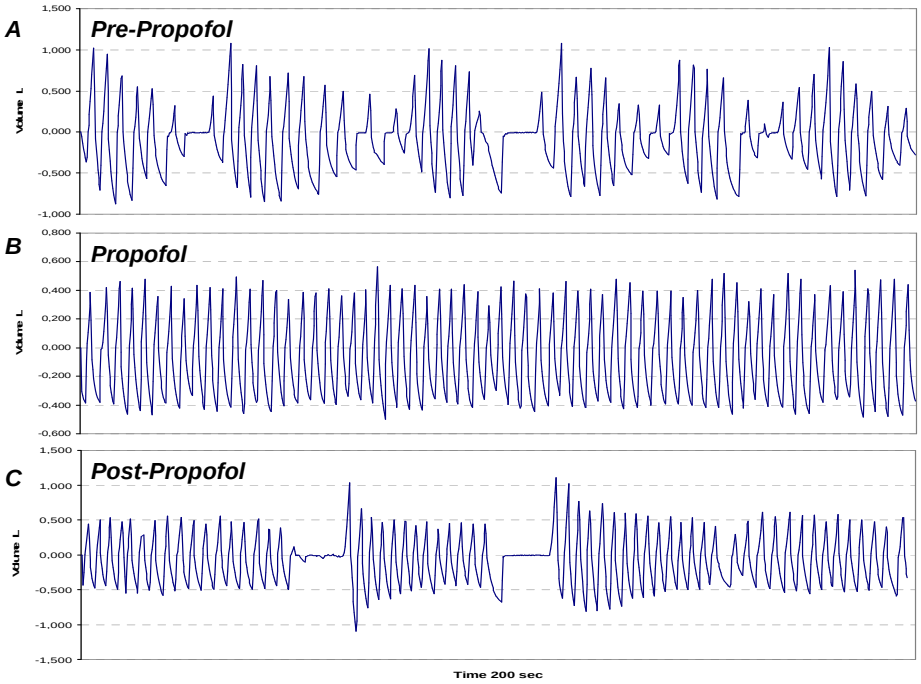
Πίνακας 3: Μεταβολή των αναπνευστικών παραμέτρων (διαφορά μεταξύ χαμηλότερης και υψηλότερης υποβοήθησης) κατά τη διάρκεια κάθε περιόδου της μελέτης.

	pre-Propofol	*Propofol*	*post-Propofol*
$\Delta PETCO_2$ (mmHg)	-0.3±1.4	-1.7± 1.8	-1.0± 1.4
$\Delta PaCO_2$ (mmHg)	-1.4±1.4	-2.4±2.8	-1.8±3.0
ΔVT (ml)	52±66	30±165	15±140
ΔRR (breaths/min)	-1.8±2.7	-1.04±4.2	-1.96±3.0
ΔV'E (l/min)	0.12±0.8	-0.5±2.2	-1.4±4.2

Τιμές ως mean±SD. Δ υποδηλώνει τη μεταβολή της παραμέτρου μεταξύ του % επιπέδου υποβοήθησης αμέσως πριν την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής ή (σε περίπτωση που δεν παρατηρήθηκε περιοδική αναπνοή) του υψηλοτέρου επιπέδου υποβοήθησης που εφαρμόσθηκε, και του CPAP για κάθε μια από τις διαδοχικές περιόδους της μελέτης. $PETCO_2$, $PaCO_2$; Μερική πίεση του τελοεκπνευστικού CO_2 και του αρτηριακού CO_2 αντίστοιχα. VT; Αναπνεόμενος όγκος. RR; Αναπνευστική συχνότητα. V'E; Κατά λεπτό αερισμός.

4. Εμφάνιση Περιοδικής Αναπνοής και υπολογιζόμενο Loop Gain:

Ανεξαρτήτως της έγχυσης προποφόλης, όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν εμφάνισαν περιοδική αναπνοή (Εικόνα 9[A,B], σελ. 72). Δύο ασθενείς (no. 4 και 5) κατά την *pre-Propofol* περίοδο και ένας (no. 4) κατά την *post-Propofol* περίοδο εμφάνισαν περιοδική αναπνοή κατά τη μη-υποβοηθούμενη αυτόματη αναπνοή (LG≥1). Κατά την έγχυση προποφόλης κανείς από τους ασθενείς δεν ανέπτυξε περιοδική αναπνοή κατά την μη-υποβοηθούμενη αυτόματη αναπνοή (Εικόνα 10). Για έναν ασθενή (no. 7) δεν παρατηρήθηκε περιοδική αναπνοή καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, παρόλο που χρησιμοποιήθηκε η μέγιστη δυνατή υποβοήθηση (95%). Κατά την *pre-Propofol* και *post-Propofol* περίοδο περιοδική αναπνοή παρατηρήθηκε όταν η % υποβοήθηση αυξήθηκε στο 43±35% και 49±29%, αντίστοιχα. Με *Propofol* το αντίστοιχο επίπεδο % υποβοήθησης ήταν σημαντικά υψηλότερο (73±19%) (Εικ. 2B). Το επίπεδο % υποβοήθησης αμέσως πριν την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής ήταν 36±31%, 64±21%, και 40±27% αντίστοιχα κατά την *pre-Propofol, Propofol* και *post-Propofol* περίοδο. Ο μέσος VT_{AF} ήταν σημαντικά χαμηλότερος κατά την *pre-Propofol* (1.47±0.4) και την *post-Propofol* (1.65±0.7) περίοδο, από ότι κατά την έγχυση προποφόλης (2.58±1.47). Τα υπολογιζόμενα για κάθε ασθενή LG καθώς και ο μέσος όρος σε κάθε περίοδο της μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 4 και Εικόνα 11. Το μέσο LG δε διέφερε μεταξύ της *pre-* και *post-Propofol* περιόδου και ήταν σημαντικά υψηλότερο από το LG κατά την έγχυση προποφόλης. Για τον ασθενή (no. 7) στον οποίο δεν παρατηρήθηκε περιοδική αναπνοή, το LG περιγράφηκε ως τιμή “μικρότερη από”, θεωρώντας ότι το loop gain του είναι το πολύ ίσο με την αναφερόμενη τιμή.



Εικόνα 10: Συμπιεσμένες καταγραφές VT στον ασθενή no 4. Απεικονίζεται μόνο το αρχικό επίπεδο (μη υποβοηθούμενη αναπνοή, CPAP 4 cmH_2O) για κάθε μια από τις 3 περιόδους της μελέτης. Παρόλο που στην *pre-Propofol* περίοδο (A) παρατηρείται τυπική Cheyne-Stokes περιοδική αναπνοή, η έγχυση *Propofol* οδήγησε σε αξιοσημείωτα σταθερή αναπνοή (B) κατά το baseline. Για να εμφανιστεί περιοδική αναπνοή κατά την έγχυση *Propofol* χρειάστηκε η υποβοήθηση PAV να αυξηθεί μέχρι το 40% (δεν απεικονίζεται). Κατά την *post-Propofol* περίοδο, ο ασθενής επιστρέφει ξανά στην εμφάνιση περιοδικής αναπνοής στο baseline (C).

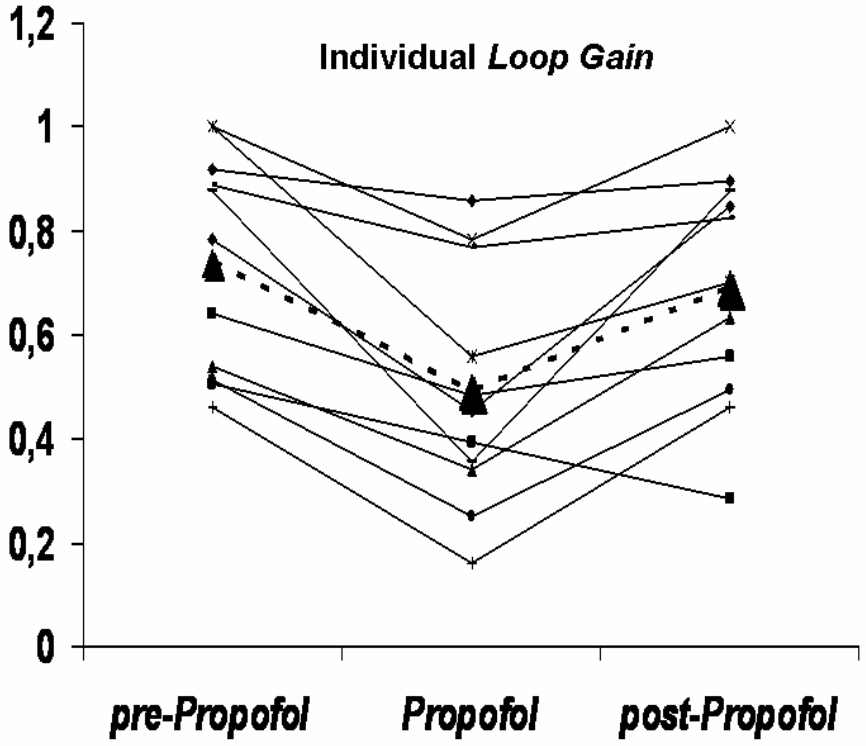
(Απεικόνιση του όγκου: Ο όγκος μηδενίζεται όταν η ροή είναι μηδενική, επομένως ο εισπνευστικός όγκος απεικονίζεται ως θετική και ο εκπνευστικός όγκος ως αρνητική απόκλιση).

Πίνακας 4: Ατομικά loop gain για κάθε ασθενή, σε κάθε περίοδο της μελέτης.

Patient no	*pre-Propofol*	*Propofol*	*post-Propofol*
1	0.79	0.45	0.85
2	0.51	0.39	0.28
3	0.54	0.34	0.64
4	1.00	0.78	1.00
5	1.00	0.56	0.70
6	0.51	0.25	0.50
7[¶]	< 0.46	< 0.16	< 0.46
8	0.89	0.77	0.82
9	0.88	0.35	0.88
10	0.92	0.86	0.90
11	0.64	0.48	0.56
Mean	≤ 0.74	≤ 0.49*	≤ 0.69

* Σημαντικά διαφορετικό από τις *pre-Propofol* και *post-Propofol* περιόδους ($p < 0.05$).

[¶] Στον ασθενή 7, δεν ήταν δυνατή η πρόκληση PB ακόμα και στο υψηλότερο δυνατό επίπεδο υποβοήθησης (PAV assist 95%) που δοκιμάστηκε, και στις τρείς περιόδους της μελέτης, επομένως το LG υπολογίσθηκε ως “μικρότερη από” τιμή.



Εικόνα 11: Μέση τιμή (διακεκομμένη γραμμή) και ατομικές τιμές (συμπαγείς γραμμές) της εξέλιξης του LG στις διαδοχικές περιόδους της μελέτης. Το αρχικά υψηλό *pre-Propofol* LG (LG=0.74) μειώθηκε σημαντικά κατά την *Propofol* περίοδο (LG=0.49), και επανήλθε στα αρχικά επίπεδα κατά την *post-Propofol* περίοδο (LG=0.69) σε όλους τους ασθενείς εκτός από έναν ($p < 0.05$ για τη σύγκριση της *Propofol* με την *pre-Propofol* και *post-Propofol* περιόδους).

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Κύρια Ευρήματα:

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης μπορούν να συνοψισθούν ως: 1) ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη έχουν αυξημένο κίνδυνο ασταθούς αναπνοής, ακόμα και κατά την "εγρήγορση", όπως αποδεικνύει το υψηλό και αναπαραγώγιμο pre- και post-propofol ενδογενές LG τους, και 2) η έγχυση προποφόλης έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του ενδογενούς LG τους, εύρημα που υποδηλώνει ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς και για τις δόσεις που μελετήθηκαν, η συνολική επίδραση της προποφόλης στο σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής είναι ιδιαίτερα σταθεροποιητική.

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της προποφόλης στο σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής, ήταν απαραίτητο να μελετηθεί μια ομάδα ασθενών με ενδογενή προδιάθεση για περιοδική αναπνοή, όπως είναι οι ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη λόγω του μειωμένου "wakefulness drive to breathe". Προηγηθείσες μελέτες παρατήρησης έχουν επανειλημμένως δείξει ότι ασθενείς με αγγειακής αιτιολογίας εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν κεντρικές άπνοιες ή ακόμα και τυπική Cheyne-Stokes αναπνοή (CSR) όχι μόνο κατά τον ύπνο [5 17] αλλά και κατά την εγρήγορση [17 35]. Παρομοίως, έχει περιγραφεί η εμφάνιση κεντρικών απνοιών κατά των ύπνο σε ασθενείς μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη [38 39]. Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη έχου ενδογενώς ασταθές σύστημα αναπνευστικού ελέγχου. Τα αποτελέσματα μας όχι μόνο είναι σε ποιοτική συμφωνία με τις παραπάνω μελέτες, αλλά επιπρόσθετα περιγράφουν ποσοτικά (ως τιμή LG) την προδιάθεσή τους για περιοδική αναπνοή.

