

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ  
ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΑΡΙΑ Α. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Α' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 2014

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΣΠΟΥΔΕΣ :**

Ιατρική Σχολή Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**2005** : Πτυχίο με βαθμό Λίαν Καλώς

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ:**

**2005-2007**: Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου. Αγροτικός ιατρός στο ΠΙ Αγίου Πέτρου του ΚΥ Άστρους και μετακίνηση στη ΜΕΘ Τρίπολης από 16/2/2006-13/5/2007

**2009-σήμερα** : Ειδικότητα στο ΓΝΑ Ευαγγελισμός

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. Scanographic comparison of high frequency oscillation with versus without tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome.

Mentzelopoulos SD, Theodoridou M, Malachias S, Sourlas S, Exarchos DN, Chondros D, Roussos C, Zakynthinos SG.

Intensive Care Med. 2011 Jun; 37(6):990-9. doi: 10.1007/s00134-011-2162-z. Epub 2011 Mar 3.

2. Vasopressin, Steroids, and Epinephrine and Neurologically Favorable Survival after In-Hospital Cardiac Arrest  
A Randomized Clinical Trial (JAMA 19/11/2013)

Spyros D. Mentzelopoulos, MD, PhD; Sotirios Malachias, MD; Christos Chamos, MD; Demetrios Konstantopoulos, MD; Theodora Ntaidou, MD;

Androula Papastylianou, MD, PhD; Iosifinia Kolliantzaki, MD; Maria Theodoridou, MD; Helen Ischaki, MD, PhD; Dimosthemis Makris, MD, PhD; Epaminondas Zakynthinos, MD, PhD; Elias Zintzaras, MD, PhD; Sotirios Sourlas, MD; Stavros Aloizos, MD; Spyros G. Zakynthinos, MD, PhD

**Άλλες γνώσεις –άλλα προσόντα :**

Συμμετοχή και επιτυχία στο σεμινάριο ACLS 12-14/11 2010

Συμμετοχή και επιτυχία στο σεμινάριο εκπαιδευτών ACLS 17-18/12 2011

Κάτοχος του ευρωπαϊκού διπλώματος αναισθησιολογίας(PART I -9/2013)

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ  
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΠΡΑΓΙΑΣ (ARDS)

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΑΡΙΑ Α. ΘΕΟΔΩΡΙΔΟΥ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ημερομηνία αιτήσεως: 13-6-2008

Ημερομηνία έγκρισης του θέματος: 29-6-2009

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής : 11-7-2014

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 14-7-2014

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α/ ΜΕΝΤΖΕΛΟΠΟΥΛΟΣ Σ.

Β/ ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ Σ.

Γ/ ΡΟΥΣΣΟΣ Χ.

Δ/ ΑΡΜΑΓΑΝΙΔΗΣ Α.

Ε/ ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ Α.

ΣΤ/ ΚΑΛΟΜΕΝΙΔΗΣ Ι.

Ζ/ ΚΑΤΣΑΟΥΝΟΥ Π.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	
Περίληψη	3
A/ Γενικό μέρος	6
1. Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής Δυσπραγίας	6
1.1 Ορισμός	6
1.2 Επιδημιολογία – Αιτιολογία	8
1.3 Παθοφυσιολογία – Κλινική εικόνα	9
1.4 Διάγνωση	10
1.5 Ακτινολογική απεικόνιση του ARDS	11
1.6 Θεραπεία	13
2. Αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης	14
2.1 Μηχανισμός λειτουργίας HFOV	15
2.2 Κλινική εφαρμογή του HFOV	17
3. Ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων (TGI)	18
B/ Ειδικό μέρος	21
4. Εισαγωγή	21
5. Μέθοδος	22
5.1 Ασθενείς	22
5.2 Σχεδιασμός μελέτης	24
5.2.1 Περίοδος πριν τη μεταφορά	24
5.2.2 Κύρια περίοδος μελέτης	28
6. Βασικές αρχές αξονικής τομογραφίας και ποσοτικής ανάλυση της	29
6.1 Τι μπορεί να περιέχει ένα voxel	30
7. Απεικόνιση των CT και ανάλυση τους	31
8. Στατιστική ανάλυση	32

9.	Αποτελέσματα	33
9.1	Φυσιολογικές μεταβλητές	34
9.2	Ανάλυση αξονικών τομογραφιών	35
9.3	Αναδρομική ανάλυση	36
10.	Συζήτηση	37
10.1	Θεώρηση της μεθοδολογίας	40
10.2	Κλινικά συμπεράσματα	43
11.	Παράρτημα	
11.1	Γενικό μέρος	45
11.2	Ειδικό μέρος	57
	11.2.1 Εικόνες	57
	11.2.2 Πίνακες	70
12.	Αναφορές	78
13.	Άρθρο	93

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Μπορεί η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής να είναι αποτέλεσμα προσωπικής προσπάθειας και εργασίας του υποψήφιου διδάκτορα, χωρίς όμως τη συμβολή κάποιων προσώπων η πραγματοποίησή της ίσως να ήταν αδύνατη.

Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω πρώτα από όλους τον αναπληρωτή καθηγητή κύριο Σπύρο Μεντζελόπουλο, τόσο για τη δυνατότητα που μου έδωσε ,αναθέτοντας μου τη συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή αλλά και γιατί ήταν πάντα διαθέσιμος, προσφέροντας μου χρήσιμες συμβουλές και μεγάλη βοήθεια. Χωρίς τη συμβολή του πιθανόν να μην είχε ολοκληρωθεί η προσπάθειά μου.

Επίσης ευχαριστώ τον καθηγητή κύριο Σπύρο Ζακυνθινό, ο οποίος ήταν πάντα παρών όποτε χρειάστηκε η συμβολή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής και με τις χρήσιμες συμβουλές του έδωσε λύσεις και βοήθησε ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της μελέτης.

Ευχαριστώ τον καθηγητή κύριο Χαράλαμπο Ρούσσο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω διδακτορική διατριβή στον χώρο της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του Ευαγγελισμού.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ και στον εντατικολόγο κύριο Σωτήρη Μαλαχία, όχι μόνο για την άμεση συμβολή του σε πολύ σημαντικό βαθμό στην διδακτορική αυτή διατριβή ,αλλά και γιατί πέρα από πολύ καλός γιατρός είναι ένας άνθρωπος με ειλικρινή διάθεση να βοηθήσει και να συμβουλευτεί.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου οι οποίοι όπως κάνουν πάντα, για άλλη μία φορά ήταν δίπλα μου και με βοήθησαν να ξεπεράσω οποιοδήποτε εμπόδιο, και τον σύζυγο μου Ιορδάνη για την υπομονή και την αγάπη του. Ελπίζω η κόρη μου να με συγχωρέσει για τον χρόνο που της στέρησα.

Αφιερώνω τη διατριβή μου στον αγαπημένο μου πατέρα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Σκοπός

Στο ARDS, ο συνδυασμός HFO και TGI βελτιώνουν την οξυγόνωση σε σύγκριση με το «απλό» HFO, πιθανόν μέσω της TGI προκαλούμενης επιστράτευσης του πνεύμονα.

Πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι σταθερές ροές όπως αυτή του TGI ευνοούν την πλήρωση του κατώτερου (κάτω από την τρόπιδα) πνεύμονα.

Χρησιμοποιήσαμε αξονική τομογραφία θώρακα για να επιβεβαιώσουμε κατά πόσο το HFO-TGI σε σχέση με το HFO βελτιώνει την επικράτηση του κατώτερου πνεύμονα και ειδικότερα της εξαρτώμενης περιοχής, της οποίας η απώλεια αερισμού, μεγιστοποιείται στο ARDS.

### Μέθοδος

Μελετήσαμε 15 ασθενείς που είχαν ARDS για 96 ώρες ή λιγότερο, και πνευμονικά διηθήματα σε τουλάχιστον 3 τεταρτημόρια της ακτινογραφίας θώρακος.

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε CT θώρακος μετά από προστατευτικό για τον πνεύμονα συμβατικό μηχανικό αερισμό (CMV) και έπειτα από 45 min αερισμό με HFO και 45 min αερισμό με HFO-TGI αντίστοιχα. Η χρήση του HFO και του HFO-TGI γινόταν με τυχαία σειρά.

Η αξονική τομογραφία γινόταν σε συνεχή θετική πίεση αερισμού, ίση με τη μέση τραχειακή πίεση (Ptr) του CMV.

Κατά τη διάρκεια του HFO/HFO-TGI η μέση πίεση αερισμού (mPaw), τιτλοποιείτο σύμφωνα με την τιμή της μέσης τραχειακής πίεσης (Ptr) του CMV.

Σε κάθε τεχνική αερισμού γινόταν καταγραφή των αερίων αίματος καθώς και παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας με τη χρήση ενδοαρτηριακού καθετήρα.



Όσον αφορά όλο το πνευμονικό παρέγχυμα, το HFO-TGI σε σύγκριση με το «απλό» HFO και τον συμβατικό μηχανικό αερισμό (CMV) είχε σαν αποτέλεσμα μικρότερο ποσοστό μη αεριζόμενου πνευμονικού ιστού (mean±SD, 51,4±5,1 vs. 600±2,5% και 62,1±9,0% αντίστοιχα,  $P\leq 0,04$ ). Αυτό ήταν αποτέλεσμα της επιστράτευσης από το HFO-TGI του μη αεριζόμενου ιστού στον εξαρτώμενο και τον μη εξαρτώμενο πνεύμονα.

Το HFO-TGI αύξησε το ποσοστό του φυσιολογικά αεριζόμενου πνεύμονα σε σχέση με το CMV ( $P=0,04$ ) και το ποσοστό του φτωχά αεριζόμενου πνεύμονα σε σχέση με το HFO και το CMV ( $P\leq 0,04$ ) και βελτίωσε την οξυγόνωση σε σχέση με το HFO και το CMV.

### Συμπεράσματα

Το HFO-TGI βελτιώνει την οξυγόνωση σε σχέση με το HFO και το CMV, μέσω της επιστράτευσης μονάδων του πνεύμονα που προηγουμένως δεν αερίζονταν.

## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσπραγίας (ARDS:Acute Respiratory Distress Syndrome)

#### 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσπραγίας είναι συχνό πρόβλημα στη μονάδα εντατικής θεραπείας, και μπορεί να επιπλέξει ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων μέσα σε αυτήν, τόσο σε παθολογικούς όσο και σε χειρουργικούς ασθενείς[1].

Περιγράφηκε πρώτη φορά το 1967 από τον Ashbaugh[2], και ορίστηκε αρχικά ως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων (adult), ώστε να γίνει διάκριση από αυτό των νεογνών.

Όμως επειδή μπορεί να παρουσιαστεί και στα παιδιά, ο όρος adult αντικαταστάθηκε από τον όρο Acute(οξύ) για να τονίσει την οξεία έναρξη του συνδρόμου.

Ο αρχικός ορισμός όπως αυτός δόθηκε από το 1994, σύμφωνα με τις Αμερικανό-Ευρωπαϊκές θέσεις ομοφωνίας (AECC) [3] περιλαμβάνει τα εξής κριτήρια:

- α. Οξεία έναρξη
- β. Εμφάνιση διάχυτων αμφοτερόπλευρων κυψελιδικών διηθημάτων στην ακτινογραφία θώρακος
- γ. Υποξυγοναιμία με λόγο της μερικής πίεσης του  $O_2$  στο αρτηριακό ( $PaO_2$ ) προς την ποσοστιαία συγκέντρωση  $O_2$  στον εισπνεόμενο αέρα ( $FiO_2$ ) μικρότερο του 200.
- δ. Πίεση ενσφήνωσης στον κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας (PAWP) μικρότερη των 18mmHg και/ή απουσία ενδείξεων αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας
- ε. Παρουσία προδιαθεσιακού παράγοντα

Ηπιότερη μορφή του ARDS είναι το ALI (οξεία πνευμονική βλάβη) η οποία ορίζεται με τα ίδια κριτήρια, με διαφοροποίηση στην τιμή του λόγου  $PaO_2/FiO_2$ , που πρέπει να είναι μικρότερη από 300.

Έκτοτε, έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες καθορισμού των διαγνωστικών κριτηρίων του ARDS, οι οποίες όμως εγκαταλείφθηκαν λόγω χαμηλής ειδικότητας και προγνωστικής αξίας[1].

Με γνώμονα την καλύτερη εφαρμογή και μεγαλύτερη αξιοπιστία, μετά από πρωτοβουλία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία, την Αμερικάνικη Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας και Αμερικανική Θωρακολογική Εταιρεία, το 2012 έγινε αναθεώρηση των κριτηρίων του συνδρόμου [4], τα οποία διαμορφώθηκαν ως εξής:

- α. Οξεία έναρξη, μια εβδομάδα μετά την εμφάνιση γνωστού προδιαθεσιακού παράγοντα
- β. Παρουσία αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθημάτων στη ακτινογραφία θώρακος ή στην αξονική τομογραφία.
- γ. Αδυναμία εξήγησης της αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω ύπαρξης καρδιακής ανεπάρκειας ή υπερφόρτωσης με υγρά και αποκλεισμός με αντικειμενική εξέταση(πχ υπερηχογράφημα καρδιάς) της ύπαρξης υδροστατικού πνευμονικού οιδήματος.
- δ. Υποξυγοναιμία, της οποίας ο βαθμός καθορίζει τη βαρύτητα του ARDS, όταν η τιμή του λόγου  $PaO_2/FiO_2$ , με εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) μεγαλύτερης ή ίσης με  $5cmH_2O$ , στον συμβατικό ή στον μη επεμβατικό αερισμό είναι:
  - (1) 201-300 mmHg : ελαφρύ ARDS
  - (2) 101-200 mmHg : μέτριας βαρύτητας ARDS
  - (3) 100 mmHg : βαρύ ARDS.

Ο όρος ALI εγκαταλείφθηκε [4,5].

## 1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Όσον αφορά τον επιπολασμό του συνδρόμου, αυτός ποικίλει, καθώς ο έως πρόσφατα, ορισμός του ήταν ασαφής, τα κριτήρια του διαφοροποιούνταν ανάλογα με τον εκάστοτε ερευνητή, και επειδή υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην κλινική του εικόνα και στην αιτιολογία του.[1,6]. Τα αποτελέσματα του επιχορηγούμενου από το Αμερικάνικο Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH:National Institute of Health) δικτύου μελέτης για το ARDS (ARDS Study Network) περιγράφουν 75 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού για την τριετία 1997-2000 [1].Επιπλέον ο Rubenfeld και συν. σύμφωνα με την προοπτική τους μελέτη αναφέρουν 78,9 και 58,7 περιστατικά ,ALI και ARDS αντίστοιχα, ανά 100.000 πληθυσμού στις Η.Π.Α.[7]

Η αιτιολογία περίπου των μισών περιπτώσεων ARDS, σχετίζεται με άμεση πνευμονική βλάβη όπως: πνευμονία (βακτηριακή ή ιογενή ή μυκητιασική), εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, εισπνευστικό τραύμα, πνευμονικές θλάσεις, πνιγμός.

Οι υπόλοιπες περιπτώσεις έχουν εξωπνευμονική, έμμεση αιτιολογία όπως: σήψη, σοβαρό τραύμα, μη καρδιογενούς αιτιολογίας καταπληξία, σοβαρό έγκαυμα, μαγική μετάγγιση αίματος, παγκρεατίτιδα, και φαρμακευτική δηλητηρίαση [4,8,9]. Συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση ARDS είναι η καρδιοπνευμονική παράκαμψη [10], η μεταμόσχευση νεφρού [11], η υπαραχνοειδής αιμορραγία [12] και ανάρρωση από ουδετεροπενία [13]. Προϋπάρχοντες δημογραφικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες ή ύπαρξη συννοσηρότητας έχουν φανεί ότι επηρεάζουν την επίπτωση του ARDS. Μερικοί από αυτούς είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η οξεία ή χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, η ηλικία, η μετάγγιση παραγόντων αίματος, και το κάπνισμα [14,15,16,17,18]. Επίσης ενδιαφέρον είναι το συμπέρασμα μελετών, ότι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κινδυνεύουν λιγότερο να εμφανίσουν ARDS [19,20], καθώς και ότι ασθενείς που ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πριν την εισαγωγή τους, έχουν μικρότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ALI [21]. Η θνητότητα του συνδρόμου είναι 27% για το ελαφρύ, 32% για το μέτριας βαρύτητας και τουλάχιστον 45% για το βαρύ ARDS .[4]

### 1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η παθοφυσιολογία του ARDS είναι πολύπλοκη και όχι πλήρως κατανοητή.

Στα αρχικά στάδια του ARDS υπάρχει διάχυτη κυψελιδική βλάβη, που περιλαμβάνει πλημμύρισμα των κυψελίδων με πρωτεϊνικό υγρό, λόγω της καταστροφής της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, εισροή ουδετερόφιλων στον κυψελιδικό χώρο, απώλεια των επιθηλιακών κυττάρων, εναπόθεση μεμβρανών υαλίνης στην απογυμνωμένη βασική μεμβράνη και σχηματισμό μικροθρόμβων [22,23,24,25].

Η βλάβη του πνεύμονα στο ARDS πιστεύεται ότι ξεκινά με την ενεργοποίηση των κυκλοφορούντων ουδετερόφιλων [26]. Αυτό οδηγεί σε κατάληψη της πνευμονικής, μικροκυκλοφορίας από ουδετερόφιλα, τα οποία προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο και κινούνται μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων (με διαπήδηση), και μετά εισέρχονται στο πνευμονικό παρέγχυμα. Τα ουδετερόφιλα στη συνέχεια απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκίων δηλαδή πρωτεολυτικά ένζυμα και ελεύθερες ρίζες O<sub>2</sub>. Η βλάβη των τοιχωμάτων του τριχοειδών που ακολουθεί οδηγεί σε εξίδρωση μέσα στους πνεύμονες πρωτεϊνικού υγρού, και είσοδο ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων. Αυτό το παθολογικό υγρό εισέρχεται και στα τελικά βρογχίδια.

Τελικά, η παρατεταμένη φλεγμονή οδηγεί σε δομική αναδιαμόρφωση και πνευμονική ίνωση (διεργασία παρόμοια με την επούλωση πληγών) [27]

Στην παθοφυσιολογία του ARDS, σημαντικό ρόλο παίζει και η δυσλειτουργία του επιφανειοδραστικού παράγοντα [28,29]. Η δυσλειτουργία αυτή οφείλεται είτε σε άμεση εξουδετέρωση/μετουσίωση των συστατικών του, είτε στη βλάβη των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων τύπου II που τον παράγουν και προκαλεί σοβαρές επιπλοκές τόσο στη μηχανική του πνεύμονα όσο και στην άμυνά του.

Η συμβολή της με τον αναπνευστήρα σχετιζόμενης πνευμονικής βλάβης (ventilator-associated lung injury-VALI) στην παθογένεια του ARDS έχει επίσης αναγνωρισθεί [30]. Οι μεγάλοι όγκοι (ογκότραυμα) μάλλον, παρά

οι υψηλές πιέσεις [31] (βαρότραυμα) μπορούν να προκαλέσουν ρήγματα στην τριχοειδική μεμβράνη με αποτέλεσμα την διήθηση του πνευμονικού παρεγχύματος και των άπρω αεροφόρων οδών με εξιδρωματικό φλεγμονώδες υγρό.

Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρή υποξαιμία και έχουν ανάγκη από χορήγηση υψηλότερων μειγμάτων  $O_2$  και εφαρμογή μεγαλύτερων τιμών PEEP. Η ενδοτικότητα του πνεύμονα μειώνεται ακόμα περισσότερο και ο νεκρός χώρος αυξάνεται. Η φάση αυτή μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες κατά τη διάρκεια των οποίων μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές όπως το βαρότραυμα, οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και η πολυοργανική ανεπάρκεια.

Όσοι επιζούν του ARDS έχουν φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική λειτουργικότητα και ιστολογική εικόνα του πνεύμονα μέσα σε 6-12 μήνες [32]. Διαταραχές της μηχανικής του πνεύμονα μπορεί να είναι παρούσες αλλά συχνά οι επιζήσαντες είναι ασυμπτωματικοί.[33,34].

#### 1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Παρά τα 40 χρόνια κλινικής εμπειρίας γύρω από το ARDS, συνεχίζει να υπάρχει μια αβεβαιότητα σχετικά με τα καθοριστικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου.

Σε αυτό συμβάλλει η απουσία ειδικών κριτηρίων για το ARDS.

Πολλά από τα διαγνωστικά κριτήρια του ARDS είναι μη ειδικά και τα μοιράζεται με άλλα συνήθη αίτια αναπνευστικής ανεπάρκειας. Αυτό δημιουργεί μια τάση λανθασμένης διάγνωσης του συνδρόμου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης [35], ασθενών, που πέθαναν με προθανάτια διάγνωση ARDS, μόνο το 50% από αυτούς το εμφάνιζαν πραγματικά, σύμφωνα με την νεκροψία.

Μια άλλη σημαντική πηγή λάθους στη διάγνωση του ARDS είναι η εμφάνιση του στην ακτινογραφία θώρακος. Η κλασική ακτινολογική του απεικόνιση φαίνεται στην εικόνα 4. Το διήθημα έχει κοκκιώδη εμφάνιση ή εικόνα θαμβής υάλου και δύναται να επεκτείνεται σε όλα τα πνευμονικά πεδία. Δυστυχώς, αυτά τα χαρακτηριστικά ευρήματα δεν είναι πάντοτε παρόντα, και

μπορεί να γίνει λανθασμένα η διάγνωση καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, εάν χρησιμοποιείται μόνον η ακτινογραφία θώρακος σαν διαγνωστικό εργαλείο[36].

Όταν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει αλληλεπικαλυπτόμενα στοιχεία ARDS και καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, έχει χρησιμοποιηθεί η πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (PAWP) ώστε να γίνει η διάκριση ανάμεσα στις δύο καταστάσεις (δηλαδή PAWP<18mmHg θεωρείται ενισχυτική της διάγνωσης του ARDS).[3]

Αν και χρησιμοποιείται σπάνια, η βρογχοκυψελιδική έκπλυση (bronchoalveolar lavage), είναι μια αξιόπιστη μέθοδος διαχωρισμού του ARDS από το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα [37]. Η παρουσία μεγάλου αριθμού ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (έως και 80%) υποστηρίζει τη διάγνωση του ARDS.

## 1.5 ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ARDS

Η απλή ακτινογραφία θώρακος, στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσπραγίας δείχνει την εικόνα αμφοτερόπλευρων και συνήθως διάχυτων πνευμονικών σκιάσεων. Μάλιστα στην οξεία φάση του ARDS αυτές οι σκιάσεις έχουν ασαφή όρια και επικρατούν κυρίως στην περιφέρεια των πνευμόνων. Όπως η νόσος εξελίσσεται, τα ημιθωράκια καταλαμβάνονται από σκιάσεις στην ακτινογραφία θώρακος.

Κατά την υποξεία φάση (5-10 ημέρες μετά), ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ινοβλαστών, οδηγεί σε εικόνα προοδευτικής ίνωσης του πνεύμονα. Στην ακτινογραφία θώρακος των ασθενών που επιβιώνουν του ARDS, αλλά περνούν σε μια χρόνια φάση αναπνευστικών επιπλοκών, προεξάρχει η εικόνα ίνωσης και εστιακού εμφυσήματος. Αν και η ακτινογραφία θώρακος δείχνει μια φαινομενικά ομοιογενή κατανομή των διηθημάτων, η αξονική τομογραφία θώρακος, τόσο στο ARDS όσο και στο ALI, έδειξε ότι υπάρχει ετερογένεια στην εικόνα του ARDS ανάλογα με την αιτιολογία, τη χρονική διάρκεια, την τεχνική μηχανικού αερισμού και τη θέση του ασθενούς με ARDS [149] .

Υπάρχουν όμως ορισμένα κοινά ακτινολογικά ευρήματα για το ARDS και το ALI [38] :

α. Σκιάσεις τύπου θολής υάλου (ground-glass opacification) που χαρακτηρίζονται από ασαφή αύξηση στην ακτινολογική πυκνότητα (attenuation) του πνεύμονα με διατήρηση των ορίων των βρόγχων και των αγγείων.

β. Πύκνωση (consolidation) που χαρακτηρίζεται από αύξηση στην ακτινολογική πυκνότητα των πνευμόνων και αεροβρογχόγραμμα.

γ. Δικτυωτό μοτίβο το οποίο περιλαμβάνει γραμμοειδείς σκιάσεις οι οποίες.

Στις αξονικές τομογραφίες κατά την πρώιμη φάση του ARDS είναι εντονότερα εμφανής η ετερογένεια στην μορφολογία του πνεύμονα.

Συγκεκριμένα, φαίνονται οι ξεχωριστές περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος ως εξής [39,40]:

α. Οι μη εξαρτώμενες περιοχές του πνεύμονα έχουν εικόνα φυσιολογικού ή σχεδόν φυσιολογικού παρεγχύματος

β. Εικόνα θολής υάλου στο μέσο του πνεύμονα και

γ. Πύκνωση / ατελεκτασία στις πιο εξαρτώμενες περιοχές.

Μάλιστα παρατηρείται αύξηση της πυκνότητας του πνεύμονα κατά την πρόσθιο-οπίσθια κατεύθυνση, όπως έχει περιγραφεί ακτινολογικά [41] και σε πειραματικά μοντέλα ALI /ARDS [42,43,44]. Ανάλογη αύξηση της πυκνότητας του πνεύμονα έχει διαπιστωθεί και κατά μήκος του κεφαλοουριαίου άξονα, με αύξηση της πυκνότητας από την κορυφή προς τη βάση του πνεύμονα. [40,45]

Στις αξονικές τομογραφίες που απεικονίζουν τον πνεύμονα μετά την δεύτερη εβδομάδα έναρξης του ARDS, εφόσον αυτό δεν έχει λυθεί, παρατηρείται μείωση της συνολικής πυκνότητας του πνεύμονα και εκτεταμένη τροποποίηση της μορφολογίας του. Συγκεκριμένα με την πάροδο του χρόνου υπάρχει παραμόρφωση των διαμέσων και των βρογχοαγγειακών στοιχείων λόγω της ίνωσης του παρεγχύματος.



Στους ασθενείς που επιβιώνουν από το ARDS στην αξονική τομογραφία απεικονίζεται ένα δικτυωτό μοτίβο σε λιγότερο προσβεβλημένες περιοχές του μη εξαρτώμενου πνευμονικού παρεγχύματος, κάτι που πιθανόν να σχετίζεται με την επίδραση του μηχανικού αερισμού. [46]

## 1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση του βασικού αιτιολογικού παράγοντα, η έγκαιρη και στοχευμένη θεραπεία των λοιμώξεων, η πρόληψη της θρομβοεμβολικής νόσου και του αιμορραγικών επεισοδίων από το γαστρεντερικό σωλήνα, είναι βασικά μέτρα στην φροντίδα των ασθενών με ARDS. Επίσης η επαρκής θρέψη, με έμφαση στην εντερική διατροφή για την πρόληψη λοιμώξεων σχετιζόμενων με την παρουσία κεντρικών φλεβοκαθετήρων και τη χρήση παρεντερικής διατροφής, παίζει σημαντικό ρόλο στη γενική φροντίδα αυτών των ασθενών. [1,47,48]

Η όλο και καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου έχει οδηγήσει στην εφαρμογή διάφορων εξειδικευμένων φαρμακευτικών θεραπευτικών μεθόδων, που περιλαμβάνουν την χρήση προσταγλανδίνης E1, εισπνεόμενου επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant), αναστολέων της ιντερλευκίνης IL-1 και του TNF-α, κορτικοστεροειδών, μονοκλωνικών αντισωμάτων και εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου. Δυστυχώς, καμιά από αυτές δεν έχει φανεί ιδιαίτερα αποτελεσματική.[49,50]

Η υποστηρικτική αγωγή όμως, που έχει τον κύριο ρόλο στην αντιμετώπιση του ARDS, είναι ο μηχανικός αερισμός, αφού με αυτόν θα γίνει προσπάθεια αντιμετώπισης της αναπνευστικής ανεπάρκειας και έτσι θα εξασφαλιστεί χρόνος, ώστε να αντιμετωπισθεί η υποκείμενη νόσος.

Μια από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις στην εντατική θεραπεία είναι ο ρόλος του μηχανικού αερισμού ως πηγή βλάβης του πνεύμονα, ειδικά σε ασθενείς με ARDS. Αυτό οδήγησε στον προστατευτικό συμβατικό μηχανικό αερισμό [lung protective conventional mechanical ventilation (CMV)] [51].

Ο προστατευτικός αερισμός του πνεύμονα χρησιμοποιηθεί χαμηλούς αναπνευστικούς όγκους (6ml/kg ιδανικού βάρους) ώστε να περιορίσει τον κίνδυνο εμφάνισης ογκοτραύματος και βιοτραύματος, και χρησιμοποιεί θετική

τελοεκπνευστική πίεση, ώστε να μειώσει τον κίνδυνο δημιουργίας ατελεκτασιών (atelectorauma).

Το ARDS Network διαμόρφωσε ένα πρωτόκολλο το οποίο αποδείχτηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση. Ένας από τους βασικούς στόχους αυτού του πρωτοκόλλου είναι μια τελοεισπνευστική πίεση ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος  $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$  ( $P_{\text{plateau}} \leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ ).

Ο προστατευτικός αερισμός του πνεύμονα χρησιμοποιηθεί θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP), της τάξης τουλάχιστον των 8-10  $\text{cmH}_2\text{O}$  ώστε να αποτρέψει τη σύγκλιση (collapse) των μικρών αεραγωγών στο τέλος της εκπνοής. Υψηλές τιμές PEEP της τάξης των 15  $\text{cmH}_2\text{O}$  έχουν συσχετιστεί με μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού καθώς και οριακή αύξηση της επιβίωσης στο ARDS αλλά μόνο σε  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$  στο τέλος της θεραπείας [52] .

Άλλες τεχνικές αερισμού που έχουν χρησιμοποιηθεί στο ARDS είναι: η τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση η χρήση υψηλών τελοεισπνευστικών πιέσεων, ο μερικός υγρός αερισμός (Partial liquid ventilation), ο προσαρμοζόμενος αερισμός (Adaptive support ventilation), η εξωσωματική οξυγόνωση (ECMO) και ο αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης (HFOV).

Καμιά από αυτές τις τεχνικές δεν έχει παρουσιάσει μέχρι τώρα σημαντική μεταβολή στα ποσοστά επιβίωσης. [53-56]

## 2. ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΑΛΑΝΤΩΣΗΣ (High Frequency Oscillatory Ventilation-HFOV).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, πολλές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, έδειξαν ότι ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιούμε τον μηχανικό αερισμό, έχει μεγάλη επίδραση στην έκβαση των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης και της θνησιμότητάς τους. [51,52,57,58] Ο περιορισμός της εμφάνισης πνευμονικής βλάβης σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (ventilator induced lung injury-VILI ), αποτελεί πλέον κύριο στόχο και γνώμονα του μηχανικού αερισμού στους ασθενείς με ARDS. Μία

πιθανή μέθοδος επίτευξης αυτού του στόχου είναι ο αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης (HFOV) [59,60]

Ο HFOV παρουσιάστηκε για κλινική εφαρμογή πρώτη φορά το 1970 από τον Lunkenheimer [61]. Μέσα στις ακόλουθες δεκαετίες, πειράματα σε ζώα και σε υγιείς ανθρώπους οδήγησαν στην αποδοχή του HFOV ως θεραπευτική επιλογή για τα νεογνά με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσπραγίας [62-66]. Έκτοτε, πλήθος τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών οδήγησε σε ευρεία χρήση του HFOV στις μονάδες νεογνών.[67-75]

Τα τελευταία 15 χρόνια, η κατασκευή ενός εμπορικά διαθέσιμου αναπνευστήρα HFO, επαρκούς ισχύος ώστε να εφαρμοσθεί σε ενήλικες, έφερε τον HFOV και στις μονάδες εντατικής θεραπείας ενηλίκων. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς όπου ο συμβατικός αερισμός αποτύγχανε [59], αλλά πλέον φαίνεται ότι πρόκειται για ένα δυνητικά χρήσιμο μοντέλο μηχανικού αερισμού για ασθενείς με σοβαρό ARDS, το οποίο θεωρητικά μπορεί να μειώσει την εμφάνιση VILI.[76,77]

## 2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ HFOV

Ο HFOV λειτουργεί διαφορετικά από τον συμβατικό μηχανικό αερισμό (CMV). Αντί των μεγάλων μεταβολών στις εισπνευστικές πιέσεις που δημιουργούνται στον CMV, κατά τη διάρκεια του HFOV, η μέση πίεση αερισμού διατηρείται σταθερή. Τα κύματα πίεσης μέσα στο αναπνευστικό κύκλωμα παράγονται από ένα διάφραγμα το οποίο ταλαντώνεται σε συχνότητα 3-15 Hz (περίπου 180-600 αναπνοές ανά λεπτό) [59]

Κατά τον αερισμό ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας, τόσο τα εισπνευστικά όσο και τα εκπνευστικά κύματα πίεσης δημιουργούνται από τον ταλαντωτή, καθώς το διάφραγμα του κινείται ενεργά και προς τις δύο κατευθύνσεις (από και προς τον ασθενή). Έτσι και η εκπνοή είναι ενεργή, κάτι που διαφοροποιεί τον HFOV από τον CMV, όπου η εκπνοή είναι παθητική και εξαρτάται από την ελαστική επαναφορά του πνευμονικού παρεγχύματος.

