

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

“ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΣΥΜΦΟΡΗΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ”

“CORRELATION OF ULTRASONOGRAPHY INDICES OF VENOUS CONGESTION WITH INTRA-ABDOMINAL PRESSURE IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS”

ΚΥΡΙΑΚΟΣ Κ. ΤΡΙΓΚΙΔΗΣ, MD

ΑΘΗΝΑ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2024

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδοκοιλιακή υπέρταση είναι μια οντότητα συχνή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και ωστόσο υποδιαγιγνώσκεται. Τα τελευταία χρόνια επεκτείνεται η χρήση παρακλίνιων υπερηχογραφικών μεθόδων εκτίμησης της φλεβικής συμφόρησης σε ενδοκοιλιακά όργανα, με προεξάρχουσα την κλίμακα VExUS (venous excess ultrasound score). Η πιθανή συσχέτιση του VExUS score με την ενδοκοιλιακή υπέρταση δεν έχει διερευνηθεί.

Διενεργήθηκε προοπτική μελέτη παρατήρησης σε γενική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με σκοπό την ανεύρεση διαφορών στις τιμές της κλίμακας VExUS μεταξύ ασθενών με φυσιολογική και με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, κατά τις πρώτες 72 ώρες νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Συμπεριελήφθησαν 96 μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς, 60.4% εξ' αυτών άνδρες, με διάμεση ηλικία 62 έτη και διάμεση τιμή 9 στην κλίμακα βαρύτητας Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score). Το 53.5% των ασθενών παρουσίαζε φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση, το 27.1% ενδοκοιλιακή υπέρταση σταδίου I και το 17.7% υπέρταση σταδίου II. Στο 22.9% των ασθενών η κλίμακα VExUS έλαβε τιμή 0 και στο 50% τιμή 1.

Μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική και με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της κλίμακας VExUS ($p = 0.997$). Σε υποανάλυση, ανευρέθη στατιστικά σημαντική αλλά ασθενής συσχέτιση μεταξύ της ενδοκοιλιακής πίεσης και των τιμών του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες, το οποίο αποτελεί μία από τις συνιστώσες μετρήσεις της κλίμακας VExUS (Spearman's correlation, $Rho = 0.26$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.06 - 0.44). Πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η ενδοκοιλιακή πίεση επηρεάζει ανεξάρτητα το πρότυπο ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες ($p = 0.022$). Η διαγνωστική αξία ωστόσο του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες για την ανίχνευση ενδοκοιλιακής υπέρτασης ήταν μικρή (ανάλυση καμπύλης ROC, εμβαδόν κάτωθεν της καμπύλης 0.59).

Η μελέτη έδειξε απουσία συσχέτισης των τιμών της κλίμακας VExUS με την ενδοκοιλιακή πίεση σε ασθενείς γενικής ΜΕΘ. Το πρότυπο ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες αν και συσχετίζεται ανεξάρτητα με την ενδοκοιλιακή πίεση, δεν έχει επαρκή διαγνωστική αξία για να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

“Συσχέτιση υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης με την ενδοκοιλιακή πίεση ασθενών νοσηλευόμενων στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. “ Κυρίακος Κ. Τριγκίδης

Λέξεις - κλειδιά: ενδοκοιλιακή υπέρταση, φλεβική συμφόρηση, κλίμακα VExUS, πρότυπο ροής μεσολόβιων νεφρικών φλεβών

ABSTRACT

Intra-abdominal hypertension is common in critically ill patients and although associated with increased morbidity and mortality, it is often under-diagnosed. Lately, the use of point-of-care ultrasound techniques for assessing fluid overload in intra-abdominal organs has gained pace, the most studied amongst them being the Venous Excess Ultrasound (VExUS) score. The potential association of VExUS score with intra-abdominal hypertension has not as of yet been investigated.

A prospective observational study was conducted in a general Intensive Care Unit (ICU) in order to examine differences between patients with normal and elevated intra-abdominal pressure, regarding the VExUS score values during the first 72 hours of ICU stay.