Δείξαμε ότι ακόμα και κατά την εγρήγορση, οι ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν αυξημένο μέσο LG ≤ 0.75 σε σύγκριση με ένα μέσο LG ≤ 0.25 σε φυσιολογικούς ηλικιωμένους [50] και LG ≤ 0.47 σε φυσιολογικούς νέους [49] ενήλικες κατά τον ύπνο (δηλαδή οι ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν κατά την *εγρήγορση* μεγαλύτερη προδιάθεση για περιοδική αναπνοή από ό,τι φυσιολογικοί ενήλικες κατά τον *ύπνο*, παρά το γεγονός ότι ο ύπνος είναι κατάσταση που προδιαθέτει σε εμφάνιση ασταθούς αναπνοής – σε φυσιολογικά άτομα δεν είναι δυνατή η μέτρηση LG κατά την εγρήγορση λόγω του εξαιρετικά σταθερού συστήματος χημικού ελέγχου της αναπνοής τους). Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά το ότι μελετήθηκαν ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη σε εγρήγορση, οι 10 στους 11 ασθενείς ανέπτυξαν περιοδική αναπνοή με την αύξηση του επιπέδου υποβοήθησης, γεγονός που επέτρεψε τον ακριβή προσδιορισμό του LG τους. Αντιθέτως, αυτό ήταν δυνατόν μόνο για 7 από τους 27 φυσιολογικούς ενήλικες που μελέτησαν κατά τον ύπνο οι Wellman et al [49 50].

Το δεύτερο σημαντικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι η προποφόλη ασκεί συνολικά σταθεροποιητική επίδραση στο σύστημα ελέγχου της αναπνοής, όπως υποδηλώνει η προκαλούμενη σημαντική μείωση του LG. Πράγματι, σε ασθενείς χωρίς καταστολή στους οποίους ήταν δυνατός ο ακριβής υπολογισμός του LG (10 στους 11 ασθενείς), η έγχυση προποφόλης προκάλεσε σημαντική μείωση του LG (Εικόνα 11 και Πίνακας 4, σελ. 84) δηλαδή απαιτήθηκε πολύ υψηλότερο επίπεδο υποβοήθησης για να προκληθεί περιοδική αναπνοή. Ακόμα και στο μοναδικό ασθενή στον οποίο το LG υπολογίσθηκε ως τιμή «μικρότερη από», η τιμή αυτή ήταν σημαντικά μικρότερη με προποφόλη (Πίνακας 4). Είναι χαρακτηριστικό ότι από τους ασθενείς που παρουσίαζαν αυτόματη περιοδική αναπνοή (χωρίς υποστήριξη υποβοήθησης, δηλαδή LG≥1) κατά την

εγρήγορση (2 κατά την pre-propofol και 1 κατά την post-propofol περίοδο), κανένας δεν εμφάνισε αυτόματη περιοδική αναπνοή κατά τον ύπνο με έγχυση προποφόλης (Εικόνα 10, σελ. 83). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι στους συγκεκριμένους ασθενείς και για τις δόσεις που μελετήθηκαν, η επίδραση της προποφόλης στον έλεγχο της αναπνοής είναι ιδιαίτερα σταθεροποιητική.

Αυτή η σταθεροποιητική επίδραση μπορεί να ερμηνευθεί αν εξετάσουμε ξεχωριστά όλους τους τρόπους με τους οποίους η προποφόλη μπορεί να επηρεάσει το LG (δείτε Γενικό Μέρος, κεφάλαιο V, σελ. 57). Η απόσυρση του "wakefulness stimulus to breathe" όπως έδειξαν οι EEG καταγραφές συμβατές με ύπνο κατά την έγχυση προποφόλης, πιθανώς δεν έχει ιδιαίτερη σημασία στους ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη. Σε αυτούς τους ασθενείς ούτως ή άλλως το ερέθισμα αυτό είναι πολύ χαμηλό ή και απουσιάζει εντελώς, όπως υποδεικνύει η εμφάνιση περιοδικής αναπνοής κατά την "εγρήγορση" τόσο στη δική μας όσο και σε άλλες μελέτες [17]. Επίσης, η κεντρική καταστολή του αερισμού θα μπορούσε να έχει είτε σταθεροποιητική είτε αποσταθεροποιητική δράση. Όμως, στις δόσεις που μελετήθηκαν, η προποφόλη προκάλεσε ελάχιστη κεντρική καταστολή του αερισμού, δεδομένου ότι το ευπνοϊκό $PaCO_2$ αυξήθηκε ελάχιστα, αν και στατιστικά σημαντικά, κατά ~ 2 mmHg σε σχέση με την pre- και post-propofol περίοδο (Πίνακας 4). Όσον αφορά τις υπόλοιπες δυνητικά αποσταθεροποιητικές επιδράσεις: α) Η προποφόλη δεν άλλαξε ουσιαστικά τις αντιστάσεις αεραγωγών (Πίνακας 2), επομένως αυτή η επίδραση του φαρμάκου δεν είναι σημαντική. Επιπρόσθετα, αυτή η επίδραση της προποφόλης σε άτομα με φυσιολογικές αντιστάσεις αεραγωγών αναμένεται να είναι αμελητέα, δεδομένου ότι η βρογχοδιασταλτική της δράση έχει δειχθεί μόνο σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονική

νόσο [68]. β) Η FRC δε μετρήθηκε και επομένως δε μπορούμε άμεσα να ποσοτικοποιήσουμε την επίδραση της προποφόλης σε αυτόν τον παράγοντα. Εντούτοις, όπως έχει αναφερθεί [71], σε ασθενείς σε ύπτια θέση η περαιτέρω μείωση της FRC λόγω της προποφόλης είναι σχετικά μικρή. Τέλος, γ) επειδή οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν ευογκαιμικοί, χωρίς υποκείμενα καρδιαγγειακά προβλήματα, αναμένεται ότι η επίδραση της προποφόλης στην καρδιακή παροχή ήταν αμελητέα. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η CVP παρέμεινε σταθερή μεταξύ των διαφόρων περιόδων της μελέτης (Πίνακας 2). Επιπρόσθετα, έχει δειχθεί ότι η περιοδική αναπνοή εμφανίζεται όταν ο χρόνος κυκλοφορίας από τον πνεύμονα προς τα καρωτιδικά σωμάτια είναι σημαντικά καθυστερημένος (circulatory delay) λόγω υπερβολικά χαμηλής καρδιακής παροχής [74], το οποίο είναι απίθανο να συμβαίνει στους ασθενείς με φυσιολογικό καρδιαγγειακό που μελετήθηκαν. Επομένως, φαίνεται ότι κατά τη μελέτη μας οι δυνητικά αποσταθεροποιητικές επιδράσεις της προποφόλης υπερκεράσθησαν από τις αντίστοιχες σταθεροποιητικές.

Η κύρια σταθεροποιητική επίδραση της προποφόλης πιθανώς ασκείται μέσω της μείωσης της χημειοευαισθησίας, δηλαδή της απάντησης στο υποξυγοναιμικό και ιδιαίτερα (όπως φαίνεται και από την αύξηση του $PaCO_2$ κατά την έγχυση προποφόλης) στο υπερκαπνικό ερέθισμα. Προηγούμενες μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η προποφόλη έχει σημαντική κατασταλτική επίδραση στην υποξυγοναιμική [8-10] και στην υπερκαπνική [11] αναπνευστική απάντηση. Η μειωμένη χημειοευαισθησία συνεπάγεται μειωμένο controller gain, το οποίο είναι ένας από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες για διατήρηση αναπνευστικής σταθερότητας [16]. Είναι γνωστό ότι αυτές οι κατασταλτικές επιδράσεις της προποφόλης είναι ταχέως αναστρέψιμες, και η απάντηση σε χημικό

ερέθισμα επιστρέφει στα προ της έγχυσης επίπεδα μέσα σε ~30 min μετά από τη διακοπή της έγχυσης [8]. Κατά τη μελέτη μας, το LG κατά την post-propofol περίοδο υπολογίσθηκε περίπου 40 min μετά τη διακοπή της προποφόλης, όταν πλέον πιθανότατα είχε παρέλθει η καταστολή της χημειοευαισθησίας. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από την επιστροφή του LG κατά την post-propofol περίοδο στα pre-propofol επίπεδα.

Η συνολική επίδραση της προποφόλης στο σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής μελετήθηκε σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, που έφεραν τραχειοστομία, ήταν νορμοκαπνικοί και είχαν φυσιολογικό καρδιαγγειακό σύστημα. Δεν είναι βέβαιο εάν τα αποτελέσματα θα ήταν παρόμοια σε υπερκαπνικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή ανεπάρκεια και πιθανώς σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση κατά την έγχυση προποφόλης. Επιπρόσθετα, η προποφόλη μελετήθηκε σε δόσεις που προκάλεσαν ελάχιστη αναπνευστική καταστολή, όπως φαίνεται από τη μικρή μόνο αύξηση του ευπνοϊκού $PaCO_2$, και οι ασθενείς παρέμειναν σε υποβοηθούμενη αναπνοή. Είναι πιθανόν ότι μεγαλύτερες δόσεις προποφόλης μπορεί να έχουν διαφορετική επίδραση στο ευπνοϊκό $PaCO_2$ και επομένως και στο LG, όμως αυτή η περίπτωση δεν έχει αντίστοιχη κλινική σημασία για το χημικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος, αφού ο ασθενής θα βρίσκεται σε πλήρη καταστολή υπό ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό. Τέλος, αν οι ασθενείς δεν έφεραν τραχειοστομία, θεωρούμε ότι τα αποτελέσματά μας θα ήταν ποιοτικά τα ίδια, αν όχι ακόμα ισχυρότερα. Η αυξημένη αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών είναι γνωστό ότι αυξάνει το LG και την αστάθεια του συστήματος χημικού ελέγχου [51], επομένως μη τραχειοστομημένοι ασθενείς θα έδειχναν ακόμα μεγαλυτερη ενδογενή προδιάθεση για περιοδική αναπνοή και επομένως η σταθεροποιητική επίδραση της προποφόλης θα ενισχύονταν ακόμα περισσότερο.

2. Κριτική της μεθόδου:

Ο σχεδιασμός του ερευνητικού πρωτοκόλλου και η ανάλυση των δεδομένων βασίζεται σε ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων (controller και controlled σύστημα) του συστήματος χημικού ελέγχου της αναπνοής, το οποίο αρχικά προτάθηκε από τον Longobardo [30], και αναπτύχθηκε περαιτέρω από τους Longobardo [46] και Khoo [24]. Η εφαρμογή αυτού του μοντέλου στη μελέτη της σταθερότητας του αναπνευστικού συστήματος έγινε απλούστερη όταν περιγράφηκε μια νέα μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού του LG χρησιμοποιώντας PAV [47 1]. Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για την ποσοτική μελέτη της αναπνευστικής σταθερότητας κατά τον ύπνο σε υγιείς νεαρούς ενήλικες [47 49 1 21] και ηλικιωμένους [50], και σε ασθενείς με αποφρακτική OSAS [16 51]. Εμείς χρησιμοποιήσαμε αυτή τη μέθοδο για να μελετήσουμε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, ομάδα με γνωστή προδιάθεση για περιοδική αναπνοή. Αυτή είναι η πρώτη φορά που αυτή η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί η επίδραση ενός φαρμάκου στο σύστημα χημικού ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος, με πιθανές εφαρμογές στη θεραπευτική διαχείριση της περιοδικής αναπνοής.

3. Περιορισμοί:

Ένας πιθανός περιορισμός της μελέτης είναι ο ορισμός της περιοδικής αναπνοής ως επαναλαμβανόμενη ταλάντωση του αναπνεόμενου όγκου (VT) , με τον ελάχιστο VT να είναι τουλάχιστον κατά 40% μικρότερος (δηλαδή μικρότερος από το 60%) του μέγιστου VT του κύκλου, ενώ δεν ήταν απαραίτητη η παρουσία κεντρικής άπνοιας. Όπως είναι γνωστό ο PAV, ο οποίος ενισχύει αναλογικά το ενδογενές controller gain, επάγει την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής με μορφή κυματοειδούς ταλάντωσης (wax and

waning pattern), με σπανιότερες (αλλά όχι απίθανες [75]) τυπικές κεντρικές άπνοιες [1]. Αυτό το πρότυπο περιοδικής αναπνοής είναι διαφορετικό από την περιοδική αναπνοή με κεντρικές άπνοιες (αλλά χωρίς κυματοειδή ταλάντωση) που τυπικά επάγει ο Pressure Support Ventilation (PSV), ο οποίος απλώς υπεραερίζει τον ασθενή και μειώνει το $PaCO_2$ κάτω από τον ουδό άπνοιας (δείτε Γενικό μέρος, Κεφάλαιο ΙΙ, σελ. 24, και Εικόνα 2, σελ. 26) προκαλώντας την απότομη εμφάνιση άπνοιας [1]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε πολλούς από τους ασθενείς μας παρατηρήσαμε (στα υψηλότερα επίπεδα υποβοήθησης) τυπική Cheyne-Stokes περιοδική αναπνοή, παρόλο που για τον υπολογισμό του LG επιλέχθηκε χαμηλότερο επίπεδο υποβοήθησης με λιγότερο τυπική (απλώς κυματοειδή ταλάντωση) περιοδική αναπνοή (δείτε Ειδικό μέρος, ΙΙ Μέθοδος-Αναγνώριση Περιοδικής Αναπνοής σελ.70 και Εικόνα 9[A,B]). Επόμενως, πιστεύουμε ότι η απουσία κεντρικής άπνοιας για τον ορισμό της περιοδικής αναπνοής δεν αποτελεί ουσιαστικό περιορισμό της μεθόδου μας, δεδομένου ότι η περιοδική αναπνοή (έστω και χωρίς κεντρικές άπνοιες) που επάγει ο PAV αντικατοπτρίζει καλύτερα την ενδογενή προδιάθεση του ασθενούς για ασταθή αναπνοή.