Κατά τη λειτουργία του ταλαντωτή, η ροή φρέσκων αερίων (bias flow), διοχετεύεται μπροστά από την παλλόμενη μεμβράνη του και έτσι παράγονται μικροί αναπνευστικοί όγκοι ( $V_t$ ) σε μεγάλες συχνότητες [59]. Ένα κλινικό

πλεονέκτημα του HFOV είναι η «αποσύνδεση» της οξυγόνωσης από τον αερισμό. Κατά τον αερισμό με HFO, η οξυγόνωση του ασθενούς καθορίζεται από την κλασματική συγκέντρωση του οξυγόνου στο εισπνεόμενο μείγμα αερίων (FiO<sub>2</sub>) και την μέση πίεση αερισμού (mPaw), η οποία μεταβάλλεται μέσω μιας βαλβίδας PEEP που βρίσκεται στο εκπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος. Η ροή των φρέσκων αερίων (bias flow) επηρεάζει επίσης την μέση πίεση αερισμού. Ο κυψελιδικός αερισμός κατά τον HFOV επηρεάζεται από τη «δύναμη» με την οποία μετακινείται το έμβολο που κινεί το διάφραγμα και παράγει την ΔP, δηλαδή τη διαφορά πιέσεων εκατέρωθεν του διαφράγματος, από τη συχνότητα των ταλαντώσεων και από τον λόγο του χρόνου εισπνοής προς τον χρόνο εκπνοής.[66]

Οι αναπνευστικοί όγκοι που παράγονται κατά τον HFOV είναι συνήθως μικρότεροι από τον ανατομικό νεκρό χώρο. Έτσι, αντίθετα με τον συμβατικό μηχανικό αερισμό, ο οποίος στηρίζεται κυρίως στη μαζική μεταφορά (bulk flow) αερίων στους μεγάλους αεραγωγούς και τη μοριακή διάχυση (molecular diffusion) στο επίπεδο των κυψελίδων, ο αερισμός με HFOV επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό με την μίξη αερίων μέσα στον πνεύμονα. Αυτό πραγματοποιείται επιπλέον και με τους ακόλουθους μηχανισμούς: α) Ασύμμετρο προφίλ ταχυτήτων (Asymmetric Velocity Profiles) β) Κατά μήκος διασπορά (Longitudinal / Taylor Dispersion) γ) Εκκρεμοειδής κίνηση (Pendelluft effect) δ) Αερισμός παραπλεύρως συνδεδεμένων περιοχών (Collateral Ventilation) ε) Καρδιογενής μίξη (cardiodiogenic mix) [78,79]

Για την εφαρμογή του αερισμού με υψίσυχνες ταλαντώσεις χρειάζεται ειδικός αναπνευστήρας (Sensormedics 3100B, Viasys Healthcare, Yorba Linda, CA) στον οποίο γίνονται συνήθως οι παρακάτω ρυθμίσεις [80]

α. Συχνότητα (frequency) σύμφωνα με το pH του αρτηριακού αίματος ως εξής:

- (1) 4 Hz για pH κάτω του 7,1
- (2) 5-6 Hz για pH μεταξύ του 7,1 και 7,35
- (3) 7 Hz για pH μεγαλύτερο του 7,35

β. «Εύρος ταλάντωσης» ΔP (oscillatory pressure amplitude) μεταξύ 70 και 90 cmH<sub>2</sub>O

γ. Μέση πίεση αερισμού (mPaw) η οποία ρυθμίζεται στα 5-10 cmH<sub>2</sub>O πάνω από την τιμή της μέσης πίεσης του CMV με μέγιστη τιμή τα 40-45 cmH<sub>2</sub>O.

δ. Συνεχής ροή φρέσκων αερίων (bias flow) : 40-60 L/min

ε. Χρόνος εισπνοής (inspiratory time) 33%

στ. FiO<sub>2</sub> = 50-100%

Τα πλεονεκτήματα χρήσης HFO στους ασθενείς με ARDS είναι α) η πρόληψη VILI με τη χορήγηση μικρών εισπνευστικών όγκων και β) η προαγωγή επιστράτευσης αναπνευστικών μονάδων μέσω της εφαρμογής υψηλότερης μέσης πίεσης αερισμού από αυτήν που μπορεί να εφαρμοστεί στον CMV. Έτσι αποφεύγεται το κυκλικό κλείσιμο και άνοιγμα των μικρών αεραγωγών κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

Σε σύγκριση με το CMV, το HFO υπερτερεί όσον αφορά την ανταλλαγή αερίων, τους δείκτες φλεγμονής και την παθολογία των πνευμόνων όπως φαίνεται από ένα πλήθος προκλινικών δεδομένων από μελέτες σε ζώα [81-84]. Επιπλέον, επειδή μπορούν να εφαρμοσθούν μεγαλύτερες πιέσεις αερισμού με μειωμένο κίνδυνο υπερδιάτασης, το HFO είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στη βελτίωση της οξυγόνωσης. Έτσι μειώνεται γρηγορότερα το FiO<sub>2</sub> και οι ασθενείς εκτίθενται για μικρότερο διάστημα σε τοξικές συγκεντρώσεις οξυγόνου.[85]

Στα μειονεκτήματα του HFOV [86,87] συγκαταλέγονται η ανάγκη ύπαρξης ειδικού αναπνευστήρα και εκπαιδευμένου προσωπικού για τον χειρισμό του και η αδυναμία χρήσης νεφελοποιητή για την χορήγηση βρογχοδιασταλτικών.

## 2.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ HFOV

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ARDS φαίνεται ότι ο HFOV πληροί τα κριτήρια ώστε να χαρακτηριστεί “προστατευτικός” μηχανικός αερισμός και ότι η εφαρμογή του

συνοδεύεται από μειωμένη απελευθέρωση τοπικών και συστηματικών φλεγμονωδών μεσολαβητών.[88,75].

Η χρήση του σε ενήλικες ασθενείς με ARDS, σαν θεραπεία διάσωσης, όταν αποτύγχανε ο συμβατικός αερισμός, έδειξε ότι εάν εφαρμοστεί νωρίς, δηλαδή σε λιγότερο από 7 ημέρες από την έναρξη του συνδρόμου, βελτιώνει την οξυγόνωση.[74,89]

Το 2002, η πρώτη σημαντική πολυκεντρική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη από τους Derdak και συν., η οποία σύγκρινε τον HFOV με τον CMV, [76], έδειξε ότι οι ασθενείς με ARDS της ομάδας του HFOV σε σύγκριση με την ομάδα του CMV εμφάνισαν σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης και τάση βελτίωσης της επιβίωσης. Αξίζει να επισημανθεί ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν παράμετροι προστατευτικού αερισμού, αλλά ότι οι εισπνεόμενοι όγκοι ήταν της τάξης των 10 ml ανά kg ιδανικού σωματικού βάρους.

Η πρώτη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τον HFOV σε συνδυασμό με ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου (TGI) και χειρισμούς επιστράτευσης (RM), με το πρωτόκολλο προστατευτικού CMV με RMs (ARDS Network protocol), έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης των μηχανικών παραμέτρων του πνεύμονα και της επιβίωσης στην πρώτη ομάδα. [90]

Το 2013 δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες (Young και συν. [91] και Ferguson και συν.[92]), σύγκριναν την επιβίωση ασθενών με ARDS που αερίζονταν με HFOV με αυτούς που αερίζονταν με προστατευτικό CMV. Παρά τη βελτίωση στην οξυγόνωση, παρατηρήθηκε όσον αφορά τη θνητότητα, είτε μη στατιστικά σημαντική διαφορά [91], είτε στατιστικά σημαντική αύξησή της στην ομάδα του HFOV.[92]

### 3. HFO-TGI (Ενδοτραχειακή Εμφύσηση Αερίων)

Η ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων (tracheal gas insufflation-TGI) είναι η συνεχής (όπως στη δική μας μελέτη) ή φασική εμφύσηση φρέσκων αερίων ή οξυγόνου στους κεντρικούς αεραγωγούς με σκοπό την βελτίωση της αποτελεσματικότητας του κυψελιδικού αερισμού ή/και την ελαχιστοποίηση

των τιμών της πίεσης που χρειάζονται για τον αερισμό. Το TGI χρησιμοποιεί ροές από 2 έως 15 L/min.

Δύο μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του αερισμού με τη χρήση TGI [93-95]: Κατά πρώτον η αραίωση του CO<sub>2</sub> του ανατομικού νεκρού χώρου που βρίσκεται κοντά στο άκρο του καθετήρα TGI. Κατά δεύτερον σε υψηλές ροές, η στροβιλώδης ροή που δημιουργείται στο άκρο του καθετήρα TGI, ενισχύει την μίξη των αερίων σε περιοχές μακριά από το άκρο του καθετήρα, και έτσι συμβάλλει θετικά στην ανταλλαγή των αερίων.

Όταν το TGI συνδυάζεται με το HFO [96,97], λόγω του βελτιωμένου αερισμού που αυτό προσφέρει εξαιτίας του ξεπλύματος του ανατομικού νεκρού χώρου και της μίξης των αερίων, δίνεται η δυνατότητα χρησιμοποίησης μικρότερων αναπνεόμενων όγκων [98]. Ο συνδυασμός μικρών αναπνεόμενων όγκων με TGI, μεταφέρει φρέσκα αέρια ακόμη περιφερικότερα στους μικρούς αεραγωγούς, παρακάμπτοντας την κεντρική ζώνη υψηλής αντίστασης. Έτσι επιτυγχάνεται ακόμα και νορμοκαπνία [99].

Επιπρόσθετα, το TGI φαίνεται να παρεμποδίζει την αντίθετης κατεύθυνσης εκπνευστική ροή, και έτσι να ασκεί δράση τύπου θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης [100]. Η PEEP που δημιουργείται ως αποτέλεσμα της εφαρμογής του TGI αυξάνει τον όγκο του πνεύμονα κατά την εκπνοή και σταθεροποιεί τους μικρούς αεραγωγούς [101,102]. Η δράση του TGI δηλαδή έχει σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη επιστράτευση του πνεύμονα. Η αύξηση του όγκου του πνεύμονα μειώνει την τάση των τοιχωμάτων των συμπτυγμένων αεραγωγών [103] και την αντίσταση στην ανταλλαγή αερίων.[90]

Εφόσον οι σταθερές ροές συμπεριφέρονται παρόμοια [104], η προσθήκη του TGI στο HFO ενισχύει περαιτέρω τον αερισμό των βάσεων του πνεύμονα και βελτιώνει τη διαταραχή αερισμού αιμάτωσης αφού η κατακόρυφη κλίση της αύξησης αιμάτωσης του πνεύμονα διατηρείται κατά την εφαρμογή του HFO [105]

Το TGI μπορεί να λειτουργήσει σαν μία επιπλέον ροή φρέσκων αερίων, υψηλής ταχύτητας, η οποία παρακάμπτει την αντίσταση του τραχειακού

σωλήνα και ενισχύει τη δράση ενός σχετικά μεγάλου αναπνεόμενου όγκου στην απομάκρυνση του CO<sub>2</sub> [106].

Την τακτική και μακράς διάρκειας χρήση του TGI, εμποδίζουν η απουσία διαθέσιμου στο εμπόριο κατάλληλου εξοπλισμού, η πιθανότητα βλάβης του βλεννογόνου της τραχείας, η κατακράτηση και συμπύκνωση των εκκρίσεων, η επιδείνωση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών, ο πνευμοθώρακας και η εμβολή αέρα [100,90]. Η υγροποίηση και η διαρροή αέρα γύρω από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα, είναι απαραίτητα κατά τη χρήση TGI.[107].



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσπραγίας, ο συνδυασμός αερισμού υψηλής συχνότητας (HFO) και ενδοτραχειακής εμφύσησης αερίων, βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων σε σχέση με το HFO χωρίς τη χρήση TGI στην ίδια μέση πίεση αερισμού ( $P_{aw}$ ) [90,97] και μέση τραχειακή πίεση ( $P_{tr}$ ) [108].

Το συνεχές προς τον ασθενή ρεύμα αερίου μείγματος του TGI, ασκεί δράση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP), αντιτιθέμενο την εκπνευστική ροή που έχει αντίθετη κατεύθυνση [90,97,100,108]. Το TGI αυξάνει τον όγκο του πνεύμονα στην εκπνοή, και την κυψελιδική πίεση με αποτέλεσμα υψηλότερες εκπνευστικές ροές και μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης μικρο-ατελεκτασιών. Προηγηθείσες μελέτες [102,111] δείχνουν ότι στο HFO σε  $f < 6\text{Hz}$ , ο αερισμός κατανέμεται στις βασικές περιοχές του εξαρτώμενου πνεύμονα. Η εισπνευστική ροή ευνοείται από την ελαχιστοποίηση της αλλαγής της κατεύθυνσής της με αποτέλεσμα τον κατά προτίμηση αερισμό των πνευμονικών βάσεων (στις οποίες και οι γωνίες έκφυσης των αντίστοιχων τμηματικών και υποτμηματικών βρόγχων παρουσιάζουν μέγιστη αμβλύτητα). Όπως ισχύει για τις σταθερές ροές έτσι και το TGI, που είναι σταθερή ροή, ευνοεί τον αερισμό των βάσεων των πνευμόνων. Το TGI ευνοεί την πλήρωση του κατώτερου και του δεξιού μέσου λοβού και των τμηματικών βρόγχων [104]. Κατά συνέπεια η προσθήκη TGI στο HFO ενισχύει τον αερισμό του πνευμονικού παρεγχύματος κάτω από την τρόπιδα [104,108]. Αυτή η δυνητική επίδραση είναι πιθανότατα εντονότερη στις κατώτερες, εξαρτώμενες περιοχές του πνεύμονα, όπου η διαταραχή αερισμού εξαιτίας του ARDS είναι μέγιστη [45,109-111].

Πρόσφατα δεδομένα, που περιλαμβάνουν μετρήσεις πιέσεων οισοφάγου [108], υποδηλώνουν ότι η σχετιζόμενη με το TGI αύξηση του όγκου του πνεύμονα, εξηγεί σε μεγάλο βαθμό τη βελτίωση στην οξυγόνωση και στη  $\text{PaCO}_2$  όταν το TGI συγχορηγείται με το HFO.

Προηγούμενες μελέτες [90,108] δεν μπόρεσαν να διευκρινίσουν τη δράση του HFO-TGI στον αερισμό συγκεκριμένων περιοχών του πνεύμονα.

Εκτός από την επιστράτευση, το TGI μπορεί να ενισχύσει την ασυμμετρία ανάμεσα στις εισπνευστικές και τις εκπνευστικές αντιστάσεις που παρατηρούνται κατά την διάρκεια του HFO [102,108] και συμβάλλουν στην υπερδιάταση [90,102]. Η αξονική τομογραφία θώρακος θεωρείται το gold-standard στην εκτίμηση του περιοχικού αερισμού των πνευμόνων [110-114].

Σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήσαμε την αξονική τομογραφία για να συγκρίνουμε την επίδραση του HFO και του HFO-TGI στον περιοχικό πνευμονικό αερισμό και σε προκαθορισμένη μέση τραχειακή πίεση. Θεωρήσαμε ότι το HFO-TGI, θα μείωνε κυρίως τον μη αεριζόμενο πνευμονικό ιστό, κυρίως στον εξαρτώμενο, κατώτερο πνεύμονα και έτσι θα βελτίωνε συνολικά τον αερισμό του πνεύμονα, και των κατώτερων τμημάτων αυτού

## 5. ΜΕΘΟΔΟΣ

### 5.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Λάβαμε έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου «ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του οποίου διενεργήθηκε η μελέτη καθώς και συγκατάθεση από συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού του κάθε ασθενή που συμμετείχε σε αυτήν. Οι ασθενείς είχαν ARDS [3] για 96 ώρες ή λιγότερο. Το κλάσμα της μερικής πίεσης O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα, προς το κλάσμα της συγκέντρωσης του O<sub>2</sub> στο εισπνεόμενο μείγμα αερίων (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ήταν μεταξύ 80-199mmHg με PEEP≥8cmH<sub>2</sub>O για περισσότερο από 12 ώρες.

Πνευμονικά διηθήματα ήταν παρόντα σε τουλάχιστον 3 τεταρτημόρια του πνευμονικού παρεγχύματος σε προσθοπίσθια ακτινογραφία θώρακος (Murray score ≥3)[115].

Οι 15 ασθενείς πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια καταλληλότητας:

α. Πρώιμο ARDS (τεκμηρίωση της διάγνωσης μέσα στις προηγούμενες 72 ώρες) σύμφωνα με τα κριτήρια της τελευταίας Αμερικανό-Ευρωπαϊκής Διάσκεψης [37],

β. Ηλικία >18 έτη,

γ. Σωματικό βάρος μεγαλύτερο από 40 χιλιόγραμμα (Kg), 3) ένδειξη αξονικής τομογραφίας θώρακος για διαγνωστικούς λόγους (τεθείσα από τους θεράποντες) και απουσία κλινικής επιφύλαξης για την ασφάλεια της μεταφοράς από και προς τον αξονικό τομογράφο του νοσοκομείου και

δ. Απουσία α) σοβαρής διαρροής αερίων (περισσότεροι από ένας σωλήνες παροχέτευσης ανά ημιθώρακιο με διαρροή αερίων για περισσότερο από 72 ώρες), β) συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερης από 90 mmHg με μέγιστη υποστήριξη με υγρά και αγγειοσπαστικά φάρμακα (έγχυση νοραδρεναλίνης  $\geq 0,5$  mg/kg/min), σημαντικής καρδιακής νόσου (πχ. κλάσμα εξώθησης χαμηλότερο από 40%, ιστορικό πνευμονικού οιδήματος, και ενεργός ισχαιμική νόσος, ή έμφραγμα μυοκαρδίου), δ) σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), ή άσθματος (πχ. προηγούμενη εισαγωγή για COPD/άσθμα, χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή για COPD/άσθμα, και διαπιστωμένη χρόνια κατακράτηση CO<sub>2</sub> άνω των 50 mmHg), ε) ενδοκράνιας πάθησης προκαλούσας ενδοκράνια πίεση > 20 mm Hg (πχ. αιμορραγία, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, όγκος, λοίμωξη, ή οξύ ισχαιμικό επεισόδιο), ζ) χρόνιου διάμεσου πνευμονικού νοσήματος με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις, η) βιοψίας πνεύμονα ή εκτομής στην παρούσα εισαγωγή, θ) προηγηθείσας μεταμόσχευσης πνεύμονα ή μυελού οστών, ι) εγκυμοσύνης, και κ) ανοσοκαταστολής.

Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς αναισθητοποιήθηκαν (Ramsay sedation score=6) με προποφολη (Diprivan,AstraZeneca,Halandri,Attica,Greece), και fentanyl citrate (Janssen-Cilag,Pharmaceutical,S.A.C.I.,Athens,Greece), ήταν ήδη διασωληνωμένοι {με στοματοτραχειακούς σωλήνες εσωτερικής διαμέτρου 8.5-9.0 mm ή σωλήνες τραχειοστομίας εσωτερικής διαμέτρου 8.5-9.0 mm (Smiths Medical International,Watford,UK)} [108], και ελάμβαναν μηχανικό αερισμό {Servo 300C ή Servo-i ventilator (Maquet Getinge Group,Rastatt,Germany)} σε ημι-ύπτια θέση (κλίση 20-30 μοιρών σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο).

Οι ασθενείς ελάμβαναν προστατευτικό συμβατικό μηχανικό αερισμό Conventional Mechanical Ventilation (CMV), και οι ρυθμίσεις στον

αναπνευστήρα ήταν τέτοιες ώστε η εισπνευστική πίεση plateau να μην ξεπερνά τα 30 cmH<sub>2</sub>O, ο αναπνεόμενος όγκος (tidal volume) να είναι ίσος με 6 mL/kg του προβλεπόμενου σωματικού βάρους (εύρος 5.5-7.0 mL/kg), η αναπνευστική συχνότητα (RR) ίση με 25-35 αναπνοές ανά λεπτό, ο λόγος χρόνου εισπνοής προς εκπνοή (I:E ratio) ίσος με 1:2 και τετράγωνης κυματομορφής εισπνευστική ροή.

Η στρατηγική του CMV που χρησιμοποιήσαμε περιελάμβανε τους παρακάτω προκαθορισμένους συνδυασμούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) και κλασματικής συγκέντρωσης O<sub>2</sub> στο εισπνεόμενο μείγμα (FiO<sub>2</sub>)[51]:

- α. 16-20 cmH<sub>2</sub>O/1.0,
- β. 16cmH<sub>2</sub>O/0.9,
- γ. 14 cmH<sub>2</sub>O/0.8,
- δ. 10-14 cmH<sub>2</sub>O/0.7, 10 cmH<sub>2</sub>O/0.6, 8 cmH<sub>2</sub>O/0.5 και 5-8cmH<sub>2</sub>O/0.4 .

Οι στόχοι των αερίων αίματος ήταν: PaO<sub>2</sub>=60-80mmHg, SpO<sub>2</sub>=90-95% και pH=7,2-7,45.

Η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων των ασθενών περιελάμβανε: συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση μέσω της απαγωγής II, και παρακολούθηση της ενδοαρτηριακής πίεσης και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος μέσω της παλμικής οξυμετρίας.

## 5.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 5.2.1 ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Εξήντα (60) λεπτά πριν τη μεταφορά στον αξονικό τομογράφο, γινόταν επιβεβαίωση της σωστής θέσης του τραχειοσωλήνα (δηλ. περίπου 4 εκατοστά πάνω από την τρόπιδα) [90,108] με ακτινογραφία θώρακος [135,136,145,146]. Οι σωλήνες τραχειοστομίας δένονταν ασφαλώς γύρω από τον λαιμό των ασθενών ώστε να ελαχιστοποιηθεί η κινητικότητα τους και οι

στοματοτραχειακοί σωλήνες ασφαλιζονταν με αυτοκόλλητη ταινία στο σωστό βάθος εισαγωγής τους και κόβονταν στα 26-27 cm. [90,108]

Επίσης γινόταν έλεγχος της βατότητας των σωλήνων με μια σύντομη (διάρκεια <1 λεπτό) ινδοπτική ενδοσκόπηση.

Μεταξύ του 60<sup>ου</sup> και 40<sup>ου</sup> λεπτού που προηγείτο της μεταφοράς των ασθενών στον αξονικό τομογράφο, χορηγούνταν στους ασθενείς εφάπαξ δόση cis-atracurium (Nimbex, GlaxoSmithKline, Athens, Greece) των 0,15mg/Kg, και δύο προσαρμογείς-adaptors κυκλώματος με γωνιώδεις βραχίονες (Smiths Medical International), μήκους 4.8 εκατοστών ο καθένας, προσαρμόζονταν μεταξύ του συνδετικού του τραχειοσωλήνα και του Y-piece του κυκλώματος του αναπνευστήρα [108]. Ένας άκαμπτος καθετήρας (TGI) εμφύσησης αερίων στην τραχεία (Vygon, Ecouen, France) εσωτερικής διαμέτρου=1mm και εξωτερικής διαμέτρου=2mm τοποθετούνταν μέσα από τον εγγύς προσαρμογέα. Το άκρο του καθετήρα TGI έφτανε μέχρι το άκρο του τραχειοσωλήνα και το άλλο άκρο του συνδεόταν με ένα ροόμετρο O<sub>2</sub>, μεταβαλλόμενου στομίου, το οποίο ήταν αρχικά κλειστό (δηλ. είχε ρυθμιστεί στα 0 L/min). Ένας δεύτερος καθετήρας τοποθετούνταν μέσα από τον άπω προσαρμογέα για να μετράει τη μέση τραχειακή πίεση (Ptr). Το άκρο αυτού του καθετήρα τοποθετούνταν 2.0 εκατοστά. πάνω από το άκρο του τραχειοσωλήνα [93]. (εικόνα 10A, 10B)

Ο καθετήρας μέτρησης πίεσης συνδεόταν στο εγγύς άκρο με έναν μετατροπέα πίεσης (DCXL01DN ultra low pressure sensors, Honeywell, Columbus, Ohio, USA), και ξεκινούσε συνεχής παρακολούθηση της τραχειακής πίεσης (το σήμα συλλεγόταν στα 100Hz, μετατρεπόταν σε ψηφιακό και η ένδειξη εμφανιζόταν σε οθόνη υπολογιστή με λογισμικό Direc218B, Raytech Instruments, Vancouver Canada).

Αμέσως μετά, εκτελούνταν χειρισμός επιστράτευσης (συνεχής θετική πίεση αεραγωγών 40 cmH<sub>2</sub>O για 30 δευτερόλεπτα σε FiO<sub>2</sub>=100%), ο ασθενής ξανα-έμπαινε σε CMV, και τοποθετούνταν σε ύπτια θέση, από ημι-ύπτια, χαμηλώνοντας το άνω ήμισυ της κλίνης της MEΘ έτσι ώστε να είναι παράλληλο με το έδαφος. Γινόταν καταγραφή της τραχειακής πίεσης και υπολογιζόταν η μέση της τιμή σε μια περίοδο 5-8 λεπτών μετά την

επιστράτευση. (εικόνα 12). Αυτή η τιμή ονομαζόταν τραχειακή πίεση της μελέτης (“study Ptr-level”) και είχε διαφορά μικρότερη από 1 cmH<sub>2</sub>O από την μέση πίεση αερισμού (Paw) των ηλεκτρονικών ενδείξεων στον συμβατικό αναπνευστήρα [108](εικόνα 12). Αυτή η τιμή επίσης καταγραφόταν και οριζόταν ως η πίεση αερισμού του CMV της μελέτης (“study CMV Paw”).

Μέσα σε 10 έως 20 λεπτά από το χειρισμό επιστράτευσης γίνονταν οι βασικές φυσιολογικές μετρήσεις, δηλαδή ανάλυση αερίων αίματος, μηχανική της αναπνοής με ταχεία τελοεκπνευστική και τελοεισπνευστική σύγκλιση του αεραγωγού[116]. Ειδικότερα οι τελοεισπνευστικές και οι τελοεκπνευστικές πιέσεις ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος (plateau pressures), προσδιορίζονταν με τον αισθητήρα πίεσης Honeywell. Επίσης, η ροή προσδιοριζόταν με έναν θερμαινόμενο γραμμικό πνευμοταχογράφο (model 4700, Hans Rudolph Inc, Kansas City, Mo, USA) και ο όγκος βρισκόταν με ολοκλήρωση της ροής στο χρόνο [108,116] (εικόνα12, εικόνα 13). Οι πιέσεις και οι όγκοι ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος που εμφανίζονταν στην οθόνη του υπολογιστή (αντιπροσωπευτική εικόνα στην εικόνα 13) και στον συμβατικό αναπνευστήρα ήταν πανομοιότυπες. Συνεπώς οι πιέσεις και οι όγκοι που φαίνονταν στο μόνιτορ του αναπνευστήρα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να επιβεβαιώσουμε την σταθερότητα της μηχανικής του αναπνευστικού και στον χώρο του αξονικού τομογράφου. Στη συνέχεια προσδιορίζονταν τα αέρια αίματος, η ενδοτικότητα του αναπνευστικού [116] και το Murray score του ασθενούς [3].

Σαράντα έως είκοσι λεπτά πριν την μεταφορά, οι ασθενείς συνδέονταν στον υψίσυχο ταλαντωτή 3100B (Sensormedics, Yorba Linda, California, USA) προκειμένου να προσδιοριστεί η πίεση αεραγωγών του HFO και του HFO-TGI που αντιστοιχούσαν στην τιμή της τραχειακής πίεσης της μελέτης (study Ptr-level). Οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα ήταν οι εξής: α) κλασματική συγκέντρωση του οξυγόνου στα εισπνεόμενα αέρια- FiO<sub>2</sub>=1.0, β) ροή φρέσκων αερίων-bias flow=60L/min, συχνότητα - frequency=4.0 Hz, γ) εύρος της διαφοράς πίεσης ταλάντωσης εκατέρωθεν του διαφράγματος- ΔP=90 cmH<sub>2</sub>O και δ) λόγος εισπνοής-εκπνοής- I:E=1:2. Μετά την έναρξη του HFO εγκαθιστούσαμε μία αναπαραγώγιμη διαρροή αερίων γύρω από τον αεροθάλαμο (cuff) του τραχειοσωλήνα της τάξης των 4-5 cmH<sub>2</sub>O [90,108],

που αντιστοιχούσε σε αφαίρεση 2-3 ml αέρα από το cuff του τραχειοσωλήνα. Η έναρξη του HFO προκαλούσε αύξηση της μέσης πίεσης αερισμού της τάξης των 1.0-1.5cm H<sub>2</sub>O [90]. Αυτή η αλλαγή αναστρεφόταν με σύγχρονη ρύθμιση της βαλβίδας Paw του αναπνευστήρα.

Η μέση πίεση αερισμού του HFO τιτλοποιήθηκε σύμφωνα με την τιμή της μέσης τραχειακής πίεσης της μελέτης (“study Ptr-level”) και η τιμή της καταγράφηκε και καθόρισε την μέση πίεση αερισμού του HFO της μελέτης (“study HFO Paw”).

Ακολούθως, στο «απλό» HFO προστέθηκε η συνεχής προς τα εμπρός «ώθηση» του TGI (FiO<sub>2</sub>= 1.0, ροή ίση με το 50% του κατά λεπτό αερισμού του CMV που προηγήθηκε), και η μέση πίεση αερισμού του υψίσυχνου αναπνευστήρα επανατιτλοποιήθηκε στην τιμή της μέσης τραχειακής πίεσης της μελέτης (“study Ptr-level”) και η τιμή της καταγράφηκε και καθόρισε την μέση πίεση αερισμού του HFO-TGI (“study HFO-TGI Paw”).

Είκοσι (20) λεπτά πριν την μεταφορά, οι καθετήρες αποσύρονταν, το HFO διακοπτόταν, οι ασθενείς συνδέονταν σε αναπνευστήρα Osiris 1 (Air Liquide Sante International, Antony Cedex, France) και το CMV ξανάρχιζε, ενώ οι ασθενείς επανατοποθετούνταν στην αρχική ημιύπτια θέση. Οι ρυθμίσεις στο Osiris (PEEP, κατά λεπτό αερισμός-minute ventilation, αναπνευστική συχνότητα-respiratory rate, λόγος διάρκειας εισπνοής προς εκπνοή-inspiratory-to-expiratory time ratio) ήταν ίδιες με αυτές στον Servo300C ή Servo-I αναπνευστήρα της μονάδας και το FiO<sub>2</sub> ήταν 1.0. Δύο με τρία λεπτά πριν τη μεταφορά εκτελείτο μία επιπλέον ανάλυση αερίων αίματος, ώστε να επιβεβαιωθεί η διατήρηση του λόγου PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>≥80mmHg (που αντιστοιχεί σε κορεσμό οξυγόνου του περιφερικού αίματος ίσο ή μεγαλύτερο από 94%) και του pH≥7.2 .(πίνακας 4)

Οι ασθενείς μεταφέρονταν στον χώρο του αξονικού τομογράφου με τις κλίνες της μονάδας εντατικής θεραπείας και βρίσκονταν κάτω από συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση μέσω της απαγωγής II, αιμοδυναμική παρακολούθηση της ενδοαρτηριακής πίεσης, και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος με σφυγμική οξυμετρία (BSM 2351 monitor Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan).

Στη μεταφορά των ασθενών συμμετείχε ο θεράπων ιατρός και τρεις ερευνητές, που ήταν επίσης υπεύθυνοι για τη μεταφορά του αναπνευστήρα της μονάδας και του αναπνευστήρα ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας. Αυτή η περίοδος διαρκούσε 5-10 λεπτά και τελείωνε με την τοποθέτηση του ασθενούς στο κρεβάτι του αξονικού τομογράφου σε ύπτια θέση, επανασύνδεση στον αναπνευστήρα της μονάδας και συνέχιση του CMV με  $FiO_2=100\%$  και με όλες τις άλλες αρχικές ρυθμίσεις της μονάδας εντατικής θεραπείας να διατηρούνται σταθερές. Γινόταν επιπλέον επιβεβαίωση του βάθους του τραχειοσωλήνα ή του «ορθού δεσίματος» των ιμάντων που σταθεροποιούσαν την τραχειοστομία. Ακολούθως επαναχορηγούνταν cis – atracurium.

### 5.2.2 ΚΥΡΙΑ ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η εικόνα 1 δείχνει τις κύριες παρεμβάσεις της μελέτης.

Ένας χειρισμός επιστράτευσης (CPAP=40 cmH<sub>2</sub>O για 30 δευτερόλεπτα) πραγματοποιείτο και ο καθετήρας του TGI καθώς και ο καθετήρας μέτρησης πίεσης επανατοποθετούνταν μέσω των αντίστοιχων προσαρμογέων κυκλώματος.

Το TGI συνδεόταν με ένα ροόμετρο οξυγόνου μεταβλητού στομίου, με τη ροή καθορισμένη στα 0 L/min ενώ το εγγύς άκρο του καθετήρα μέτρησης πίεσης ήταν καλυμμένο. Τοποθετήσαμε και τους 2 καθετήρες ώστε να αναπαράγουμε τις συνθήκες αερισμού σε ύπτια θέση πριν την μεταφορά.

Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να εμφανίζεται στον αναπνευστήρα μια μέση πίεση αεραγωγών της οποίας οι τιμές είχαν διαφορά μικρότερη από 0,5 cm H<sub>2</sub>O σχέση με την προκαθορισμένη μέση πίεση αεραγωγών του CMV της μελέτης. Μετά το πέρας 15 λεπτών «εξισορρόπησης» γινόταν λήψη και καταγραφή μιας σειράς φυσιολογικών μετρήσεων (δηλαδή αέρια αρτηριακού και κεντρικού φλεβικού αίματος, ενδο-αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα) καθώς και μηχανική της αναπνοής [116].

Αμέσως μετά την τελειοπνευστική έμφραξη(end- inspiratory occlusion) ο αναπνευστήρας της ΜΕΘ ρυθμιζόταν σε CPAP ίση με την προκαθορισμένη



μέση τραχειακή πίεση της μελέτης (study Ptr level) και ακολουθούσε μια αξονική τομογραφία ολόκληρου του πνεύμονα. (εικόνα 11)

Στη συνέχεια οι ασθενείς συνδέονταν στον αναπνευστήρα υψίσυχνου αερισμού, επαναλαμβάνονταν ο χειρισμός επιστράτευσης και ξεκινούσε αερισμός του ασθενούς με HFO ή HFO-TGI (σε τυχαία σειρά) για 45 λεπτά, με τις προαναφερθείσες ρυθμίσεις που είχαν καθοριστεί πριν την μεταφορά (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων study-HFO P<sub>aw</sub> και study-HFO-TGI P<sub>aw</sub>), καθώς και την ίδια διαρροή γύρω από το cuff. Μετά από κάθε 45 λεπτά του HFO ή του HFO-TGI, τα αέρια αίματος και οι αιμοδυναμικές συνθήκες επαναπροσδιορίζονταν και επαναλαμβάνονταν μια αξονική τομογραφία θώρακος με CPAP του HFO, ίση με τη μέση τραχειακή πίεση της μελέτης (study Ptr level).

Μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου της μελέτης οι καθετήρες και οι προσαρμογείς του αφαιρούνταν, οι ασθενείς συνδέονταν στο Osiris και μεταφέρονταν πίσω στη ΜΕΘ.

## 6. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΟΥΣ

Η ανάλυση βασίζεται στη στενή συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στην ενίσχυση της ακτίνας- x σε συγκεκριμένο όγκο ιστού (ή voxel) και στην φυσική πυκνότητα αυτού του όγκου του πνεύμονα, δηλαδή του λόγου μάζας και όγκου [117]. Η ακτινολογική πυκνότητα του ιστού εκφράζεται σε Hounsfield Units (HU /CT number) [118] και η τιμή τους καθορίζεται σε κάθε voxel από το ποσοστό της ακτινοβολίας που απορροφάται από αυτόν τον όγκο πνεύμονα.