A total of 96 mechanically ventilated patients were included in the study; 60.4% were male, median age was 62 years and median Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score was 9. 53.5% of the patients had normal intra-abdominal pressure values, while 27.1% had stage I and 17.7% stage II abdominal hypertension. VExUS score values were 0 in 22.9% and 1 in 50% of included patients.

Between patients with normal and elevated intra-abdominal pressure there was no statistically significant difference with regard to VExUS score values ($p = 0.997$). In a sub-analysis, a statistically significant but weak correlation was found between intra-abdominal pressure and the values of the flow pattern in the interlobar renal veins, the latter being a component of VExUS score (Spearman's correlation, $Rho = 0.26$, 95% confidence interval 0.06 - 0.44). Multivariate analysis demonstrated that intra-abdominal pressure is independently associated with the flow pattern in the interlobar renal veins ($p = 0.022$). However, the diagnostic value of the flow pattern in the interlobar renal veins for detecting intra-abdominal hypertension was low (ROC curve analysis, area under the curve 0.59).

This study showed absence of association between VExUS score and intra-abdominal pressure in a general ICU cohort. The flow pattern in the interlobar renal veins, although independently associated with intra-abdominal pressure, has low diagnostic value, therefore it cannot be introduced in clinical practice. Further research is required in order to draw safer conclusions.

“Συσχέτιση υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης με την ενδοκοιλιακή πίεση ασθενών νοσηλευόμενων στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. “ Κυρίακος Κ. Τριγκίδης

Key - words: intra-abdominal hypertension, venous congestion, VExUS score, interlobar renal vein flow pattern

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διενέργεια της παρούσας εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς τη συμβολή των μεντόρων Ιατρών που συνάντησα στην Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, οι οποίοι με δίδαξαν να σκέπτομαι κριτικά, να μην έχω ενδοιασμούς μπροστά στην αναθεώρηση κατεστημένων γνώσεων και πρακτικών και να αναγνωρίζω ότι η συλλογική εργασία επεκτείνει τα όρια των ατομικών μου δυνατοτήτων.

Κεφαλαιώδους σημασίας ήταν επίσης η βοήθεια του Νοσηλευτικού Προσωπικού της Κλινικής, το οποίο κατά τη συλλογή των δεδομένων της παρούσας εργασίας με συνέδραμε, παρά τον αυξημένο φόρτο εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ...	3
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΚΥΡΙΩΣ ΘΕΜΑ	7
ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	7
1. Ενδοκοιλιακή υπέρταση σε ασθενείς της ΜΕΘ	7
1.1 Ορισμός ενδοκοιλιακής πίεσης	7
1.2 Συνιστώμενη διαδικασία μέτρησης ενδοκοιλιακής πίεσης.....	7
1.3 Εγκαταλειφθείσες μέθοδοι μέτρησης ενδοκοιλιακής πίεσης.....	8
1.4 Φυσιολογικές τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης και ορισμός σταδίων ενδοκοιλιακής υπέρτασης και συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος.....	9
1.5 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης.....	10
1.6 Επιπολασμός ενδοκοιλιακής υπέρτασης σε ασθενείς της ΜΕΘ	11
1.7 Παθοφυσιολογικά και κλινικά επακόλουθα ενδοκοιλιακής υπέρτασης.....	11
1.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση ενδοκοιλιακής υπέρτασης	13
2. Δεδομένα για μη επεμβατικές μεθόδους μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης	14
2.1 Το κλινικό πρόβλημα.....	14
2.2 Μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης με υπερηχογραφικές μεθόδους.....	14
2.3 Μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης με Doppler υπερηχογραφία	15
3. Μέτρηση της φλεβικής συμφόρησης σε ενδοκοιλιακά όργανα με υπερηχογραφικές μεθόδους.....	17
3.1 Η υπερφόρτωση με υγρά σε ασθενείς της ΜΕΘ	17
3.2 Η ανάπτυξη του VExUS score	18
3.3 Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των μετρήσεων του VExUS score	22
3.4 Πιθανότητα συσχέτισης VExUS score και ενδοκοιλιακής πίεσης.....	23
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	25
1. Σκοπός της μελέτης.....	25
2. Υλικό και μέθοδος	25
2.1 Σχεδιασμός της μελέτης και τόπος διεξαγωγής της	25
2.2 Χαρακτηριστικά ασθενών.....	26
2.3 Συλλογή δεδομένων.....	27
2.4 Μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης	28
2.5 Υπερηχογραφικές μετρήσεις.....	28
2.6 Υπολογισμός δείγματος	30
2.7 Στατιστική ανάλυση.....	31
ΕΞΑΓΩΓΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	32
1. Ο πληθυσμός της μελέτης	32
2. Τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης	35
3. Υπερηχογραφικοί δείκτες φλεβικής συμφόρησης.....	36
4. Διαφορά υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης ανάμεσα σε ασθενείς με φυσιολογική και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση.....	37
5. Συσχέτιση κατά Spearman των υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης με την ενδοκοιλιακή πίεση	38
6. Πολυπαραγοντική ανάλυση.....	39
7. Καμπύλη ROC.....	41
ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ	43
1. Σχετικά με τη σχέση μεταξύ VExUS score και ενδοκοιλιακής πίεσης.....	43