Όσον αφορά το ποσοτικό κριτήριο του “ελάχιστου VT κατά 40% μικρότερου από το μέγιστο VT”, θα πρέπει να σημειωθεί ότι και άλλοι ερευνητές έχουν επίσης ορίσει αυθαίρετα το κριτήριο του ελάχιστου VT για περιοδική αναπνοή. Έτσι έχουν χρησιμοποιηθεί από αυστηροί ορισμοί με ελάχιστο VT < 50% του μέγιστου VT [49 51] ή < 30% του μέγιστου VT [50] έως χαλαροί ορισμοί με ταλάντωση του VT μεταξύ μεγίστου και ελαχίστου ανεξαρτήτως του μεγέθους της διακύμανσης [1]. Το λιγότερο αυστηρό κριτήριο ελάχιστου VT που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας για τον ορισμό της περιοδικής αναπνοής δεν αμβλύνει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της. Ακόμα και

εάν είχε επιλεγεί ένα πιο αυστηρό κριτήριο, τα αποτελέσματα θα παρέμεναν τα ίδια ποιοτικώς, δηλαδή το LG στις διάφορες φάσεις θα ήταν αναλογικά μικρότερο αριθμητικά, αλλά και πάλι η προποφόλη θα προκαλούσε το χαμηλότερο LG επειδή θα σταθεροποιούσε την αναπνοή και θα επέτρεπε την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής σε πολύ υψηλότερο επίπεδο υποβοήθησης από ότι κατά την εγρήγορση.

Ένας άλλος πιθανός περιορισμός είναι ότι η ομάδα ασθενών με εγκεφαλική βλάβη που μελετήθηκε δεν ήταν ομοιογενής (Πίνακας 1). Εντούτοις, υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία που τεκμηριώνει ότι η φύση και η ακριβής εντόπιση της εγκεφαλικής βλάβης δεν είναι τόσο σημαντικές για την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής, όσο είναι η έκταση της βλάβης [36] και το συνολικό επίπεδο συνείδησης [37]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο τύπος (lacunar έναντι nonlacunar) [5] ή η εντόπιση ((υπερσκηνιδιακό έναντι υποσκηνιδιακού) [17] [35], και μονόπλευρο έναντι αμφοτερόπλευρου [35]), του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν έχουν καμμία σημασία σε σχέση με τον αριθμό των κεντρικών απνοιών ή την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής. Επομένως, πιστεύουμε ότι τα αποτελέσματά μας είναι αξιόπιστα, παρά την διαφορετική αιτιολογία και εντόπιση της αρχικής εγκεφαλικής βλάβης που υπέφεραν οι ασθενείς που μελετήθηκαν.

Ο cross-over σχεδιασμός της μελέτης (οι ίδιοι ασθενείς μελετήθηκαν πριν, κατά και μετά την έγχυση προποφόλης) θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πιθανός περιορισμός, επειδή επιτρέπει την πιθανότητα υπολειπόμενης κατασταλτικής δράσης της προποφόλης κατά την post-Propofol περίοδο. Εντούτοις, ελήφθη κάθε απαραίτητη προφύλαξη ώστε να αποτραπεί ένα τέτοιο ενδεχόμενο που θα περιέπλεκε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, όπως φαίνεται από τη σύγκριση των αιμοδυναμικών και αναπνευστικών

παραμέτρων (Πίνακας 2) μεταξύ των Pre- και Post-Propofol περιόδων του πειράματος. Υπό αυτήν την προϋπόθεση, ο cross-over σχεδιασμός της μελέτης στην πραγματικότητα αποτελεί ένα από τα ισχυρά σημεία της μελέτης, επειδή κάθε ασθενής χρησιμεύει ως control του εαυτού του (με και χωρίς προποφόλη) και εγγυάται την αναπαραγωγιμότητα των μετρήσεων του LG όπως φαίνεται από τον Πίνακα 4 και την Εικόνα 11. Πράγματι, οι μετρήσεις του LG κατά την post-Propofol περίοδο αντικατοπτρίζουν στενά τις μετρήσεις του LG στην pre-Propofol περίοδο σε όλους τους ασθενείς εκτός από έναν.

Ο αυξημένος κατά λεπτό αερισμός κατά την *post-Propofol* σε σχέση με την *pre-Propofol* περίοδο περαιτέρω επιβεβαιώνει ότι δεν υπήρχε καμμία υπολειπόμενη κατασταλτική δράση της προποφόλης, και είναι συμβατός με την κλινική μας παρατήρηση ότι κατά την *post-Propofol* ορισμένοι ασθενείς φαίνονταν πιο "ξύπνιοι" ή "δραστήριοι" με συχνότερες αυτόματες κινήσεις και αυξημένο αερισμό. Αυτό μπορεί να συνέβαινε επειδή η προποφόλη είναι γνωστό ότι παρέχει ικανοποιητική ποιότητα ύπνου [76] [77] και μπορεί ακόμα και να διευκολύνει την αποκατάσταση μετά από στέρηση ύπνου [78], ή απλώς επειδή κάποιοι ασθενείς ήταν πιο διεγερτικοί εξαιτίας της παρατεταμένης παρουσίας των ερευνητών δίπλα τους και της σύνδεσης με τον πειραματικό εξοπλισμό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ασθενής no 2, η οποία φάνηκε ότι κατά την *post-Propofol* περίοδο ήταν εμφανώς πιο διεγερτική, όπως φαίνεται και από το γεγονός ότι ήταν η μοναδική ασθενής στην οποία η αναπνοή της ήταν πολύ πιο σταθερή (LG = 0.28) σε σχέση με την *pre-Propofol* (LG = 0.51) περίοδο (Πίνακας 4).

4. Κλινική σημασία:

Παρόλο που η περιοδική αναπνοή έχει περιγραφεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, ειδικότερα συσχετίζεται με διαταραχές του καρδιαγγειακού και κεντρικού νευρικού συστήματος. Αποτελεί μείζον κλινικό πρόβλημα, γιατί σταθερά αναγνωρίζεται ώς παράγοντας κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα (δείτε και Γενικό Μέρος, σελ. 33). Έχει επιβεβαιωθεί ότι η περιοδική αναπνοή κατά τον ύπνο σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα αυξημένης θνητότητας, πέραν της κλινικής σημασίας της ώς δείκτη υποκείμενης καρδιακής δυσλειτουργίας [3]. Σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, η περιοδική αναπνοή έχει επίσης αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προδιαθεσικός παράγοντας για φτωχή νευρολογική έκβαση [4 17] και αυξημένη θνητότητα [4 5 17]. Δεδομένου ότι η ίδια η περιοδική αναπνοή αυξάνει τη θνητότητα και τη νοσηρότητα , θα πρέπει να τυγχάνει και ειδικής θεραπευτικής αντιμετώπισης. Έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή της [42], συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με φάρμακα όπως η θεοφυλλίνη [43 44] και η ακεταζολαμίδη [45]. Παρόλο που σαφώς και δεν προτείνουμε τη χρήση προποφόλης για την αντιμετώπιση της περιοδικής αναπνοής, από την παρούσα μελέτη απορρέουν μερικά ενδιαφέροντα κλινικά συμπεράσματα, τόσο για την εντατική θεραπεία όσο και για τους εξωτερικούς ασθενείς.

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι το LG μπορεί να τροποποιηθεί από φάρμακα, και επίσης η πρώτη φορά που ένα υπναγωγό φάρμακα αποδείχθηκε ότι καταστέλλει την περιοδική αναπνοή για την οποία είναι γνωστό ότι επιδεινώνεται κατά τα non-REM στάδια του ύπνου βραδέων κυμάτων [79]. Παρόλο που η

προποφόλη προφανώς δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εξωτερικούς ασθενείς, αυτή η μελέτη ανοίγει το δρόμο για τη μελέτη άλλων ασφαλέστερων υπναγωγών φαρμάκων ως πιθανών σταθεροποιητικών παραγόντων για χρήση σε εξωτερικούς ασθενείς με προδιάθεση σε περιοδική αναπνοή κατά τον ύπνο. Επιπρόσθετα, αυτή η μελέτη παρέχει ένα νοητικό πλαίσιο αναφοράς για την περαιτέρω έρευνα παραγόντων που μπορεί να επιδράσουν στο LG του συστήματος ελέγχου του αναπνευστικού.

Στα πλαίσια της εντατικής φροντίδας, η παρατήρηση ότι η προποφόλη μειώνει την προδιάθεση για περιοδική αναπνοή μπορεί να επηρεάσει την καθημερινή κλινική πρακτική. Η προποφόλη χρησιμοποιείται συχνά για διαλείπουσα καταστολή και/ή διευκόλυνση του ύπνου [78] κατά την περίοδο απογαλακτισμού. Ειδικές ομάδες ασθενών επιρρεπείς στην περιοδική αναπνοή όπως οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή εγκεφαλική βλάβη, συχνά παρουσιάζουν δυσχερή απογαλάκτισμό και απαιτούν παρατεταμένο υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό και επομένως παρατεταμένη έκθεση στην προποφόλη ή σε άλλους υπνωτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι η προποφόλη θα πρέπει να προτιμάται για τη διευκόλυνση του ύπνου κατά την περίοδο απογαλακτισμού σε ασθενείς επιρρεπείς στην περιοδική αναπνοή, αφού παρουσιάζει το επιπλέον πλεονέκτημα της σταθεροποίησης της αναπνοής.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε ότι η προποφόλη μειώνει το LG και επομένως σταθεροποιεί την αναπνοή σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη, μια ομάδα με αυξημένη προδιάθεση για περιοδική αναπνοή. Πέρα από τις κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης, αυτή είναι η πρώτη φορά που οι διάφορες αντικρουόμενες επιδράσεις της προποφόλης στον έλεγχο της αναπνοής έχουν ενοποιηθεί και ταυτοποιηθεί ώς συνολική σταθεροποιητική επίδραση, καθώς και η πρώτη φορά που η ενδογενής απόδοση της

αγκύλης χημικού ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος τροποποιήθηκε εξωτερικά με χρήση φαρμακευτικού παράγοντα.

.