Η κλίμακα απορρόφησης δίνει στο οστό μία τιμή +1000 HU (πλήρης απορρόφηση) και στο αέρα -1000HU (μηδενική απορρόφηση). Η τιμή που αντιστοιχεί στο νερό είναι 0 HU και στο αίμα και στους ιστούς 20-40HU.

Η σχέση ανάμεσα στη φυσική πυκνότητα, σε κάθε περιοχή του πνεύμονα που μας ενδιαφέρει, θεωρώντας ότι το ειδικό βάρος του ιστού είναι ίσο με 1, εκφράζεται από την παρακάτω σχέση:  $\text{Volume gas} / (\text{volume gas} + \text{volume tissue}) = \text{mean CTnumber observed} / (\text{CTnumber gas} - \text{CTnumber water})$ .

Αναδιατάσσοντας αυτήν την εξίσωση είναι δυνατό να υπολογίσουμε για κάθε περιοχή του πνεύμονα (για γειτονικά voxels), της οποίας ο όγκος είναι γνωστός, τον όγκο του αέρα, τον όγκο και το βάρος των ιστών και τον λόγο αέρα/ιστού. [119,120]

## 6.1 ΤΙ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΕΝΑ VOXEL

Αυτό εξαρτάται από τις διαστάσεις του voxel και τις διαστάσεις του πνεύμονα που απεικονίζεται. Στην συνήθη αξονική τομογραφία όπου λαμβάνονται τομές των 10mm, ο όγκος του voxel είναι  $1,5*1,5*10\sim 23\text{ mm}^3$  και αντιστοιχεί στον όγκο ενός λοβίου (περιέχει δηλαδή περίπου 2000 κυψελίδες) στην FRC [121]. Όταν υπάρχει υπερδιάταση, το voxel περιλαμβάνει λιγότερες δομές γιατί αυξάνεται ο όγκος του λοβίου. Όταν ατελεκτατεί η κυψελίδα και χάνει όλον τον αέρα μπορεί να εμπεριέχονται ακόμα και 15-20 άδεια λόβια σε ένα voxel. Στην περίπτωση οιδήματος, υγρό αντικαθιστά τον αέρα, οι διαστάσεις των λοβίων παραμένουν σταθερές με αποτέλεσμα ένα voxel να αντιστοιχεί σε ένα λόβιο.

Όσο λεπτότερες όμως είναι οι τομές, τόσο μικρότερα είναι τα voxel, με αποτέλεσμα καλύτερη ανάλυση των διαστημάτων. Επιπλέον, μειώνονται οι υπολογισμοί του όγκου κατά μέσον όρο και αυξάνεται έτσι η αξιοπιστία της αξονικής τομογραφίας για τον υπολογισμό της πυκνότητας του πνεύμονα.

Για την ποσοτικοποίηση των περιοχών του πνεύμονα βάσει της κατανομής των συχνοτήτων των HU [118,122] οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν την παρακάτω ταξινόμηση: υπερδιατεταμένο, φυσιολογικά αεριζόμενο, υπο-αεριζόμενο, και μη αεριζόμενο πνευμονικό παρέγχυμα [122-127]. Όσον αφορά την τιμή των HU που αντιστοιχεί σε κάθε ένα από αυτά υπάρχουν ελαφρές διαφοροποιήσεις. Στη δικιά μας ανάλυση χρησιμοποιήσαμε την παρακάτω ταξινόμηση:

- α. Hyper inflated (υπερδιατεταμένο): -901 to -1000 HU
- β. Normally aerated (φυσιολογικά αεριζόμενο): -501 to -900 HU
- γ. Poorly aerated (υπο-αεριζόμενο): -101 to -500 HU
- δ. Non-aerated (μη αεριζόμενο – ατελεκτασία): +100 to -100 HU

## 7. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΩΝ CT ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία γινόταν σε αξονικό τομογράφο Toshiba Aquillion (16-σειρές ανιχνευτών, διαμόρφωση ανιχνευτών, 16x2.0 mm, μήκος κατά τον άξονα z, 32 mm), έκδοση λογισμικού V1.41ER001 (Toshiba, London, UK).

Οι ρυθμίσεις του αξονικού τομογράφου ήταν οι εξής: συνεχόμενες λήψεις πάχους 7 mm (όγκος voxel~4,2 mm<sup>3</sup>), ταχύτητα 30 mm/περιστροφή, «pitch» δέσμης: 0,9375 [117,118], χρόνος έκθεσης=0.50s, διαφορά δυναμικού=135 kV και ένταση ρεύματος=200 mA).

Τα δεδομένα από της αξονικές τομογραφίες αποθηκεύονταν ως αρχεία «DICOM» στο σκληρό δίσκο προσωπικού υπολογιστή ώστε να αναλυθούν στη συνέχεια με το λογισμικό Osiris έκδοση 4.19 (Geneva University, Switzerland; internet address [www.expasy.ch/UIN](http://www.expasy.ch/UIN) ).

Συνοπτικά, σε κάθε «τομή» της αξονικής, ζωγραφίζονταν από δύο ερευνητές, τα όρια του πνευμονικού παρεγχύματος εξαιρουμένων των πυλών, χωρίς να γνωρίζουν την τεχνική αερισμού που αντιστοιχούσε σε κάθε εικόνα.

Οι περιοχές του πνεύμονα κατηγοριοποιούνταν ως υπεραεριζόμενες (CT number -901 έως -1000 Hounsfield units), κανονικά αεριζόμενες (CT number -501 έως -900 HU), υπο-αεριζόμενες (CT number -101 έως -500 HU) και μη αεριζόμενες/ατελεκτατικές (CT number +100 έως -100 HU).

Για κάθε τομή, ο όγκος του πνεύμονα υπολογιζόταν ως εξής: “voxel volumex number of corresponding voxels voxels” (δηλαδή ως το γινόμενο του όγκου του voxel και του αριθμού των voxel που αντιστοιχούσαν σε αυτή την περιοχή). Αντίστοιχα το βάρος του ιστού της περιοχής υπολογιζόταν ως εξής (1-CTavg/-1000) x volume), όπου CTavg είναι ο μέσος όρος των HU μίας συγκεκριμένης περιοχής πνεύμονα [114].

Τα αποτελέσματα για ολόκληρο τον πνεύμονα εκφράζονταν σύμφωνα με τους διάφορους βαθμούς αερισμού και τα αντίστοιχα ποσοστά βάρους πνευμονικού ιστού [114] . Ο όγκος του αέρα υπολογιζόταν βάσει της διαφοράς ανάμεσα στον όγκο του πνεύμονα και τον όγκο του πνευμονικού

ιστού. Ο τελευταίος θεωρείται αριθμητικά ίσος με το βάρος ιστού αφού η πυκνότητα του ιστού θεωρείται ότι είναι ίση με 1g/ml.

Για να ελέγξουμε περαιτέρω την υπόθεση μας, σε σχέση με την δυνατότητα του HFO-TGI να επιστρατεύει κατά προτίμηση τις κατώτερες περιοχές του εξαρτώμενου πνεύμονα, επαναλάβουμε την προαναφερόμενη ανάλυση των αξονικών τομογραφιών, ξεχωριστά για τις μη-εξαρτώμενες και εξαρτώμενες περιοχές του ανώτερου και του κατώτερου πνεύμονα, όπως απεικονίζονται στην εικόνα 11.

Οι κατώτερες περιοχές εκτείνονταν από την τρόπιδα έως τη βάση του πνεύμονα και οι ανώτερες από την τρόπιδα έως την κορυφή του πνεύμονα.

## 8. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πραγματοποιήσαμε μια *a priori* ανάλυση ισχύος {G\*Power, Düsseldorf University, Düsseldorf, Germany; Στατιστική δοκιμασία, Ανάλυση Μεταβλητότητας – Analysis of Variance (ANOVA) επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στον ίδιο ασθενή}. Υπήρχαν 3 επίπεδα της τεχνικής αερισμού (δηλαδή, CMV, κλασσικό HFO και HFO – TGI) Για μέγεθος επίδρασης (effect size)  $f$  ίσο με 0,40, μία αναλογία πιθανότητας σφάλματος τύπου II προς πιθανότητα σφάλματος τύπου I = 3 : 1, δείγμα 15 ασθενών, μία συσχέτιση μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων της τάξης του 0.7, και μια διόρθωση για έλλειψη σφαιρικότητας  $\epsilon$  της τάξης του 0,5, η ανάλυση έδωσε πιθανότητα σφάλματος τύπου I ( $\alpha$ ) = 0,04 και ισχύ (power) = 0,88.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το πρόγραμμα SPSS έκδοση 12.0 (SPSS, Chicago, IL, USA ). Η κανονικότητα της κατανομής ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov - Smirnov. Για κάθε επίπεδο τεχνικής αερισμού, οι προσδιορισθείσες φυσιολογικές μεταβλητές και τα δεδομένα από την ανάλυση εικόνων της αξονικής τομογραφίας συγκρίθηκαν με ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για έναν παράγοντα (δηλαδή, τεχνική αερισμού), και στη συνέχεια, με τη δοκιμή Tukey. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση «ελαχίστων τετραγώνων» (least squares) για την ερμηνεία αλλαγών σε φυσιολογικές μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας αντιστοιχούσε σε πιθανότητα σφάλματος τύπου I μικρότερη

από 0,05 ( $P < 0.05$ ). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (standard deviation  $\pm$  SD).

## 9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήσαμε 15 μη διαδοχικούς ασθενείς με ARDS μέσα σε μια περίοδο 3,5 ετών (2006-2009). Τα χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά ή επιπλοκές που να σχετιζόνταν με αυτόματη αναπνοή ή βήχα των ασθενών. Ο περιφερικός κορεσμός οξυγόνου ( $SpO_2$ ) ήταν τουλάχιστον 90% καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις, η πρώτη σειρά των φυσιολογικών μετρήσεων της μελέτης, που γινόταν περίπου 15 λεπτά μετά την άφιξη στον χώρο του αξονικού τομογράφου, έδειξε ότι η μεταφορά δεν επηρέασε αξιοσημείωτα την ανταλλαγή αερίων (ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$  και το  $PaCO_2$  έδειξαν μη σημαντική πτώση της τάξης  $7.9 \pm 12.5\%$   $P=0.07$  με κατά ζεύγη t-test), τις εισπνευστικές / εκπνευστικές πιέσεις στο CMV, τη μέση πίεση αεραγωγών του CMV, την συνολική αντίσταση και τη διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος.

Οι παρόμοιες εισπνευστικές και εκπνευστικές πιέσεις (όπως αυτές φαίνονται στον πίνακα 3) ήταν σε συμφωνία με το γεγονός ότι η μέση πίεση αερισμού ( $Paw$ ) στο αρχικό CMV ήταν σχεδόν ταυτόσημη με αυτήν κατά τη διάρκεια του CMV που προηγήθηκε του HFO HFO-TGI στον χώρο του αξονικού τομογράφου (εικόνα 14). Επιπλέον, εφόσον παραμένουν αμετάβλητες οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα καθώς και οι υπόλοιπες συνθήκες (συμπεριλαμβανομένων των διαστάσεων του τραχειοσωλήνα, του βάθους εισαγωγής του, της βατότητάς του όπως φαίνεται από τις σταθερές αναπνευστικές αντιστάσεις, και της μηχανικής του πνεύμονα με τη χρήση νευρομυϊκού αποκλεισμού), η σχέση μεταξύ CMV  $Paw$  και  $P_{tr}$  παρέμενε σταθερή [108]. Συνεπώς, η αρχική “study (CMV)  $P_{tr}$  level” όφειλε να παραμένει σταθερή κατά την διάρκεια του CMV στον αξονικό τομογράφο πριν την εφαρμογή του HFO/HFO-TGI.

Επίσης, λόγω των πανομοιότυπων ρυθμίσεων του HFO και του HFO/TGI (συμπεριλαμβανομένης της bias flow και της  $\Delta P$ ) και της διαρροής

γύρω από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα, καθώς και των αμετάβλητων χαρακτηριστικών του τραχειοσωλήνα, η χρήση της μέσης πίεσης αερισμού του HFO/HFO-TGI (study HFO Paw/study HFO-TGI Paw) στον χώρο του αξονικού τομογράφου όφειλε να αναπαραγάγει τη μέση τραχειακή πίεση της μελέτης (“study Ptr level”) στη ΜΕΘ [108]. Επιπλέον οι παράγοντες εκείνοι που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη σχέση, ανάμεσα στην HFO/HFO-TGI Paw και Ptr παρέμειναν αμετάβλητοι στον χώρο του αξονικού τομογράφου (όπως προαναφέρθηκε). Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τις ρυθμίσεις του αναπνευστήρα HFO (συμπεριλαμβανομένης της bias flow), τη ροή του TGI, την εσωτερική διάμετρο του τραχειοσωλήνα, το μήκος του, το βάθος εισαγωγής του, την βατότητά του, καθώς και την διαρροή αέρα γύρω από τον αεροθάλαμο [108]. Όσον αφορά τη βατότητα του τραχειοσωλήνα, η διατήρησή της υποδεικνυόταν από την παρατηρούμενη σταθερότητα του εύρους της πίεσης ταλάντωσης και το σταθερό ή και βελτιωμένο PaCO<sub>2</sub> [148].

Η μέση πίεση αεραγωγών του HFO και του HFO-TGI της μελέτης ήταν 28,7±1,5 και 27,4±1,4 cmH<sub>2</sub>O αντίστοιχα και η χρησιμοποιούμενη ροή του TGI ήταν 6,1±0,5 L/min (εύρος 4,5-6,5 L/min). Η διαφορά που υπήρχε μεταξύ των μέσων πιέσεων αεραγωγών του HFO και του HFO-TGI, παρουσία της διαρροής των 4-5 cmH<sub>2</sub>O του αεροθαλάμου, αντικατόπτριζε την από το TGI προκαλούμενη αύξηση στην μέση τραχειακή πίεση.

Οι αξονικές τομογραφίες πραγματοποιούνταν σε CPAP=21,6±1,7 cmH<sub>2</sub>O (εύρος 19-25,6) που αντιστοιχούσε στη μέση τραχειακή πίεση της μελέτης (study Ptr level) (πίνακας 1).

Τέλος, καθ'ολη τη διάρκεια της μελέτης (μικρότερη από 3 ώρες), η χρήση βαθιάς καταστολής και νευρομυϊκού αποκλεισμού, είχε σαν αποτέλεσμα σταθερές συνθήκες αερισμού.

#### 9.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ

Ο πίνακας 4 δείχνει τις τιμές της ανταλλαγής αερίων και των αιμοδυναμικών μεταβλητών. Το HFO-TGI είχε σαν αποτέλεσμα υψηλότερες τιμές PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και χαμηλότερη φλεβική πρόσμιξη (Shunt-Fraction) σε σχέση με το CMV και το «κλασσικό» HFO (P≤0,04).

Το αρτηριακό και κεντρικό φλεβικό  $PCO_2$  και το pH ήταν βελτιωμένα κατά τη διάρκεια του HFO-TGI συγκριτικά με το CMV ( $P \leq 0,03$ ). Ο δείκτης οξυγόνωσης  $\{PaO_2/FiO_2 / (\text{μέση πίεση αεραγωγών} \times 100)\}$  ήταν χαμηλότερος κατά τη διάρκεια του HFO-TGI συγκριτικά με το HFO ( $P \leq 0,001$ ). Η μέση αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα και ο κορεσμός σε οξυγόνο του κεντρικού φλεβικού αίματος παρέμειναν ανεπηρέαστα από την τεχνική αερισμού.

## 9.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΞΟΝΙΚΩΝ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 5. Όσον αφορά το συνολικό πνευμονικό παρέγχυμα το HFO-TGI συγκριτικά με το CMV είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερους πνευμονικούς όγκους ( $P=0,005$ ) και όγκους αέρα ( $P=0,002$ ).

Το HFO-TGI συγκριτικά με το HFO είχε σαν αποτέλεσμα αριθμητικά μεγαλύτερους πνευμονικούς όγκους καθώς και όγκους αέρα ( $P=0,09-0,1$ ). Το ποσοστό κανονικά αεριζόμενου πνευμονικού παρεγχύματος ήταν μεγαλύτερο κατά τη διάρκεια του HFO-TGI σε σχέση με το CMV ( $P=0,04$ ). Το ποσοστό του υπο-αεριζόμενου πνευμονικού παρεγχύματος ήταν υψηλότερο κατά τη διάρκεια του HFO-TGI σε σχέση με το CMV και το HFO ( $P \leq 0,04$ ), ενώ το ποσοστό του μη αεριζόμενου/ατελεκτατικού παρεγχύματος ήταν χαμηλότερο κατά τη διάρκεια του HFO-TGI σε σχέση με το CMV και το «κλασσικό» HFO ( $P \leq 0,001$ ).

Στις κατώτερες περιοχές του εξαρτώμενου πνεύμονα, το HFO-TGI προκάλεσε τις παρόμοιες βελτιώσεις στα ποσοστά του κανονικά αεριζόμενου παρεγχύματος (αυξημένο έναντι CMV :  $P=0,005$ ), του υπο-αεριζόμενου (αυξημένο έναντι CMV και HFO  $P \leq 0,002$ ) και του μη αεριζόμενου παρεγχύματος/ατελεκτατικού (ελαττωμένο έναντι CMV και HFO :  $P \leq 0,001$ ).

Ανάλογα, ο αντίστοιχος όγκος αέρα της προαναφερθείσης περιοχής ήταν υψηλότερος κατά τη διάρκεια του HFO-TGI σε σύγκριση με το CMV και το HFO ( $P \leq 0,001$ ).

Επιπλέον, στις κατώτερες περιοχές του μη εξαρτώμενου πνεύμονα, υπήρχε μια σχετιζόμενη με το HFO-TGI μείωση στο ποσοστό του μη

αεριζόμενου παρεγχύματος/ατελεκτατικού σε σύγκριση με το CMV και το HFO ( $P \leq 0,001$ ).

Στις αντίστοιχες περιοχές ο όγκος του πνεύμονα και το βάρος του ιστού ήταν μεγαλύτερο κατά τη διάρκεια του HFO-TGI συγκριτικά με το CMV και το HFO ( $P \leq 0,009$ ). Το HFO-TGI είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερους πνευμονικούς όγκους αέρα σε σχέση με το CMV ( $P = 0,003$ ) και το HFO ( $P = 0,08$ ).

Η εικόνα 15 δείχνει ιστογράμματα μέσης (από τους 15 ασθενείς) ακτινολογικής πυκνότητας για ολόκληρο τον πνεύμονα καθώς και για τον εξαρτημένο κατώτερο πνεύμονα. Η εικόνα 16 δείχνει τμήματα του κατώτερου πνεύμονα από αντιπροσωπευτικούς ασθενείς.

Στον εξαρτώμενο και τον μη εξαρτώμενο ανώτερο πνεύμονα η τεχνική αερισμού δεν είχε αξιοσημείωτη επίδραση στην κατανομή του αερισμού στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Παρ' όλα αυτά, τόσο το HFO όσο και το HFO-TGI προκάλεσαν αυξήσεις στον όγκο του πνεύμονα (μέση αύξηση = 39,5-44,9%) και στο βάρος του πνευμονικού ιστού (31,2-41,8%) σε σχέση με το CMV ( $P \leq 0,01$ ). Οι μεταβολές στο λόγο αέρας/ιστός στο HFO και στο HFO-TGI κυμαίνονταν μεταξύ 0,9-1,5 και 1,5-2,2 αντίστοιχα.

Δεν υπήρχε σημαντική αλλαγή στα ποσοστά του υπεραεριζόμενου πνευμονικού παρεγχύματος ανάμεσα στο HFO και το HFO-TGI (πίνακας 5).

### 9.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Οι αλλαγές που παρατηρούνταν στον λόγο  $PaO_2/FiO_2$  από το CMV στο HFO-TGI και από το HFO στο HFO-TGI συσχετιζόνταν ισχυρά με τις ταυτόχρονες αλλαγές στο μη αεριζόμενο παρέγχυμα του κατώτερου εξαρτημένου πνεύμονα ( $R^2 = 0,61-0,74$ ,  $P \leq 0,001$  - εικόνα 17). Οι αλλαγές στον λόγο  $PaO_2/FiO_2$  συσχετιζόνταν σημαντικά με τις ταυτόχρονες αλλαγές στο συνολικό πνευμονικό παρέγχυμα που δεν αεριζόταν ( $R^2 = 0,42-0,43$ ,  $P \leq 0,008$ ).

Ασθενέστερες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν ανάμεσα στο shunt fraction και τις μη αεριζόμενες περιοχές του εξαρτώμενου κατώτερου πνεύμονα.



## 10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το HFO-TGI σε σύγκριση με το HFO και το CMV είχε σαν αποτέλεσμα, μικρότερο ποσοστό μη αεριζόμενου/ατελεκτατικού πνευμονικού ιστού κάτω από την τρόπιδα. Κατά τη διάρκεια του HFO-TGI, το υπο-αεριζόμενο παρέγχυμα αυξήθηκε σε σχέση με το HFO και το CMV και το κανονικά αεριζόμενο παρέγχυμα αυξήθηκε σε σύγκριση με το CMV. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν βελτιωμένη επιστράτευση του πνεύμονα και αναπνευστική λειτουργία κατά το HFO-TGI.

Στην ύπτια θέση, στους ασθενείς με ARDS η απώλεια αερισμού παρατηρείται κυρίως στις κατώτερες περιοχές του εξαρτώμενου πνεύμονα, επειδή αυξάνει κατά μήκος του προσθοπίσθιου και του κεφαλοουριαίου άξονα [45,109-111]. Προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν μειώσεις στη διαπνευμονική πίεση λόγω εξωτερικής πίεσης από την καρδιά [109,110], από τις συλλογές πλευριτικού υγρού [110] και από τα περιεχόμενα της κοιλιάς [45,110] και αύξηση στην πίεση από τον υπερκείμενο οιδηματώδη πνευμονικό ιστό [111,130,131].

Σε αυτές τις περιοχές, φλεγμονώδεις ατελεκτασίες (δηλ. απώλειες του όγκου αέρα με αυξημένο λόγο «όγκος/βάρος ιστού» ή/και ατελεκτασίες από συμπίεση (απώλεια όγκου αέρα χωρίς αύξηση του λόγου «όγκος/βάρος ιστού») κυριαρχούν και οι πιέσεις διάνοιξης κυμαίνονται από 15 έως και πάνω από 30 cmH<sub>2</sub>O [45,131,132].

Σε αυτήν την μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν μέτρια έως σοβαρή διαταραχή οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια του CMV, πρώιμο ARDS, και το Murray score τους στην ακτινογραφία θώρακος ήταν τουλάχιστον 3. Αναλόγως, η αξονική τομογραφία έδειξε διάχυτα διηθήματα ή και περιοχές πύκνωσης [133].

Αυτά τα χαρακτηριστικά συνάδουν με αυξημένη επιστρατευσιμότητα, ανεξάρτητα από την αιτιολογία του ARDS [114,132].

Προηγηθείσες πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το HFO έχει δράση επιστράτευσης εξαρτώμενη από τον χρόνο [134,76].

Αυτό οφείλεται μερικώς στην ελαχιστοποίηση των διακυμάνσεων της διατείνουσας πίεσης του πνευμονικού παρεγχύματος κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου [134,135], η οποία μειώνει την πιθανότητα σύγκλεισης μικρών αεραγωγών κατά την εκπνοή [134].

Οι κλινικές επιδράσεις του HFO στην οξυγόνωση εξαρτώνται από τις τιμές P<sub>aw</sub>/P<sub>tr</sub> και γίνονται πιο εμφανείς μετά το πέρας μιας ώρας ή περισσότερο (όταν το HFO συνδυάζεται με χειρισμούς επιστράτευσης [90,108,136,137]) ή μετά το πέρας 8 ωρών ή περισσότερο (όταν το HFO χρησιμοποιείται χωρίς χειρισμούς επιστράτευσης [112,133]).

Πρόσφατα [108], 60-λεπτες συνεδρίες HFO με πίεση αερισμού τιτλοποιημένη στην τιμή της μέσης τραχειακής πίεσης του προηγηθέντος CMV, δεν βελτίωσαν την οξυγόνωση σε σχέση με το CMV.

Αντιθέτως 60-λεπτες συνεδρίες HFO-TGI με P<sub>aw</sub> τιτλοποιημένη στην ίδια μέση τραχειακή πίεση είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση του PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> σε σύγκριση με το CMV και «κλασσικό» HFO.

Αυτά τα αποτελέσματα αποδόθηκαν σε μεγάλο βαθμό στην «δράση PEEP» που ασκεί το TGI και την σχετιζόμενη με αυτήν επιστράτευση.

Αντιστοίχως στην παρούσα μελέτη, το HFO δεν επηρέασε σημαντικά τον αερισμό του πνεύμονα συνολικά ή την ανταλλαγή αερίων.

Αντίθετα, και σε συμφωνία με τη υπόθεσή μας, το HFO-TGI, αύξησε τον συνολικό όγκο του πνεύμονα και του των περιεχόμενων αερίων σε μεγάλο βαθμό προάγοντας την διείσδυση αερίων σε μη αεριζόμενο πνευμονικό παρέγχυμα των κατώτερων περιοχών των πνευμόνων και μετατρέποντας τις σε υπο-αεριζόμενες, με συμβολή στην ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα.

Αυτό εξηγεί εν μέρει την παρατηρηθείσα μείωση στο shunt fraction σε FiO<sub>2</sub> = 100% [113].

Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση διαταράσσεται συχνά στο ARDS [110]. Κατά συνέπεια, η αύξηση του αερισμού των κατωτέρων περιοχών του εξαρτωμένου πνεύμονα, που προηγουμένως δεν αεριζόταν

αλλά είχαν καλή αιμάτωση, είναι σημαντικός μηχανισμός βελτίωσης της οξυγόνωσης στο HFO-TGI. Αντίστοιχα, τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι η μείωση στον μη αεριζόμενο ιστό του εξαρτώμενου κατώτερου πνεύμονα αντιστοιχούσε στο 61-74% της οφειλόμενης στο TGI βελτίωσης της οξυγόνωσης.

Το HFO και το HFO-TGI είχαν παρόμοιες επιδράσεις στον αερισμό του ανώτερου πνεύμονα. Αυτό επιβεβαιώνει την υπόθεσή μας ότι το TGI επηρεάζει κυρίως τις κατώτερες περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος. Στις ανώτερες περιοχές, η σύγχρονη αύξηση στον όγκο και στο βάρος του ιστού, που προκαλείται από το HFO και το HFO-TGI μπορεί να εξηγηθεί από τη δυνατότητα πρώιμου ανοίγματος των μικρών αεραγωγών (ή κυψελίδων) που είναι μερικώς ή πλήρως κλειστοί. Στις περιοχές του πνεύμονα που βρίσκονται κεφαλικά, δεν υπάρχουν εξωτερικές δυνάμεις συμπίεσης οι «πιέσεις διάνοιξης» των αναπνευστικών μονάδων είναι σχετικά χαμηλές [45,110,111].

Επίσης, δεν διαπιστώσαμε από τα αποτελέσματά μας υπερδιάταση σε περιοχές του πνεύμονα που να σχετίζονται με τη χρήση του HFO-TGI (πίνακας 3). Πιθανότατα, στις ανώτερες περιοχές του πνεύμονα όπου έγινε πρώιμη επιστράτευση, η μειωμένη αντίσταση των πνευμονικών αγγείων οδήγησε σε ανακατανομή της αιματικής ροής από περιοχές του κατώτερου πνεύμονα που δεν είχαν επιστρατευτεί ακόμα, στις επιστρατευμένες ανώτερες περιοχές του πνεύμονα [113]. Αυτός ο μηχανισμός θα μπορούσε να προκαλέσει αύξηση του όγκου του εξωαγγειακού πνευμονικού νερού (EVLW) των ανώτερων περιοχών του παρεγχύματος λόγω της διαταραγμένης διαπερατότητας των τριχοειδών [128].

Στις κατώτερες περιοχές του πνεύμονα, ο ίδιος μηχανισμός (δηλ. πρώιμη επιστράτευση των μη εξαρτώμενων και μη συμπιεσμένων αναπνευστικών μονάδων συγκριτικά με τις εξωτερικά συμπιεσμένες εξαρτώμενες μονάδες [45,110,111] που προκάλεσε ανακατανομή της αιματικής ροής από τις δεύτερες προς τις πρώτες) δύναται να εξηγήσει την αύξηση του βάρους του πνευμονικού ιστού του μη εξαρτωμένου πνεύμονα

κατά το HFO-TGI. Αυτός ο μηχανισμός είναι συμβατός με την ελάττωση του shunt fraction κατά την χρήση του HFO-TGI.

## 10.1 ΚΡΙΤΙΚΗ ΣΤΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η έλλειψη δυνατότητας καθορισμού της μέσης τραχειακής πίεσης στον χώρο του αξονικού τομογράφου αποτελεί περιορισμό της μελέτης. Για τη μέτρηση της τραχειακής πίεσης θα χρειαζόταν μεταφορά και επαναβαθμονόμηση του εξοπλισμού μέτρησης πιέσεων, αύξηση του φόρτου εργασίας και της διάρκειας του πρωτοκόλλου και πιθανή μείωση της ασφάλειας των ασθενών.

Επιπλέον οι σταθερές πιέσεις του CMV και γενικότερα η σταθερότητα των ρυθμίσεων των αναπνευστήρων και των συνθηκών αερισμού στον αξονικό τομογράφο αποτελούν ισχυρά ενδεικτικά στοιχεία για το «αμετάβλητο» της μέσης τραχειακής πίεσης καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης.

Στην προσπάθειά μας να προσεγγίσουμε τις (πιθανότατα σταθερές) μέσες τιμές τραχειακών πιέσεων αερισμού κατά την χρήση διαφορετικών τεχνικών αερισμού, προκαθορίσαμε ότι οι αξονικές τομογραφίες θα πραγματοποιούνταν σε τιμές CPAP ίσες με την μέση τραχειακή πίεση της μελέτης.

Αυτό μπορεί να οδήγησε σε μια ελαφρά υποεκτίμηση του όγκου του πνεύμονα κατά την χρήση του HFO/HFO-TGI [123]. Οι περίοδοι χρήσης του HFO και του HFO-TGI ήταν βραχείες με αποτέλεσμα την αδυναμία εκτίμησης της πιθανής χρονο-εξαρτώμενης επιστράτευσης (ίδε ανωτέρω). Ένας επιπρόσθετος περιορισμός ήταν η έλλειψη προσδιορισμού της πνευμονικής αιμάτωσης [111].

Κατά τη διάρκεια της κύριας μελέτης, η τυχαία σειρά με την οποία χρησιμοποιήθηκαν οι δύο μέθοδοι του HFO, είχε σαν αποτέλεσμα το HFO να χρησιμοποιηθεί πρώτο για 45 λεπτά σε 8 ασθενείς (HFO-first Subgroup), και να ακολουθηθεί από 45 λεπτά HFO-TGI. Η αντίστροφη σειρά χρησιμοποιήθηκε στους εναπομείναντες 7 ασθενείς (HFO-TGI-first Subgroup) (όπως φαίνεται και στην εικόνα 11). Και στις δύο υποομάδες η

επιστράτευση του πνεύμονα που προκαλείτο από τη μια τεχνική HFO θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της επόμενης τεχνικής HFO.

Και για τις δύο τεχνικές HFO, προσδιορίσαμε τον όγκο του πνεύμονα που επιστράτευτηκε με το HFO και με το HFO-TGI, αφαιρώντας τον μη υπερδιατεταμένο όγκο του πνεύμονα του προηγθέντος CMV, από τον μη υπερδιατεταμένο όγκο του πνεύμονα του HFO και του HFO-TGI, αντιστοίχως.

Ο μη υπερδιατεταμένος όγκος πνεύμονα οριζόταν ως το άθροισμα του κανονικά αεριζόμενου, του υπο-αεριζόμενου, και του μη αεριζόμενου όγκου του πνεύμονα.

Μια αύξηση στον όγκο του μη υπερδιατεταμένου πνεύμονα, αντικατοπτρίζει τη διείσδυση αερίων σε μη αεριζόμενες πνευμονικές μονάδες και αύξηση του όγκου των αερίων που περιέχουν οι υπο-αεριζόμενες και οι κανονικά αεριζόμενες πνευμονικές μονάδες. Αυτό αντιστοιχεί σε διατήρηση της ακτινολογικής πυκνότητας σε επίπεδα υψηλότερα των -900HU.

Σε κάθε τομή της αξονικής τομογραφίας, ο υπερδιατεταμένος πνεύμονας ήταν το άθροισμα των voxels με ακτινολογική πυκνότητα μικρότερη από -900HU [140].

Το σύνολο του όγκου του υπερδιατεταμένου πνεύμονα στο CMV, το HFO, και το HFO-TGI ήταν :  $1,4 \pm 1,8$  mL,  $1,7 \pm 1,6$  mL και  $1,5 \pm 1,4$  mL αντίστοιχα.

Αυτές οι παρόμοιες και πολύ χαμηλές τιμές είναι σύμφωνες με αυτά που δείχνουν πρόσφατα δεδομένα για τους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.[148]

Σε κάθε τεχνική αερισμού ο όγκος του μη-υπερδιατεταμένου πνεύμονα είναι περίπου ίσος με τον συνολικό όγκο του πνεύμονα.

Στην εικόνα 18 φαίνονται τα δεδομένα των ασθενών, όσον αφορά τους όγκους του μη υπερδιατεταμένου πνεύμονα και τους επιστράτευμένους όγκους και για τις δύο μεθόδους HFO (πρώτα για την υπό-ομάδα του HFO και μετά για την υπό-ομάδα του HFO-TGI).

Στην ομάδα που εφαρμόστηκε αρχικά το HFO, ο όγκος που επιστράτευτηκε ακριβώς πριν την έναρξη του HFO-TGI ήταν

μικρός:  $0,004 \pm 0,001$  L. Στην ομάδα που εφαρμόστηκε πρώτα το HFO-TGI, ο αντίστοιχος όγκος πριν την έναρξη του HFO ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον προηγούμενο ( $P=0,003$  με t-test ανεξάρτητων δειγμάτων) και ανερχόταν σε  $0,33 \pm 0,19$  L.

Αυτό δείχνει ότι τα αποτελέσματα του HFO έχουν μάλλον ευνοηθεί σε σχέση με τα αποτελέσματα του HFO-TGI.