2. Σχετικά με τη σχέση μεταξύ συνιστωσών του VExUS score και ενδοκοιλιακής πίεσης	45
3. Κλινική χρησιμότητα των ευρημάτων της μελέτης	46
4. Περιορισμοί της μελέτης	47
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	51

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ, ΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1. Σελίδα

Εικόνα 2. Σελίδα

Εικόνα 3. Σελίδα

Πίνακας 1. Σελίδα

Πίνακας 2. Σελίδα

Πίνακας 3. Σελίδα

Πίνακας 4. Σελίδα

Πίνακας 5. Σελίδα

Αναφορικά με τις πηγές των εικόνων και των πινάκων, όλα τα δεδομένα είναι προϊόν ίδιας επεξεργασίας.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

δείκτης παλμικότητας στην πυλαία φλέβα - portal vein pulsatility index (PPI)
ενδοκοιλιακή υπέρταση - intra-abdominal hypertension (IAH)
ενδοτεταρτημοριακό εύρος - interquartile range (IQR)
θετική τελοεκπνευστική πίεση - positive end-expiratory pressure (PEEP)
ισοδύναμη δόση νοραδρεναλίνης - noradrenaline equivalent dose (NED)
καμπύλη receiver operator characteristic - ROC curve
κλίμακα acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II score)
κλίμακα sequential organ failure assessment (SOFA score)
κλίμακα venous excess ultrasound (VExUS score)
κοιλιακή πίεση άρδευσης - abdominal perfusion pressure (APP)
μονάδα εντατικής θεραπείας - ΜΕΘ
νεφρικός δείκτης αντίστασης - renal resistive index (RRI)
σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος - abdominal compartment syndrome (ACS)

major adverse kidney events in 30 days (MAKE 30)
kidney disease improving global outcomes (KDIGO)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

“Αμήχανον γαρ ά τις ειδέναι οίεται, ταύτα άρξασθαι μανθάνειν”

Επίκτητος, βιβλ.Β΄, κεφ.17, παρ. 1

Το υποκείμενο σκεπτικό της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας είναι η διαύγαση του παρακάτω παράδοξου: σε πληθυσμούς βαρέως πασχόντων ασθενών, η κλινική εμπειρία υποδηλώνει ότι η ενδοκοιλιακή υπέρταση αφορά σε ένα μειωηφικό ποσοστό με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως ενδοκοιλιακές φλεγμονές. Σύγχρονα ωστόσο δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της ενδοκοιλιακής υπέρτασης προσεγγίζει το 50% σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό.¹ Υπάρχει επομένως αναντιστοιχία ανάμεσα στην πραγματικότητα και την καθιερωμένη μας αντίληψη. Το διαγνωστικό αυτό κενό σε συνδυασμό με την επαρκώς τεκμηριωμένη γνώση ότι η ενδοκοιλιακή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς² αναδεικνύει την πιεστική ανάγκη έμφασης στην έγκαιρη διάγνωση και τροποποίησης των κλινικών πρακτικών με σκοπό τη βελτίωση των εκβάσεων των ασθενών μας.