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1 Meza S, Mendez M, Ostrowski M, et al. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. J Appl Physiol 1998; 85:1929-1940

2 Leung RS, Floras JS, Bradley TD. Respiratory modulation of the autonomic nervous system during Cheyne-Stokes respiration. Can J Physiol Pharmacol 2006; 84:61-66

3 Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 1999; 99:1435-1440

4 Rowat A, Dennis M, Wardlaw J. Central periodic breathing observed on hospital admission is associated with an adverse prognosis in conscious acute stroke patients. Cerebrovasc Dis 2006; 21:340-347

5 Parra O, Arboix A, Montserrat JM, et al. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. Eur Respir J 2004; 24:267-272

6 Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. Clin Pharmacokinet 1989; 17:308-326

7 Kashiwagi M, Okada Y, Kuwana S-i, et al. A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in newborn rats. Anesth Analg 2004; 99:49-55

8 Blouin R, Seifert H, Babenco H, et al. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. Anesthesiology 1993; 79:1177-1182

9 Nagyova B, Dorrington KL, Gill EW, et al. Comparison of the effects of sub-hypnotic concentrations of propofol and halothane on the acute ventilatory response to hypoxia. Br J Anaesth 1995; 75:713-718

10 Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L, et al. Propofol for monitored anesthesia care: Implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. Anesthesiology 2000; 92:46

11 Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L, et al. Respiratory sites of action of propofol: Absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol. Anesthesiology 2001; 95:889-895

12 Goodman NW, Black AMS, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. Br J Anaesth 1987; 59:1497-1503

13 Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB, et al. Acute ventilatory changes during i.v. induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man: Studies using inductance plethysmography. Br J Anaesth 1987; 59:1098-1102

14 Dahan A, Nieuwenhuijs D, Olofsen E. Influence of propofol on the control of breathing. Adv Exp Med Biol 2003; 523:81-92

15 Parra O, ARBOIX A, BECHICH S, et al. Time Course of Sleep-related Breathing Disorders in First-Ever Stroke or Transient Ischemic Attack. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161:375-380

16 Younes M, OSTROWSKI M, THOMPSON W, et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163:1181-1190

17 Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes : A prospective study of 39 patients. Stroke 1997; 28:1765-1772

18 Georgopoulos D, Mitrouska I, Koletsos K, et al. Ventilatory post-stimulus potentiation in patients with brain damage. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1627-1632

19 Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The Control of Breathing in Clinical Practice. Chest 2000; 117:205-225

20 Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. J Appl Physiol 1983; 55:813-822

21 Meza S, Giannouli E, Younes M. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. J Appl Physiol 1998; 84:3-12

22 Cherniack NS, Longobardo GS. Mathematical models of periodic breathing and their usefulness in understanding cardiovascular and respiratory disorders. Exp Physiol 2006; 91:295-305

23 Naughton M. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. Thorax 1998; 53:514-518

24 Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, et al. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. J Appl Physiol 1982; 53:644-659

25 Pack AI, Silage DA, Millman RP, et al. Spectral analysis of ventilation in elderly subjects awake and asleep. J Appl Physiol 1988; 64:1257-1267

26 Horn EM, Waldrop TG. Suprapontine control of respiration. Respir Physiol 1998; 114:201-211

27 Dempsey JA. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. Exp Physiol 2005; 90:13-24

28 Dempsey JA. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. Exp Physiol 2005; 90:13-24

29 Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, et al. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:1251-1260

30 Longobardo GS, Cherniack NS, Fishman AP. Cheyne-Stokes breathing produced by a model of the human respiratory system. J Appl Physiol 1966; 21:1839-1846

31 Khoo M. Determinants of ventilatory stability and variability. Respiration Physiology 2000; 122:167-182

32 Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Apnea-Hypopnea Threshold for CO2 in Patients with Congestive Heart Failure. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165:1245-1250

33 Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 2007; 131:595-607

34 Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. Neurology 2009; 73:1313-1322

35 Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS. Abnormal breathing patterns in stroke: relationship with location of acute stroke lesion and prior cerebrovascular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78:277-279

36 Robbins J, Redline S, Ervin A, et al. Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. J Clin Sleep Med 2005; 1:159-165

37 Lee M, Klassen A, Resch J. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. Stroke 1971; 5:612-616

38 Quera-Salva MA, C. G. Post-traumatic central sleep apnea in a child. J Pediatr 1987; 110:906-909

39 Webster JB, Bell KR, Hussey JD, et al. Sleep apnea in adults with traumatic brain injury: A preliminary investigation. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82:316-321

40 Bradley TD. The ups and downs of periodic breathing: Implications for mortality in heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41:2182-2184

41 Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure: Part II: Central Sleep Apnea. Circulation 2003; 107:1822-1826

42 Pevernagie D, Janssens JP, De Backer W, et al. Ventilatory support and pharmacological treatment of patients with central apnoea or hypoventilation during sleep. European Respiratory Review 2007; 16:115-124

43 Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. N Engl J Med 1996; 335:562-567

44 Mitrouska I, Kondili E, Prinianakis G, et al. Effects of theophylline on ventilatory poststimulus potentiation in patients with brain damage. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1124-1130

45 Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: A double-blind, prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:234-237

46 Longobardo G, Cherniack N, Gothe B. Factors affecting respiratory system stability. Ann Biomed Eng 1989; 17:377-396

47 Meza S, Younes M. Ventilatory stability during sleep studied with proportional assist ventilation (PAV). Sleep 1996; 19:S164-166

48 Georgopoulos D. Effects of Mechanical Ventilation on Control of Breathing. In: Tobin Martin J, ed. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. New York, ISBN 978-0-07-144767-6.: McGraw-Hill, 2006; 715-728

49 Wellman A, Malhotra A, Fogel RB, et al. Respiratory system loop gain in normal men and women measured with proportional-assist ventilation. J Appl Physiol 2003; 94:205-212

50 Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, et al. Chemical control stability in the elderly. J Physiol 2007; 581:291-298

51 Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:1225-1232

52 Younes M. Proportional-Assist Ventilation. In: Tobin Martin J, ed. Principles and Practice of Mechanical Ventilation . New York, ISBN 978-0-07-144767-6.: McGraw-Hill, 2006; 335-364

53 Younes M, Webster K, Kun J, et al. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:50-60

54 Younes M, Kun J, Masiowski B, et al. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:829-839

55 Kondili E, Prinianakis G, Alexopoulou C, et al. Respiratory load compensation during mechanical ventilation--proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. Intensive Care Med 2006; 32:692-699

56 Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, et al. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. Intensive Care Med. 2007 Jul;33(7):1139-47. 2007; 33:1139-1147

57 Orser BA, Wang LY, Pennefather PS, et al. Propofol modulates activation and desensitization of GABAA receptors in cultured murine hippocampal neurons. J Neurosci 1994; 14:7747-7760

58 Patel S, Wohlfeil ER, Rademacher DJ, et al. The general anesthetic propofol increases brain N-arachidonylethanolamine (anandamide) content and inhibits fatty acid amide hydrolase. Br J Pharmacol 2003; 139:1005-1013

59 Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. Drugs 1995; 50:636-657

60 McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. CNS Drugs 2003; 17:235-272

61 Wysowski DK, Pollock ML. Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. Anesthesiology 2006; 105:1047-1051

62 Nissen P, van Lieshout JJ, Nielsen HB, et al. Frontal lobe oxygenation is maintained during hypotension following propofol-fentanyl anesthesia. AANA J 2009; 77:271-276

63 Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. CNS Drug Rev 2007; 13:333-351

64 Wade DT, Johnston C. The permanent vegetative state: practical guidance on diagnosis and management. BMJ 1999; 319:841-844

65 Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22:547-552

66 Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol 2010; 17:348-355

67 Blouin RT, Conard PF, Gross JB. Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. Anesthesiology 1991; 75:940-944

68 Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, et al. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37:105-109

69 Mulier J, Wouters P, Van Aken H, et al. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. Anesth Analg 1991; 72:28-35

70 von Ungern-Sternberg BS, Frei FJ, Hammer J, et al. Impact of depth of propofol anaesthesia on functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. Br J Anaesth 2007; 98:503-508

71 Spens HJ, Drummond GB, Wraith PK. Changes in chest wall compartment volumes on induction of anaesthesia with eltanolone, propofol and thiopentone. Br J Anaesth 1996; 76:369-373

72 Iwama H, Nakane M, Ohmori S, et al. Propofol dosage achieving spontaneous breathing during balanced regional anesthesia with the laryngeal mask airway. J Clin Anesth 2000; 12:189-195

73 Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. Am Rev Respir Dis 1992; 145:114-120

74 Hall M, Xie A, Rutherford R, et al. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:376-381

75 Younes M, Ostrowski M, Thompson W, et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1181-1190

76 Nelson LE, Franks NP, Maze M. Rested and refreshed after anesthesia? Overlapping neurobiologic mechanisms of sleep and anesthesia. Anesthesiology 2004; 100:1341-1342

77 Leslie K, Skrzypek H. Dreaming during anaesthesia in adult patients. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2007; 21:403-414

78 Tung A, Bergmann BM, Herrera S, et al. Recovery from sleep deprivation occurs during propofol anesthesia. Anesthesiology 2004; 100:1419-1426

79 Phillipson EA. Control of breathing during sleep. Am Rev Respir Dis 1978; 118:909-939

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η συνολική επίδραση της Προποφόλης στο μηχανισμό κεντρικού χημικού ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος και στην εμφάνιση περιοδικής αναπνοής δεν είναι γνωστή.

Μέθοδοι: 11 ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη (μέση GCS=9) σε σταθερή κλινική κατάσταση, μελετήθηκαν πριν (*baseline1*), κατά την καταστολή με Προποφόλη (*Propofol*), και μετά (*baseline2*). Έγινε συνεχής καταγραφή πλήρους πολυυπνογραφήματος, καθώς και αναπνεόμενου όγκου (VT), πίεσης αεραγωγών, και ροής μέσω πνευμοταχογράφου. Η προοδευτική αύξηση της % υποστήριξης σε Αναλογικά Υποβοηθούμενο Αερισμό (Proportional Assist Ventilation-PAV) χρησιμοποιήθηκε για την προοδευτική ενίσχυση της απόδοσης του αναπνευστικού συστήματος, μέχρι να εμφανιστεί είτε Περιοδική Αναπνοή είτε φαινόμενο runaway. Η περιοδική αναπνοή ορίστηκε ως 3 διαδοχικοί κύκλοι με crescendo-decrescendo αναπνοή, κατά την οποία ο ελάχιστος VT είναι τουλάχιστον κατά 40% μικρότερος του μέγιστου VT. Ο συντελεστής πολλαπλασσιασμού του όγκου (VT_{AF}) στο υψηλότερο επίπεδο υποστήριξης αμέσως πριν την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της απόδοσης του συστήματος χημικού ελέγχου της αναπνοής (Loop Gain) $LG=1/VT_{AF}$.

Αποτελέσματα: Ο κατά λεπτό αερισμός, η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση ελαττώθηκαν και το τελοεκπνευστικό CO_2 αυξήθηκε σημαντικά κατά την καταστολή με *Propofol* σε σχέση με το *baseline1* και *2*, ενώ η καρδιακή παροχή, οι μηχανικές ιδιότητες του ΑΣ, το PO_2, και pH δεν άλλαξαν.

Το μέσο LG ελαττώθηκε σημαντικά (δηλαδή ελαττώθηκε η αστάθεια του ΑΣ) κατά την *Propofol* (LG≤0,49) σε σχέση με το *baseline1* (LG≤ 0.74) και *baseline2* (LG≤0,69), ($p<0,05$).

Συμπεράσματα:

ι) Η Προποφόλη συνολικά σταθεροποιεί την αναπνοή και ελαττώνει την προδιάθεση για ΠΑ, μέσω άμεσης επίδρασης στον κεντρικό έλεγχο του ΑΣ, και όχι εξαιτίας έμμεσων μεταβολών των καρδιαγγειακών παραμέτρων ή μηχανικών ιδιοτήτων του ΑΣ.

ιι) Οι ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση ΠΑ ακόμα και κατά την εγρήγορση (LG≤ 0.74).

SUMMARY

Background: To investigate Propofol's effect on breathing stability of brain damage patients, as quantified by the Loop Gain (LG) of the respiratory system (breathing stability increases with decreasing LG).

Methods: In 11 stable brain damage patients full polysomnography was performed before, during and after propofol sedation, titrated to achieve stage 2 or slow wave sleep. During each period, patients were ventilated with proportional assist ventilation and the % assist was increased in steps, until either PB occurred or the highest assist (95%) was achieved. The tidal volume amplification factor (VT_{AF}) at the highest assist level reached just before PB occurred was used to calculate LG ($LG=1/VT_{AF}$).

Results: In all but one patients PB was observed with increasing the % assist. With propofol the assist level at which PB occurred (73±19%) was significantly higher, than that before (43±35%) and after propofol sedation (49±29%). As a result, with propofol LG (0.49±0.2) was significantly lower than that before (0.74±0.2) and after propofol sedation (0.69±0.2) ($p< 0.05$).