Πράγματι, στην ομάδα που εφαρμόστηκε πρώτα το HFO, το HFO-TGI ξεκίνησε με ένα μικρό πλεονέκτημα όσον αφορά την επιστράτευση του πνεύμονα, που αντιστοιχούσε σε μια αύξηση μόλις  $1,8 \pm 4,1\%$  στον όγκο του μη υπερδιατεταμένου πνεύμονα συγκριτικά με τον προηγηθέντα CMV.

Αντιθέτως, στην ομάδα που το HFO-TGI εφαρμόστηκε πρώτο, το HFO ξεκίνησε με ένα 8 φορές μεγαλύτερο πλεονέκτημα, το οποίο εκφράζεται σαν μια αξιοσημείωτη αύξηση της τάξης του  $13,1 \pm 8,3\%$  στον όγκο του μη υπερδιατεταμένου πνεύμονα συγκριτικά με τον προηγηθέντα CMV.

Η χρήση μιας επιπλέον περιόδου CMV ανάμεσα στις δύο τεχνικές HFO, ώστε να επιτύχουμε επιστροφή στη «αρχική – προ HFO» κατάσταση επιστράτευσης του πνεύμονα, θα είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διάρκειας της μελέτης κατά μία περίπου ώρα [90]. Έτσι πιθανόν να ανέκυπταν θέματα ασφάλειας του ασθενούς και «παράτασης του χρόνου απασχόλησης» του αξονικού τομογράφου του νοσοκομείου μας, ο οποίος δέχεται μεγάλο φόρτο περιστατικών.

Η αύξηση του πάχους των τομών και του μεγέθους των voxel της αξονικής τομογραφίας, πιθανόν να επηρέασε την ακρίβεια εκτίμησης της υπερδιάτασης [129,130]. Ένα voxel με μέση ακτινολογική πυκνότητα μεγαλύτερη από 900HU μπορεί να περιέχει υπερδιατεταμένες κυψελίδες σε αναλογία ανεπαρκή ώστε να μειώσει την ακτινολογική πυκνότητα σε τιμές μικρότερες από 900HU. Παρά ταύτα, οι ασθενείς μας είχαν διάχυτη απώλεια αερισμού και η επιλογή τομών πάχους 7 mm αντί για το σύνηθες των 5 mm [114] είχε πιθανότατα ελάχιστη έως μηδενική επίδραση στις περιοχικές μετρήσεις του όγκου του πνεύμονα.[139,140]

Αρκετές προηγηθείσες μελέτες [45,113,114,132,133,139,141,142] έχουν χρησιμοποιήσει τουλάχιστον δύο αξονικές τομογραφίες, προκειμένου να εκτιμήσουν την επίδραση της PEEP στον πνευμονικό αερισμό.

Επιπλέον, διάφοροι ειδικοί υποστηρίζουν την χρήση της αξονικής τομογραφίας σαν ρουτίνα στην αντιμετώπιση του ARDS [110,111,143] Χρησιμοποιήσαμε τρεις αξονικές τομογραφίες ολόκληρου του πνεύμονα, για να καθορίσουμε την επίδραση του HFO και του HFO-TGI στον πνευμονικό αερισμό.

Αφού αξιολόγησαν τις αξονικές τομογραφίες οι θεράποντες ιατροί 12 ασθενών (80%), ζήτησαν χρήση παρατεταμένου HFO-TGI [134] για τους ασθενείς τους.

## 10.2 ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ - ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ - ΕΦΑΡΜΟΣΙΜΟΤΗΤΑ

Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι όταν το TGI προστίθεται στο HFO, βελτιώνει την οξυγόνωση μέσω μιας δράσης PEEP, που περιορίζεται κυρίως στον κατώτερο πνεύμονα. Δεν διαπιστώσαμε σχετιζόμενη με το TGI πνευμονική υπερδιάταση. Δεν μπορέσαμε να καθορίσουμε το «ποσοστό» της ροής του TGI που διεισδύει στις κατώτερες περιοχές του πνεύμονα [108]. Όμως η μεγαλύτερη ταχύτητα με την οποία κινείται το ρεύμα του TGI, συνεπάγεται βραχύ χρόνο διόδου δια του νεκρού χώρου καθώς και συνεισφορά του στον κυψελιδικό αερισμό [108,144].

Η συνεχής προς τα εμπρός ροή του TGI είναι αντίθετη με την εκπνευστική ροή [90,97,100,108]. Συνεπώς, η τοπική «δράση PEEP» του TGI οφείλεται πιθανότατα στην τοπική αύξηση της εκπνευστικής αντίστασης και της κυψελιδικής πίεσης.

Μια τόσο επιλεκτική δράση επιστράτευσης στις κατώτερες περιοχές του πνεύμονα δεν θα μπορούσε να επιτευχθεί μόνο με την αύξηση της P<sub>aw</sub> του HFO και χωρίς την επιπρόσθετη χρήση TGI.

Τα αποτελέσματα της μερικής πίεσης του CO<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα συνάδουν με βελτιωμένη κάθαρση του νεκρού χώρου και αύξηση του αναπνεόμενου όγκου και του κυψελιδικού αερισμού κατά το HFO-TGI[108].

Το HFO-TGI προκάλεσε απόλυτη μείωση της τάξης του 9-11% στον μη αεριζόμενο πνευμονικό ιστό τόσο περιοχικά όσο και συνολικά στο πνευμονικό παρέγχυμα καθώς και μία μέτρια βελτίωση στην ανταλλαγή των αερίων.

Αυτές οι δράσεις μπορεί να φανούν χρήσιμες σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή οξυγόνωσης (π.χ.  $PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$ ) ή και «μικρή ανοχή» στην υπερκαπνία [107,108], όπως είναι οι ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση ή με συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση.

Οι περιορισμοί της μακράς διάρκειας χρήσης του TGI περιλαμβάνουν την απουσία διαθέσιμου εξοπλισμού στο εμπόριο καθώς και τον αυξημένο κίνδυνο βλάβης του βλεννογόνου της τραχείας, κατακράτησης ή συμπύκνωσης εκκρίσεων, αιμοδυναμικής αστάθειας, πνευμοθώρακα και πνευμονικής εμβολής αερίων [90,100,108].

Για την παρατεταμένη χρήση του HFO-TGI, εφαρμόζουμε διαφυγή αερίων γύρω από τον αεροθάλαμο και χρησιμοποιούμε έναν καθετήρα προσαρμοσμένο στον τραχειοσωλήνα για χορήγηση υγροποιημένου TGI [107,108].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

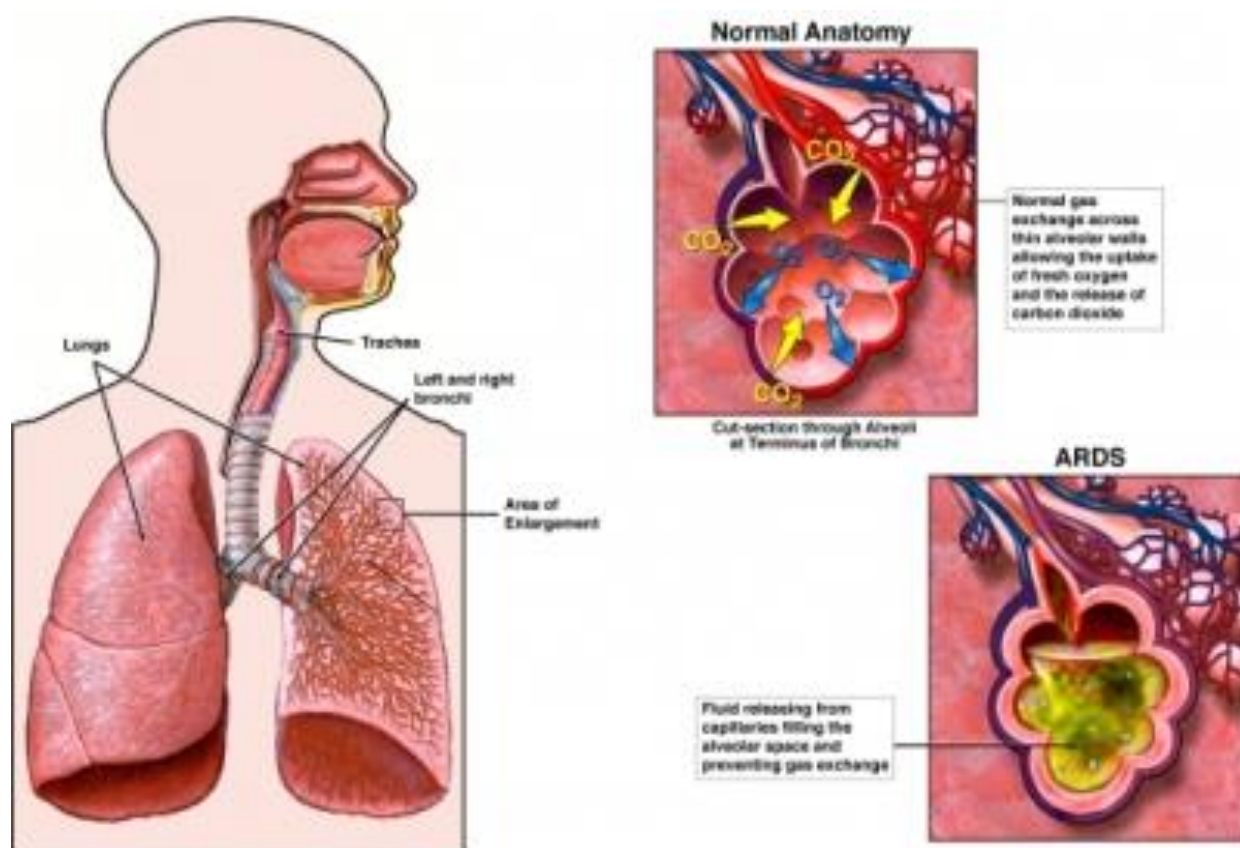
Το HFO-TGI σε σύγκριση με το «κλασσικό» HFO και το CMV βελτιώνει την οξυγόνωση μέσω της επιστράτευσης προηγουμένως μη αεριζόμενων πνευμονικών μονάδων των κατώτερων περιοχών του πνεύμονα.



## 11. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

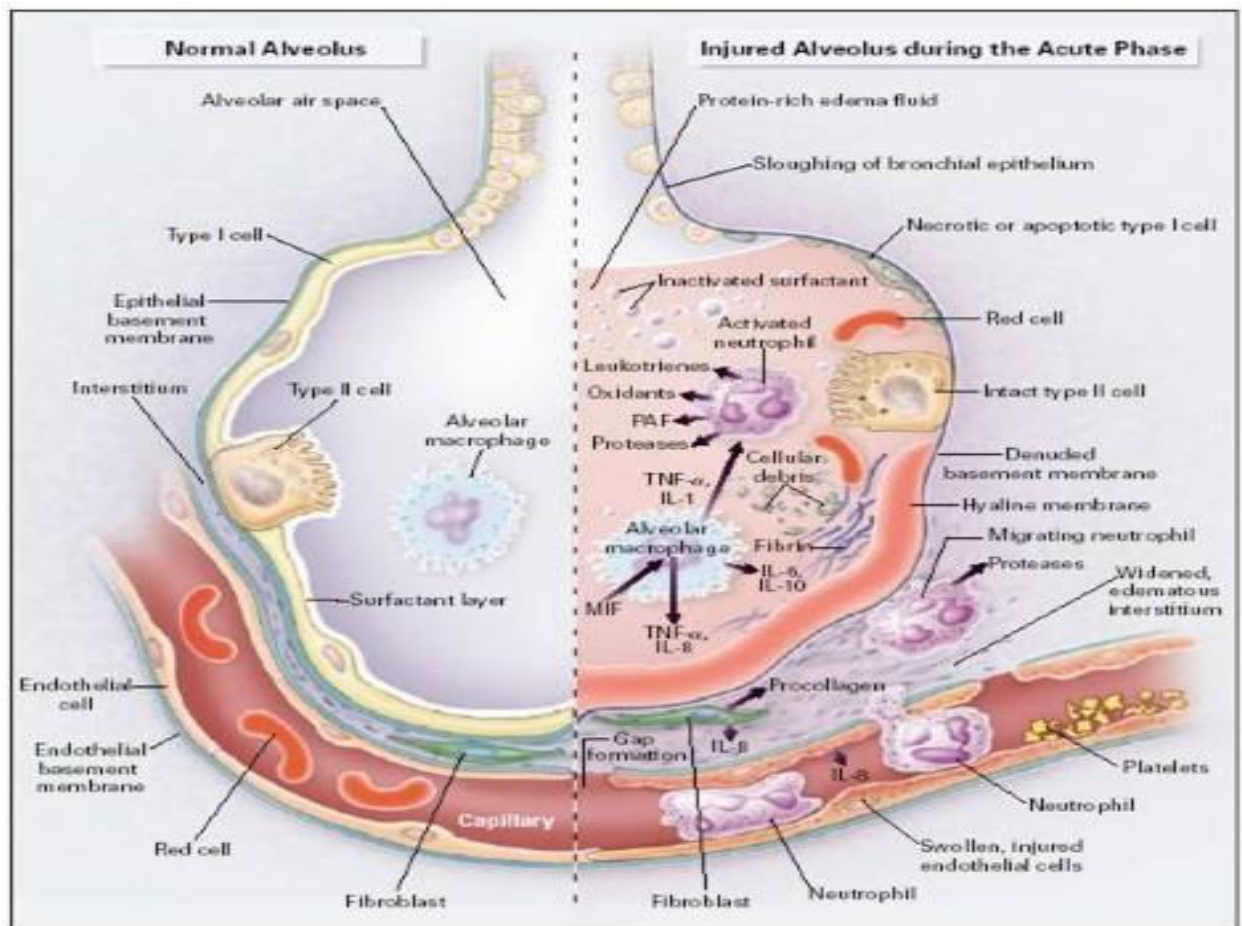
### 11.1 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 11.1.1 ΕΙΚΟΝΕΣ



#### ΕΙΚΟΝΑ 1

Σχηματική απεικόνιση της ανατομίας της φυσιολογικής κυψελίδας και της κυψελίδας στο ARDS που έχει σαν αποτέλεσμα τη σοβαρή διαταραχή που παρατηρείται στην ανταλλαγή αερίων.

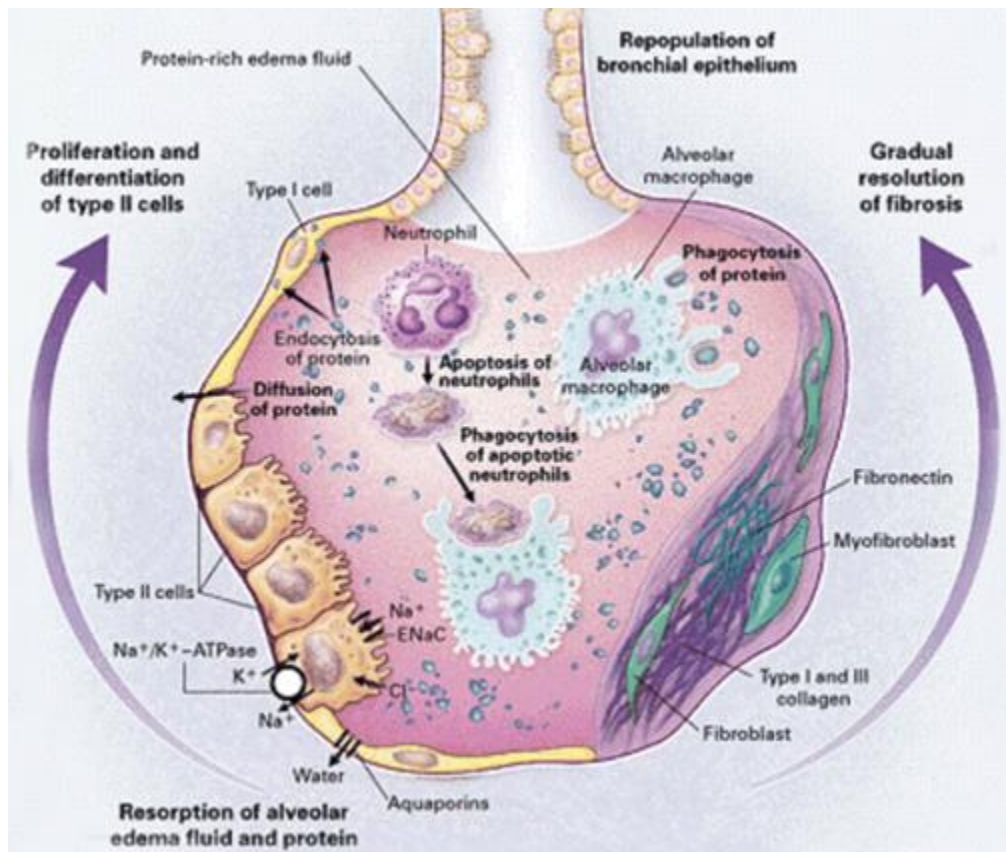


## ΕΙΚΟΝΑ 2

Στο αριστερό μισό της εικόνας απεικονίζεται η φυσιολογική κυψελίδα και στο δεξιό μισό η προσβεβλημένη κυψελίδα κατά την οξεία φάση του ARDS.

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη -8 (IL-8), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) που απελευθερώνεται από τα μακροφάγα, προκαλούν τη συσσώρευση των ουδετερόφιλων στα πνευμονικά τριχοειδή και εξαγγειώση τους στον κυψελιδικό χώρο, όπου ενεργοποιούνται. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν πλήθος παραγόντων, όπως λευκοτριένες, οξειδωτικά, πρωτεάσες και τον παράγοντα διέγερσης των αιμοπεταλίων (PAF), οι οποίοι συμβάλλουν στην τοπική καταστροφή του ιστού, στη συσσώρευση οίδηματώδους υγρού στους αεροχώρους, στην αδρανοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, και στον σχηματισμό μεμβρανών υαλίνης. Ο παράγοντας αναστολής των μακροφάγων (MIF) ο οποίος απελευθερώνεται στο τοπικό περιβάλλον διατηρεί την συνεχή προφλεγμονώδη αντίδραση. Η

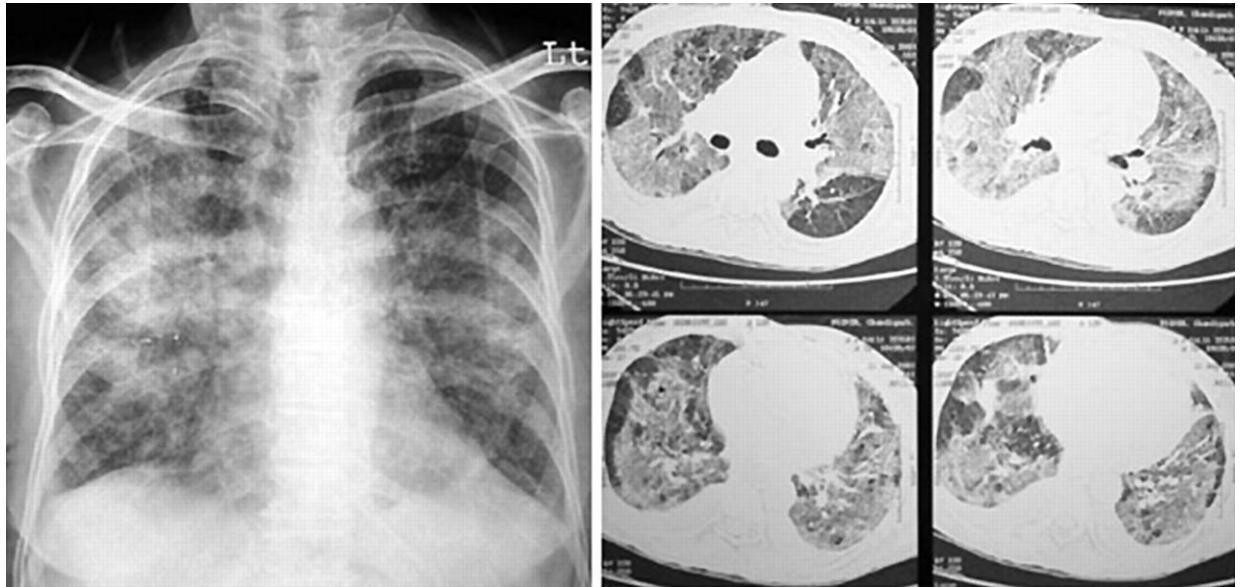
απελευθέρωση παραγόντων όπως ο TGF-β (transforming growth factor β) και PDGF(platelet –derived growth factor) ενεργοποιεί την ανάπτυξη ινοβλαστών και την εναπόθεση κολλαγόνου ,που σχετίζονται με την φάση επούλωσης του συνδρόμου.



**ΕΙΚΟΝΑ 3**

**Φυσιολογικοί μηχανισμοί κατά την εξέλιξη του ARDS.**

Στην αριστερή πλευρά της κυψελίδας ,το επιθήλιο αναπλάθεται με την αναπαραγωγή και διαφοροποίηση των πνευμονοκυττάρων τύπου II.Η απορρόφηση του κυψελιδικού οιδήματος φαίνεται στη βάση της κυψελίδας , με το Na και το Cl να μεταφέρονται μέσω του επιθηλιακού καναλιού του νατρίου (ENaC) και διαμέσου της πλάγιας και βασικής μισμβράνης των τύπου II κυττάρων μέσω της αντλίας νατρίου (Na/K-ATPase).Οι σχετικοί μηχανισμοί για το Cl είναι ασαφείς .Το νερό φαίνεται να κινείται μέσω των καναλιών του ,τις ακουαπορίνες που βρίσκονται κυρίως στα πνευμονοκύτταρα τύπου I.Οι διαλυτές πρωτεΐνες πιθανόν να απομακρύνονται πρωτίστως μέσω μεσοκυττάριας διάχυσης και δευτερευόντως μέσω ενδοκυττάρωσης από τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα.Τα μακροφάγα απομακρύνουν τις αδιάλυτες πρωτεΐνες και τα ουδετερόφιλα μετά την απόπτωσή τους ,μέσω της φαγοκυττάρωσης. Στην δεξιά πλευρά της κυψελίδας φαίνονται η σταδιακή αναδιαμόρφωση και εξέλιξη του ενδο κυψελιδικού και μεσοκυττάριου κοκκιώδους ιστού καθώς κα η διαδικασία της ίνωσης.

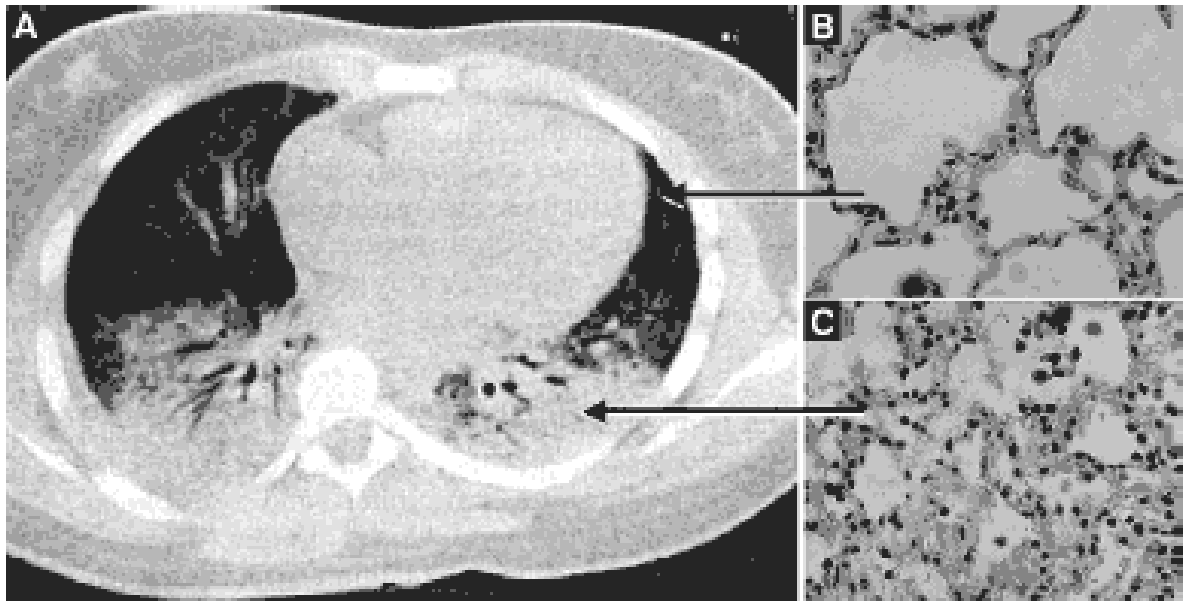


**ΕΙΚΟΝΑ 4**

**Ακτινολογική εικόνα του ARDS στην απλή ακτινογραφία θώρακος και στην αξονική τομογραφία**

Δεξιό πάνελ: Αμφοτερόπλευρα κυψελιδικά διηθήματα σε ακτινογραφία θώρακος με φυσιολογικό μέγεθος καρδιάς τα οποία συνηγορούν με την παρουσία ARDS.

Αριστερό πάνελ: Μία σειρά αξονικών τομογραφιών που δείχνει εκτεταμένες αμφοτερόπλευρες σκιάσεις τύπου θολής υάλου.



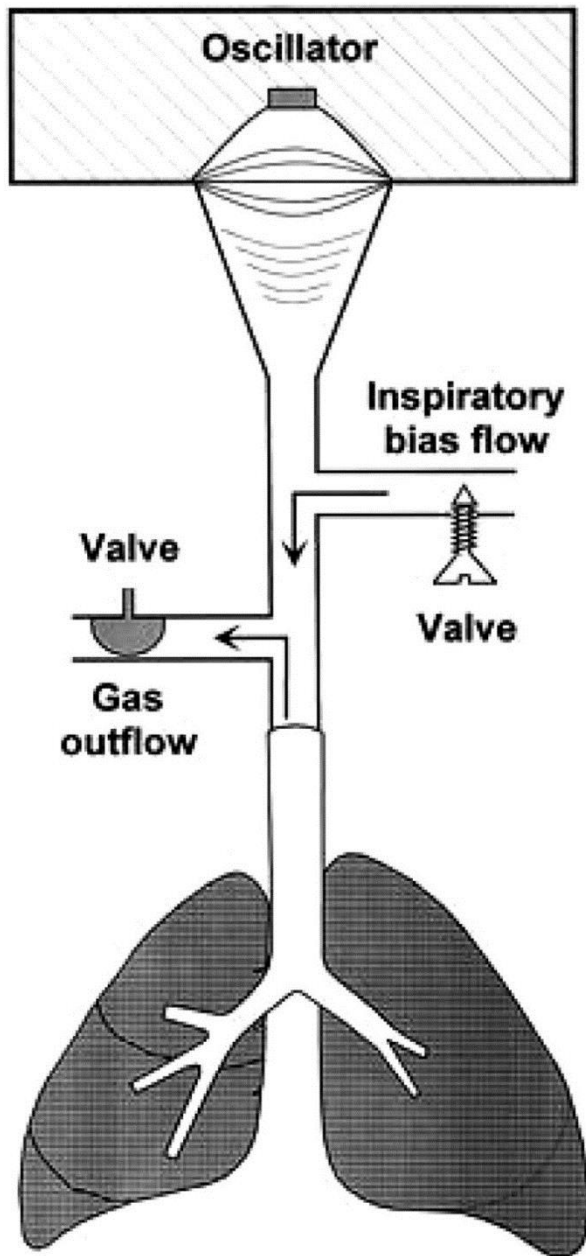
**Figure 3** - A) Computed tomography of a patient with ARDS and photomicrographs of lung tissue showing B) the heterogeneous distribution of lung injury with relative sparing of the non-dependent region and C) inflammatory infiltration, edema, exudates and atelectasis of the dependent region

#### **ΕΙΚΟΝΑ 5**

α. Αξονική τομογραφία ασθενούς με ARDS και μικροφωτογραφίες πνευμονικού ιστού που δείχνουν.

β. Την ετερογενή κατανομή της πνευμονικής βλάβης με σχετικά πιο περιορισμένη παρουσία της στις μη εξαρτώμενες περιοχές.

γ. Φλεγμονώδη διήθηση, οίδημα, εξίδρωμα και ατελεκτασία στις εξαρτώμενες περιοχές.

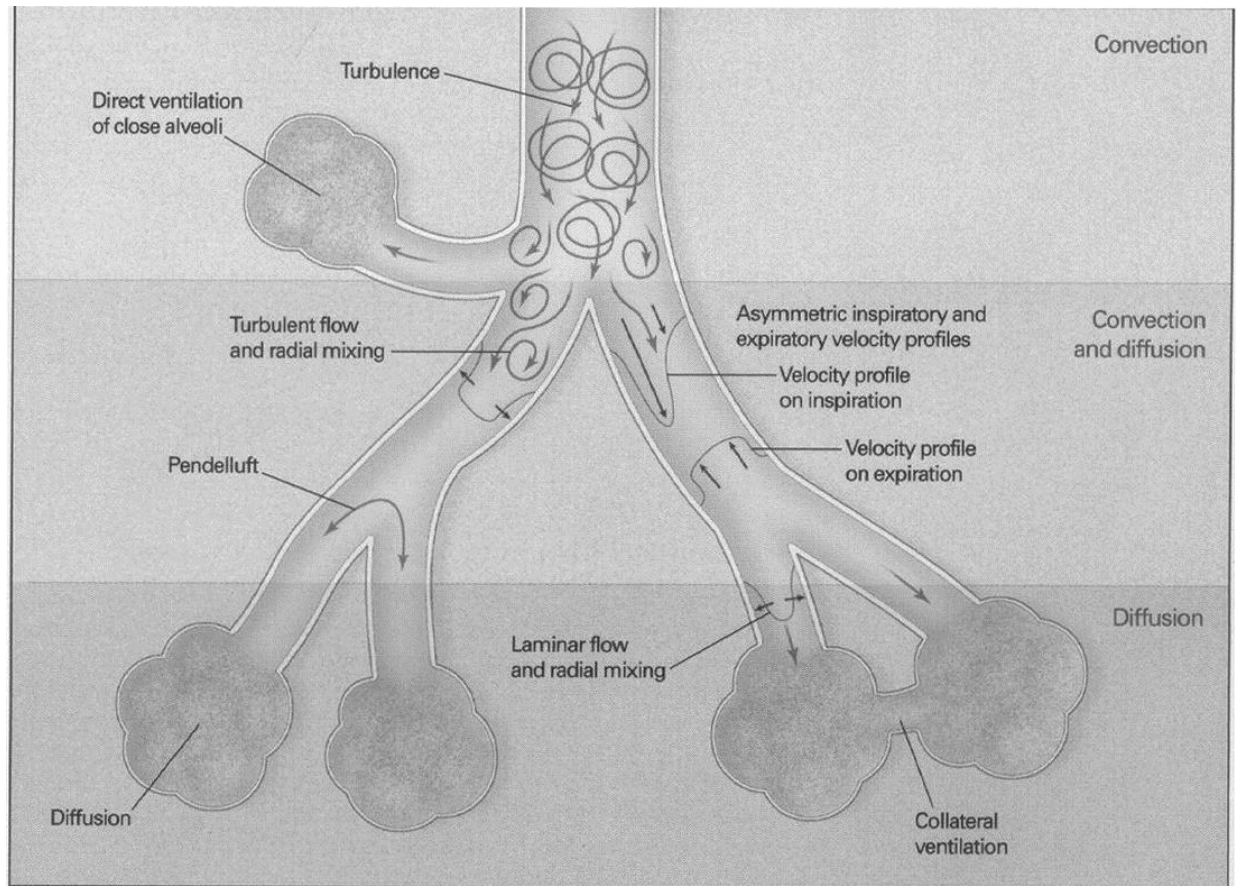


**ΕΙΚΟΝΑ 6**

**Σχηματική παράσταση του ταλαντωτή υψηλής συχνότητας**

Το μείγμα αερίων περνάει μέσα από το κύκλωμα φρέσκων αερίων (bias flow). Το ηλεκτρομαγνητικό έμβολο του ταλαντωτή ώθει ενεργά τα αέρια στους αεραγωγούς και στη συνέχεια ενεργά τα απομακρύνει (gas outflow).





## ΕΙΚΟΝΑ 7

### Σχηματική παράσταση των μηχανισμών ανταλλαγής των αερίων κατά τη λειτουργία του HFOV.

Εκτός από τη μαζική μεταφορά και τη μοριακή διάχυση που παρατηρούνται στο συμβατικό μηχανικό αερισμό έχουν περιγραφεί και οι ακόλουθοι μηχανισμοί ανταλλαγής αερίων στο HFOV:

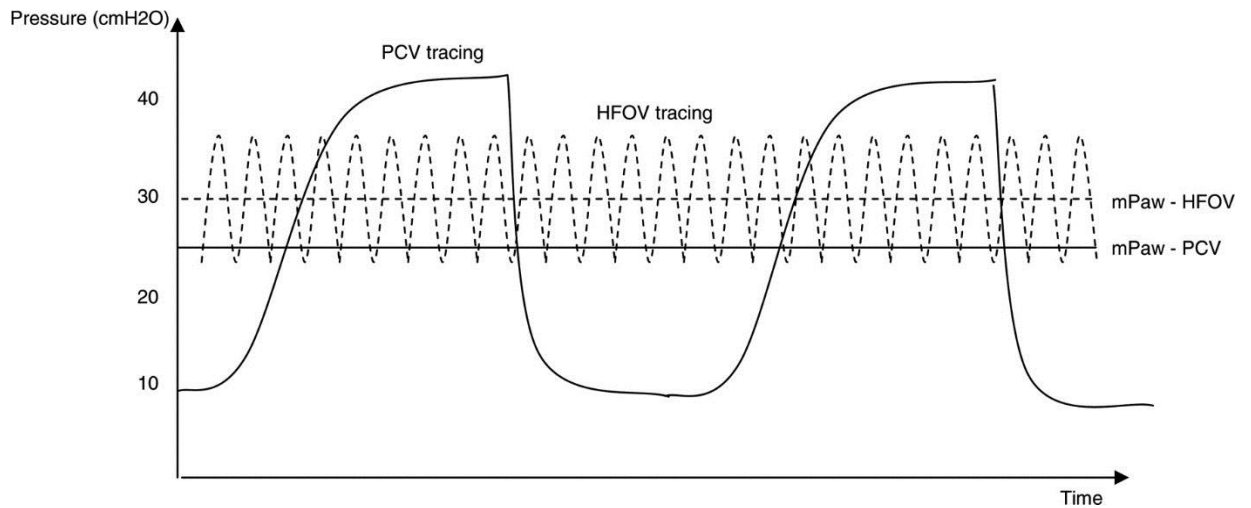
α. *Assymetric velocity profiles*-Ασύμμετρο προφίλ ταχυτήτων .Το προφίλ της ταχύτητας του αέρα έχει παραβολική μορφή, και έτσι τα μόρια αερίων που βρίσκονται κοντά στα τοιχώματα του τραχειοβρογχικού δέντρου μετακινούνται ταχύτερα, εκτοπίζουν μόρια με αντίθετη κίνηση ,ωθώντας τα προς το κέντρο του αεραγωγού ,με αποτέλεσμα την υποβοήθηση της μίξης εισπνεόμενων /εκπνεόμενων αερίων αλλά και της εκπνοής.