Η συνιστώμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες τεχνική μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω διουρηθρικού καθετήρα³ είναι ελάχιστα επεμβατική και απηλλαγμένη ουσιωδών επιπλοκών, παρόλα αυτά η ενδοκοιλιακή υπέρταση υποδιαγιγνώσκεται⁴, ενδεχομένως λόγω μειωμένης ενάργειας των κλινικών, οι οποίοι την αναζητούν κυρίως όταν υπάρχουν προφανείς παράγοντες κινδύνου.

Τα τελευταία χρόνια αυξάνεται η χρήση παρακλίνιων υπερηχογραφικών τεχνικών στην καθ'ημέρα κλινική πράξη στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος είναι η κλίμακα VExUS (venous excess ultrasound score), η οποία επιτρέπει συνολική εκτίμηση της φλεβικής συμφόρησης σε ένα αριθμό θέσεων σε ενδοκοιλιακά όργανα.⁵ Η κλίμακα VExUS έχει χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση του ισοζυγίου υγρών ειδικά σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁶ Η πιθανή της συσχέτιση με την ενδοκοιλιακή υπέρταση δεν έχει επί του παρόντος μελετηθεί.

Στα πλαίσια της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας διενεργήθηκε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης στη γενική ΜΕΘ της Α Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2023-2024.

Βασικός της σκοπός ήταν η ανεύρεση διαφορών στις τιμές της κλίμακας VexUS μεταξύ

των ασθενών της ΜΕΘ με φυσιολογική και με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση. Δευτερευόντως, αναζητήθηκε τυχόν συσχέτιση με την ενδοκοιλιακή πίεση των επιμέρους υπερηχογραφικών μετρήσεων που αποτελούν τις συνιστώσες του VExUS score: των προτύπων ροής στις ηπατικές φλέβες, την πυλαία φλέβα και τις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες.

Πρόκειται για μια υπόθεση η οποία δεν έχει μέχρι στιγμής διερευνηθεί σε κλινική μελέτη και η οποία στηρίζεται στο παθοφυσιολογικό σκεπτικό ότι σε καταστάσεις ενδοκοιλιακής υπέρτασης ενδέχεται οι αυξημένες πιέσεις, μεταδιδόμενες στις ενδοκοιλιακές φλέβες, να επηρεάζουν τις υπερηχογραφικά μετρούμενες φλεβικές ροές, με τρόπο παρόμοιο που οι τελευταίες επηρεάζονται σε καταστάσεις φλεβικής συμφόρησης. Η μελέτη επιχείρησε να προσεγγίσει τη βασική και τις δευτερεύουσες υποθέσεις λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς που είναι εγγενείς σε μια Διπλωματική Εργασία. Συγκεκριμένα, πρόκειται για εργασία που διενεργήθηκε σε ένα μόνο κέντρο, στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς γενικής ΜΕΘ εξαιρουμένων ασθενών με πρωτοπαθή καρδιακή παθολογία και στην οποία η διαλογή των ασθενών και η συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων έγιναν από τον υπογράφοντα μεταπτυχιακό φοιτητή. Κάθε ένα από τα παραπάνω συνιστά πηγή δυνητικής εισαγωγής συστηματικού σφάλματος και η εργασία πρέπει να κριθεί υπό αυτό το πρίσμα.

Η φιλοδοξία της μελέτης ήταν ότι σε περίπτωση επιβεβαίωσης των ανωτέρω συσχετίσεων, οι παρακλίνιες υπερηχογραφικές τεχνικές θα μπορούσαν μελλοντικά να ευαισθητοποιούν τους κλινικούς, ώστε να επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης με την κλασική μέτρηση μέσω διουρηθρικού καθετήρα. Η ταχύτερη διάγνωση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρωιμότερη εφαρμογή θεραπευτικών μέτρων και δυνητικά σε βελτίωση των κλινικών εκβάσεων.