Conclusions: 1) Patients with brain damage are at risk of unstable breathing, as indicated by a high and reproducible LG, and 2) propofol infusion results in a significant decrease in LG, suggesting that its overall effect on control of breathing is stabilizing.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:	Κλημαθιανάκη Μαρία του Ιωάννη
ΤΟΠΟΣ/ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	Ηράκλειο Κρήτης 25/10/1973
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:	Άγαμος
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:	Κορυτσάς 84, 713 07 Ηράκλειο Κρήτης
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Τ.Θ. 1352, 711 10 Ηράκλειο Κρήτης
ΤΗΛΕΦΩΝΟ:	2810 220497 (οικία), 2810 392414 (εργασία) 6974 117874 (κινητό)
E-MAIL:	klimary@yahoo.com
ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ :	Αγγλικά (FCE Cambridge) Γερμανικά

Β. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΤΙΤΛΟΙ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ	
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:	1991-1992 Τμήμα Βιολογίας 1992-1998 Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΤΥΧΙΟΥ:	27/07/1998 Τμήμα Ιατρικής Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Βαθμός: Άριστα (8,61), (κορυφαία απόφοιτη του έτους)
ΕΚΠΛΗΡΩΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΥΠΑΙΘΡΟΥ:	11/01/1999-10/01/2000: Άγονο Π.Ι. Ανώπολης Σφακίων, Κ.Υ. Βάμου, ν. Χανίων
ΤΙΤΛΟΣ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΠΡΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ:	Εκπαιδευτική Περίοδος 2000-2001: 6^{ο} ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής
	01/01/2000-31/02/2001: Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης (Κλινικό, εκπαιδευτικό και ερευνητικό έργο) Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ:	Πνευμονολογία-Φυματιολογία. 09/10/1998-09/01/1999: ΓΝ Χανίων 09/03/2001-11/12/2005: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Απόκτηση τίτλου ειδικότητας: 14/03/2006

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ:	01/12/2004-31/03/2005 Νοσοκομείο Akademische Ziekenhuis, Vrije Universiteit Bruxelles (εκπαίδευση στην Επεμβατική Πνευμονολογία) 01/01/2005-31/03/2005 Νοσοκομείο Erasme Universite Libre de Bruxelles (εκπαίδευση στην Καρδιοπνευμονική Δοκιμασία Κοπώσεως) 01/05/2006-31/07/2006 Νοσοκομείο Erasme Universite Libre de Bruxelles (Υποτροφία ERS: εκπαίδευση στην Πνευμονική Υπέρταση)
ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ:	Εντατική Θεραπεία 23/08/2006-22/08/2008. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Απόκτηση τίτλου εξειδίκευσης: 22/11/2008. 23/08/2008-28/04/2009 Παράταση παραμονής ως υπεράριθμη στη ΜΕΘ ΠΓΝΗ.
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ:	Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος 10/07/2009-σήμερα Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ:	Διδακτορική διατριβή στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Κρήτης με θέμα: Αστάθεια του μηχανισμού χημικού ελέγχου της αναπνοής όπως αυτός εκφράζεται από την ενδογενή απόδοση της ανατροφοδοτούμενης αγκύλης ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος, και εμφάνιση περιοδικής αναπνοής σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Επίδραση της Προποφόλης.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Respiratory Muscle (Dys)function in COPD: From muscle to cell.** (Review Article)
Klimathianaki M, Vaporidi K, Georgopoulos D.
Accepted for publication in Current Drug Targets.

2. **Effect of propofol on breathing stability in adult ICU patients with brain damage.**
Klimathianaki M, Kondili E, Alexopoulou C, Prinianakis G, Georgopoulos D.
Respir Physiol Neurobiol. 2010 Mar 16. [Epub ahead of print].

3. **Is proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors a user-friendly mode?**
Xirouchaki N, Kondili E, **Klimathianaki M**, Georgopoulos D.
Intensive Care Med. 2009 Sep;35(9):1599-603.

4. **Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support.**
Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, Xirouchakis G, **Klimathianaki M**, Gavriilidis G, Alexandopoulou E, Plataki M, Alexopoulou C, Georgopoulos D.
Intensive Care Med. 2008 Nov;34(11):2026-34.

5. **Effects of relaxation of inspiratory muscles on ventilator pressure during pressure support.**
Prinianakis G, Plataki M, Kondili E, **Klimathianaki M**, Vaporidi K, Georgopoulos D.
Intensive Care Med. 2008 Jan;34(1):70-4.

6. **Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients.**
Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, **Klimathianaki M**, Prinianakis G, Georgopoulos D.
Intensive Care Med. 2007 Jul;33(7):1139-47.

7. **Thoracoscopic talc poudrage decreases T-lymphocytes in the peripheral blood.**
Froudarakis ME, Papadaki HA, **Klimathianaki M**, Damianaki A, Pougounias M, Kotsianidis I, Astoul P.
Respir Med. 2007 Jun;101(6):1212-7.

8. **Short-term cardiorespiratory effects of proportional assist and pressure-support ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome.**
Kondili E, Xirouchaki N, Vaporidi K, **Klimathianaki M**, Georgopoulos D.
Anesthesiology. 2006 Oct;105(4):703-8.

9. **Respiratory load compensation during mechanical ventilation--proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support.**
Kondili E, Prinianakis G, Alexopoulou C, Vakouti E, **Klimathianaki M**, Georgopoulos D.
Intensive Care Med. 2006 May;32(5):692-9.

10. **Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage.**
Froudarakis ME, **Klimathianaki M**, Pougounias M.
Chest. 2006 Feb;129(2):356-61.

11. **Effects of pleural effusion on respiratory function.**
Mitrouska I, **Klimathianaki M**, Siafakas NM.
Can Respir J. 2004 Oct;11(7):499-503. Review Article.

12. **Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD.**
Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakou D, Tsoumakidou M, Tsiligianni I, **Klimathianaki M**, Siafakas NM.
Chest. 2004 Jan;125(1):71-6.

13. **Bronchodilator delivery with metered-dose inhaler during mechanical ventilation.**
Georgopoulos D, Mouloudi E, Kondili E, **Klimathianaki M.**
Crit Care. 2000;4(4):227-34. Review Article.

Respiratory Physiology & Neurobiology 171 (2010) 232–238

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Physiology & Neurobiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resphysiol

Effect of propofol on breathing stability in adult ICU patients with brain damage

Maria Klimathianaki, Eumorfia Kondili, Christina Alexopoulou, George Prinianakis, Dimitris Georgopoulos*

Intensive Care Medicine Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Crete 77 10, Greece

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 10 March 2010

Keywords:
Periodic breathing
Proportional assist ventilation
Brain injury
Control of breathing

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate Propofol's effect on breathing stability in brain damage patients, as quantified by the Loop Gain (LG) of the respiratory system (breathing stability increases with decreasing LG). In 11 stable brain damage patients full polysomnography was performed before, during and after propofol sedation, titrated to achieve stage 2 or slow wave sleep. During each period, patients were ventilated with proportional assist ventilation and the % assist was increased in steps, until either periodic breathing (PB) occurred or the highest assist (95%) was achieved. The tidal volume amplification factor (VT_{AF}) at the highest assist level reached just before PB occurred was used to calculate LG ($LG = 1/VT_{AF}$). In all but one patient, PB was observed. With propofol, the assist level at which PB occurred (73 ± 19%) was significantly higher, than that before (43 ± 35%) and after propofol sedation (49 ± 29%). As a result, with propofol LG (0.49 ± 0.2) was significantly lower than that before (0.74 ± 0.2) and after propofol sedation (0.69 ± 0.2) ($p < 0.05$). We conclude that Propofol decreases LG. Therefore it exerts an overall stabilizing effect on control of breathing.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Periodic breathing is defined as a repetitive oscillation of ventilation (see Online Supplement, section *E3*). It is usually associated with disorders of the cardiovascular and nervous systems, conditions commonly encountered in the intensive care unit (ICU) setting, and is enhanced by assisted breathing (Meza et al., 1998b). Periodic breathing is important clinically, mainly because it has been related to increased morbidity and mortality (Lanfranchi et al., 1999; Rowat et al., 2006; Parra et al., 2004).

Propofol (2,6-diisopropylphenol) is an intravenous anesthetic agent widely used for sedation in the ICU setting. Due to its short, predictable duration of action (Kanto and Gepts, 1989) it is the preferred agent for light or intermittent sedation during the weaning period, especially when it is prolonged in difficult to wean patients. Consequently, patients susceptible to periodic breathing are commonly exposed to propofol during assisted breathing, while propofol has been shown to exert important ventilatory effects (Blouin et al., 1993; Nagyova et al., 1995; Nieuwenhuijs et al., 2000, 2001; Kashiwagi et al., 2004). Research though has mainly focused on its depressive effect on ventilation (Goodman et al., 1987; Grounds et al., 1987), while little is known about how it interferes with control of breathing (Dahan et al., 2003) and none about its overall effect on periodic breathing.

Breathing stability and propensity to periodic breathing may be quantitatively described and studied. The respiratory chemical control system can be characterized by a negative feedback loop, in which an initial disturbance in ventilation results in a corrective ventilatory response that is opposite in direction to the initial perturbation. The ratio of the corrective response to the initial perturbation is termed "loop gain" (LG), a dimensionless index that measures the individual's susceptibility to periodic breathing (see Online Supplement, section *E4* for further details on the model). Mathematical analysis (Khoo et al., 1982) suggests that for sustained stability, the LG of the system must be less than 1 at the frequency associated with a phase angle of 180° (i.e. the response that is 180° out of phase with a disturbance must be less than the initial disturbance itself). Otherwise (i.e. $LG \geq 1$) periodic breathing occurs. The lower the LG, the more stable the breathing control system. Recently Younes et al., used proportional assist ventilation (PAV) to estimate LG in humans during sleep by gradually amplifying the ventilatory response to a disturbance (Younes et al., 2001b; Meza and Younes, 1996). With this method the amount the ventilatory response needs to be amplified to induce breathing instability is inversely proportional to subject's intrinsic LG (Younes et al., 2001b). LG incorporates all of the factors involved in determining system stability (see Online Supplement, Fig. *E1*) and thus may better describe the tendency of the respiratory system to develop instability than traditional tests such as ventilatory responses to chemical challenge or apneic threshold (Younes et al., 2001b).

Theoretically, propofol has potential destabilizing and stabilizing effects on breathing. Of principal importance is the removal

* Corresponding author. Tel.: +30 2810 392636; fax: +30 2810 392636.
E-mail address: georgop@med.uoc.gr (D. Georgopoulos).

1569-9048/$ – see front matter © 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.
doi:10.1016/j.resp.2010.03.011

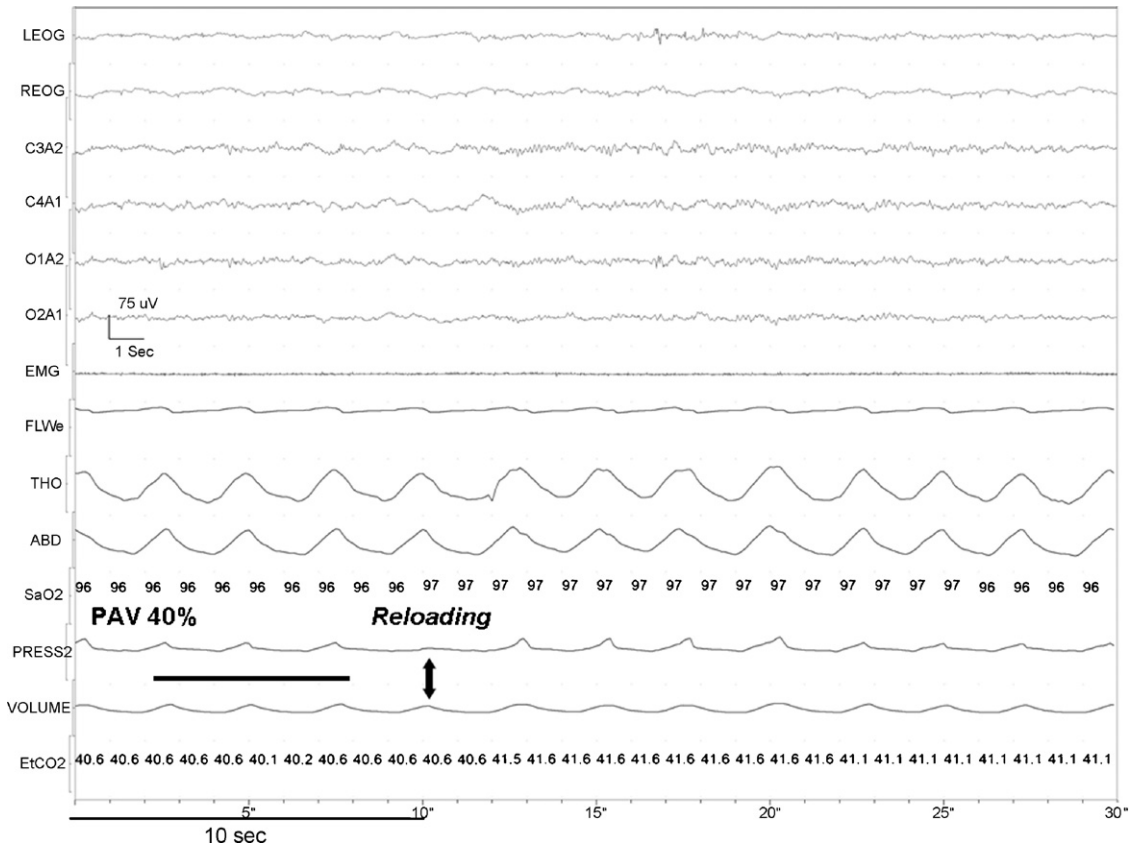


Fig. 1. Polysomnography recordings of subject no. 8 during propofol period. From top to bottom: electroocculogram (EOG) (L + R), electroencephalogram (EEG) (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), electromyogram (EMG), flow, thoracic and abdominal motion, pulse oxymetry, airway pressure (Paw), tidal volume (VT), and partial pressure of end-tidal CO_2. A reloading manoeuvre (*black up-down arrow*) at PAV 40% is displayed. The average VT of the last 3 breaths immediately preceding the reloading manoeuvre (*horizontal line*) was used to calculate tidal volume amplification factor (VT_{AF}) at PAV 40%.

of the "wakefulness stimulus to breathe" which places the breathing pattern solely under chemical control (Skatrud and Dempsey, 1983). Additional destabilizing effects (which tend to increase LG) include: (1) decrease in functional residual capacity (FRC) (von Ungern-Sternberg et al., 2007; Spens et al., 1996); (2) decrease in cardiac output (Mulier et al., 1991); and (3) bronchodilation (Conti et al., 1993). The possible stabilizing effects (which tend to decrease LG) include: (1) decrease in the hypoxic (Blouin et al., 1993; Nagyova et al., 1995; Nieuwenhuijs et al., 2000) and the hypercapnic (Nieuwenhuijs et al., 2001) ventilatory responses; and (2) a slight decrease of the apneic threshold (i.e. the arterial carbon dioxide Pa_{CO_2}) value below which apnoea occurs (Nieuwenhuijs et al., 2001). Propofol's direct central depression of the medullary respiratory centers (Kashiwagi et al., 2004) might have either stabilizing (i.e. decreased controller gain) or destabilizing (i.e. changing the position on the metabolic hyperbola) effect (see Online Supplement, section *E5*). These numerous counteractive effects dictate that the overall influence of propofol on breathing may be neutral, stabilizing or destabilizing. This issue however, has not been previously examined despite its direct clinical implications for critical care practice.