β. *Longitudinal Dispersion* –Κατά μήκος διασπορά. Αφορά την ταχεία στροβιλώδη διασπορά των μορίων κατά μήκος του μετώπου ροής στους μεγάλους και μεσαίους αεραγωγούς μέσω της οποίας επιτυγχάνεται αύξηση της μίξης εισπνεόμενων/εκπνεόμενων αερίων.



γ. Pendelluft effect- Εκκρεμοειδής κίνηση αέρα .Αφορά στην μίξη των αερίων μεταξύ γειτονικών περιφερικών αναπνευστικών μονάδων που έχουν διαφορετικές σταθερές χρόνου. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές σε συνθήκες ανομοιογένειας του πνευμονικού παρεγχύματος όπου η δημιουργία ασύγχρονης ταλάντωσης μεταξύ γειτονικών περιοχών συμβάλλει στην μετακίνηση αερίου από τις περιοχές με χαμηλή χρονική σταθερά προς εκείνες με υψηλότερη. Με αυτόν τον μηχανισμό επιτυγχάνεται η δημιουργία ομοιογενών συγκεντρώσεων των αερίων και μη ελάττωση του νεκρού χώρου.

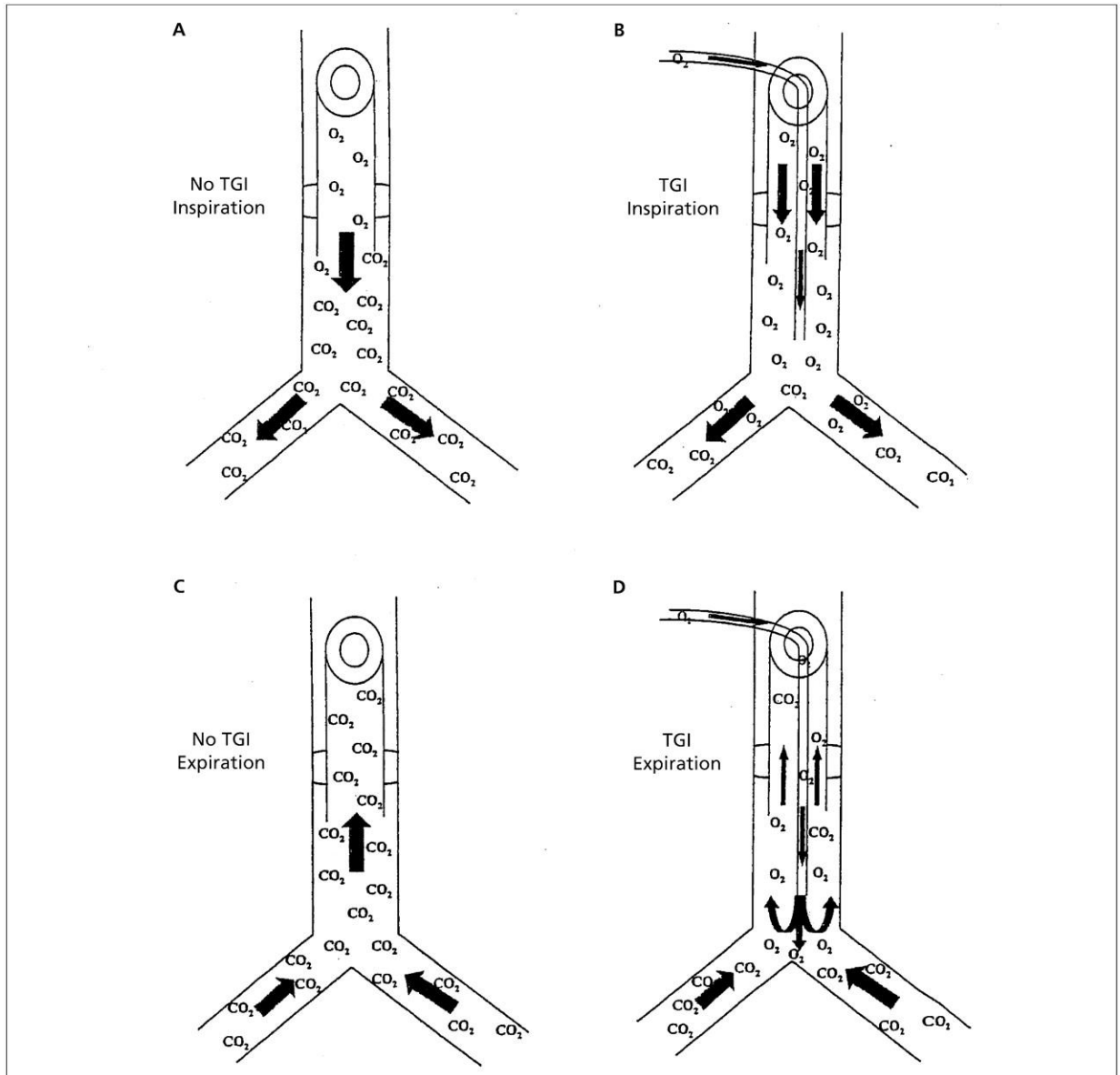
δ. Collateral Ventilation -Αερισμός παρακείμενων περιοχών .Πρόκειται για αερισμό αλληλοσυνδεόμενων κυψελίδων. ε)Cardiogenic mix – Καρδιογενής μίξη. Η καρδιακή συστολή συνεισφέρει σημαντικά στην μίξη μορίων ,ιδιαίτερα σε περιφερικές περιοχές του πνεύμονα που βρίσκονται κοντά στο μυοκάρδιο.



## ΕΙΚΟΝΑ 8

**Σχηματική παράσταση της διακύμανσης της πίεσης στον αερισμό υψηλής συχνότητας ταλάντωσης ( HFOV) και στον συμβατικό μηχανικό αερισμό ελεγχόμενης πίεσης (PCV) στους περιφερικούς αεραγωγούς**

Οι μεγάλες διακυμάνσεις της πίεσης που καταγράφονται στο εγγύς τμήμα του κυκλώματος του HFOV (πιθανόν έως το διπλάσιο της τιμής της μέσης πίεσης αερισμού και αναλόγως της τιμής διαφοράς της πίεσης ταλάντωσης  $-\Delta P$ ), μειώνονται σημαντικά στο επίπεδο των περιφερικών αεραγωγών .Ο βαθμός μείωσης εξαρτάται από την τιμή της συχνότητας ,το εύρος του ενδοτραχειακού σωλήνα και την αναλογία του εισπνευστικού προς τον εκπνευστικό χρόνο.



**ΕΙΚΟΝΑ 9**

**Σύγκριση εισπνοής κα εκπνοής με και χωρίς την χρήση ενδοτραχειακής εμφύσησης αερίων (TGI) σε έναν ασθενή με τραχειοστομία.**

α. Χωρίς το TGI κατά την εισπνοή, ολόκληρος ο αναπνεόμενος όγκος (VT) μπαίνει στον αεραγωγό μέσω του σωλήνα τραχειοστομίας με ενεργητικό έργο εκ μέρους του ασθενούς.

β. Με το TGI ,κατά την εισπνοή ,τμήμα του αναπνεόμενου όγκου εισέρχεται παθητικά χαμηλότερα στους αεραγωγούς με μία ταχύτητα της τάξης των 100ml/s(flow rate 6L/min) και βελτιώνει την ικανότητα του ασθενούς να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις του αναπνευστικού.

γ. Χωρίς το TGI , στο τέλος της εκπνοής ,αέριο φορτωμένο με διοξείδιο του άνθρακα βρίσκεται μέσα στους αεραγωγούς. Με την επόμενη εισπνοή , ο ασθενής επανεισπνέει αυτά τα αέρια ως μέρος του αναπνεόμενου όγκου .Δ. Με το TGI στο τέλος της εκπνοής το μεγαλύτερο μέρος του διοξειδίου του άνθρακα έχει ξεπλυθεί με τη ροή του TGI και έχει αντικατασταθεί με αέριο πλούσιο σε οξυγόνο πριν από την επόμενη εισπνοή. Η αποτελεσματικότητα της απομάκρυνσης του διοξειδίου του άνθρακα βελτιώνεται και οι αναπνευστικές απαιτήσεις του ασθενούς μειώνονται.

## 11.2 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 11.2.1 ΕΙΚΟΝΕΣ

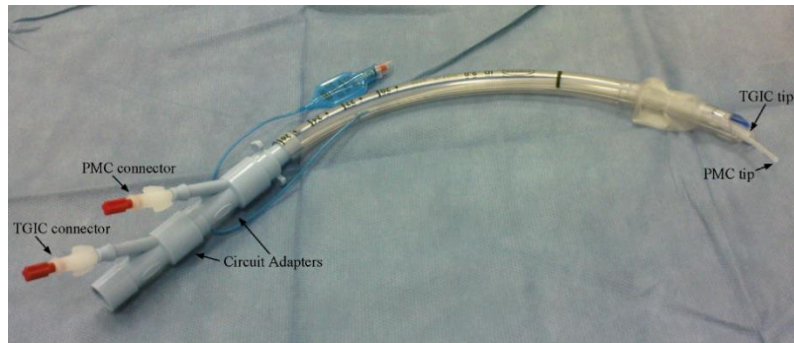


Figure E1

### Εικόνα 10(A)



### Εικόνα 10(B)

**10(A) Το σύστημα καθετήρων και προσαρμογών που χρησιμοποιήσαμε στην μελέτη στερεωμένα πάνω σε έναν στοματοτραχειακό σωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 9.0mm.**

Ο στοματοτραχειακός σωλήνας έχει κοπεί περίπου στα 26 cm. TGIC-καθετήρας ενδοτραχειακής εμφύσησης αερίων, PMC-καθετήρας μέτρησης πιέσεων. Για την χορήγηση του TGI ο καθετήρας TGIC ήταν συνδεδεμένος με ροόμετρο O<sub>2</sub> μεταβαλλόμενου στομίου.

**10(B) AD ο ειδικός προσαρμογέας του καθετήρα του TGI στον ενδοτραχειακό σωλήνα**

- α. PTGI το εγγύς άκρο του καθετήρα του TGI
- β. VOF το ροόμετρο οξυγόνου μεταβλητής ροής

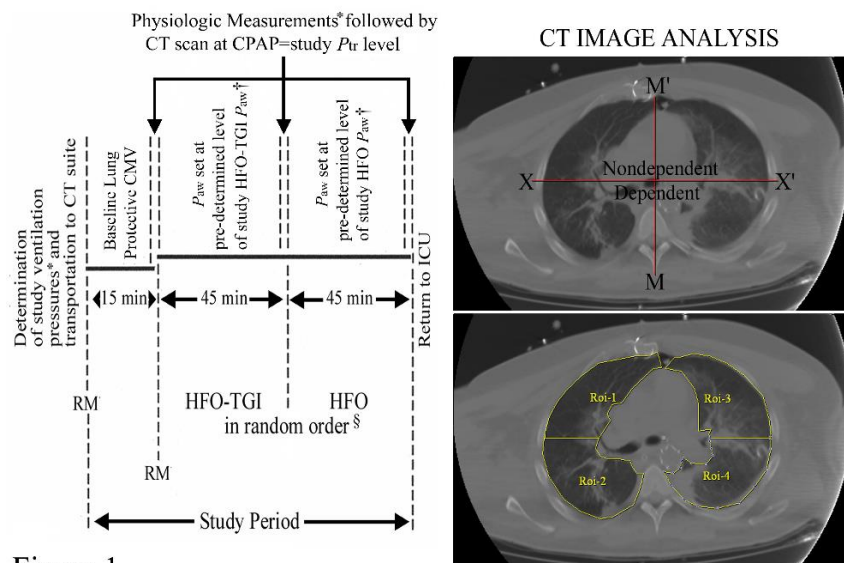


Figure 1

## Εικόνα 11

### Σχηματική αναπαράσταση της μεθοδολογίας της μελέτης CT-Αξονική τομογραφία

- α. CMV-συμβατικός μηχανικός αερισμός, RM
- β. HFO-αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης, TGI-ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων, PAW μέση πίεση αερισμού, P<sub>ag</sub> μέση τραχειακή πίεση, CPAP-συνεχής θετική πίεση αεραγωγών, Roi-περιοχή ενδιαφέροντος.

#### Αριστερό πάνελ

Σχηματική αναπαράσταση των ερευνητικών παρεμβάσεων του πρωτοκόλλου της μελέτης. Οι ρυθμίσεις της P<sub>aw</sub> είχαν σαν στόχο την P<sub>tr</sub> της μελέτης. Το HFO προηγήθηκε του HFO-TGI σε 8 ασθενείς και η αντίστροφη σειρά ακολουθήθηκε σε 7 ασθενείς. Δεν κάναμε χειρισμό επιστράτευσης (RM) μεταξύ του HFO και του HFO-TGI.

#### Δεξιό πάνελ

Άνω: Σε κάθε τομή της αξονικής τομογραφίας, η υποδιαίρεση του πνευμονικού παρεγχύματος σε πρόσθιες (μη εξαρτώμενες) και οπίσθιες (εξαρτώμενες) περιοχές έγινε σχεδιάζοντας μια γραμμή (xx') ώστε να περνάει

από το μέσο και να είναι κάθετο στον προσθοπίσθιο (MM') άξονα της θωρακικής κοιλότητας.

Κάτω: Για κάθε τομή της αξονικής η προαναφερόμενη υποδιαίρεση είχε σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία δύο μη εξαρτώμενων Rois (Roi-1 και Roi-3) και δύο εξαρτώμενων (Roi-2 και Roi-4)



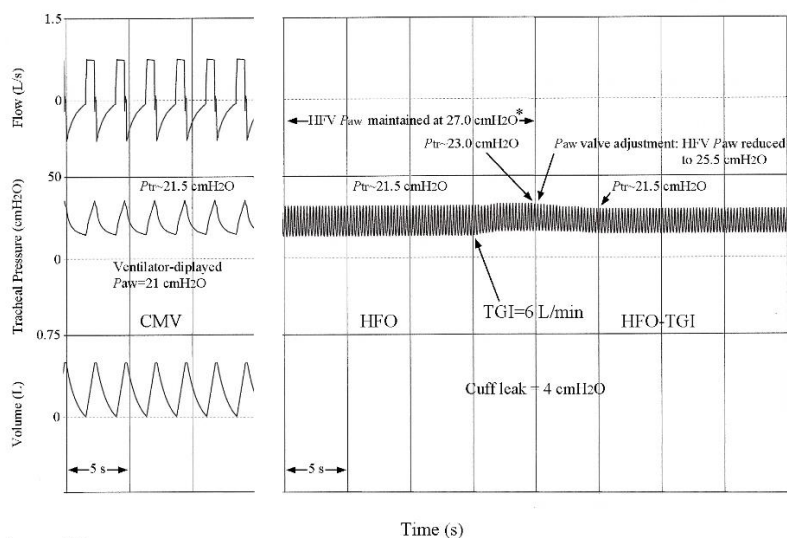


Figure E2

## Εικόνα 12

**Προσδιορισμός της μέσης τραχειακής πίεσης (Ptr) και της μέσης πίεσης αερισμού (Paw), ο οποίος διενεργείται κατά την περίοδο πριν τη μεταφορά (στη μονάδα εντατικής θεραπείας).**

CMV: συμβατικός μηχανικός αερισμός

HFO: αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης

TGI: ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων

HFV: αναπνευστήρας υψηλής συχνότητας

Αριστερό πάνελ :

Εκτυπωμένο αντίγραφο τμήματος μιας αντιπροσωπευτικής καταγραφής διάρκειας περίπου 15 δευτερολέπτων, η οποία χρησιμοποιήθηκε ώστε να προσδιοριστεί η τιμή της μέσης τραχειακής πίεσης της μελέτης “study Ptr level” και η αντίστοιχη μέση πίεση αερισμού κατά το CMV της μελέτης (“study CMV Paw”).

Δεξιό πάνελ :

Εκτυπωμένο αντίγραφο μιας αντιπροσωπευτικής καταγραφής, διάρκειας περίπου 40 δευτερολέπτων, η οποία χρησιμοποιήθηκε για να γίνει ο προσδιορισμός της μέσης πίεσης αερισμού του HFO της μελέτης (“study HFO Paw”) και της μέσης πίεσης αερισμού του HFO-TGI της μελέτης (:study HFO-TGI Paw”).

Η “study HFO Paw” είναι η HFV Paw ίση με 27cmH<sub>2</sub>O που οδηγεί στην “study Ptr level” ίση με 21,5 cmH<sub>2</sub>O.

Ο αστερίσκος δηλώνει ότι κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 δευτερολέπτων μετά την έναρξη του TGI, η HFV Paw διατηρήθηκε στα 27 cmH<sub>2</sub>O μέσω της χειροκίνητης προσαρμογής της βαλβίδας ρύθμισης της Paw του αναπνευστήρα υψηλής συχνότητας ταλαντώσεων (HFV).

Η προσθήκη του TGI ροής 6L/min προκαλεί αύξηση του Ptr στα 23 cmH<sub>2</sub>O παρά τη διατήρηση της Paw του HFV στα 27 cmH<sub>2</sub>O.

Κατά συνέπεια η μέση τραχειακή πίεση (Ptr) επιστρέφει στην τιμή 21,5 cmH<sub>2</sub>O δηλαδή στην “study Ptr level” μέσω της μείωσης της Paw του HFV στα 25,5 cmH<sub>2</sub>O.

Έτσι η τελευταία τιμή της Paw του HFV είναι η τιμή της μέσης πίεσης αερισμού του HFO-TGI της μελέτης (“study HFO-TGI Paw”).

Αυτές οι τιλοποιήσεις της Paw διεξήχθησαν παρουσία μιας αναπαραγωγικής διαρροής αέρα γύρω από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα της τάξης των 4 cmH<sub>2</sub>O, η οποία επιτυγχανόταν με την αφαίρεση 2,5ml αέρα στη συγκεκριμένη περίπτωση

Σημείωση : Η ελάχιστη μέση τραχειακή πίεση είναι περίπου 2 cmH<sub>2</sub>O υψηλότερη κατά τη διάρκεια το HFO-TGI συγκρινόμενη με το HFO κάτι το οποίο επιβεβαιώνει τη δράση PEEP που σχετίζεται με το TGI.

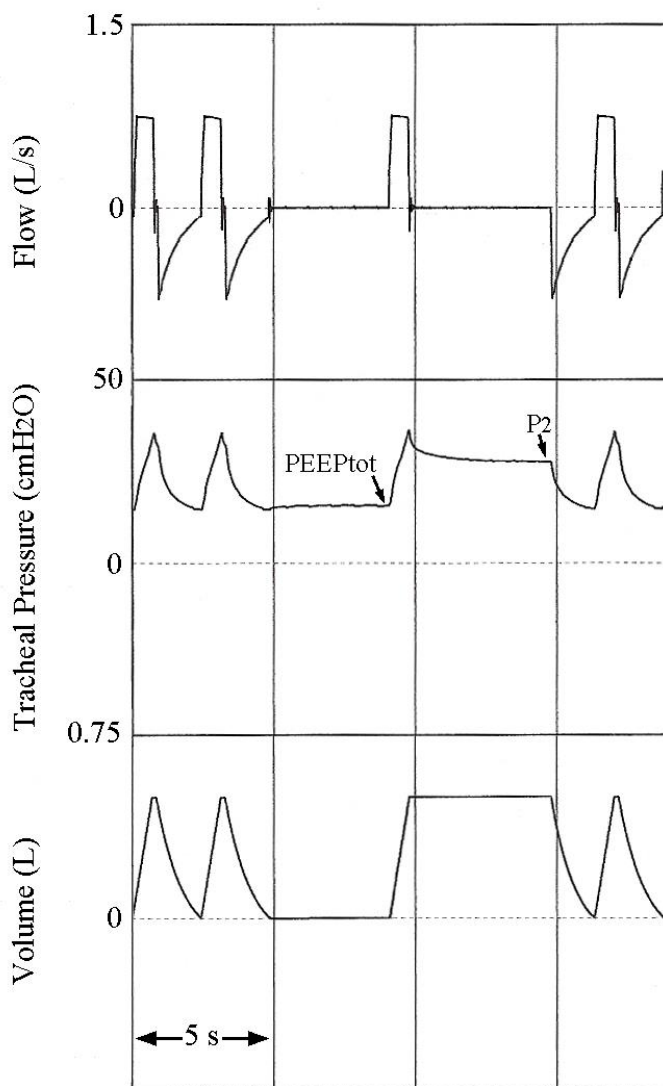


Figure E3

**Εικόνα 13**

**Προσδιορισμός της μηχανικής του αναπνευστικού σε ύπτια θέση πριν την μεταφορά.**

PEEP tot – τελοεκπνευστική πίεση ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος

P2 – τελεισπνευστική πίεση ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος

Εκτυπωμένο αντίγραφο καταγραφής διάρκειας περίπου 19 δευτερολέπτων, το οποίο δείχνει μια τελοεκπνευστική έμφραξη ακολουθούμενη από τελεισπνευστική έμφραξη.

Ατομικά δεδομένα ασθενών της μέσης πίεσης αερισμού ( $P_{aw}$ ) και της μέσης τραχειακής πίεσης ( $P_{tr}$ )

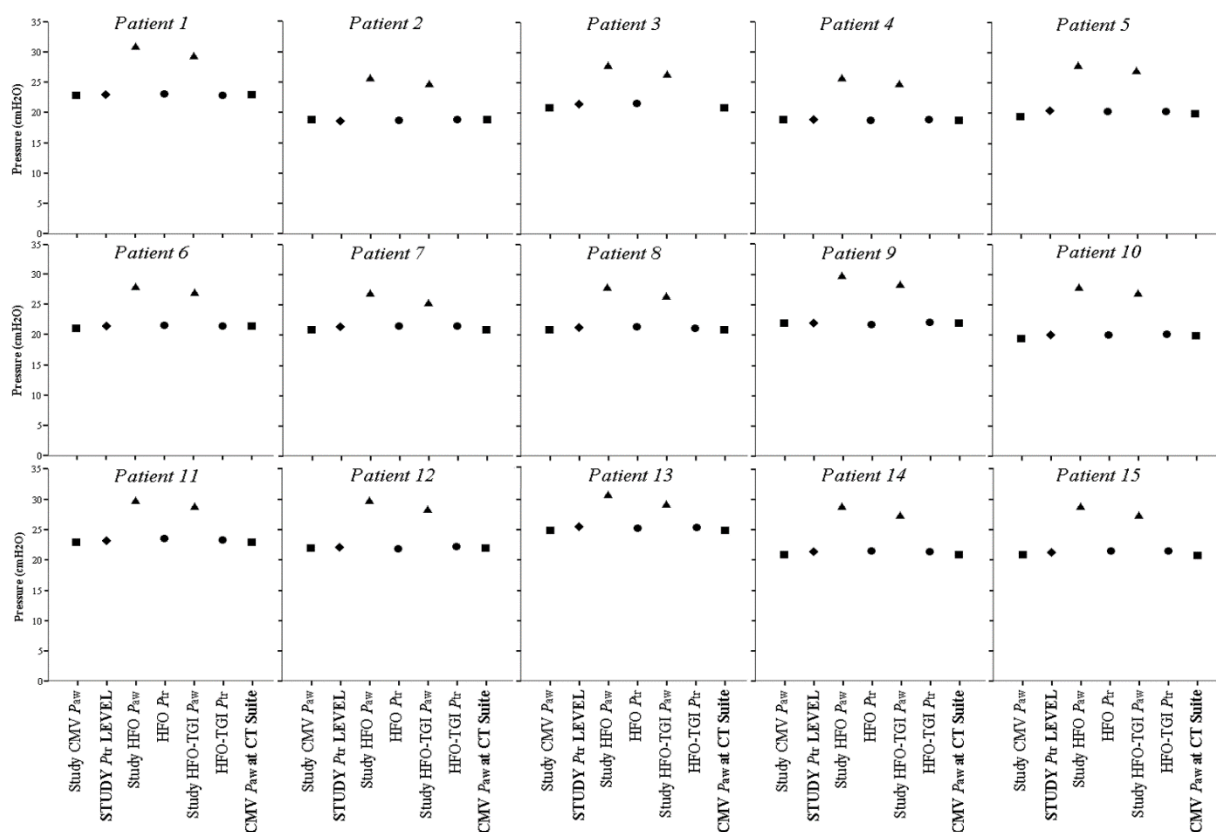


Figure E4

## ΕΙΚΟΝΑ 14

CMV: συμβατικός μηχανικός αερισμός

HFO: αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης

TGI: ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων

CT – αξονική τομογραφία

Οι πρώτες 6 τιμές  $P_{aw}/P_{tr}$  προσδιορίστηκαν και καταγράφηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι τιμές της  $P_{aw}$  καταγράφηκαν όπως αυτές φαίνονταν στην οθόνη του συμβατικού αναπνευστήρα (τετράγωνα) ή στην οθόνη του ταλαντωτή (τρίγωνα).

Η πρώτη τιμή της μέσης τραχειακής πίεσης που παρουσιάζεται (διαμάντι), δηλαδή η “study Ptr level” είναι η μέση τραχειακή πίεση που προσδιορίζεται πριν την μεταφορά, τιμή αναφοράς του CMV σε ύπτια θέση.

Οι δεύτερες και τρίτες τιμές της μέσης τραχειακής πίεσης που παρουσιάζονται (κύκλοι) είναι σχεδόν πανομοιότυπες με την “study Ptr level”. Αυτές οι τιμές επετεύχθησαν μετά την απαραίτητη τιτλοποίηση της P<sub>aw</sub> κατά τη διάρκεια του HFO και του HFO-TGI.

Μετά την άφιξη στον χώρο του αξονικού τομογράφου και την τοποθέτηση των ασθενών στο κρεβάτι του η μέση πίεση αερισμού που έδειχνε ο συμβατικός αναπνευστήρας ήταν σχεδόν ίδια με την τιμή αναφοράς της P<sub>aw</sub> στον CMV, κάτι που δείχνει ότι η μέση τραχειακή πίεση διατηρούνταν στην τιμή της “study Ptr level”.

Η τελευταία τιμή πίεσης εφαρμοζόταν κατά τη διάρκεια τριών ακολουθιών αξονικών τομογραφιών.

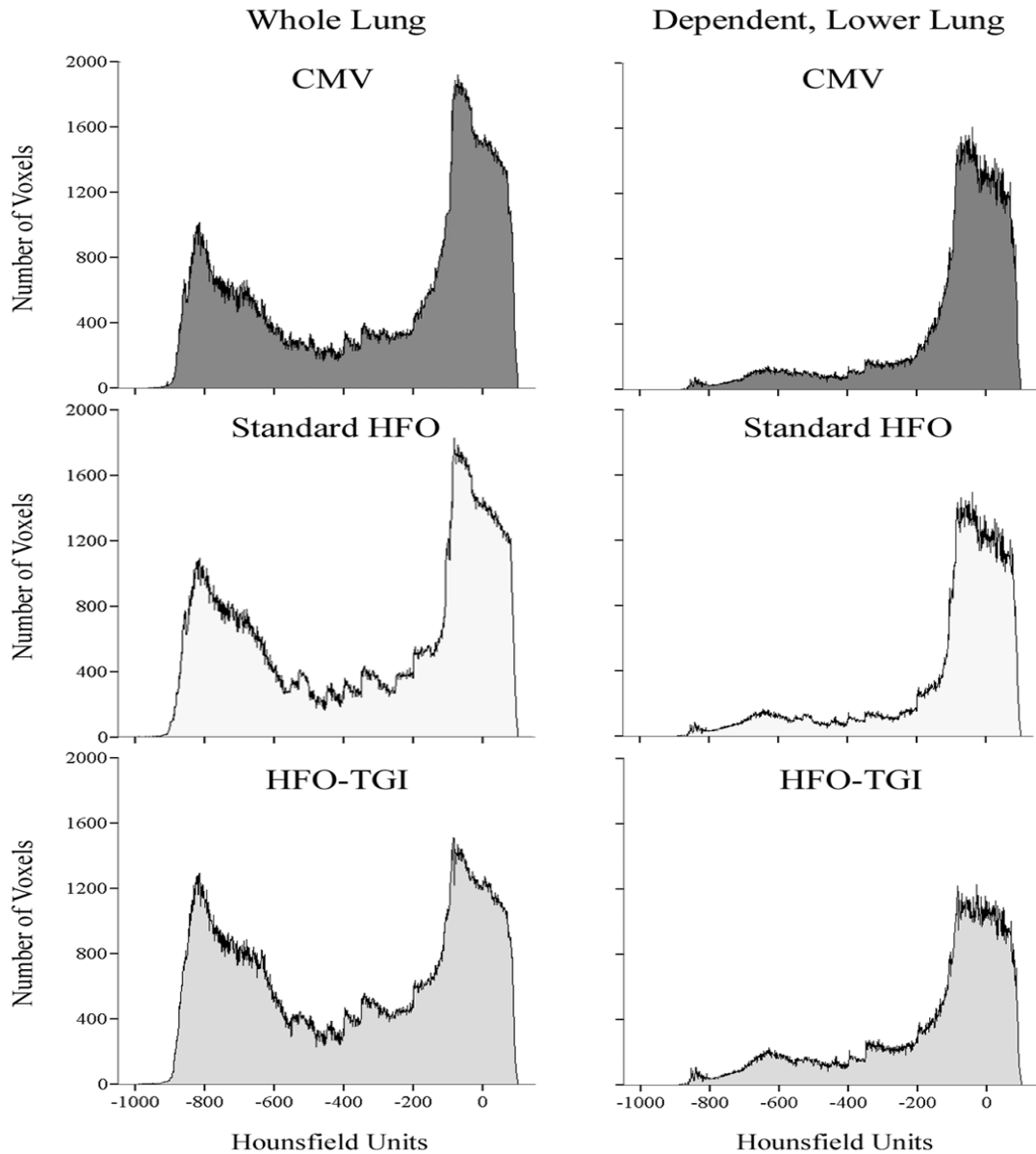


Figure 2

**Εικόνα 15**

**Ιστογράμματα μέσης πυκνότητας ανάλογα με την τεχνική αερισμού. CMV-συμβατικός μηχανικός αερισμός, HFO-αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης, TGI-ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων**

Αριστερά :ολόκληρου του πνεύμονα.

Δεξιά: εξαρτώμενος πνεύμονας, κατώτερες περιοχές  
 όγκος του voxel=4,3 mm<sup>3</sup>

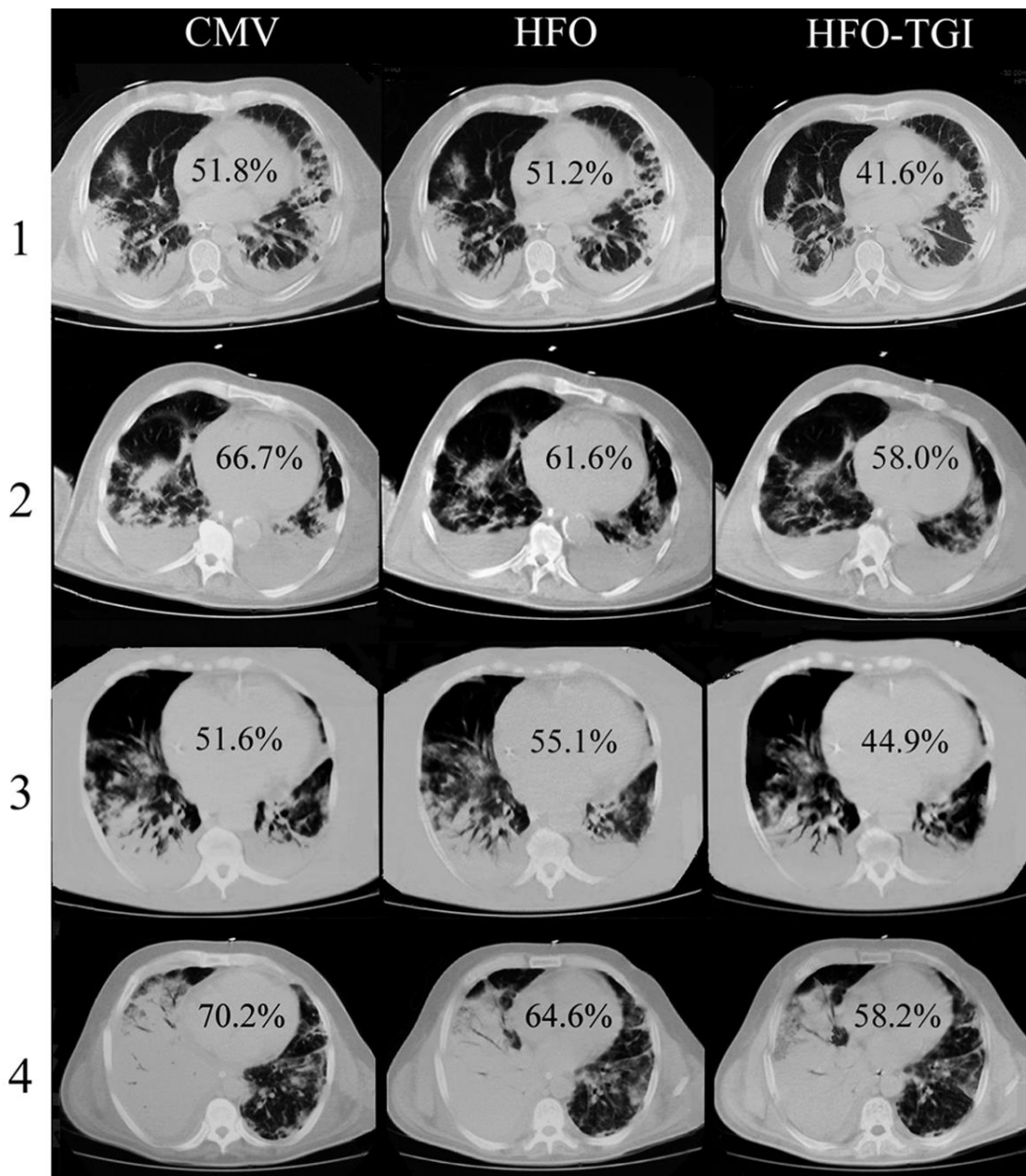


Figure 3

**Εικόνα 16**

**Τομές αξονικής τομογραφίας του κατώτερου πνεύμονα από τέσσερις αντιπροσωπευτικούς ασθενείς (1-4). Στους ασθενείς 1 και 3 το HFO προηγήθηκε το HFO του HFO-TGI και στους ασθενείς 2 και 4 το HFO-TGI προηγήθηκε του HFO.**

Τα ποσοστά αντανakλούν τις αναλογίες του βάρους του μη αεριζόμενου πνευμονικού ιστού.