Ακολουθεί η ανάπτυξη του θεωρητικού υποβάθρου τόσο σχετικά με τον ορισμό, την παθοφυσιολογία, τις τεχνικές μέτρησης και τους θεραπευτικούς χειρισμούς για την ενδοκοιλιακή υπέρταση σε ασθενείς της ΜΕΘ, όσο και για το θέμα της διαχείρισης του ισοζυγίου υγρών σε ασθενείς της ΜΕΘ, καθώς και για την πρόσφατη ανάπτυξη υπερηχογραφικών εργαλείων για την ανίχνευση της υπερφόρτωσης από υγρά. Στη συνέχεια παρατίθεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για το σχεδιασμό της μελέτης, τη συλλογή και την επεξεργασία των δεδομένων, έπειτα παρουσιάζονται τα ευρήματα και έπεται η συζήτηση επί των ευρημάτων, η αναφορά των περιορισμών της μελέτης και οι προτάσεις για μελλοντικές ερευνητικές προσεγγίσεις.

ΚΥΡΙΩΣ ΘΕΜΑ

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

1. Ενδοκοιλιακή υπέρταση σε ασθενείς της ΜΕΘ

1.1 Ορισμός ενδοκοιλιακής πίεσης

Η ενδοκοιλιακή πίεση ορίζεται ως η πίεση εντός της κοιλότητας της κοιλίας σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της Παγκόσμιας Εταιρείας για το Σύνδρομο του Ενδοκοιλιακού Διαμερίσματος (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome).³ Υπό τον όρο σταθερή κατάσταση νοείται η απουσία ορατής σύσπασης των κοιλιακών μυών και η μέτρηση κατά το τέλος της εκπνοής.

1.2 Συνιστώμενη διαδικασία μέτρησης ενδοκοιλιακής πίεσης

Η συνιστώμενη από τις κατευθυντήριες οδηγίες μέθοδος μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι διαμέσου διουρηθρικού καθετήρα.^{3,7} Συγκεκριμένα, ακολουθείται η παρακάτω μέθοδος: αφού εξασφαλίσουμε συνθήκες σταθερής κατάστασης με τον ασθενή να βρίσκεται σε ύπτια θέση, εγχύουμε αποστειρωμένο φυσιολογικό ορό δια του διουρηθρικού καθετήρα. Ο εγχύομενος όγκος δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 25 mL. Στη συνέχεια συνδέουμε το διουρηθρικό καθετήρα με μορφομετατροπέα πίεσης. Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης γίνεται σε κλίμακα χιλιοστών στήλης υδραργύρου (mmHg). Είναι απαραίτητο ο μορφομετατροπέας να έχει ρυθμιστεί με τέτοιο τρόπο, ώστε η τιμή 0 mmHg να αντιστοιχεί στο επίπεδο της μέσης μασχαλιαίας γραμμής.

Η μέτρηση μέσω διουρηθρικού καθετήρα συνιστάται καθώς η ενδοκυστική πίεση έχει βρεθεί ότι προσεγγίζει με ικανή διαγνωστική ακρίβεια την πραγματική ενδοκοιλιακή πίεση. Σε μελέτη σε 40 ασθενείς που υποβάλλονταν σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή⁸, η μέτρηση της ενδοκυστικής πίεσης παρουσίαζε εξαιρετικά στενή συσχέτιση με την ενδοκοιλιακή πίεση, όπως αυτή μετρούνταν μέσω του λαπαροσκοπικού οργάνου (Spearman’s correlation, $Rho = 0.97$, $p < 0.0001$). Παρομοίως, σε μελέτη σε 37 ασθενείς

που υποβάλλονταν σε λαπαροσκοπική επέμβαση ⁹, η συσχέτιση της ενδοκυστικής πίεσης με την μέσω του λαπαροσκοπίου μετρούμενη ενδοκοιλιακή πίεση ήταν στενή (Pearson's correlation, $R^2 = 0.68$).