The aim of the present study was to characterize and quantify the overall effect of propofol on breathing stability, by comparing LG with and without propofol-induced anesthesia. The study was conducted on patients with increased susceptibility to periodic breathing and decreased "wakefulness drive to breath" such as those with brain damage (Bassetti et al., 1997; Georgopoulos et al., 1995).

Part of this study has been presented as an abstract at ATS 2008 in Toronto (Klimathianaki et al., 2008).

2. Methods

See also Online Supplement for further details on Patients, Equipment and Protocol.

2.1. Patients

Clinically stable, spontaneously breathing, tracheostomized patients with brain injury of traumatic or post-anoxic origin, or caused by an acute cerebrovascular event, with a Glasgow Coma Scale (GCS) $\leq$ 11 were prospectively studied. Patients with a history of obstructive sleep apnea or pulmonary or cardiovascular disease were excluded from the study. The study was approved by the Hospital Ethics Committee and informed consent was obtained from each patient's family.

2.2. Equipment–measurements

The patients were connected to a ventilator (Puritan-Bennett 840) capable of delivering Proportional Assist Ventilation (PAV+). The elastance (Ers) and resistance (Rrs) of the respiratory system were measured non-invasively and semi-continuously with PAV+ mode using the ventilator software (Puritan-Bennett 840), as previously described (Younes et al., 2001a,c; Kondili et al., 2006). Sleep stage was assessed with full polysomnography (Rechtschaffen, 1968). The flow (V'), airway pressure (Paw), and volume (V) signals and numerical partial pressure of end-tidal CO_2 (P_{ETCO_2}) recorded on a breath-by-breath basis, were integrated (Fig. 1) into the digitized polysomnography recording (Alice 4, Respironics, Pittsburgh, USA) and stored on a computer disk for later analysis. Patient's vital

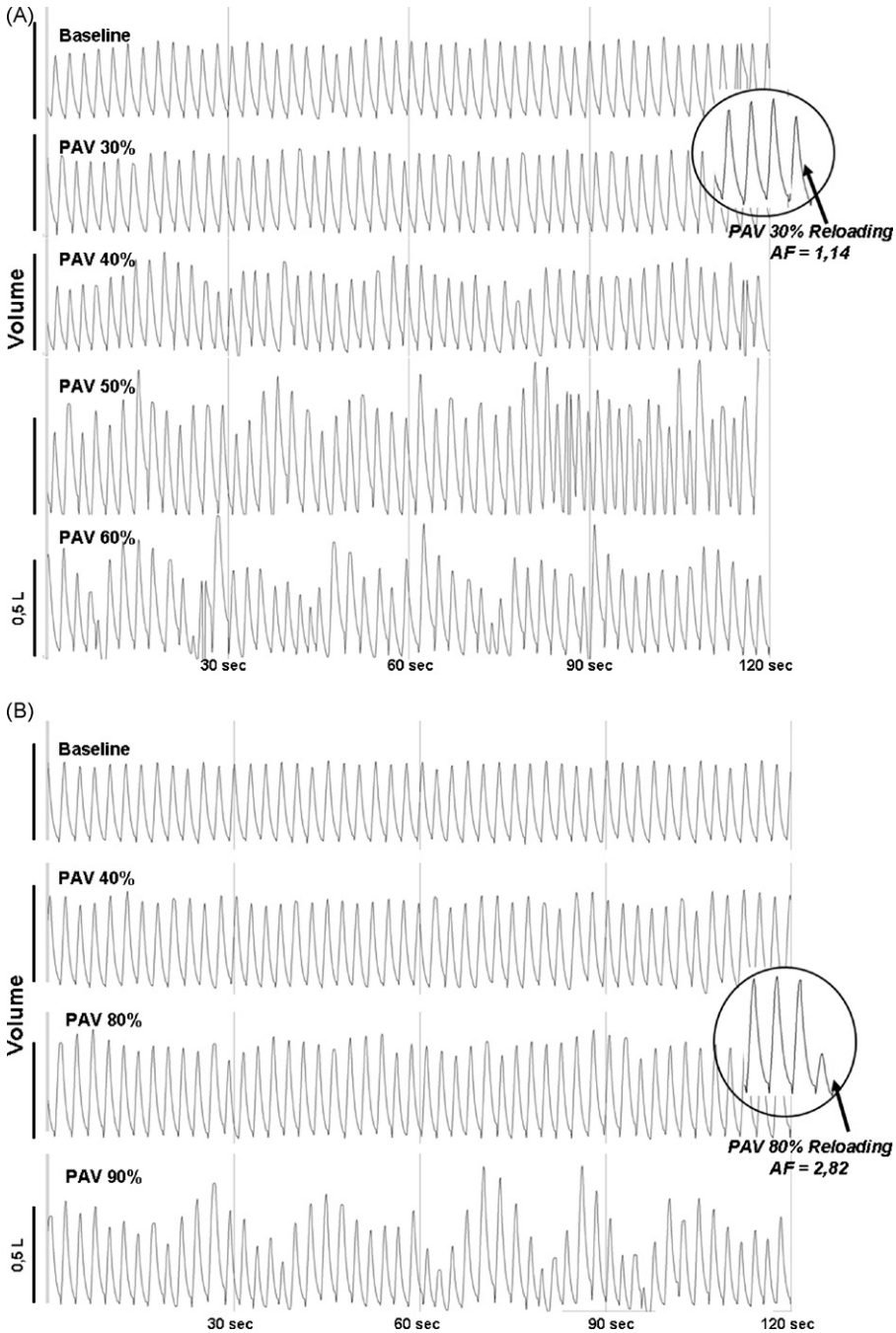


Fig. 2. An example of progressive destabilization of breathing with gradually increasing PAV assist in 10% steps, in subject no. 9. Only VT (up scaled and compressed) 2 min recordings are displayed for clarity. (A) Pre-propofol phase. PB is obvious at PAV 60% assist. By tracing backwards though, PB is still existing and recognizable at 50% and 40%, but not at 30% assist, where VT is remarkably stable (less than 40% VT variability). The earliest step (in this case PAV 40% assist) where PB according to our definition criteria is recognized, is then chosen as the step where PB appears. The VT_{AF} at the immediately preceding PAV assist level (in this case 30%) is then used to calculate $LG = 1/VT_{AF}$. The circular insert shows a reloading manouvre at PAV 30% assist. Removal of the PAV assist in the 4th breath (*reloading*) results in only a minimal VT decrease, signifying a low $VT_{AF} = 1.14$ and thus a very high LG = 0.88. (B) Propofol phase. Breathing is stable at PAV 40% assist and remains stable (less than 40% variability) up to 80% assist. PB was only observed when PAV assist increased to 90%. The circular insert shows a reloading manouvre at PAV 80% assist. Removal of the PAV assist in the 4th breath (*reloading*) results in a significant VT decrease, signifying a high $VT_{AF} = 2.82$ and thus a low LG = 0.35.

signs were recorded and arterial blood gases (ABGs) were obtained at each PAV level.

2.3. Protocol

Each patient was studied in 3 consecutive periods: (1) Before the administration of propofol (*Pre-propofol* period), (2) during propofol sedation (*Propofol* period), 2 mg/kg bolus iv, followed by a constant infusion of 2–5 mg/kg/h, titrated to achieve electroencephalogram (EEG) signals compatible either with stage 2 or slow wave sleep, while the patient maintained spontaneous breathing (Iwama et al., 2000), and (3) at least 30 min after discontinuation of propofol (Kanto and Gepts, 1989; Blouin et al., 1993), when EEG signals showed a pattern compatible with wakefulness or similar to pre-propofol period (*Post-propofol* period).

In each study period the patients were placed on PAV+ mode with 3–4 cmH_2O positive end-expiratory pressure (PEEP). Initially the % assist was set to zero and gradually increased in 10% steps of at least 5 min duration each, until either typical periodic breathing or a "runaway" phenomenon was observed (i.e. the pressure

Table 1
Patients' population characteristics.

Subject no.	Age	Gender	Diagnosis	GCS[a]	Study Day[†]	Propofol dose[‡]
1	44	M	Hemorrhagic stroke	10	12	4
2	72	F	Ischemic stroke	8	6	2
3	28	M	Traumatic brain injury	11	60	4
4	46	M	Anoxic Brain Injury	10	51	3
5	27	M	Traumatic brain injury	8	18	4
6	53	M	Traumatic brain injury	10	15	4
7	18	F	Traumatic brain injury	10	18	3
8	70	F	Subdural haematoma	8	7	2
9	27	M	Anoxic Brain Injury	9	19	4
10	23	M	Traumatic brain injury	9	23	5
11	46	F	Aneurysmal SAH	9	36	3
Mean	41			9	24	3.45

[a] GCS: Glasgow Coma Scale.
[†] Study Day: duration since occurrence of brain damage.
[‡] Propofol Dose: continuous infusion during measurement, in mg/kg/h.

applied by the ventilator exceeds the opposing elastic and resistive pressure at the end of patient inspiration, resulting in overassistance Younes, 1992) or the highest possible assist level (95%) was applied, whichever occurred first (Younes et al., 2001b). At the end of each step, if periodic breathing or runaway did not occur, % assist was decreased to zero for 1 breath (Reloading maneuver) to obtain the tidal volume (VT) amplification factor (VT_{AF}). VT_{AF} was calculated as the ratio of the assisted VT to the VT observed during the single-breath reloading maneuver. To minimize the impact of spontaneous VT variability, the average VT of the last 3 assisted breaths preceding the reloading maneuver was used as the numerator (Fig. 1). At least 3 reloading maneuvers were performed on each step (separated by at least 10 PAV-assisted breaths), and the results were averaged to obtain the VT_{AF} of each PAV level.

Loop gain was calculated from the average VT_{AF} of the highest assist level achieved prior to the development of periodic breathing. VT_{AF} is a measure of PAV amplification of the patient's intrinsic loop gain (LG) (Younes et al., 2001b). Thus, the total loop gain on PAV (LG_{TOTAL}) is the product of LG and VT_{AF} ($LG_{TOTAL} = LG \times VT_{AF}$). By definition, when periodic breathing began to emerge $LG_{TOTAl} = 1$. Because $LG_{TOTAL} = LG \times VT_{AF}$, we calculated LG as the reciprocal of the VT_{AF} from the preceding assist level (Younes et al., 2001b; Fig. 2A and B). If periodic breathing did not occur even at highest possible level of assist, then LG was reported as a "less than" value on the basis of the highest amplification achievable (Younes et al., 2001b; Wellman et al., 2003, 2007).

Table 2
Ventilatory and hemodynamics variables at 0% assist (CPAP) during the various study periods.

	Pre-propofol	Propofol	Post-propofol
Crs, ml/cmH_2O	61 ± 25	61 ± 27	60 ± 26
Rrs, cmH_2O/l/s	13.7 ± 2.4	13.3 ± 2.9	13.7 ± 2.4
RR, breaths/min	23.9 ± 6.4	21.8 ± 5.5*	24.8 ± 8.1
VT, ml	469 ± 159	460 ± 174*	507 ± 159
V'E, l	10.5 ± 2.1	9.6 ± 3.3*	12.2 ± 5.6+
PO_2, mmHg	98 ± 26	93 ± 19	97 ± 18
PCO_2, mmHg	37.3 ± 5.2	39.4 ± 5.0*	37.0 ± 4.7
$PETCO_2$, mmHg	35.2 ± 6.4	37.9 ± 6.9*	35.1 ± 6.6
BPs, mmHg	131 ± 13	118 ± 12*	129 ± 11
BPd, mmHg	69 ± 10	61 ± 7*	66 ± 9
BPmean, mmHg	90 ± 8	80 ± 7*	87 ± 7
CVP, mmHg	7.0 ± 2.7	6.8 ± 2.4	6.6 ± 2.1
Heart rate, beats/min	95 ± 18	84 ± 13*	98 ± 20

Values are mean ± SD. Crs, Rrs: compliance and resistance of respiratory system, respectively. RR; respiratory rate. VT; tidal volume. V'E; minute ventilation. PaO_2, $PaCO_2$; partial pressure of arterial O_2 and CO_2, respectively. $PETCO_2$; partial pressure of end-tidal CO_2. BPs, BPd, BPmean; systolic, diastolic and mean arterial pressure, respectively. CVP; central venous pressure.
* Significantly different from pre-propofol and post-propofol periods ($p < 0.05$).
+ Significantly different from pre-propofol period ($p < 0.05$).