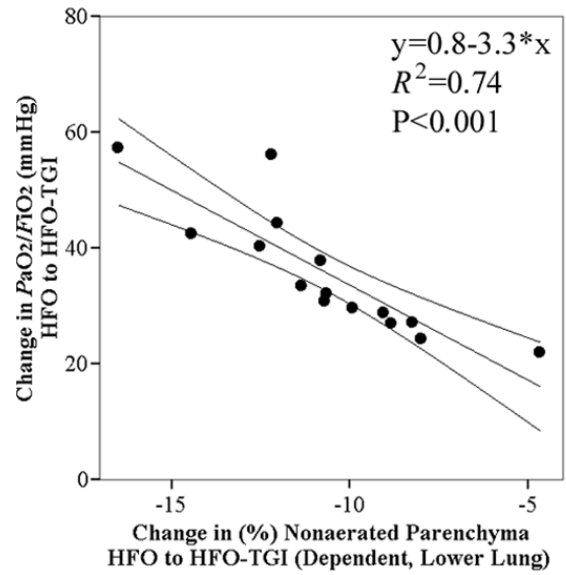
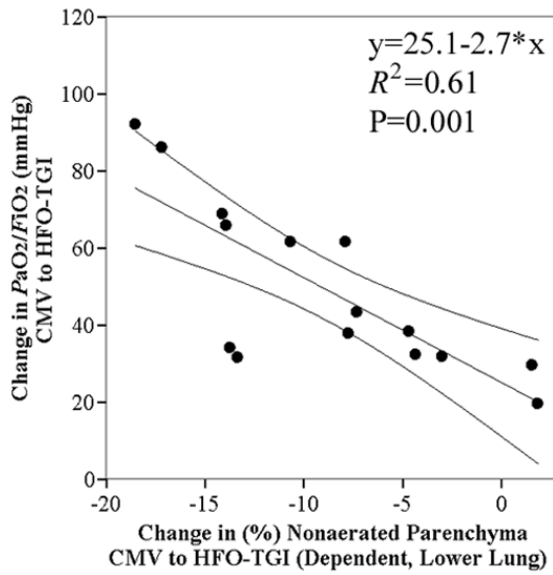


Figure E5

### Εικόνα 17

Σχέσεις ανάμεσα στις αλλαγές στον λόγο μερικής πίεσης  $O_2$  στο αρτηριακό αίμα προς την κλασματική συγκέντρωση του  $O_2$  στο εισπνεόμενο μείγμα ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ) και στις συνοδές αλλαγές στο ποσοστό του μη αεριζόμενου πνευμονικού ιστού του εξαρτώμενου κατώτερου πνεύμονα.

CMV: συμβατικός μηχανικός αερισμός

HFO: αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης

TGI: ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων

Αριστερό πάνελ αλλαγές από το CMV στο HFO-TGI

Δεξιό πάνελ αλλαγές από HFO στο HFO-TGI



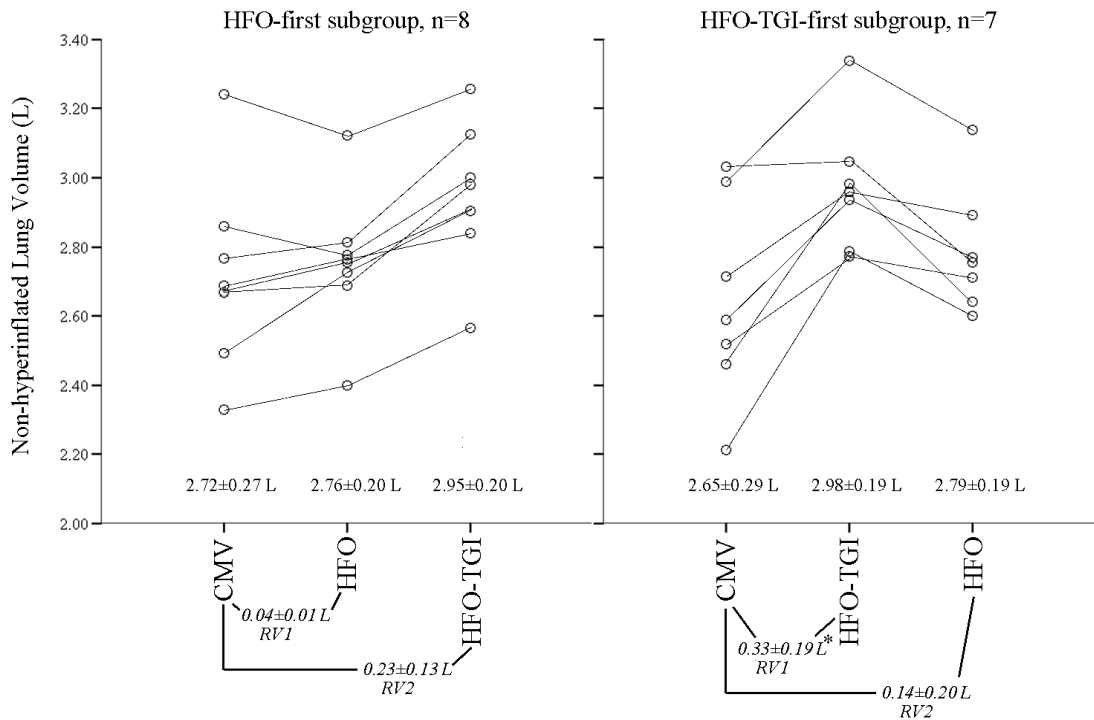


Figure E6

### Εικόνα 18

**Δεδομένα ασθενών σχετικά με τον μη υπερδιατεταμένο όγκο του πνεύμονα και τον επιστρατευμένο όγκο ανάλογα με το είδος του HFO που προηγείται**

CMV: συμβατικός μηχανικός αερισμός

HFO: αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης

TGI: ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων

RV<sub>1</sub> επιστρατευμένος όγκος στο τέλος της εφαρμογής της πρώτης μεθόδου HFO

RV<sub>2</sub> επιστρατευμένος όγκος στο τέλος της εφαρμογής της δεύτερης μεθόδου HFO

Αριστερό πάνελ : Υποομάδα όπου εφαρμόστηκε πρώτα το HFO.

Δεξιό πάνελ : υποομάδα που εφαρμόστηκε πρώτα το HFO-TGI.

Ο μη υπερδιατεταμένος πνευμονικός όγκος καθώς και οι όγκοι RV<sub>1</sub> και RV<sub>2</sub> παρουσιάζονται επίσης ως mean±SD.

\*P=0,003 έναντι του RV<sub>1</sub> του αριστερού πάνελ με independent samples t-test.

## 11.2.2 ΠΙΝΑΚΕΣ

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Χαρακτηριστικά των ασθενών και αρχικές ρυθμίσεις του αναπνευστήρα (volume assist- control mode with square wave inspiratory flow).

Age (years)	54.3 ± 20.4
Sex (male / female)	12 / 3
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 2.9
Simplified acute physiology II score <sup>a</sup>	37.5 ± 12.6
Murray score <sup>b</sup>	3.4 ± 0.3
PaO <sub>2</sub> /inspired O <sub>2</sub> fraction (mmHg) <sup>b</sup>	97.2 ± 21.7
Inspired O <sub>2</sub> fraction <sup>b</sup>	0.79 ± 0.09
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>b</sup>	60.0 ± 7.6
Arterial pH <sup>b</sup>	7.29 ± 0.06
Positive end-expiratory pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	13.6 ± 1.9
Tidal volume (L) / (mL/kg PBW) <sup>b</sup>	0.47 ± 0.06 / 6.5 ± 0.4
Respiratory rate (breaths/min) <sup>b</sup>	26.4 ± 2.1
Minute ventilation (L/min) <sup>b</sup>	12.3 ± 1.0
Inspiratory-to-expiratory time ratio <sup>b, c</sup>	1:2
End-inspiratory plateau airway pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	30.4 ± 3.5
Mean airway pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	21.2 ± 1.7
Mean tracheal pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	21.6 ± 1.7
Oxygenation index <sup>b</sup>	22.5 ± 4.1
Quasistatic respiratory compliance (mL/cmH <sub>2</sub> O) <sup>b, d</sup>	32.0 ± 7.0
Time from ARDS diagnosis (hours) <sup>e</sup>	53.7 ± 15.2
Pulmonary ARDS – no. / total no. (%)	12 / 15 (80.0)
Survival to hospital discharge – no. / total no. (%)	7 / 15 (46.7)

Οι τιμές αναγράφονται ως mean±SD εκτός αν είχαν οριστεί διαφορετικά. Για τους άνδρες το προβλεπόμενο σωματικό βάρος (PBW) υπολογίστηκε ως 50+[ύψος(cm)-152,4]x0,91, για τις γυναίκες το 50 αντικαταστάθηκε από το 45

α. Καθορίστηκε 12 ώρες πριν την εγγραφή στη μελέτη

β. Καταγράφηκε και ορίστηκε 5-20 λεπτά μετά την εγγραφή στη μελέτη

γ. Η προκαθορισμένη τιμή 1:2 του πρωτοκόλλου είχε προεπιλεχθεί από τους θεράποντες ιατρούς όλως των ασθενών

δ. Καθορίστηκε σαν αναπνεόμενοι όγκοι (σε ml) και διαιρέθηκε με τη διαφορά της τελοεισπνευστικής και της τελοεκπνευστικής πίεσης ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος

ε. Αναφέρεται στο χρονικό μεσοδιάστημα μεταξύ της εγκατάστασης της διάγνωσης του RDS και της εγγραφής στη μελέτη

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Inclusion criteria	Exclusion Criteria
Presence of signed consent form for study participation	Significant air leak <sup>b</sup>
Age >18 years	Significant hemodynamic instability <sup>c</sup>
Body weight >40 kg	Significant heart disease <sup>d</sup>
ARDS diagnosis established within preceding 72 hours	Significant COPD or asthma <sup>e</sup>
Endotracheal intubation <sup>a</sup> and mechanical ventilation	Significant intracranial pathology <sup>f</sup>
$PaO_2/FiO_2$ within 80-199 mmHg after being ventilated at a PEEP level of $\geq 8$ cm H <sub>2</sub> O for >12 hours	CILD associated with bilateral pulmonary infiltrates
Murray chest roentgenogram score $\geq 3$ (i.e. alveolar consolidation present in $\geq 3$ quadrants of the anteroposterior chest x-ray)	Lung biopsy or resection on current admission
No attending physician concern regarding safety of transportation to the computerized tomography suite	Pregnancy
	Participation in another interventional study
	Drop in $PaO_2/FiO_2$ to <80 mmHg or arterial pH to <7.20 in any one of the 2 arterial blood gas analyses of the pre-transportation period (see text)
	Any episode of hypotension <sup>g</sup> or desaturation <sup>h</sup> during the course of any one of the study recruitment maneuvers <sup>i</sup> (see main manuscript , Figure 1)

### Κριτήρια επιλεξιμότητας της μελέτης

ARDS – Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσπραγίας

PEEP – Θετική τελοεκπνευστική πίεση

COPD – χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

CILD – χρόνια διάμεση νόσος

- α. Η τραχεία των ασθενών έπρεπε να διασωληνωθεί με στοματοτραχειακό σωλήνα ή σωλήνα τραχειοστομίας εσωτερικής διαμέτρου  $\geq 8.5\text{mm}$  και  $\geq 8.0\text{mm}$  αντίστοιχα
- β. Ορίστηκε ως η παρουσία ενός ή περισσότερων σωλήνων παροχέτευσης θωρακικής κοιλότητας (chest tube) λόγω διαπιστωμένης διαρροής αέρα στις προηγούμενες 24 ώρες
- γ. Ορίστηκε ως συστολική αρτηριακή πίεση  $< 90\text{ mmHg}$ , παρά την χορήγηση υγρών ή την έγχυση νορ-επινεφρίνης με ρυθμό  $\geq 0, 1\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ .
- δ. Κλάσμα εξώθησης  $< 40\%$ , ιστορικό πνευμονικού οιδήματος και ενεργός ισχαιμία του μυοκαρδίου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου
- ε. Ορίστηκε ως προηγηθείσες εισαγωγές στο νοσοκομείο για ΧΑΠ ή άσθμα, θεραπεία με κορτικοστεροειδή για ΧΑΠ ή άσθμα, αποδεδειγμένη χρόνια κατακράτηση  $\text{CO}_2$  που οδηγεί σε τιμές  $\text{PaCO}_2 > 50\text{ mmHg}$
- στ. Ορίστηκε ως οποιαδήποτε κατάσταση που απαιτεί βαθιά καταστολή, αναγκαία, υπεροσμωτική θεραπεία και κατά λεπτόν αερισμό τέτοιον ώστε να η  $\text{PaCO}_2$  να είναι ίση με  $35\text{mmHg}$  για να διατηρείται ενδοκράνια πίεση  $\leq 20\text{mmHg}$
- ζ. Ορίστηκε ως συστολική αρτηριακή πίεση  $< 90\text{ mmHg}$
- η. Ορίστηκε ως πτώση στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης ( $\text{SpO}_2$ ) σε τιμές  $\leq 85\%$  ή απόλυτη μείωση του  $\text{SpO}_2$  μεγαλύτερη από  $5\%$ .
- θ. Υπόταση ή αποκορεσμός οδηγούσε σε άμεση άρση του χειρισμού επιστράτευσης, διακοπή του πρωτοκόλλου και αποκλεισμό του ασθενούς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

	<b>Baseline</b>	<b>CT suite</b>	<b>P value</b>
<b>Peak airway pressure (cmH<sub>2</sub>O)</b>	41.3 ± 4.6	41.7 ± 4.3	0.21
<b>End-inspiratory plateau airway pressure (cmH<sub>2</sub>O)</b>	30.4 ± 3.5	30.6 ± 3.7	0.43
<b>End-expiratory plateau airway pressure (cmH<sub>2</sub>O)</b>	15.1 ± 1.5	15.1 ± 1.4	0.72
<b>Total resistance of the respiratory system (cmH<sub>2</sub>O/L/s)<sup>a</sup></b>	17.9 ± 3.1	17.6 ± 3.2	0.79
<b>Quasistatic respiratory compliance (mL/cmH<sub>2</sub>O)<sup>b</sup></b>	32.0 ± 7.0	31.9 ± 7.7	0.87

Εκτίμηση της μηχανικής του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια του συμβατικού μηχανικού αερισμού σε ύπτια θέση με square-wave inspiratory flow στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στον χώρο του αξονικού τομογράφου.

Οι τιμές είναι mean±SD. Οι στατιστικές συγκρίσεις έγιναν με το pair-t-test. Οι αναφερόμενες πιέσεις αντιστοιχούν σε αυτές που φαίνονταν στον συμβατικό αναπνευστήρα κατά τη διάρκεια της τελοεισπνευστικής και της τελοεκπνευστικής έμφραξης στη ΜΕΘ και ορίζονται ως τιμές αναφοράς (baseline) και 15 λεπτά μετά την άφιξη στον αξονικό τομογράφο.

α. Υπολογίζονται ως η διαφορά της μέγιστης εισπνευστικής με την τελοεκπνευστική πίεση ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος διαιρεμένη με την εισπνευστική ροή (peak inspiratory pressure – end – inspiratory plateau pressure)

Η εισπνευστική ροή υπολογιζόταν από τον λόγο του αναπνεόμενου όγκου και του χρόνου εισπνοής που φαινόταν στον αναπνευστήρα.

Στη ΜΕΘ η υπολογιζόμενη εισπνευστική ροή και αυτή που μετρούσαμε (όπως αυτή φαινόταν στο Direc218B) ήταν σχεδόν πανομοιότυπες.

β. Υπολογιζόταν από τον λόγο του αναπνεόμενου όγκου προς τη διαφορά της τελοεισπνευστικής και της τελοεκπνευστικής πίεσης ισορροπίας.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Δεδομένα ανταλλαγής αερίων και αιμοδυναμικών παραμέτρων της κύριας περιόδου της μελέτης.

Ventilatory Strategy	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	pHa	ScvO <sub>2</sub> (%)	PcvCO <sub>2</sub> (mmHg)
CMV	90.1 ± 28.0	59.8 ± 7.9	7.28 ± 0.06	75.4 ± 4.1	64.9 ± 7.7
HFO	103.5 ± 28.3	56.1 ± 9.9	7.31 ± 0.06	75.9 ± 4.1	61.5 ± 9.5
HFO-TGI	139.2 ± 31.1 a*,†	50.8 ± 10.4 *	7.35 ± 0.07 *	73.7 ± 4.9	55.8 ± 10.4 *

Ventilatory Strategy	pHcv	Shunt Fraction	Oxygenation index	MAP (mmHg)	Heart rate (beats/min)
CMV	7.23 ± 0.06	0.43 ± 0.06	25.0 ± 5.5	90.2 ± 12.8	107.1 ± 12.0
HFO	7.26 ± 0.06	0.42 ± 0.08	29.8 ± 8.5	90.7 ± 13.3	108.3 ± 14.1
HFO-TGI	7.31 ± 0.08 *	0.35 ± 0.05 *,†	20.8 ± 4.5 †	86.7 ± 12.4	104.3 ± 13.3

Οι τιμές αναγράφονται ως mean±SD. Για τον υπολογισμό του shunt fraction χρησιμοποιήθηκαν μετρήσεις αερίων αίματος που ελήφθησαν από κεντρική φλεβική γραμμή.

CMV: συμβατικός μηχανικός αερισμός

HFO : αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης

TGI : ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων

Pa : μερική πίεση στο αρτηριακό αίμα

FiO<sub>2</sub>: ποσοστιαία συγκέντρωση O<sub>2</sub> στον εισπνεόμενο αέρα

PHa: Ph αρτηριακού αίματος

ScvO<sub>2</sub>: κορεσμός O<sub>2</sub> στο κεντρικό φλεβικό αίμα

PCV: Μερική πίεση στο κεντρικό φλεβικό αίμα

PHCV : Ph στο κεντρικό φλεβικό αίμα

MAP : Μέση αρτηριακή πίεση

\*P≤0,03 έναντι του CMV

+P≤0,04 έναντι του HFO

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Αποτελέσματα της ανάλυσης των αξονικών τομογραφιών

Ventilatory Strategy	Gas and Tissue Volume (mL)	Gas Volume (mL)	Tissue Weight (g)	Hyperinflated (% Tissue Weight)	Normally Aerated (% Tissue Weight)	Poorly Aerated (% Tissue Weight)	Nonaerated (% Tissue Weight)
<b>Total Lung Parenchyma</b>							
CMV	2684.4 ± 272.5	786.5 ± 290.7	1898.0 ± 177.4	0.01 ± 0.01	12.7 ± 6.5	24.8 ± 5.6	62.1 ± 9.0
HFO	2780.6 ± 203.0	913.2 ± 199.4	1867.4 ± 170.0	0.01 ± 0.01	15.3 ± 5.0	25.2 ± 7.3	60.0 ± 2.5
HFO-TGI	2995.6 ± 181.5 *	1087.1 ± 178.9 *	1869.2 ± 192.6	0.01 ± 0.01	18.0 ± 5.3 *	30.7 ± 4.9 *,†	51.4 ± 5.1 *,†
<b>Upper Dependent</b>							
CMV	197.0 ± 58.1	97.9 ± 38.2	99.2 ± 24.6	0.00 ± 0.00	35.7 ± 13.2	46.3 ± 9.4	18.0 ± 9.0
HFO	266.7 ± 38.2 *	131.7 ± 27.4 *	135.0 ± 24.7 *	0.00 ± 0.00	37.8 ± 13.9	49.2 ± 11.7	13.1 ± 4.8
HFO-TGI	261.2 ± 28.9 *	136.9 ± 22.9 *	124.3 ± 16.7 *	0.00 ± 0.00	44.5 ± 11.0	41.8 ± 7.9	13.7 ± 4.1
<b>Lower Dependent</b>							
CMV	1466.8 ± 168.3	161.2 ± 43.4	1305.6 ± 192.7	0.00 ± 0.00	3.4 ± 2.0	20.4 ± 6.5	76.2 ± 7.0
HFO	1379.0 ± 135.1	163.2 ± 19.5	1215.9 ± 136.1	0.00 ± 0.00	4.1 ± 1.6	18.0 ± 4.1	78.0 ± 2.8
HFO-TGI	1396.9 ± 162.4	225.1 ± 18.8 *,†	1171.8 ± 165.8	0.00 ± 0.00	5.6 ± 1.9 *	27.1 ± 3.6 *,†	67.3 ± 3.0 *,†
<b>Upper Nondependent</b>							
CMV	281.0 ± 94.2	177.0 ± 73.3	104.0 ± 24.9	0.03 ± 0.04	49.1 ± 13.6	35.1 ± 9.5	15.8 ± 8.2
HFO	366.5 ± 68.6 *	227.7 ± 62.6	138.8 ± 17.3 *	0.02 ± 0.02	49.8 ± 15.2	38.6 ± 12.4	11.5 ± 4.6
HFO-TGI	370.0 ± 60.0 *	238.8 ± 53.6 *	131.9 ± 12.3 *	0.02 ± 0.02	56.8 ± 11.9	31.5 ± 8.4	11.7 ± 4.1
<b>Lower Nondependent</b>							
CMV	730.5 ± 169.5	348.8 ± 142.9	381.8 ± 39.4	0.04 ± 0.05	26.2 ± 11.1	32.6 ± 9.2	41.2 ± 11.3
HFO	784.9 ± 139.9	408.0 ± 127.4	376.9 ± 26.4	0.05 ± 0.05	32.7 ± 10.5	28.5 ± 8.4	38.8 ± 3.1
HFO-TGI	951.9 ± 121.8 *,†	513.6 ± 116.8 *	438.3 ± 25.7 *,†	0.05 ± 0.04	35.0 ± 8.7	37.3 ± 6.7	27.7 ± 3.5 *,†



Οι τιμές αναγράφονται ως mean±SD.

Οριακά μη σημαντικές διαφορές, δηλαδή τάση προς στατιστική σημαντικότητα που αντιστοιχεί σε τιμές P μεταξύ 0,05-0,10.

CMV: συμβατικός μηχανικός αερισμός

HFO : αερισμός υψηλής συχνότητας ταλάντωσης

TGI : ενδοτραχειακή εμφύσηση αερίων

P≤0,04 έναντι του CMV

P≤0,04 έναντι του HFO

Εκτίμηση της μηχανικής του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια του συμβατικού μηχανικού αερισμού σε ύπτια θέση με square-wave inspiratory flow στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στον χώρο του αξονικού τομογράφου.

Οι τιμές είναι mean±SD. Οι στατιστικές συγκρίσεις έγιναν με το paired-t-test. Οι αναφερόμενες πιέσεις αντιστοιχούν σε αυτές που φαίνονταν στο συμβατικό αναπνευστήρα κατά τη διάρκεια της τελοεισπνευστικής και της τελοεκπνευστικής έμφραξης στη MEΘ και ορίζονται ως τιμές αναφοράς (baseline) και 15 λεπτά μετά την άφιξη στον αξονικό τομογράφο.

## 12. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Ware BL ,Matthay MA .The acute respiratory distress syndrome .N Engl J Med 2000 May 4;342(18):1334-1349
2. Ashbaugh DG ,Bigelow DB ,Petty TL ,Levine BE .Acute respiratory distress syndrome in adults ,Lancet 1967;2:319-323
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R, and the Consensus Committee (1994) The American-European consensus conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149:818-824
4. ARDS Definition Task Force Ranieri VM ,Rubenfeld GD ,Thompson BT ,Ferguson ND ,Caldwell E ,Fan E ,Camporota L ,Slutsky AS .Acute respiratory distress syndrome ;the Berlin definition .JAMA 2012;307:2526-2533
5. Ferguson ND ,Fan E ,Camporota L ,Antonelli M ,Anzueto A ,Beale R ,Brochard L ,Brower R ,Esteban A ,Gattinoni L ,Rhodes A ,Slutsky AS ,Vincent JL ,Rubenfeld GD ,Thompson BT ,Ranieri VM .The Berlin definition of ARDS : an expanded rationale ,justification and supplementary material. Intensive Care Med 2012;Oct .38(10):1731-1732
6. Lewandowski K , Lewandowski M.Epidemiology of ARDS.Minerva Anesthesiologica 2006;72:473-477
7. Rubenfeld GD ,Galdwell E ,Peabody E ,Weaver J ,Martin DP ,Neff M et al.Incidence and outcomes of acute lung injury.N Engl J Med 2005;353:1685-1693
8. Pelosi P ,Caironi P ,Gattinoni L .Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome .Semin Respir Crit Care Med 2001;22(3):259-268
9. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur Respir J Suppl 2003;42:48s-56s

10. Messent M ,Sullivan K ,Keogh BF ,et al.Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass:incidence and prediction.Anaesthesia 1992;47(3):267-8
11. Shorr AF ,Abbott KC ,Agadoa LY .Acute respiratory distress syndrome after kidney transplantation :epidemiology ,risk factors ,and outcomes.Crit Care Med 2003;31(5):1325-30
12. Kahn JM ,Caldwell EC ,Deem S ,et al.Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage :incidence,risk factors ,and outcome .Crit Care Med 2006;34(1):196-202
13. Rhee CK ,Kang JY ,Kim YH ,et al.Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies.Crit Care 2009;13(6):R173
14. Doyle RL ,Szaflarski N ,Modin GW ,Wiener.-Krowish JP ,Matthay MA .Identification of patients with acute lung injury :predictors of mortality Am J Respir Crit Care Med 1995 ;152:1818-1824
15. Zilberberg MD ,Epstein SK ,Acute lung injury in the medical ICU :comorbid conditions ,age ,etiology ,and hospital outcome .Am J Respir J Crit Care Med 1998;157:1159-1164
16. Monchi M ,Bellenfant F ,Cariou a ,et al .Early predictive factors of survival in acute respiratory distress syndrome :a multivariate analysis .Am J Respir J Crit Care Med 1998;158:1076-1081
17. Iribarren C, Jacobs DR Jr, SIDNEY S , et al.Cigarette smoking ,alcohol consumption ,and risk of ARDS:a 15-year cohort study in a managed care setting.Chest 2000;117(1):163-8
18. Calfee CS ,Matthay MA ,Eisner MD ,et al.Active and passive cigarette smoking and acute lung injury following severe blunt trauma.Am J Respir Crit Care Med 2011.[Epub ahead of print]
19. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al.Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2000;28(7):2187-92
20. Honiden S, Gong MN .Diabetes, insulin and development of acute lung injury. Crit Care Med 2009;37(8):2455-64

21. Erlich LM ,Talmor DS ,Cartin –Ceba R ,et al.Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with reduced incidence of acute lung injury:a population based cohort study.Chest 2011;139(2):289-95
22. Modelska K ,Pitter JF ,Fokesson HG ,Broaddus VC ,Matthay MA .Acid induced lung injury :protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits .Am J Respir J Crit Care Med 1999;160:1450-1456
23. Sznajder JL .Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung .Am J Respir J Crit Care Med 1990;160:1441-1442
24. Pittet JF ,Mackersie RC ,Martin TR ,Matthay MA .Biological markers of acute lung injury :prognostic and pathogenetic significance .Am J Respir J Crit Care Med 1997;155:1187-1205
25. Gunther A, Mosavi P, Heinemann S et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia .Comparison with the acute distress syndrome. Am J Respir J Crit Care Med 2000;161:454-462
26. Abraham E, Neutrophils and acute lung injury. Crit Care Med 2003;31:(Suppl): S195-S199
27. Idell S Coagulation fibrinolysis and fibrin deposition in acute lung injury .Crit Care Med 2003;(Suppl):S213-S220
28. Lewis JF, Jobe AH .Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1993;147:218-233[Erratum in Am Rev Respir Dis 1993;147:1068]
29. Gregory TJ ,Longmore WJ ,Moxley MA et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome .J Clin Invest 1991;88:1976-1981
30. Dreyfuss D, Saumon G, Ventilator induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:294-323
31. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E, Ventilator induced lung injury:the anatomical and physiological framework.Crit Care Med 2010;38:(Suppl):S539-S548
32. McHugh LG ,Milberg JA ,Whitcomb ME ,Schoene RB ,Manneder RJ ,Hudson LD .Recovery of function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir J Crit Care Med 1994;150:90-94

33. Ghio AJ ,Elliott CG ,Crapo RO ,Berlin SL ,Jensen RL .Impairment after adult respiratory distress syndrome :an evaluation based on American Thoracic Society recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1158-1162 [Erratum in *Am Rev Respir Dis* 1989;140:862]
34. Elliot CG, Rasmusson BY, Crapo RO, Morris AH, Jensen RL .Prediction of pulmonary function abnormalities after adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis* 1987;135:634-638
35. de Hemptinne Q,Remmelink M,Brimioulle S et al. ARDS: Aclinicopathological confrontation.*Chest* 2009;135:944-949
36. Rubenfeld GD,Caldwell E,Gratton J et al.Interobserver variability in applying definition for ARDS.*Chest* 1999;6:459-471
37. Idell S,Cohen AB.Bronchoalveolar lavagein patients with the adult respiratory distress syndrome.*Clin Chest Med* 1985;6:459-471
38. Austin Itton ,Muller NL ,Friedman PJ,Hansell DM,Naidich DP,Remy-Jardin M,Webb WR,Zerhouni EA.Glossary of terms for CT of the lungs:recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner Society.*Radiology* 1996;200:327-331
39. Maunder RJ,Schuman WP,Mc Hugh JW,Marglin SI,Butler JB.Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome .Analysis by computed tomography.*JAMA* 1986;255:2463-2465
40. Gattinoni L, Mascheroni D ,Torresin A,Marcolin R,Fumagalli R,Vesconi S,Rossi GP,Rossi F,Baglioni S,Bassi F et. Al.Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure.Computized tomography study.*Intensive Care Med* 1986 ;12:137-142
41. Pistolesi M,Miniati M,Milne EN,Giuntini C.The chest roentgenogram in pulmonary edema.*Clin Chest Med* 1985;6:315-344
42. Hedlund LW,Effmann EL,Bates WM,Beck JW,Gooulding PL,Putman CE .Pulmonary edema :a CT study of regional changes in lung density following oleic acid injury .*J Comput Assist Tomogr* 1982;6:939-946
43. Slutsky RA,Long S ,Peck WW,Higgins CB,Mattrey R.Pulmonary density distribution in experimental noncardiac canine pulmonary edema evaluated by computed transmission tomography.*Invest Radiol* 1984;19:168-173

44. Hedlund LW , Vock P, Effmann EL, Putman CE. Morphology of oleic acid-induced lung injury observations from computed tomography, specimen radiography, and histology. *Invest Radiol* 1985;20:2-8
45. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ, and the CT scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1644-1655
46. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome :CT abnormalities at long term follow up. *Radiology* 1999;210:29-35
  
47. Montgomery AB , Stager MA , Carrico CJ , Hudson LD . Causes of mortality in patients with adult respiratory distress syndrome . *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-489.
48. Saint S, Matthay MA . Risk reduction in the intensive care unit. *Am J Med* 1998; 105:515-523.
49. Raghavendran K, Pryhuber GS, Chess PR, Davidson BA, Knight PR, Notter RH. Pharmacotherapy of acute lung injury and adult respiratory distress syndrome . *Curr Med Chem* 2008;15(19):1911-1924
50. Frank AJ , Thompson BT . Pharmacological treatment for acute respiratory distress syndrome . *Curr Opin Care* 2010;16:62-68
51. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with low tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;34:1301-1308
52. Briel M, Meade M , Mercat A et al. Higher vs lower positive end –expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome . *JAMA* 2010;303:865-873
53. Hirschl RB , Pranikoff T , Wise C , Overbeck MC , Gauger P , Schreiner RJ , Dechert R , Bartlett RH . Initial experience with partial liquid ventilation in adult patient with the acute respiratory distress syndrome . *JAMA* 1996;275:383-.389
54. Barazzone AC , Donati YR , Boccord J , Rochat AF , Vesin C , Kan CD , Piguet PF. CD40-CD40 ligand disruption does not prevent hyperoxia – induced injury. *Am J Pathol* 2002;160(1):67-71

55. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:637-645.
56. Pipeling MR, Fan E .Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010;304(22):2521-2527
57. Amato MB ,Barbas CS ,Medeiros DM ,et al.Effect of a protective – ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-354
58. Villar J, Kackmarek RM, Perez-Mendez L, et al.A high positive end – expiratory pressure, low tidal volume ventilator strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *acute respiratory distress syndrome* 2006;34(5):1311-8
59. Ferguson ND, Stewart TE.New therapies for adults with acute lung injury .High- frequency oscillatory ventilation. *Clin Care Clin* 2002; 18(1):91-106.
60. Ferguson ND ,Slutsky AS .Point:high frequency ventilation is the optimal physiological approach to ventilate ARDS patients.*J Appl Physiol* 2008;104(4):1230-1
61. Lunkenheimer PP, Rafflenbeul W, Keller H, et al .Application of transtracheal pressure oscillations as a modification of “diffusion respiration “. *Br J Anaesth* 1972; 44:627 .
62. Bryan AC ,Slutsky AS ,.Long volume during high frequency oscillation .*Am Rev Respir Dis* 1986;133(5)928-30
63. McCullogh PR, Forkert PG, Froese AB .Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficiency rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(5):1185-92
64. Hamilton PP ,Onayemi A ,Smyth JA ,et al.Comparison of convetional and high frequency oscillatory ventilation.*J Appl Physiol* 1983;55:131-8

65. Kolton M, Cattran CB, Kent G, et al. Oxygenation during high frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anesth Analg* 1982;61(4):323-32
66. Slutsky AS, Kamm RD, Rossing TH, et al. Effects of frequency, tidal volume, and lung volume on CO<sub>2</sub> elimination in dog by high frequency (2-30 Hz), low tidal volume ventilation. *J Clin Invest* 1981;68(6):1475-84
67. Group HS. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989; 320(2):88-93.
68. Plavka R, Kopecky P, Sebron V, et al. A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999;25(1):68-75
69. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993;32(1):1-10
70. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, et al. Prospective, randomized comparison of high frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;89(1):5-12
71. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994;124(3):447-54
72. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al. High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347(9):643-52
73. Bollen CW, Uiterwaal CS, Van Vught AJ. Cumulative meta-analysis of high frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(10):1150-5
74. Fort P, Farmer C, Westerman J, et al. High frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome-a pilot study. *Crit Care Med* 1997;25(6):937-47
75. Mehta S, Granton J, Mac Donald RJ, et al. High frequency oscillatory in adults: the Toronto experience. *Chest* 2004;126(2):518-27