Ο εγχύομενος στην ουροδόχο κύστη όγκος φυσιολογικού ορού πριν τη διενέργεια της μέτρησης έχει γίνει επίσης αντικείμενο έρευνας. Η ενδοτικότητα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης είναι μεγάλη όταν η κύστη είναι κενή, ωστόσο πέρα από ένα σημείο πλήρωσης μειώνεται πολύ, με αντίστοιχη δυσανάλογη αύξηση των ενδοκυστικών πιέσεων ανά μονάδα του εγχύομενου όγκου. Σε συνθήκες μειωμένης ενδοτικότητας η ενδοκυστική πίεση παύει να αντανακλά με ακρίβεια την ενδοκοιλιακή πίεση. Κατασκευάζοντας καμπύλες όγκου - πίεσης, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η βέλτιστη ενδοτικότητα της ουροδόχου κύστης για τους σκοπούς της μέτρησης παρατηρείται όταν αυτή περιέχει 25-50mL υγρού. ¹⁰ Η οδηγία για έγχυση μέγιστου όγκου 25mL πριν τη μέτρηση βασίζεται στην παραδοχή ότι δε μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία μικρής υπολειμματικής ποσότητας ούρων στην κύστη, παρά την παρουσία του ενδοκυστικού καθετήρα. ¹¹

1.3 Εγκαταλειφθείσες μέθοδοι μέτρησης ενδοκοιλιακής πίεσης

Ιστορικά έχουν περιγραφεί άλλες μέθοδοι μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, οι οποίες έχουν πλέον εγκαταλειφθεί ως ανακριβείς.

Η κλινική εξέταση, με δια της ψηλάφησης ανίχνευση σκληρίας της κοιλίας, θεωρείται ανεπαρκής για τη διάγνωση ενδοκοιλιακής υπέρτασης λόγω μειωμένης ευασθησίας. Σε προοπτική μελέτη 110 ασθενών ΜΕΘ μετά από διενέργεια λαπαροτομίας, η κλινική εξέταση σε σύγκριση με τη θεωρούμενη ως μέθοδο αναφοράς μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω διουρηθρικού καθετήρα είχε θετική προγνωστική αξία μόλις 45.2%. ¹² Επίσης, σε μελέτη που συμπεριέλαβε 26 ασθενείς ΜΕΘ ¹³ διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της περιμέτρου της κοιλίας και της μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω διουρηθρικού καθετήρα. Η συσχέτιση αν και στατιστικά σημαντική ήταν ασθενής (Pearson's correlation, $R^2 = 0.21$, $p = 0.04$).

Οι κοιλότητες άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Σε μελέτη 26 ασθενών ΜΕΘ, επιχειρήθηκε η συσχέτιση της πίεσης εντός του στομάχου, όπως αυτή μετρούνταν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, με την ενδοκυστική πίεση. Η συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων ήταν αποδεκτή (μέση διαφορά μετρήσεων 0.05 cmH₂O, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.03 -

0.07), ωστόσο, όπως παρατηρούν οι συγγραφείς, η πίεση εντός του στομάχου ενδεχομένως επηρεάζεται από τον περισταλισμό του οργάνου.¹⁴ Υπάρχουν ποσοδικές βιβλιογραφικές αναφορές σε μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω καθετήρων στο ορθό¹⁵ και ενδομητρικά¹⁶, ωστόσο πέραν από τον σαφώς περιπλοκότερο χειρισμό, οι μέθοδοι αυτές δεν έχουν ελεγχθεί σε ασθενείς της ΜΕΘ.

Με δεδομένο ότι αρκετοί βαρέως πάσχοντες ασθενείς φέρουν φλεβικούς καθετήρες στη μηριαία φλέβα, έχει προταθεί η μέτρηση της πίεσης στο αγγείο μέσω του φλεβοκαθετήρα ως προσέγγιση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Παρά το ότι άμεσα δεδομένα λείπουν, σε μελέτη σε 20 ασθενείς ΜΕΘ¹⁷, όπου διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ φλεβικής πίεσης μετρούμενης μέσω καθετήρα με το άκρο στην άνω κοίλη φλέβα και στην κοινή λαγόνια φλέβα, η μετρούμενη μέσω ενδοκυστικού καθετήρα ενδοκοιλιακή πίεση δεν επηρέαζε τις τιμές των κεντρικών φλεβικών πιέσεων. Έμμεσα μπορεί να συναχθεί ότι δεν υπάρχει αξιόλογη συσχέτιση ενδοκοιλιακής πίεσης και πίεσης μετρούμενης μέσω καθετήρα στη μηριαία φλέβα.