Periodic breathing was defined as at least three consecutive cycles of crescendo–decrescendo breathing with a period between 20 and 100 s (Younes et al., 2001b). Central apnea was not a prerequisite for periodic breathing definition, but the VT minimum had to be at least 40% less than the cycle peak VT (see Online Supplement, section *E3*). The earliest assist level meeting PB criteria was retrospectively identified (see Fig. 2A and B).

2.4. Data analysis

Data were analyzed by non-parametric analysis of variance (Friedman test), and comparisons of differences between measurements were made using the Wilcoxon test for paired samples. A p less than 0.05 was considered statistically significant. All values are expressed as mean ± SD. Statistical analysis was done using the Statistical Package for Social Sciences, (v. 13, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Patients' demographic characteristics, GCS, specific cause of brain damage and duration since it occurred, as well as propofol dose administered during measurements are presented in Table 1. In all but one patients, an EEG of adequate quality to allow differentiation between sleep and wakefulness was obtained. All patients completed the protocol without adverse effects. Post-propofol period started on average 37 min after propofol discontinuation.

The patients' respiratory and cardiovascular parameters at the beginning (CPAP only, 0% assist PAV) of each study period are displayed in Table 2. Compared to the pre-propofol period, minute ventilation was significantly higher during the post-propofol period. All other variables did not differ between these two periods. Mechanical properties of the respiratory system did not change significantly among study periods. There was a minor but significant decrease in respiratory rate, tidal volume and minute ventilation during propofol sedation that resulted in a slight but significant increase in Pa_{CO_2} and P_{ETCO_2}. Compared to pre- and post-propofol periods heart rate and blood pressure decreased slightly but significantly during propofol sedation. Both with and without propofol, P_{ETCO_2}, Pa_{CO_2} and breathing frequency decreased, and VT increased with increasing % assist (Table 3). The magnitude of these changes did not differ among the three study periods.

Independent of propofol infusion, all but one patient developed periodic breathing (Fig. 2A and B). Two patients (pt. no. 4 and 5) in pre-propofol phase and one (pt. no. 4) in post-propofol phase exhibited periodic breathing during un-assisted spontaneous breathing ($LG \geq 1$). With propofol infusion none of the patients developed periodic breathing during un-assisted ven-

Table 3
Within each study-period evolution of ventilatory parameters.

	Pre-propofol	Propofol	Post-propofol
$\Delta PETCO_2$, mmHg	−0.3 ± 1.4	−1.7 ± 1.8	−1.0 ± 1.4
$\Delta PaCO_2$, mmHg	−1.4 ± 1.4	−2.4 ± 2.8	−1.8 ± 3.0
ΔVT, ml	52 ± 66	30 ± 165	15 ± 140
ΔRR, breaths/min	−1.8 ± 2.7	−1.04 ± 4.2	−1.96 ± 3.0
ΔV'E, l/min	0.12 ± 0.8	−0.5 ± 2.2	−1.4 ± 4.2

Values are mean ± SD. Δ denotes the difference of parameter values between % of assist immediately preceding periodic breathing or the highest assist applied (if periodic breathing was not observed) and at CPAP during the various study periods. $PETCO_2$, $PaCO_2$; partial pressure of end-tidal CO_2 and arterial CO_2 respectively. VT; tidal volume. RR; respiratory rate. V'E; minute ventilation.

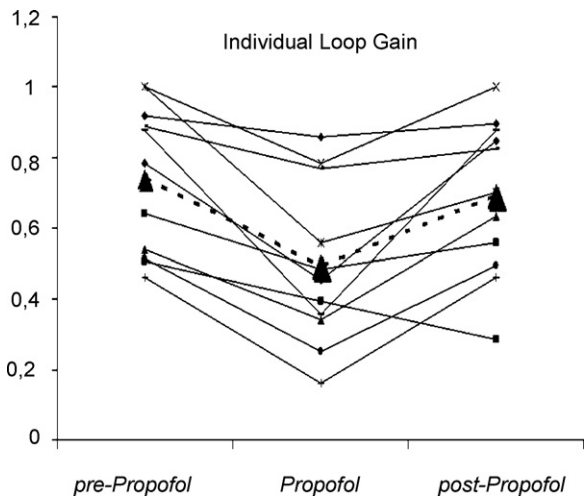


Fig. 3. Average (dashed line) and individual (solid lines) evolution of LG among study phases. The initial high *pre-Propofol* LG (LG = 0.74) decreased significantly during the *Propofol* phase (LG = 0.49), and increased back during the *post-Propofol* phase (LG = 0.69) in all but one subject ($p < 0.05$ for the comparison of *Propofol* to *pre-Propofol* and *post-Propofol* phases).

tilation (see Online Supplement, Fig. E2). In one patient (pt. no. 7) periodic breathing was not observed throughout the study, although the highest possible assist was used (95%). In pre-propofol and post-post-propofol phases periodic breathing was observed when the % assist increased to 43 ± 35% and 49 ± 29%, respectively. The corresponding value with propofol was significantly higher (73 ± 19%) (Fig. 2B). The % of assist immediately preceding periodic breathing was 36 ± 31%, 40 ± 27% and 64 ± 21%, respectively in pre-propofol, post-propofol and propofol periods. The mean VT_{AF} was significantly lower in pre-propofol (1.47 ± 0.4) and post-propofol (1.65 ± 0.7) periods than that during propofol infusion (2.58 ± 1.47). The calculated individual and average LG in each study phase are shown in Fig. 3 (see also Online Supplement, Table E1). Average LG did not differ between pre- and post-propofol periods and was significantly higher than that with propofol infusion. In the patient in whom periodic breathing was not observed, LG took on a "less than" value, indicating that loop gain is at most less than the stated value.

4. Discussion

The main findings of our study can be summarized as follows: (1) patients with brain damage are at risk of unstable breathing, even during wakefulness, as indicated by a high and reproducible pre- and post-propofol intrinsic LG, and (2) propofol infusion results in a significant decrease in intrinsic LG, suggesting that in these patients and at the doses studied, the overall effect of propofol on control of breathing is highly stabilizing.

Current analysis of our data is based on a two-compartment (controller and controlled system) model of respiratory control, initially proposed by Longobardo et al. (1966), and further developed by Longobardo et al. (1989) and Khoo et al. (1982). Application of this model to study ventilatory stability was facilitated when a novel method of measuring LG using PAV was introduced (Meza et al., 1996, 1998b), thus permitting a quantitative description of ventilatory stability. This method has been used to study ventilatory stability during sleep in normal young (Meza et al., 1996, 1998a,b; Wellman et al., 2003) and elderly (Wellman et al., 2007) subjects, and patients with obstructive sleep apnea (Younes et al., 2001b; Wellman et al., 2004). We applied the same method to study patients with brain damage, a group of patients with known susceptibility to periodic breathing. To our knowledge this is the first study that used this method to assess the effect of a medication on breathing stability, with possible implications for the management of patients with periodic breathing.

In order to examine the effect of propofol on breathing stability, it was requisite to study a group with inherent propensity to periodic breathing and low wakefulness drive to breath, such as brain damage patients. It has repeatedly been shown that patients with cerebrovascular brain injury exhibit central apneas or even typical Cheyne–Stokes respiration (CSR) during sleep (Parra et al., 2004; Bassetti et al., 1997), and even during wakefulness (Bassetti et al., 1997; Rowat et al., 2007). Similarly, occurrence of central sleep apnea after traumatic brain injury (TBI) has been described (Quera-Salva, 1987; Webster et al., 2001). These studies imply that patients with brain damage present an inherently unstable respiratory control system. Our results are in agreement with the above mentioned studies. We found that even during wakefulness, patients with brain damage have an increased propensity to develop periodic breathing, as quantified by an average LG ≤ 0.75 compared to an average LG ≤ 0.25 in normal elderly (Wellman et al., 2007) and LG ≤ 0.47 in normal young (Wellman et al., 2003) adults during sleep. It is of interest to note that despite studying patients during wakefulness, 10 out of 11 patients developed periodic breathing with increasing the level of assist facilitating thus, a precise estimation of LG, as opposed to only 7 out of 27 normal adults studied by Wellman et al (Wellman et al., 2003, 2007).

Our study showed that the overall effect of propofol on the control of breathing is highly stabilizing, as indicated by the drug-induced significant decrease of the LG. Indeed, in patients without sedation in whom precise estimation of LG was obtained (10 out of 11 patients), propofol infusion caused a considerable decrease in LG, and a much higher level of assist was required to produce PB. In addition, in the one patient in whom LG was calculated as a "less than" value, with propofol this value was much lower. These results indicate that at least in these patients and at the doses used, propofol is a highly stabilizing agent.

What are the influences of propofol on the various destabilizing and stabilizing factors in our patients? Propofol did not change airway resistance and thus the bronchodilatory destabilizing effect of the drug is not important. Furthermore, this effect of propofol in patients with normal airway resistance should be, if any, negligible, since it has been shown that propofol causes bronchodilation in patients with obstructive lung disease (Conti et al., 1993). FRC was not measured and therefore it is not possible to quantify the propofol's effect on this factor. However, it has been shown that this effect in supine patients is relatively small (Spens et al., 1996). At doses studied, the depressive effects of propofol on ventilation were also minimal since eupneic Pa_{CO_2} increased slightly, although significantly, by ~2 mmHg. The removal of "wakefulness drive to breath" as EEG recordings demonstrated, is unlikely to play a significant role in patients with brain damage in whom this drive is low or absent as indicated by the occurrence of periodic breathing during

wakefulness (Bassetti et al., 1997). Finally, patients with euvolemia and normal cardiovascular status were studied and under these circumstances the effect of propofol on cardiac output, if any, is minimal. This is supported by the constancy of central venous pressure (CVP) during the various study periods. In addition, it has been shown that periodic breathing occurs when circulatory delay is significantly prolonged (Hall et al., 1996), which in our patients with normal status is unlikely to be the case. It follows that in our study the destabilizing effects of propofol are probably outweighed by the stabilizing influences, as we found that propofol infusion was associated with a significant reduction in LG compared to pre- and post-propofol periods, respectively. This overall stabilizing effect of propofol on breathing is likely due to a reduction in chemosensitivity (i.e. hypoxic and hypercapnic response), indicated by the significant increase in $PaCO_2$ during propofol infusion. Several studies in humans have shown that propofol has profound depressive effects on hypoxic (Blouin et al., 1993; Nagyova et al., 1995; Nieuwenhuijs et al., 2000) and hypercapnic (Nieuwenhuijs et al., 2001) ventilatory responses. The reduction in chemosensitivity reduces the controller gain, one of the most important elements of ventilatory stability (Younes et al., 2001b). It has been shown that these depressive effects are easily reversible; the ventilatory response to a chemical challenge returns to pre-propofol levels within 30 min after discontinuation of the infusion (Blouin et al., 1993). In our study LG during post-propofol periods was estimated approximately 40 min after propofol discontinuation, when the depression of chemosensitivity was likely to be recovered. The increase of LG to pre-propofol levels during post-propofol period agrees with this assumption.

The overall effect of propofol on breathing stability was studied in brain damage, tracheostomized, normocapnic patients with normal cardiovascular system. It is not known if similar effects would be obtained in patients with hypercapnia or cardiac failure and severe propofol-induced hemodynamic depression. In addition, propofol was studied at doses that caused minimal ventilatory depression as indicated by the slight increase in eupneic $PaCO_2$. It is possible that higher doses may have different effect on eupneic $PaCO_2$ and thus on LG. Conversely, if patients were not tracheostomized, we expect that our results would be qualitatively the same, if not further strengthened. Increased upper airway resistance has been shown to increase chemical control instability and LG (Wellman et al., 2004), so non-tracheostomized subjects would show an even higher baseline propensity to PB and propofol's stabilizing effects would probably be enhanced.

One limitation of this study is the PB definition as repetitive VT oscillation with nadir VT at least 40% less than (i.e. nadir VT < 60% of) cycle peak VT, while central apnea was not a prerequisite. It has long been observed that PAV, by proportionally increasing intrinsic controller gain, induces a waxing and waning PB pattern, with rare (but not impossible; Younes et al., 2001b) typical central apneas (Meza et al., 1998b). Thus, while it is theoretically possible to raise the LG to 1 with PAV, in practice it is usually not possible because most subjects exhibit runaway breathing at a lower assist level than what is necessary to induce PB. Hence, we (like other investigators) (Wellman et al., 2003, 2004, 2007; Meza et al., 1998b) have relaxed the criteria for PB in order to obtain a measurement. However, we do not believe this undermines the validity of our results, because even if a more strict criterion had been chosen, our results would have been qualitatively the same (i.e., LG would still be the lowest on Propofol). The only difference is that the LG values would be lower in all the three conditions.