76. Dedrak S. High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized ,controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(6);801-8
77. Sud S ,Sud M,Friedrich JO ,et al.High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS):systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2327
78. Dedrak S. High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients .*Crit Care Med* 2003;31:5317-5323
79. Chang HK. Mechanism of gas transport during ventilation by high – frequency oscillation .*J Appl Physiol* 1984;56:553-563
80. Stawicki SP ,Goyal M ,Sarini B .High frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV) :a practical guide .*J Intens Care Med* 2009;24:215-229
81. Rotta AT ,Gunnarsson B ,Fuhrman BP ,et al.Comparison of lung protective ventilation strategies in a rabbit model of acute lung injury. *Crit Care Med* 001;29(11):2176-84
82. Imai Y ,Nakagawa S ,Ito Y et al.Comparison of lung protection strategies using conventional and high frequency oscillatory ventilation .*J Appl Physiol* 2001;91(4):1836-44
83. der von HK ,Kandler MA ,Fink L ,et al. High frequency oscillatory ventilation suppresses inflammatory response in lung tissue and microdissected alveolar macrophages in surfactant depleted piglets. *Pediatr Res* 2004;55(2):339-46
84. Sedeek KA ,Takeuchi M ,Suchodolski K ,et al.Open lung protective ventilation with pressure control ventilation ,high frequency oscillation and intratracheal pulmonary ventilation results in similar gas exchange .hemodynamics,and lung mechanics .*Anesthesiology* 2003;99(5):1102-11
85. Bryan CL ,Jenkinson SG .Oxygen toxicity. *Clin Chest Med* 1988;9(1):141-52
86. Stawicki SP ,Goyal M ,Sarini B .High frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV) :a practical guide .*J Intens Care Med* 2009;24:215-229

87. Sud S ,Sud M ,Freiedrich JO ,et al.High frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome .Cohrane Database Syst Rev 2013 ;Feb 28:CD004085
88. Imai Y, Slutsky AS. High frequency oscillatory ventilation and ventilator induced lung injury.Crit Care Med 2005;33:S19-134
89. Mehta S ,Lapinsky SE ,Hallett DC ,Merker D ,Groll RJ ,Cooper AB ,Mac Donald RJ ,Stewart TE .Prospective trial of high –frequency oscillation in adults with for acute respiratory distress syndrome .Crit Care Med 2001;29:1360-1369
90. [Mentzelopoulos SD](#), [Roussos C](#), Koutsoukou A, Sourlas S, Malachias S, Lachana A, Zakyntinos SG. (2007) Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 35:1500-1508.
91. Young D ,Lamb SE ,Shah S ,Mackenzie I ,Tunnicliffe W ,Lall R ,Rowan K ,Cuthbertson BH .OSCAR study group.High frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome .N Engl J Med 2013;368:806-813
92. Ferguson ND ,Cook DJ ,Guyatt GH ,Mehta S ,Hand L ,Austin P ,Zhon Q ,Matte A et al. OSCILLATE trial investigators and the Canadian Critical Care Trial Group. High frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome.N Engl J Med 2013;368:795-805
93. Nahum A. Ravenscraft SA. Nakos G. Adams AB Burke WC Marini JJ .Effect of catheter flow direction on CO2 removal during tracheal gas insufflation in dogs, J Appl Physiol 1993;75:1238-1246
94. Slutsky AS, Watson J, Leith DE, Brown R. Tracheal insufflation of O2 (TRIO) at low flow rates sustains life for several hours. Anesthesiology 1985;63:278-286
95. Nahum A. Ravenscraft SA. Adams AB, Marini JJ Efficacy of expiratory tracheal gas insufflation in a canine model of lung injury. Am J Respir Crit Care 1995; 152:489-495.
96. Huafeng W, Shi-Ao J, Zhicheng M, Haosheng B ,Xiuyun B. Experimental study of high frequency two way jet ventilation. Crit Care Med 1992;71:1540

97. Dolan S, Dedrak S, Solomon D, Farmer C, Johannigam J, Gelineau J. Tracheal gas insufflation combined with high frequency oscillation ventilation. *Crit Care Med* 1996; 24:458-465.
98. Sznajder JI, Becker CJ, Crawford GP, Wood LDH. Combination of constant flow and continuous positive pressure ventilation in canine pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1989;67:817-823
99. Venegas JG, Yamada Y, Hales CA. Contributions of diffusion jet flow and cardiac activity to regional ventilation in CFV. *J Appl Physiol* 1991;71:1540
100. Nahum A (1998) Equipment review: tracheal gas insufflation. *Crit Care* 2:43-47.
101. Gavriely N, Solway J, Drazen JM, Slutsky AS, Brown R, Loring SH, Ingram RH Jr (1985) Radiographic visualization of airway wall movement during oscillatory flow in dogs. [J Appl Physiol](#) 58:645-652.
102. Solway J, Rossing TH, Saari AF, Drazen JM (1986) Expiratory flow limitation and dynamic pulmonary hyperinflation during high-frequency ventilation. [J Appl Physiol](#) 60:2071-2078.
103. Gaver DP 3rd, Samsel RW, Solway J (1990) Effects of surface tension and viscosity on airway reopening. *J Appl Physiol* 69:74-85.
104. Slutsky AS, Berdine GG, Drazen JM (1980) Steady flow in a model of human central airways. *J Appl Physiol* 49:417-423.
105. Rehder K, Didier EP (1984) Gas transport and pulmonary perfusion during high frequency ventilation in humans. *J Appl Physiol* 57:1231-1237.
106. Khoo MC, Slutsky AS, Drazen JM, Solway J, Gavriely N, Kamm RD (1984) Gas mixing during high-frequency ventilation: an improved model. *J Appl Physiol*; 57:493-506.
107. Malachias S, Kokkoris S, Zakynthinos S, Mentzelopoulos SD (2009) High frequency oscillation and tracheal gas insufflation for severe acute respiratory distress syndrome: results from a single-center, phase II, randomized controlled trial [NCT00416260] [abstract]. *Intensive Care Med* 35 [Suppl 1]: S6.

108. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, Roussos C, Zakynthinos SG. (2010) Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure. *Intensive Care Med* 36:810-816.
109. Malbuisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ; CT Scan ARDS Study Group (2000) Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161:2005-2012.
110. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q (2003) Acute respiratory distress syndrome: Lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 31 [Suppl.]:S285-S295.
111. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR (2001) What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 164:1701-1711.
112. Luecke T, Herrmann P, Kraincuk P, Pelosi P (2005) Computed tomography scan assessment of lung volume and recruitment during high-frequency oscillation. *Crit Care Med* 33 [Suppl.]:S155-S162.
113. Malbuisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ; CT Scan ARDS Study Group (2001) Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1444-1450.
114. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugeo G. (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775-1786.
115. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720-723.
116. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakynthinos SG (2005) Prone position reduces lung stress and strain in severe ARDS. *Eur Respir J* 25:534-544.

117. Mull RT. Mass estimates by computed tomography .Physical density from CT numbers.ARJ Am Roentgenol 1984;143:1101-1104
118. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning(tomography):Part I Description of system.Br J Radiol 1973;46:1016-1022
119. Gattinoni L ,Pesenti A ,Torresin A ,Baglioni S ,Rivolti M ,Rossi F ,Scarani F ,Marcolin R ,Cappelletti G. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography .J Thorac Imag 1986;1:25-30
120. Gattinoni L ,Pelosi A , Pesenti A ,Brazzi L ,Vitale G ,Moretto A ,Crespi A ,Tagliabue M.CT scan in ARDS: clinical and physiopathological insights. Acta Anesthesiol Scand 1991;95:87-94
121. Weibel ER .Airways and blood vessels .In: Weibel ER, editor. The pathway for oxygen. Structure and function in the mammalian respiratory system .Cambridge: Harvard University Press;1984.p.272-301
122. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M .Pressure – volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure .Computed tomographic scan study. Am J Respir Dis 1987;136:730-736
123. Vieira SRR ,Puybasset L ,Richecoeur J ,Lu Q ,Cluzel P ,Gusman PB ,Coriat P ,Rouby JJ.A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure –induced lung overdistension. . Am J Respir Crit Care Med1998;158:1571-1577
124. Gattinoni L , Pesenti A , Bombino M ,Baglioni S ,Rivolta M , Rossi F, Rossi G ,Fumagalli R ,Marcolin R ,Mascheroni D ,et al. Relationships between lung computed tomographic density ,gas exchange ,and PEEP in acute respiratory failure .Anesthesiology 1988;69:824-832
125. Puybasset L , Rouby JJ ,Mourgeon E , Cluzel P ,Souhll Z ,Law-Koune JD ,Stewart T ,Devilliers C , Lu Q ,Roche S ,et al.Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med1995;152:318-328
126. Umamaheswara Rao GS ,Gallart L ,Law-Koune JD ,Lu Q, Puybasset L ,Cluzel P ,Coriat P, Rouby JJ.Factors influencing the tracheal fluctuation of inhaled nitric oxidein patients with acute lung injury.Anesthesiology 1997;87:823-834

127. Dambrosio M ,Roupie E ,Mollet JJ ,Anglade MC ,Vasile N ,Lemaire F ,Brochard L.Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation.*Anesthesiology* 1997;87:495-503
128. Goldman LW (2007) Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol*; 35:115–128.
129. Goldman LW (2008) Principles of CT: Multislice CT. *J Nucl Med Technol* 36:57–68.
130. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Lossapio S, Gattinoni L, Marini JJ (2001) Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. An experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:122-130.
131. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M, Marini JJ, Gattinoni L (2001) Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. A clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 164:131-140.
132. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ; CT Scan ARDS Study Group (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 26:1215-1227.
133. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ; CT Scan ARDS Study Group (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med* 26:857-869.
134. Luecke T, Meinhardt, JP, Herrmann P, Weisser G, Pelosi P, Quintel M (2003) Setting mean airway pressure during high-frequency oscillatory ventilation according to the static pressure–volume curve in surfactant-deficient lung injury. A computed tomography study. *Anaesthesiology* 99:1313–1322.
135. Frantz ID 3rd, Close RH (1985) Alveolar pressure swings during high frequency ventilation in rabbits. *Pediatr Res* 19:162-166.
136. Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, Granton JT, Slutsky AS, Stewart TE (2005) Combining high-

- frequency oscillatory ventilation and recruitment in adults with early acute respiratory distress syndrome: The Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit Care Med* 2005; 33:479-486.
137. Funk DJ, Lujan E, Moretti EW, Davies J, Young CC, Patel MB, Vaslef SN (2008) A brief report: the use of high-frequency oscillatory ventilation for severe pulmonary contusion. *J Trauma*. 65:390-395.
138. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D (2003) Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur Respir J* 22[Suppl. 47]:15s-25s.
139. Vieira SR, Nieszkowska A, Lu Q, Elman M, Sartorius A, Rouby JJ (2005) Low spatial resolution computed tomography underestimates lung overinflation resulting from positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 33:741-749.
140. Reske AW, Busse H, Amato MB, Jaekel M, Kahn T, Schwarzkopf P, Schreiter D, Gottschaldt U, Seiwerts M (2008) Image reconstruction affects computer tomographic assessment of lung hyperinflation. *Intensive Care Med* 34:2044-2053.
141. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ (1999) A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1612-1623.
142. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM, Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB (2006) Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 174:268-78.
143. Reske AW, Reske AP, Gast HA, Seiwerts M, Beda A, Gottschaldt U, Josten C, Schreiter D, Heller N, Wrigge H, Amato MB (2010). Extrapolation from ten sections can make CT-based quantification of lung aeration more practicable. *Intensive Care Med*. 36:1836-1844.
144. Pillow JJ (2005) High-frequency oscillatory ventilation: Mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 33 [Suppl]:S135-S141.

145. Miro AM, Hoffman LA, Tasota FJ, Delgado E, Lutz J, Zullo TG, Pinsky MR (2000) Auto-positive end-expiratory pressure during tracheal gas insufflation: testing a hypothetical lung model. *Crit Care Med* 28:3474-3479.
146. Hoffman LA, Miro AM, Tasota FJ, Delgado E, Zullo TG, Lutz J, Pinsky MR (2000) Tracheal gas insufflation. Limits of efficacy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:387-392.
147. Derdak S (2003) High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients. *Crit Care Med* 31 [Suppl]: S317-S323.
148. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, Gandini G, Herrmann P, Mascia L, Quintel M, Slutsky AS, Gattinoni L, Ranieri VM (2007) Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:160-166.
149. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR What has computed tomography taught us about Acute Respiratory Distress Syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* (2001);164:1701-1711



2 Spyros D. Mentzelopoulos  
3 Maria Theodoridou  
4 Sotirios Malachias  
5 Sotiris Sourlas  
6 Demetrios N. Exarchos  
7 Demetrios Chondros  
8 Charis Roussos  
9 Spyros G. Zakynthinos  
10  
11

## Scanographic comparison of high frequency oscillation with versus without tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome

12  
13  
14 Received: 30 August 2010  
15 Accepted: 14 December 2010

16  
17 © Copyright jointly held by Springer and  
18 ESICM 2011

### Electronic supplementary material

19  
20 The online version of this article  
21 (doi:10.1007/s00134-011-2162-z) contains  
22 supplementary material, which is available  
23 to authorized users.  
24

25  
26 S. D. Mentzelopoulos (✉) ·  
27 M. Theodoridou · S. Malachias · S. Sourlas ·  
28 C. Roussos · S. G. Zakynthinos  
29 First Department of Intensive Care  
30 Medicine, Evangelismos General Hospital,  
31 University of Athens Medical School,  
32 45–47 Ipsilandou Street,  
33 10675 Athens, Greece  
34 e-mail: sdm@hol.gr;  
35 sdmentzelopoulos@yahoo.com  
36 Tel.: +30-6977-465832  
37 Fax: +30-210-3218493

38  
39 D. N. Exarchos · D. Chondros  
40 Department of Radiology, Evangelismos  
41 General Hospital, Athens, Greece

**Abstract Purpose:** In acute respiratory distress syndrome (ARDS), combined high frequency oscillation (HFO) and tracheal gas insufflation (TGI) improves oxygenation versus standard HFO, likely through TGI-induced lung recruitment. Experimental data suggest that steady flows such as TGI favor the filling of the lower (i.e., subcarinal) lung. We used whole-lung computerized tomography (CT) to determine whether HFO-TGI versus HFO improves the recruitment of the lower lung, and especially of its dependent region, where loss of aeration is maximized in ARDS. **Methods:** We enrolled 15 patients who had ARDS for 96 h or less, and pulmonary infiltrates in at least three chest X-ray quadrants. Patients were subjected to whole-lung CT after lung-protective conventional mechanical ventilation (CMV) and after 45 min of HFO and 45 min of HFO-TGI. HFO/HFO-TGI were employed in random order. CT scans were obtained at a continuous positive airways pressure equal to the mean tracheal pressure ( $P_{tr}$ ) of CMV. During HFO/HFO-TGI, mean airway

pressure was titrated to the CMV  $P_{tr}$  level. Gas exchange and intra-arterial pressure/heart rate were determined for each ventilatory technique.

**Results:** Regarding total lung parenchyma, HFO-TGI versus HFO and CMV resulted in a lower percentage of nonaerated lung tissue (mean  $\pm$  SD,  $51.4 \pm 5.1$  vs.  $60.0 \pm 2.5\%$ , and  $62.1 \pm 9.0\%$ , respectively;  $P \leq 0.04$ ); this was due to HFO-TGI-induced recruitment of nonaerated tissue in the dependent and nondependent lower lung. HFO-TGI increased normally aerated tissue versus CMV ( $P = 0.04$ ) and poorly aerated tissue versus HFO and CMV ( $P \leq 0.04$ ), and improved oxygenation versus HFO and CMV ( $P \leq 0.04$ ). **Conclusions:** HFO-TGI improves oxygenation versus HFO and CMV through the recruitment of previously nonaerated lower lung units.

**Keywords** Respiratory distress syndrome · Adult · Respiration · Artificial · High frequency ventilation · Computed tomography

### Introduction

42  
43  
44 In acute respiratory distress syndrome (ARDS), combined  
45 high frequency oscillation (HFO) and tracheal gas insu-  
46 flation (TGI) improves gas exchange relative to HFO

without TGI at the same mean airway pressure ( $P_{aw}$ ) [1, 2] and mean tracheal pressure ( $P_{tr}$ ) [3]. Continuous, forward-thrust TGI exerts a positive end-expiratory pressure (PEEP) effect by impeding the opposite-directed expiratory flow [1–4]. Recent data, including esophageal

52	pressure measurements [3], suggest a TGI-related	Study design	103
53	increase in lung volume, which largely explains the	<i>Pre-transportation period</i>	104
54	improvements in oxygenation and $PaCO_2$ when TGI is		
55	added to HFO. This implies a TGI-induced lung recruit-	Details are provided in the ESM. Within 60–40 min	105
56	ment, partly achieved through its PEEP effect [3].	before transportation to the CT suite, cisatracurium	106
57	Steady flows, such as TGI, probably favor the filling of	(0.15 mg/kg) was administered, a 2-catheter (i.e., a TGI	107
58	the lower lung, because the branching angles of the lower and	catheter and a pressure-measuring catheter)-circuit adap-	108
59	right middle lobar and segmental bronchi are less acute	ter system was introduced [3], and a recruitment	109
60	compared to the branching angles of the upper lobar and	maneuver [continuous positive airway pressure (CPAP) of	110
61	segmental bronchi [5]. Consequently, the addition of TGI to	40 cmH <sub>2</sub> O for 30 s at $FiO_2$ 1.0] was performed. CMV	111
62	HFO should mainly enhance the aeration of the lung	was resumed, patients were placed supine, and $P_{tr}$ was	112
63	parenchyma located below the carina [3, 5]. This potential	determined and termed the study $P_{tr}$ level. The $P_{tr}$ level	113
64	effect should be more prominent in dependent, lower lung	was within less than 1 cmH <sub>2</sub> O of the concurrent, con-	114
65	regions, in which the ARDS-related loss of aeration is	ventional ventilator-displayed $P_{aw}$ [3], which was also	115
66	maximized [6–9].	recorded and termed the study CMV $P_{aw}$ . Subsequently,	116
67	Preceding studies [1, 3] could not elucidate the effect	arterial blood gases, respiratory compliance [17], and	117
68	of HFO-TGI on regional lung aeration. Besides recruit-	Murray score [14] were determined.	118
69	ment, TGI could enhance the asymmetry between	At 40 min pre-transportation, patients were connected	119
70	inspiratory and expiratory impedances observed during	to the Sensormedics 3100B high frequency ventilator.	120
71	HFO [3, 10], and concurrently contribute to hyperinflation	Ventilator settings were $FiO_2 = 1.0$ , bias flow = 60 L/	121
72	[1, 10]. Whole-lung computed tomography (CT) is the	min, frequency = 4.0 Hz, oscillatory pressure amplitude	122
73	gold standard method of assessment of regional lung	( $\Delta P$ ) = 90 cmH <sub>2</sub> O, and inspiratory-to-expiratory time	123
74	aeration [8, 9, 11–13]. In this study, we used CT to	ratio 1:2. Following HFO initiation, a reproducible [1, 3]	124
75	compare the regional effects of HFO and HFO-TGI at a	cuff leak of 4–5 cmH <sub>2</sub> O (corresponding to cuff deflation	125
76	pre-specified $P_{tr}$ level. We theorized that HFO-TGI would	by 2.0–3.0 mL) was established, and the high frequency	126
77	mainly reduce the amount of nonaerated lung tissue,	ventilator $P_{aw}$ was titrated to the study $P_{tr}$ level and its	127
78	especially in the dependent, lower lung, and thus improve	value recorded and termed the study HFO $P_{aw}$ . Subse-	128
79	both overall and lower lung aeration.	quently, continuous, forward-thrust TGI ( $FiO_2 = 1.0$ ;	129
		flow = 50% of immediately preceding CMV minute	130
		ventilation) was added to HFO, and the high frequency	131
		ventilator $P_{aw}$ was re-titrated to the study $P_{tr}$ level and its	132
		value recorded and termed the study HFO-TGI $P_{aw}$ .	133
80	<b>Methods</b>	At 20 min pre-transportation, the catheters were	134
81	Patients	withdrawn and CMV was resumed. Following arrival at	135
82	Institutional approval and informed, written next-of-kin	the CT suite, patients were placed supine on the CT	136
83	consent were obtained. Patients had ARDS [14] for 96 h	scanner bed and reconnected to the intensive care unit	137
84	or less. $PaO_2$ /inspired O <sub>2</sub> fraction ( $FiO_2$ ) was within	(ICU) ventilator. CMV was continued at $FiO_2 = 1.0$ and	138
85	80–199 mmHg with a PEEP of at least 8 cmH <sub>2</sub> O for	all other original ICU settings were maintained unchan-	139
86	longer than 12 h. Pulmonary infiltrates were present in at	ged. Subsequently, cisatracurium was re-administered.	140
87	least three frontal chest X-ray quadrants (Murray chest		
88	roentgenogram score at least 3 [15]). Full eligibility cri-	<i>Main study period</i>	141
89	teria are provided in Table E1 of the “Electronic	Figure 1 illustrates the main investigational interventions.	142
90	supplementary material” (ESM).	A recruitment maneuver (CPAP = 40 cmH <sub>2</sub> O for 30 s)	143
91	On study-enrollment, patients were anesthetized,	was performed and the TGI catheter and pressure-	144
92	intubated (8.5- to 9.0-mm orotracheal or 8.0- to 9.0-mm	measuring catheter were reintroduced through their	145
93	tracheostomy tube [3]), and mechanically ventilated	respective adapters. The TGI catheter was proximally	146
94	(Maquet Servo 300C or Servo-i ventilator) in a semire-	connected to a variable orifice O <sub>2</sub> flowmeter, with O <sub>2</sub> flow	147
95	cumbent position (ESM). Electrocardiographic lead II,	set at 0 L/min, whereas the proximal orifice of the pressure-	148
96	intra-arterial pressure, and peripheral oxygen saturation	measuring catheter was capped. We inserted both catheters	149
97	( $SpO_2$ ) were monitored continuously. Patients were on	to reproduce the pre-transportation, supine ventilatory	150
98	lung-protective, low-volume, plateau pressure-limited,	conditions. This consistently resulted in a ventilator-	151
99	conventional mechanical ventilation (CMV) employing pre-	displayed $P_{aw}$ that was within less than 0.5 cmH <sub>2</sub> O of the	152
100	specified PEEP/ $FiO_2$ combinations [16; ESM]. Gas exchange	predetermined study CMV $P_{aw}$ . Following 15 min of	153
101	targets were $PaO_2 = 60$ –80 mmHg, $SpO_2 = 90$ –95%, and		
102	arterial pH = 7.20–7.45.		



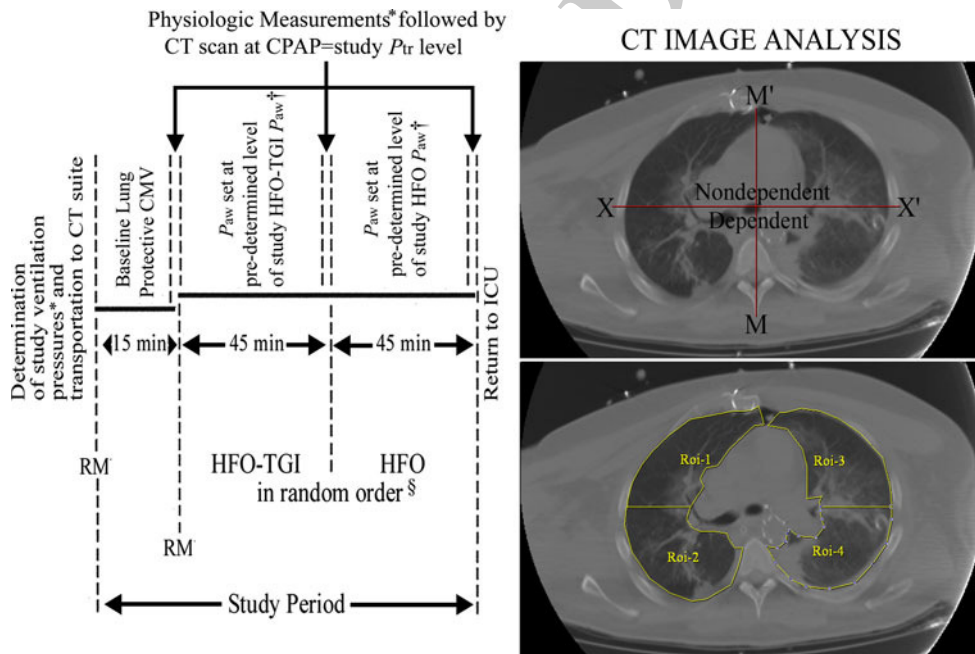
154 equilibration, a set of physiological measurements (i.e.,  
 155 arterial/central-venous blood gas analyses, intra-arterial  
 156 pressure and heart rate, and respiratory mechanics [17])  
 157 was obtained. Immediately after the end-inspiratory  
 158 occlusion, the ICU ventilator was set at CPAP = prede-  
 159 termined study  $P_{tr}$  level and a whole-lung CT was  
 160 performed (Fig. 1). Subsequently, patients were con-  
 161 nected to the high frequency ventilator, the recruitment  
 162 maneuver was repeated, and HFO or HFO-TGI (each for  
 163 45 min in random order) was initiated with the afore-  
 164 mentioned pre-transportation, high frequency ventilator  
 165 and/or TGI settings (including the predetermined study  
 166 HFO  $P_{aw}$  or study HFO-TGI  $P_{aw}$ ), and the same cuff leak.  
 167 After every 45 min of HFO or HFO-TGI, blood gases and  
 168 hemodynamics were redetermined and the whole-lung CT  
 169 scan was repeated at high frequency ventilator-applied  
 170 CPAP = study  $P_{tr}$  level (Fig. 1). Subsequently, patients  
 171 were transported back to the ICU (ESM).

172 CT imaging and analysis

173 Helical CT scanning was performed on a Toshiba Aquil-  
 174 ion 16-row detector CT scanner (detector configuration,

175  $16 \times 2.0$  mm; z-direction length, 32 mm), software ver-  
 176 sion V1.41ER001 (Toshiba, London, UK). CT scanner  
 177 settings were contiguous slice thickness = 7 mm (voxel  
 178 volume,  $\sim 4.2$  mm<sup>3</sup>); speed, 30 mm/rotation; beam  
 179 pitch, 0.9375 [18, 19]; exposure time = 0.50 s; volt-  
 180 age = 135 kV; and current = 200 mA. CT data analysis  
 181 is detailed in the ESM. Briefly, in each CT section, the  
 182 outline of the lungs was manually drawn (Fig. 1) by two  
 183 investigators blinded to the employed ventilatory tech-  
 184 nique. Lung regions were classified as hyperinflated [CT  
 185 number = -901 to 1,000 Hounsfield units (HU)], normally  
 186 aerated (CT number = -501 to 900 HU), poorly aerated  
 187 (CT number = -101 to 500 HU), and nonaerated (CT  
 188 number = +100 to 100 HU). Whole-lung results were  
 189 expressed according to the varying degrees of aeration and  
 190 corresponding percentage of lung tissue weight [13].

191 CT analysis was repeated after lung parenchymal  
 192 subdivision in nondependent and dependent upper, and  
 193 nondependent and dependent lower regions. Anterior  
 194 (nondependent) and posterior (dependent) subdivision of  
 195 CT sections is illustrated in Fig. 1. Lower lung ranged  
 196 from the first subcarinal CT section to the last basal  
 197 section. Upper lung extended from the CT section cor-  
 198 responding to the carina to the first apical section.



**Fig. 1** Schematic representation of study methodology. CT computed tomography, RM recruitment maneuver, CMV conventional mechanical ventilation, HFO high frequency oscillation, TGI tracheal gas insufflation,  $P_{aw}$  mean airway pressure,  $P_{tr}$  mean tracheal pressure, CPAP continuous positive airways pressure, Roi region of interest. Left panel schematic representation of the investigational interventions of the study protocol; \*see text for details; <sup>†</sup> $P_{aw}$  settings were aimed at achieving the study  $P_{tr}$  level (see also “Methods”); <sup>§</sup>HFO preceded HFO-TGI in eight patients,

and the reverse order was followed in another seven patients; we did not perform any RM in-between HFO and HFO-TGI. Right upper panel in each CT section, the subdivision of lung parenchyma in anterior (nondependent) and posterior (dependent) regions was performed by drawing a line (XX') passing through the midpoint of and being vertical to the anteroposterior axis of the thoracic cavity (MM'). Right lower panel for each CT section, the aforementioned subdivision resulted in two nondependent Rois (i.e., Roi-1 and Roi-3) and two dependent Rois (i.e., Roi-2 and Roi-4)



199 Statistical analysis

200 According to a priori power analysis, 15 patients were  
 201 required for  $\alpha = 0.04$ , and power = 0.88 (see ESM).  
 202 Data were analyzed with SPSS version 12.0 (SPSS,  
 203 Chicago, IL, USA). The distribution normality was tested  
 204 by the Kolmogorov–Smirnov test. For each ventilatory  
 205 technique level, physiological and CT image analysis  
 206 data were compared with repeated-measures analysis of  
 207 variance for one within-subjects factor (i.e., ventilatory  
 208 technique), followed by the Tukey test. Bivariate, least-  
 209 squares, linear regression was used to interpret changes  
 210 in physiological variables. Significance was accepted at  
 211  $P < 0.05$ . Data are reported as mean  $\pm$  SD.

212 **Results**

213 We enrolled 15 nonconsecutive patients with ARDS over  
 214 a 3.5-year period (i.e., within 2006–2009). Table 1 dis-  
 215 plays the patients' baseline characteristics. There were no  
 216 study protocol-related complications or instances of  
 217 patient spontaneous breathing or coughing. SpO<sub>2</sub> was  
 218 always at least 90% throughout study period.

219 Relative to baseline, the first set of study physiologi-  
 220 cal measurements (Fig. 1) showed that transportation  
 221 did not notably affect gas exchange (Tables 1, 2; ESM),  
 222 inspiratory/expiratory CMV pressures, CMV  $P_{aw}$  (see  
 223 also above and ESM), and respiratory resistance or  
 224 compliance (ESM). Tracheal tube dimensions, insertion  
 225 depth, and patency remained unchanged throughout the  
 226 study (ESM). Thus, the pre-transportation, supine, CMV  
 227  $P_{tr}$  level (i.e., the study  $P_{tr}$  level) should have been re-  
 228 achieved during pre-HFO/HFO-TGI CMV in the CT  
 229 suite [3] (ESM). Also, in the presence of identical HFO/  
 230 HFO-TGI settings (including bias flow and  $\Delta P$ ) and cuff  
 231 leak, and unchanged tracheal tube characteristics, the use  
 232 of study HFO/HFO-TGI  $P_{aw}$  in the CT suite should have  
 233 reproduced the study  $P_{tr}$  level [3] (ESM).

234 The study HFO  $P_{aw}$  and HFO-TGI  $P_{aw}$  were  $28.7 \pm 1.5$   
 235 and  $27.4 \pm 1.4$  cmH<sub>2</sub>O, respectively, and employed TGI  
 236 flow was  $6.1 \pm 0.5$  L/min (range 4.5–6.5); in the presence  
 237 of a 4–5 cmH<sub>2</sub>O cuff leak, the between- $P_{aw}$  difference of  
 238  $1.3 \pm 0.3$  cmH<sub>2</sub>O reflected the TGI-induced increment in  
 239  $P_{tr}$  [3].

240 Whole-lung CT scans were performed at  
 241 CPAP =  $21.6 \pm 1.7$  cmH<sub>2</sub>O (range 19.0–25.6) (study  $P_{tr}$   
 242 level; see also above and Table 1).

243 **Physiological variables**

244 Table 2 displays the gas exchange and hemodynamics  
 245 results. HFO-TGI resulted in a higher PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and  
 246 lower shunt fraction versus CMV and HFO ( $P \leq 0.04$ ).

**Table 1** Patient characteristics and baseline ventilatory settings (volume assist-control mode with square wave inspiratory flow)

Age (years)	54.3 $\pm$ 20.4
Sex (male/female)	12:3
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 $\pm$ 2.9
Simplified acute physiology II score <sup>a</sup>	37.5 $\pm$ 12.6
Murray score <sup>b</sup>	3.4 $\pm$ 0.3
PaO <sub>2</sub> /inspired O <sub>2</sub> fraction (mmHg) <sup>b</sup>	97.2 $\pm$ 21.7
Inspired O <sub>2</sub> fraction <sup>b</sup>	0.79 $\pm$ 0.09
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>b</sup>	60.0 $\pm$ 7.6
Arterial pH <sup>b</sup>	7.29 $\pm$ 0.06
Positive end-expiratory pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	13.6 $\pm$ 1.9
Tidal volume (L)/(mL/kg PBW) <sup>b</sup>	0.47 $\pm$ 0.06/ 6.5 $\pm$ 0.4
Respiratory rate (breaths/min) <sup>b</sup>	26.4 $\pm$ 2.1
Minute ventilation (L/min) <sup>b</sup>	12.3 $\pm$ 1.0
Inspiratory-to-expiratory time ratio <sup>b,c</sup>	1:2
End-inspiratory plateau airway pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	30.4 $\pm$ 3.5
Mean airway pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	21.2 $\pm$ 1.7
Mean tracheal pressure (cmH <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	21.6 $\pm$ 1.7
Oxygenation index <sup>b</sup>	22.5 $\pm$ 4.1
Quasistatic respiratory compliance (mL/cmH <sub>2</sub> O) <sup>b,d</sup>	32.0 $\pm$ 7.0
Time from ARDS diagnosis (h) <sup>e</sup>	53.7 $\pm$ 15.2
Pulmonary ARDS—no./total no. (%)	12/15 (80.0)
Survival to hospital discharge—no./total no. (%)	7/15 (46.7)

Values are mean  $\pm$  SD, unless otherwise specified. For males, PBW was calculated as  $50 + [\text{height (cm)} - 152.4] \times 0.91$ ; for females, 50 was replaced by 45.5

PBW predicted body weight, ARDS acute respiratory distress syndrome

<sup>a</sup> Determined within 12 h prior to study enrollment

<sup>b</sup> Recorded/determined within 5–20 min after study enrollment

<sup>c</sup> The protocol pre-specified value of 1:2 was pre-selected by the attending physicians in all patients

<sup>d</sup> Determined as tidal volume (in mL) divided by the difference between end-inspiratory and end-expiratory plateau airway pressure

<sup>e</sup> Refers to the time interval between the establishment of ARDS diagnosis and study enrollment

The arterial and central-venous PCO<sub>2</sub> and pH were 247 improved during HFO-TGI versus CMV ( $P \leq 0.03$ ). The 248 oxygenation index was lower during HFO-TGI versus 249 HFO ( $P = 0.001$ ). The mean arterial pressure, heart rate, 250 and central-venous O<sub>2</sub> saturation were unaffected by the 251 ventilatory technique. 252

CT image analysis 253

The results are presented in Table 3. Regarding total lung 254 parenchyma, HFO-TGI versus CMV resulted in higher 255 lung volume ( $P = 0.005$ ) and gas volume ( $P = 0.002$ ). 256 HFO-TGI versus HFO resulted in trends toward higher 257 lung and gas volume ( $P = 0.09$ – $0.10$ ). The percentage of 258 normally aerated lung parenchyma was higher during 259 HFO-TGI versus CMV ( $P = 0.04$ ). The percentage of 260 poorly aerated parenchyma was higher during HFO-TGI 261 versus CMV and HFO ( $P \leq 0.04$ ), whereas percentage of 262

**Table 2** Gas exchange and hemodynamic data of the main study period

Ventilatory strategy	$PaO_2/FiO_2$ (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	pHa	$ScvO_2$ (%)	$PcvCO_2$ (mmHg)
CMV	90.1 ± 28.0	59.8 ± 7.9	7.28 ± 0.06	75.4 ± 4.1	64.9 ± 7.7
HFO	103.5 ± 28.3	56.1 ± 9.9	7.31 ± 0.06	75.9 ± 4.1	61.5 ± 9.5
HFO-TGI	139.2 ± 31.1 <sup>a,*†</sup>	50.8 ± 10.4*	7.35 ± 0.07*	73.7 ± 4.9	55.8 ± 10.4*
Ventilatory strategy	pHcv	Shunt fraction	Oxygenation index	MAP (mmHg)	Heart rate (beats/min)
CMV	7.23 ± 0.06	0.43 ± 0.06	25.0 ± 5.5	90.2 ± 12.8	107.1 ± 12.0
HFO	7.26 ± 0.06	0.42 ± 0.08	29.8 ± 8.5	90.7 ± 13.3	108.3 ± 14.1
HFO-TGI	7.31 ± 0.08*	0.35 ± 0.05*†	20.8 ± 4.5 <sup>†</sup>	86.7 ± 12.4	104.3 ± 13.3

Values are mean ± SD. For the computation of shunt fraction, we used venous partial pressure,  $pHcv$  central venous pH,  $MAP$  mean arterial pressure blood-gas values obtained from the central-venous blood [3, 13]

CMV conventional mechanical ventilation, HFO high frequency oscillation, \*  $P \leq 0.03$  versus CMV

TGI tracheal gas insufflation,  $Pa$  arterial partial pressure,  $FiO_2$  inspired  $O_2$  fraction,  $pHa$  arterial pH,  $ScvO_2$  central-venous  $O_2$  saturation,  $Pcv$  central

†  $P \leq 0.04$  versus HFO

**Table 3** Results of computed tomographic image analysis

Ventilatory strategy	Gas and tissue volume (mL)	Gas volume (mL)	Tissue weight (g)	Hyperinflated (tissue weight %)	Normally aerated (tissue weight %)	Poorly aerated (tissue weight %)	Nonaerated (tissue weight %)
<b>Total lung parenchyma</b>							
CMV	2,684.4 ± 272.5	786.5 ± 290.7	1,898.0 ± 177.4	0.01 ± 0.01	12.7 ± 6.5	24.8 ± 5.6	62.1 ± 9.0
HFO	2,780.6 ± 203.0	913.2 ± 199.4	1,867.4 ± 170.0	0.01 ± 0.01	15.3 ± 5.0	25.2 ± 7.3	60.0 ± 2.5
HFO-TGI	2,995.6 ± 181.5*	1,087.1 ± 178.9*	1,869.2 ± 192.6	0.01 ± 0.01	18.0 ± 5.3*	30.7 ± 4.9*†	51.4 ± 5.1*†
<b>Upper dependent</b>							
CMV	197.0 ± 58.1	97.9 ± 38.2	99.2 ± 24.6	0.00 ± 0.00	35.7 ± 13.2	46.3 ± 9.4	18.0 ± 9.0
HFO	266.7 ± 38.2*	131.7 ± 27.4*	135.0 ± 24.7*	0.00 ± 0.00	37.8 ± 13.9	49.2 ± 11.7	13.1 ± 4.8
HFO-TGI	261.2 ± 28.9*	136.9 ± 22.9*	124.3 ± 16.7*	0.00 ± 0.00	44.5 ± 11.0	41.8 ± 7.9	13.7 ± 4.1
<b>Lower dependent</b>							
CMV	1,466.8 ± 168.3	161.2 ± 43.4	1,305.6 ± 192.7	0.00 ± 0.00	3.4 ± 2.0	20.4 ± 6.5	76.2 ± 7.0
HFO	1,379.0 ± 135.1	163.2 ± 19.5	1,215.9 ± 136.1	0.00 ± 0.00	4.1 ± 1.6	18.0 ± 4.1	78.0 ± 2.8
HFO-TGI	1,396.9 ± 162.4	225.1 ± 18.8*†	1,171.8 ± 165.8	0.00 ± 0.00	5.6 ± 1.9*	27.1 ± 3.6*†	67.3 ± 3.0*†
<b>Upper nondependent</b>							
CMV	281.0 ± 94.2	177.0 ± 73.3	104.0 ± 24.9	0.03 ± 0.04	49.1 ± 13.6	35.1 ± 9.5	15.8 ± 8.2
HFO	366.5 ± 68.6*	227.7 ± 62.6	138.8 ± 17.3*	0.02 ± 0.02	49.8 ± 15.2	38.6 ± 12.4	11.5 ± 4.6
HFO-TGI	370.0 ± 60.0*	238.8 ± 53.6*	131.9 ± 12.3*	0.02 ± 0.02	56.8 ± 11.9	31.5 ± 8.4	11.7 ± 4.1
<b>Lower nondependent</b>							
CMV	730.5 ± 169.5	348.8 ± 142.9	381.8 ± 39.4	0.04 ± 0.05	26.2 ± 11.1	32.6 ± 9.2	41.2 ± 11.3
HFO	784.9 ± 139.9	408.0 ± 127.4	376.9 ± 26.4	0.05 ± 0.05	32.7 ± 10.5	28.5 ± 8.4	38.8 ± 3.1
HFO-TGI	951.9 ± 121.8*†	513.6 ± 116.8*	438.3 ± 25.7*†	0.05 ± 0.04	35.0 ± 8.7	37.3 ± 6.7	27.7 ± 3.5*†

Values are mean ± SD. Marginally non-significant differences, i.e., trends toward statistical significance corresponding to  $P$  values within 0.05–0.10, are detailed in the “Results”

CMV conventional mechanical ventilation, HFO high frequency oscillation, TGI tracheal gas insufflation

\*  $P \leq 0.04$  versus CMV

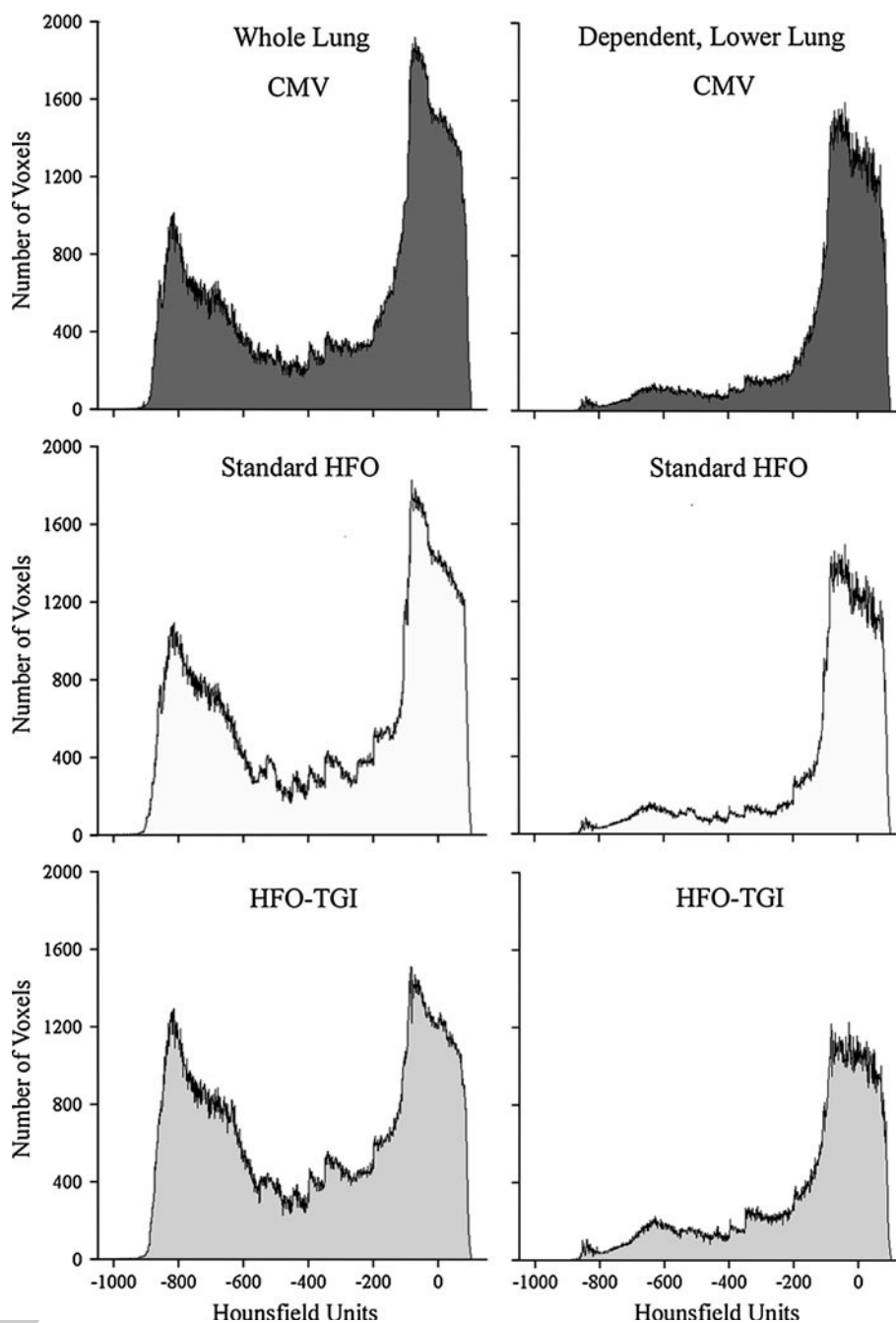
†  $P \leq 0.04$  versus HFO

263 nonaerated parenchyma was lower during HFO-TGI  
 264 versus CMV and HFO ( $P \leq 0.001$ ). Notably, in the  
 265 dependent, lower lung, we observed the same HFO-TGI-  
 266 related improvements in the percentages of normally  
 267 aerated (increased vs. CMV,  $P = 0.005$ ), poorly aerated  
 268 (increased vs. CMV and HFO,  $P \leq 0.002$ ), and nonaerated  
 269 (decreased vs. CMV and HFO,  $P < 0.001$ ) paren-  
 270 chyma. Accordingly, the corresponding, regional gas  
 271 volume was higher during HFO-TGI versus CMV and  
 272 HFO ( $P < 0.001$ ). Furthermore, in the nondependent,  
 273 lower lung, there was an HFO-TGI-related decrease in the

percentage of nonaerated parenchyma versus CMV and  
 HFO ( $P < 0.001$ ). The corresponding regional lung vol-  
 ume and tissue weight were higher during HFO-TGI vs.  
 CMV and HFO ( $P \leq 0.009$ ); HFO-TGI resulted in a  
 higher gas volume versus CMV ( $P = 0.003$ ), and a trend  
 toward higher gas volume versus HFO ( $P = 0.08$ ). Fig-  
 ure 2 displays average density histograms for the whole  
 lung and dependent, lower lung. Figure 3 displays lower  
 lung CT sections from representative patients.

In the dependent and nondependent upper lung, ven-  
 tilatory technique had no significant effect on the

**Fig. 2** Average density histograms according to ventilatory technique. *CMV* conventional mechanical ventilation, *HFO* high frequency oscillation, *TGI* tracheal gas insufflation. *Left panel* whole-lung histograms. *Right panel* dependent, lower lung histograms. Voxel volume 4.2 mm<sup>3</sup>



285 distribution of parenchymal aeration. However, both HFO  
 286 and HFO-TGI were associated with increases in regional  
 287 lung volume (average increase = 39.5–44.9%) and tissue  
 288 weight (average increase = 31.2–41.8%) relative to CMV  
 289 ( $P \leq 0.01$ ). The average gas-to-tissue ratios of the HFO/  
 290 HFO-TGI-induced lung volume increments ranged within  
 291 0.9–1.5 and 1.5–2.2 in the dependent and nondependent  
 292 upper lung, respectively. There was no appreciable, HFO/  
 293 HFO-TGI-related change in the percentage of hyperin-  
 294 flated lung tissue (Table 3).

#### Regression analysis

Changes in  $PaO_2/FiO_2$  from CMV to HFO-TGI and from  
 HFO to HFO-TGI were strongly correlated with concu-  
 rent changes in nonaerated, dependent, lower lung  
 parenchyma ( $R^2 = 0.61$ – $0.74$ ,  $P \leq 0.001$ ; Fig. E5 of  
 ESM).  $PaO_2/FiO_2$  changes were also significantly corre-  
 lated with concurrent changes in nonaerated, total lung  
 parenchyma ( $R^2 = 0.42$ – $0.43$ ,  $P \leq 0.008$ ). Weaker cor-  
 relations were observed between changes in shunt fraction

295

296

297

298

299

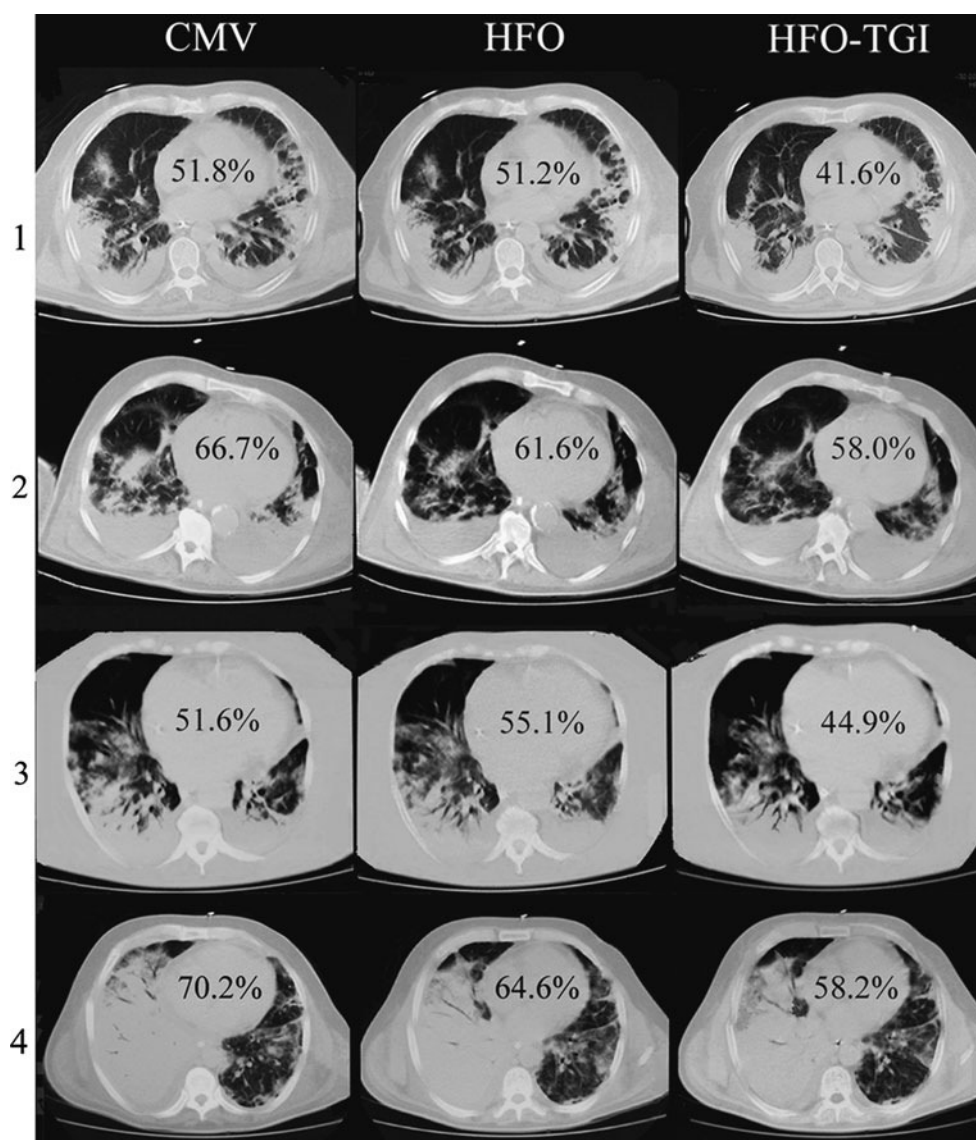
300

301

302

303

**Fig. 3** Computed tomography (CT) sections of the lower lung from four representative patients (1–4). *CMV* conventional mechanical ventilation, *HFO* high frequency oscillation, *TGI* tracheal gas insufflation CT sections correspond to ~7 cm below the carina. In patients 1 and 3 HFO preceded HFO-TGI. In patients 2 and 4 HFO-TGI preceded HFO. Percentages reflect proportions of nonaerated lung tissue weight



304 and nonaerated, dependent, lower lung parenchyma  
305 ( $R^2 = 0.30-0.33$ ,  $P \leq 0.03$ ).

## 306 Discussion

307 HFO-TGI versus HFO and CMV resulted in a reduced  
308 amount of nonaerated lung tissue below the carina.  
309 During HFO-TGI, poorly aerated tissue increased versus  
310 HFO and CMV, and normally aerated tissue increased  
311 versus CMV. There were concurrent, HFO-TGI-related  
312 improvements in oxygenation and shunt fraction versus  
313 HFO and CMV, and  $PaCO_2$  versus CMV. These results  
314 indicate improved lung recruitment and function with  
315 HFO-TGI.

In supine ARDS patients, loss of aeration predominates in dependent, lower lung regions, because it increases along both the anteroposterior and cephalocaudal axes [6–9]. Proposed mechanisms include reductions in regional transpulmonary pressure due to external compression by the heart [7, 8], pleural fluid collections [8], and abdominal contents [6, 8], and increased superimposed pressure exerted by the overlying, edematous lung tissue [9, 20, 21]. In these regions, “inflammatory” atelectasis (i.e., loss of gas volume with excess tissue volume/weight) and/or “compression” atelectasis (i.e., loss of gas volume without excess tissue volume/weight) predominate, and threshold opening pressures may range from ~15 to more than 30 cmH<sub>2</sub>O [6, 21, 22].

In this study, most patients had moderate to severe hypoxemia during CMV, primary ARDS, and Murray

316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331



roentgenogram scores were at least 3 (Table 1). Accordingly, CT scanning revealed either diffuse or patchy attenuations [23]. These characteristics are consistent with increased recruitment potential, irrespective of ARDS etiology [13, 22]. Preceding experimental and clinical studies indicate that HFO exhibits time-dependent recruiting effects [24, 25]. This is partly attributable to minimal, distal, parenchymal, distending pressure swings during the respiratory cycle [24, 26], which should attenuate or prevent expiratory derecruitment [24]. Clinical HFO effects on oxygenation depend on the  $P_{aw}/P_{tr}$  level, and become evident after 1 h or longer (when HFO is combined with recruitment maneuvers [1, 3, 27, 28]) or 8 h or longer (when HFO is used alone [11, 23]).

Recently [3], 60-min sessions of HFO with  $P_{aw}$  titrated to the preceding CMV  $P_{tr}$  level did not improve oxygenation versus CMV. In contrast, 60-min sessions of HFO-TGI with  $P_{aw}$  titrated to the same  $P_{tr}$  level resulted in higher  $PaO_2/FiO_2$  vs. both CMV and HFO. These results were largely attributed to a TGI-related PEEP effect and associated lung recruitment. Accordingly, in the present study, HFO did not significantly affect whole-lung aeration or gas exchange. In contrast, and in concordance with our hypothesis, HFO-TGI increased total lung and gas volume, largely by promoting penetration of gas into nonaerated, lower lung tissue, thus changing it into poorly aerated tissue participating in gas exchange (Table 3). This partly explains the observed reduction in pulmonary shunt (Table 2) at the employed  $FiO_2$  of 1.0 [12].

Hypoxic pulmonary vasoconstriction is frequently impaired in ARDS [8]. Thus, the partial re-aeration of potentially well-perfused (due to gravitational effects) but previously nonaerated, dependent, lower lung regions should be a major cause of HFO-TGI-related oxygenation improvement. Accordingly, regression results showed that the reduction in nonaerated, dependent, lower lung tissue accounted for 61–74% of the TGI-induced oxygenation improvement (Table 2; Fig. E5 of ESM).

HFO and HFO-TGI had similar effects on upper lung aeration. This further confirms our hypothesis that TGI should primarily affect the lower lung. In the upper lung, the HFO/HFO-TGI-induced, concurrent increase in volume and tissue weight can be explained by a potential, early reopening of partially/totally collapsed small airways/alveoli. In cephalic lung regions, external compressive forces are absent and opening pressures of collapsed tissue are relatively low [6, 8, 9]. Also, our results did not reveal any concurrent, regional overdistention (Table 3). Thus, an earlier upper lung recruitment may have reduced regional pulmonary vascular resistance, with consequent blood flow diversion from still non-recruited lower lung units toward recruited upper lung units [12]. This in turn could have increased regional, extravascular lung water, because of the impaired microvascular permeability [29]. In the lower lung, the

same mechanism (i.e., earlier recruitment of nondependent/non-compressed vs. dependent/externally compressed lung units [6, 8, 9], causing blood flow diversion toward faster-recruited units) can explain the observed HFO-TGI-related increase in nondependent tissue weight (Table 3). This potential, dependent-to-nondependent blood flow shift is consistent with the HFO-TGI-related reduction in shunt fraction.

#### Methodological considerations

The lack of  $P_{tr}$  determination in the CT suite constitutes a limitation. However, such measurements would have necessitated the co-transport and recalibration of the pressure-measuring equipment (ESM), with a consequent increase in protocol duration/workload and associated safety issues. Furthermore, the unchanged CMV pressures, and ventilatory settings/conditions in the CT suite indicate that the study  $P_{tr}$  level was maintained throughout main study period (see “Results” and ESM).

We obtained the CT scans at CPAP level = study  $P_{tr}$  level in an effort to approximate the “average” ventilatory conditions during the use of different ventilatory techniques. This may have caused a minor underestimation of lung volume during HFO/HFO-TGI [24]. The periods of HFO/HFO-TGI use were short, and some time-dependent recruiting effects were likely missed. Another limitation was the lack of evaluation of regional lung perfusion [9].

HFO was used first in eight patients (Fig. 1), and relative to CMV, the HFO-recruited lung volume was  $0.04 \pm 0.10$  L before HFO-TGI initiation (ESM). In the remaining seven patients, HFO-TGI was used first, and HFO-TGI-recruited volume was  $0.33 \pm 0.19$  L before HFO initiation (ESM). The higher recruited volume of the “HFO-TGI-first subgroup” may have favorably affected our results on HFO.

Increasing the CT slice thickness and voxel volume may affect the accuracy of hyperinflation assessment [30, 31]. A voxel with CT attenuation greater than  $-900$  HU may contain hyperinflated alveoli in a proportion insufficient to reduce its radiological density to less than  $-900$  HU [22]. Our patients had diffuse aeration loss (Table 3), and the selection of 7-mm slice thickness instead of the 5-mm standard [13] had probably minor to negligible effects on our pulmonary subvolume measurements [30, 31].

Several prior studies have used at least two whole-lung CTs to evaluate the effect of PEEP on lung aeration [6, 12, 13, 22, 23, 30, 32, 33]. Also, several experts support the routine use of CT in ARDS management [8, 9, 34]. We used three whole-lung CTs to determine the effects of HFO and HFO-TGI on lung aeration. Following inspection of CT films, attending physicians of 12 study participants requested long-term HFO-TGI [35] for their patients.



441 Clinical implications

442 Our results indicate that when added to HFO, TGI  
443 improves oxygenation through a PEEP effect confined to  
444 the lower lung. We did not detect any concurrent, TGI-  
445 related, regional hyperinflation. We could not determine  
446 the degree of TGI flow penetration into lower-lung air-  
447 ways [3]. However, the high TGI jet stream velocity  
448 implies a short deadspace transit time and contribution  
449 to direct alveolar ventilation [3, 36]. Furthermore, as  
450 continuous, forward-thrust TGI opposes expiratory flow  
451 [1–4], its regional PEEP effect should comprise a regional  
452 increase in expiratory resistance and alveolar pressure.  
453 Such a selective, lower-lung recruiting effect may not be  
454 achievable through an increase in  $P_{aw}$  of HFO without  
455 TGI.

456  $PaCO_2$  results are consistent with a TGI-associated,  
457 improved deadspace clearance and augmentation of HFO  
458 tidal volume and alveolar ventilation [3]. HFO-TGI  
459 caused absolute reductions of ~9–11% in regional/  
460 overall nonaerated lung tissue and moderate gas exchange  
461 improvements. These effects may prove useful in patients

with severe oxygenation disturbances (e.g.,  $PaO_2/FiO_2$  462  
less than 100 mmHg) and/or poor tolerance to hyper- 463  
capnia [3, 35]. 464

The limitations of long-term TGI include the absence 465  
of commercially available equipment, and possible tra- 466  
cheal mucosal damage, retention/inspissation of 467  
secretions, hemodynamic compromise, pneumothorax, 468  
and gas embolism [1, 3, 4]. For long-term HFO-TGI, we 469  
establish a cuff leak, and employ a single catheter-adaptor 470  
system for humidified TGI gas administration [3, 35]. 471

## Conclusions

HFO-TGI improves oxygenation versus HFO and CMV 473  
through the recruitment of previously nonaerated lower 474  
lung units. 475

**Acknowledgments** This work has been funded by the Thorax 476  
Foundation, Athens, Greece. 477

## References

- 481 1. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A, Sourlas S, Malachias S, 482  
Lachana A, Zakynthinos SG (2007) Acute effects of combined high- 483  
frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory 484  
distress syndrome. *Crit Care Med* 35:1500–1508 485
- 486 2. Dolan S, Derdak S, Solomon D, Farmer C, Johannigman J, Gelineau J, Smith RB 487  
(1996) Tracheal gas insufflation combined with high-frequency oscillatory 488  
ventilation. *Crit Care Med* 24:456–465 489
- 490 3. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, Roussos C, Zakynthinos SG 491  
(2010) Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation 492  
versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal 493  
pressure. *Intensive Care Med* 36:810–816 494
- 495 4. Nahum A (1998) Equipment review: tracheal gas insufflation. *Crit Care* 496  
2:43–47 497
- 498 5. Slutsky AS, Berdine GG, Drazen JM (1980) Steady flow in a model of human 499  
central airways. *J Appl Physiol* 49:417–423 500
- 501 6. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, Slutsky AS, Coriat P, Rouby JJ, CT 502  
Scan ARDS Study Group (1998) A computed tomography scan assessment 503  
of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 504  
158:1644–1655 505
- 506 7. Malbuisson LM, Busch CJ, Puybasset L, Lu Q, Cluzel P, Rouby JJ, CT Scan ARDS 507  
Study Group (2000) Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower 508  
lobes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 509  
161:2005–2012 510
- 511 8. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q (2003) Acute respiratory distress 512  
syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit 513  
Care Med* 31(Suppl):S285–S295 514
- 515 9. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR (2001) What has 516  
computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? 517  
*Am J Respir Crit Care Med* 164:1701–1711 518
- 519 10. Solway J, Rossing TH, Saari AF, Drazen JM (1986) Expiratory flow and 520  
dynamic pulmonary hyperinflation during high-frequency ventilation. 521  
*J Appl Physiol* 60:2071–2078 522
- 523 11. Luecke T, Herrmann P, Kraincuk P, Pelosi P (2005) Computed tomography 524  
scan assessment of lung volume and recruitment during high-frequency 525  
oscillation. *Crit Care Med* 33(Suppl):S155–S162 526
- 527 12. Malbuisson LM, Muller JC, Constantin JM, Lu Q, Puybasset L, Rouby JJ, CT Scan ARDS 528  
Study Group (2001) Computed tomography assessment of positive end-expiratory 529  
pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory 530  
distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1444–1450 531
- 532 13. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, 533  
Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G (2006) Lung recruitment in patients with 534  
the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354:1775–1786 535
- 536 14. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, 537  
Legall JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee (1994) The 538  
American–European consensus conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant 539  
outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824 540
- 541 15. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An expanded definition 542  
of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720–723 543
- 544 16. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation 545  
with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute 546  
lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 547  
342:1301–1308 548

- 515 17. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Zakyntinos SG (2005) Prone position  
516 reduces lung stress and strain in severe  
517 ARDS. *Eur Respir J* 25:534–544  
518  
519 18. Goldman LW (2007) Principles of CT  
520 and CT technology. *J Nucl Med Technol*  
521 35:115–128  
522 19. Goldman LW (2008) Principles of CT:  
523 multislice CT. *J Nucl Med Technol*  
524 36:57–68  
525 20. Pelosi P, Goldner M, McKibben A,  
526 Adams A, Eccher G, Caironi P,  
527 Lossapio S, Gattinoni L, Marini JJ  
528 (2001) Recruitment and derecruitment  
529 during acute respiratory failure. An  
530 experimental study. *Am J Respir Crit  
531 Care Med* 164:122–130  
532 21. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P,  
533 Pelosi P, Ronzoni G, Mondino M,  
534 Marini JJ, Gattinoni L (2001)  
535 Recruitment and derecruitment during  
536 acute respiratory failure. A clinical  
537 study. *Am J Respir Crit Care Med*  
538 164:131–140  
539 22. Puybasset L, Gusman P, Muller JC,  
540 Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ, CT Scan  
541 ARDS Study Group (2000) Regional  
542 distribution of gas and tissue in acute  
543 respiratory distress syndrome. III.  
544 Consequences for the effects of positive  
545 end-expiratory pressure. *Intensive Care  
546 Med* 26:1215–1227  
547 23. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P,  
548 Grenier P, Preteux F, Rouby JJ, CT  
549 Scan ARDS Study Group (2000)  
550 Regional distribution of gas and tissue  
551 in acute respiratory distress syndrome.  
552 I. Consequences for lung morphology.  
553 *Intensive Care Med* 26:857–869  
554  
555  
24. Luecke T, Meinhardt JP, Herrmann P,  
Weisser G, Pelosi P, Quintel M (2003)  
Setting mean airway pressure during  
high-frequency oscillatory ventilation  
according to the static pressure–volume  
curve in surfactant-deficient lung  
injury. A computed tomography study.  
*Anesthesiology* 99:1313–1322  
25. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T,  
Rogers M, Buchman TG, Carlin B,  
Lowson S, Granton J, Multicenter  
oscillatory ventilation for acute  
respiratory distress syndrome trial  
(MOAT) study investigators (2002)  
High-frequency oscillatory ventilation  
for acute respiratory distress syndrome in  
adults: a randomized, controlled trial. *Am  
J Respir Crit Care Med* 166:801–808  
26. Frantz ID 3rd, Close RH (1985)  
Alveolar pressure swings during high  
frequency ventilation in rabbits. *Pediatr  
Res* 19:162–166  
27. Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM,  
Hallett DC, Mehta S, Findlay GP,  
Granton JT, Slutsky AS, Stewart TE  
(2005) Combining high-frequency  
oscillatory ventilation and recruitment in  
adults with early acute respiratory distress  
syndrome: the treatment with oscillation  
and an open lung strategy (TOOLS) trial  
pilot study. *Crit Care Med* 33:479–486  
28. Funk DJ, Lujan E, Moretti EW, Davies J,  
Young CC, Patel MB, Vaslef SN (2008)  
A brief report: the use of high-frequency  
oscillatory ventilation for severe  
pulmonary contusion. *J Trauma*  
65:390–395  
29. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P,  
Valenza F, Vagginelli F, Chiumello D  
(2003) Physical and biological triggers  
of ventilator-induced lung injury and its  
prevention. *Eur Respir J* 22(Suppl 47):  
15s–25s  
30. Vieira SR, Nieszkowska A, Lu Q,  
Elman M, Sartorius A, Rouby JJ (2005)  
Low spatial resolution computed  
tomography underestimates lung  
overinflation resulting from positive  
pressure ventilation. *Crit Care Med*  
33:741–749  
31. Reske AW, Busse H, Amato MB,  
Jaekel M, Kahn T, Schwarzkopf P,  
Schreiter D, Gottschaldt U, Seiwerts M  
(2008) Image reconstruction affects  
computer tomographic assessment of  
lung hyperinflation. *Intensive Care Med*  
34:2044–2053  
32. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q,  
Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ  
(1999) A scanographic assessment of  
pulmonary morphology in acute lung  
injury. Significance of the lower  
inflection point detected on the lung  
pressure–volume curve. *Am J Respir Crit  
Care Med* 159:1612–1623  
33. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF,  
Carames MP, Arantes PR, Barros F,  
Souza CE, Victorino JA, Kacmarek RM,  
Barbas CS, Carvalho CR, Amato MB  
(2006) Reversibility of lung collapse and  
hypoxemia in early acute respiratory  
distress syndrome. *Am J Respir Crit Care  
Med* 174:268–278  
34. Reske AW, Reske AP, Gast HA,  
Seiwerts M, Beda A, Gottschaldt U,  
Josten C, Schreiter D, Heller N, Wrigge H,  
Amato MB (2010) Extrapolation from ten  
sections can make CT-based  
quantification of lung aeration more  
practicable. *Intensive Care Med*  
36:1836–1844  
35. Malachias S, Kokkoris S, Zakyntinos S,  
Mentzelopoulos SD (2009) High  
frequency oscillation and tracheal gas  
insufflation for severe acute respiratory  
distress syndrome: results from a single-  
center, phase II, randomized controlled  
trial [NCT00416260] [abstract]. *Intensive  
Care Med* 35(Suppl 1):S6  
36. Pillow JJ (2005) High-frequency  
oscillatory ventilation: mechanisms of  
gas exchange and lung mechanics. *Crit  
Care Med* 33(Suppl):S135–S141