Another possible limitation is that the study group was not homogeneous. There is significant evidence however, that the nature and exact location of the damage do not seem to be important for the occurrence of periodic breathing as the extent of brain injury (Robbins et al., 2005) and overall level of consciousness (Lee et al., 1971) is. It has been shown that type (lacunar vs nonlacunar) (Parra et al., 2004) or localization (supratentorial vs infratentorial (Bassetti et al., 1997; Rowat et al., 2007), and unilateral vs bilateral Rowat et al., 2007), of stroke have no significance regarding the number of central apnoeas or occurrence of periodic breathing. Thus, we believe that our results are valid, despite the diverse type and location of the initial brain insult suffered by our patients.

The cross-over design of the study might be considered as a possible limitation, because it allows the possibility of residual Propofol effect in the post-Propofol period. Every precaution was taken though to avoid such a confounding factor, and our results are consistent with absence of any residual propofol effect, as evidenced by the comparison of hemodynamic and ventilatory parameters (Table 2) between the pre- and post-Propofol phases. Under this provision, the cross-over design is actually a strength of the study because it guarantees reproducibility of LG measurements as evidenced by Fig. 3 (and Online Supplement Table E1), where LG measurements in the post-Propofol phase closely reproduced LG measurements in the pre-Propofol period in all but one patient.

Although periodic breathing has been described in various pathologic conditions, it is specifically associated with disorders of the cardiovascular and nervous systems. It has major clinical importance, as it has consistently been identified as a factor predisposing to increased morbidity and mortality. Periodic breathing during sleep in patients with congestive heart failure (CHF) has been shown to be an independent risk factor for increased mortality, beyond its significance as a marker of underlying cardiac dysfunction (Lanfranchi et al., 1999). In patients with brain damage, periodic breathing has independently been identified as a poor prognostic factor, associated with poor neurological outcome (Rowat et al., 2006; Bassetti et al., 1997) and increased mortality (Rowat et al., 2006; Parra et al., 2004; Bassetti et al., 1997). Since periodic breathing itself increases morbidity and mortality, it should be specifically targeted. Various therapeutic options have been proposed (Pevernagie et al., 2007) including treatment with pharmaceutical agents like theophylline (Javaheri et al., 1996; Mitrouska et al., 2003) and acetazolamide (Javaheri, 2006). Although we do not suggest that propofol should be used to treat periodic breathing, there are some interesting clinical implications stemming from current study, both for the outpatient and the critical care setting.

To our knowledge this is the first study demonstrating in humans that LG is manipulatable by drugs, and also the first time that a sleep-inducing drug has been shown to suppress periodic breathing which is known to be exaggerated during the non-REM stages of slow wave sleep (Phillipson, 1978). Although propofol definitely cannot be used in an outpatient setting, this study paves the way for other safer sleep-inducing drugs to be studied as possible breathing stabilizing agents in outpatients with propensity to periodic breathing during sleep. Moreover, this study provides a conceptual framework for further research on drugs that might interfere with LG of the respiratory control system.

In the critical care setting, the observation that propofol decreases the propensity to periodic breathing might affect everyday clinical practice. Propofol is commonly used for intermittent sedation and/or sleep facilitation (Tung et al., 2004) during the weaning period. Specific patient groups susceptible to periodic breathing like CHF or brain damage patients, often exhibit weaning difficulty and require prolonged assisted mechanical ventilation and thus prolonged exposure to propofol or other sedative agents. Our results show that propofol should be preferentially used to facilitate sleep during the weaning period in groups prone to periodic breathing, since it presents the additional advantage of breathing stabilization.

In conclusion, our study showed that propofol decreases LG and thus stabilizes breathing in brain damage patients, a group with increased susceptibility to periodic breathing. Apart from the clinical implications of this observation, this is the first time that the various counteracting actions of propofol on control of breathing have been unified and expressed as an overall stabilizing effect, as well as the first time that respiratory control LG has been shown to be externally manipulated by a drug.

Grants

None.

Conflict of interest

None of the authors declares any potential conflict of interest.

Acknowledgements

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.resp.2010.03.011.

References

Bassetti, C., Aldrich, M.S., Quint, D., 1997. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes: a prospective study of 39 patients. Stroke 28, 1765–1772.
Blouin, R., Seifert, H., Babenco, H., Conard, P., Gross, J., 1993. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. Anesthesiology 79, 1177–1182.
Conti, G., Dell'Utri, D., Vilardi, V., De Blasi, R., Pelaia, P., Antonelli, M., Bufi, M., Rosa, G., Gasparetto, A., 1993. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Acta Anaesthesiol. Scand. 37, 105–109.
Dahan, A., Nieuwenhuijs, D., Olofsen, E., 2003. Influence of propofol on the control of breathing. Adv. Exp. Med. Biol. 523, 81–92.
Georgopoulos, D., Mitrouska, I., Koletsos, K., Markopoulou, K., Riggos, D., Patakas, D., Anthonisen, N., 1995. Ventilatory post-stimulus potentiation in patients with brain damage. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152, 1627–1632.
Goodman, N.W., Black, A.M.S., Carter, J.A., 1987. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent. Br. J. Anaesth. 59, 1497–1503.
Grounds, R.M., Maxwell, D.L., Taylor, M.B., Aber, V., Royston, D., 1987. Acute ventilatory changes during i.v. induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man: studies using inductance plethysmography. Br. J. Anaesth. 59, 1098–1102.
Hall, M., Xie, A., Rutherford, R., Ando, S., Floras, J., Bradley, T., 1996. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 154, 376–381.
Iwama, H., Nakane, M., Ohmori, S., Kato, M., Kaneko, T.K.I., 2000. Propofol dosage achieving spontaneous breathing during balanced regional anesthesia with the laryngeal mask airway. J. Clin. Anesth. 12, 189–195.
Javaheri, S., 2006. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 173, 234–237.
Javaheri, S., Parker, T.J., Wexler, L., Liming, J.D., Lindower, P., Roselle, G.A., 1996. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. N. Engl. J. Med. 335, 562–567.
Kanto, J., Gepts, E., 1989. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. Clin. Pharmacokinet. 17, 308–326.
Kashiwagi, M., Okada, Y., Kuwana, S.-I., Sakuraba, S., Ochiai, R., Takeda, J., 2004. A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in newborn rats. Anesth. Analg. 99, 49–55.
Khoo, M.C., Kronauer, R.E., Strohl, K.P., Slutsky, A.S., 1982. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. J. Appl. Physiol. 53, 644–659.
Klimathianaki, M., Kondili, E., Alexopoulou, C., Prinianakis, G., Akoumianaki, E., Plataki, M., Georgopoulos, D., 2008. Propofol's effect on periodic breathing in brain damage patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177, A747.
Kondili, E., Prinianakis, G., Alexopoulou, C., Vakouti, E., Klimathianaki, M., Georgopoulos, D., 2006. Respiratory load compensation during mechanical ventilation—proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. Intensive Care Med 32, 692–699.
Lanfranchi, P.A., Braghiroli, A., Bosimini, E., Mazzuero, G., Colombo, R., Donner, C.F., Giannuzzi, P., 1999. Prognostic value of nocturnal Cheyne–Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 99, 1435–1440.
Lee, M., Klassen, A., Resch, J., 1971. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. Stroke 5, 612–616.
Longobardo, G.S., Cherniack, N.S., Fishman, A.P., 1966. Cheyne–Stokes breathing produced by a model of the human respiratory system. J. Appl. Physiol. 21, 1839–1846.
Longobardo, G., Cherniack, N., Gothe, B., 1989. Factors affecting respiratory system stability. Ann. Biomed. Eng. 17, 377–396.
Meza, S., Younes, M., 1996. Ventilatory stability during sleep studied with proportional assist ventilation (PAV). Sleep 19, S164–166.
Meza, S., Giannouli, E., Younes, M., 1998a. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. J. Appl. Physiol. 84, 3–12.
Meza, S., Mendez, M., Ostrowski, M., Younes, M., 1998b. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. J. Appl. Physiol. 85, 1929–1940.
Mitrouska, I., Kondili, E., Prinianakis, G., Siafakas, N., Georgopoulos, D., 2003. Effects of theophylline on ventilatory poststimulus potentiation in patients with brain damage. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 167, 1124–1130.
Mulier, J., Wouters, P., Van Aken, H., Vermaut, G., Vandermeersch, E., 1991. Cardiodynamic effects of propofol in comparison with thiopental: assessment with a transesophageal echocardiographic approach. Anesth. Analg. 72, 28–35.
Nagyova, B., Dorrington, K.L., Gill, E.W., Robbins, P.A., 1995. Comparison of the effects of sub-hypnotic concentrations of propofol and halothane on the acute ventilatory response to hypoxia. Br. J. Anaesth. 75, 713–718.
Nieuwenhuijs, D., Sarton, E., Teppema, L., Dahan, A., 2000. Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. Anesthesiology 92, 46.
Nieuwenhuijs, D., Sarton, E., Teppema, L., Kruyt, E., Olievier, I., van Kleef, J., Dahan, A., 2001. Respiratory sites of action of propofol: absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol. Anesthesiology 95, 889–895.
Parra, O., Arboix, A., Montserrat, J.M., Quinto, L., Bechich, S., Garcia-Eroles, L., 2004. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. Eur. Respir. J. 24, 267–272.
Pevernagie, D., Janssens, J.P., De Backer, W., Elliott, M., Pepperell, J., Andreas, S., 2007. Ventilatory support and pharmacological treatment of patients with central apnoea or hypoventilation during sleep. Eur. Respir. Rev. 16, 115–124.
Phillipson, E.A., 1978. Control of breathing during sleep. Am. Rev. Respir. Dis. 118, 909–939.
Quera-Salva, M.A., Guilleminault, G., 1987. Post-traumatic central sleep apnea in a child. J. Pediatr. 110, 906–909.
Rechtschaffen, A.K., 1968. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. UCLA BIS/BRI Publications, Los Angeles.
Robbins, J., Redline, S., Ervin, A., Walsleben, J., Ding, J., Nieto, F., 2005. Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. J. Clin. Sleep Med. 1, 159–165.
Rowat, A., Dennis, M., Wardlaw, J., 2006. Central periodic breathing observed on hospital admission is associated with an adverse prognosis in conscious acute stroke patients. Cerebrovasc. Dis. 21, 340–347.
Rowat, A.M., Wardlaw, J.M., Dennis, M.S., 2007. Abnormal breathing patterns in stroke: relationship with location of acute stroke lesion and prior cerebrovascular disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 78, 277–279.
Skatrud, J.B., Dempsey, J.A., 1983. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. J. Appl. Physiol. 55, 813–822.
Spens, H.J., Drummond, G.B., Wraith, P.K., 1996. Changes in chest wall compartment volumes on induction of anaesthesia with eltanolone, propofol and thiopentone. Br. J. Anaesth. 76, 369–373.
Tung, A., Bergmann, B.M., Herrera, S., Cao, D., Mendelson, W.B., 2004. Recovery from sleep deprivation occurs during propofol anesthesia. Anesthesiology 100, 1419–1426.
von Ungern-Sternberg, B.S., Frei, F.J., Hammer, J., Schibler, A., Doerig, R., Erb, T.O., 2007. Impact of depth of propofol anaesthesia on functional residual capacity and ventilation distribution in healthy preschool children. Br. J. Anaesth. 98, 503–508.
Webster, J.B., Bell, K.R., Hussey, J.D., Natale, T.K., Lakshminarayan, S., 2001. Sleep apnea in adults with traumatic brain injury: a preliminary investigation. Arch. Phys. Med. Rehabil. 82, 316–321.
Wellman, A., Malhotra, A., Fogel, R.B., Edwards, J.K., Schory, K., White, D.P., 2003. Respiratory system loop gain in normal men and women measured with proportional-assist ventilation. J. Appl. Physiol. 94, 205–212.
Wellman, A., Jordan, A.S., Malhotra, A., Fogel, R.B., Katz, E.S., Schory, K., Edwards, J.K., White, D.P., 2004. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 170, 1225–1232.
Wellman, A., Malhotra, A., Jordan, A.S., Schory, K., Gautam, S., White, D.P., 2007. Chemical control stability in the elderly. J. Physiol. 581, 291–298.
Younes, M., 1992. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. Am. Rev. Respir. Dis. 145, 114–120.
Younes, M., Kun, J., Masiowski, B., Webster, K., Roberts, D., 2001a. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163, 829–839.
Younes, M., Ostrowski, M., Thompson, W., Leslie, C., Shewchuk, W., 2001b. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163, 1181–1190.
Younes, M., Webster, K., Kun, J., Roberts, D., Masiowski, B., 2001c. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 164, 50–60.