1.4 Φυσιολογικές τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης και ορισμός σταδίων ενδοκοιλιακής υπέρτασης και συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος

Η φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 5-7 mmHg.³ Η ενδοκοιλιακή υπέρταση (intra-abdominal hypertension - IAH) ορίζεται ως η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης πέραν του ορίου των 12 mmHg σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η ενδοκοιλιακή υπέρταση διακρίνεται περαιτέρω σε στάδια με βάση τα παρακάτω όρια τιμών ενδοκοιλιακής πίεσης: στάδιο I: 12-15 mmHg, στάδιο II: 16-20 mmHg, στάδιο III: 21-25 mmHg και στάδιο IV: > 25mmHg. Το σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος (abdominal compartment syndrome - ACS) ορίζεται ως η συνύπαρξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης σταδίου III ή IV με νέας έναρξης ανεπάρκεια οργάνου.

Το όριο των 12 mmHg βασίζεται σε δημοσιευμένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι σε ασθενείς με τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης 10-15 mmHg, είναι πιο πιθανή η εμφάνιση νεφρικής, καρδιακής ή γαστρεντερικής δυσλειτουργίας ως παθοφυσιολογικό επακόλουθο.¹⁸ Η διάκριση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης σε στάδια και ο ξεχωριστός ορισμός του συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος στηρίζεται επίσης ότι αυξανόμενες τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης, ειδικά όταν συνοδεύονται με νέες οργανικές ανεπάρκειες, είναι πιο

πιθανό να απαιτήσουν θεραπευτική αποσυμφόρηση της κοιλίας είτε με συντηρητικά μέσα είτε με χειρουργική παρέμβαση.¹⁹

Επιπλέον, έχει προταθεί ο υπολογισμός της κοιλιακής πίεσης άρδευσης (abdominal perfusion pressure - APP) κατά αναλογία με την εγκεφαλική πίεση άρδευσης. Η παράμετρος αυτή, που υπολογίζεται ως η διαφορά μεταξύ της μέσης αρτηριακής πίεσης και της ενδοκοιλιακής πίεσης, βρέθηκε σε αναδρομική μελέτη 144 ασθενών χειρουργικής ΜΕΘ να παρουσιάζει ισχυρότερη συσχέτιση με την επιβίωση σε σχέση με την ενδοκοιλιακή πίεση.²⁰ Παρόλα αυτά, στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες³ τα δεδομένα κρίνονται ως ανεπαρκή και οι συγγραφείς δεν κάνουν σύσταση ως προς τη χρήση της παραμέτρου.

1.5 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης

Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ είναι ποικίλες ενδοκοιλιακές παθήσεις (οξεία παγκρεατίτιδα, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, ειλεός, εγκολεασμός, χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλία, τραύμα στην περιοχή της κοιλίας, ηπατική κίρρωση, αιμορραγία γαστρεντερικού), η παχυσαρκία αλλά και συστηματικές παθήσεις (σήψη, καταπληξία, μεταβολική οξέωση), ο μηχανικά υποβοηθούμενος αερισμός, ειδικότερα με την εφαρμογή υψηλών τιμών θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure - PEEP) καθώς και η αναζωογόνηση με υπέρμετρο όγκο κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων.²¹

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η ενδοκοιλιακή υπέρταση μπορεί να επιπλέξει την κλινική πορεία βαρέως πασχόντων ασθενών ακόμη και αν δεν υπάρχει προφανής ενδοκοιλιακή παθολογία. Χαρακτηριστικά, σε πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη σε ασθενείς ΜΕΘ², η αυξημένη κλινική βαρύτητα των περιστατικών, μετρούμενη μέσω της κλίμακας APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II score), αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου για ενδοκοιλιακή υπέρταση, άσχετα με την υποκείμενη αιτιολογία της νόσου.

Επίσης παράγοντες κινδύνου όπως παράμετροι του μηχανικά υποβοηθούμενου αερισμού ή η υπερφόρτωση με ενδοφλέβια υγρά είναι ιατρογενείς και επομένως μπορούν δυνητικά να αποφευχθούν. Η συσχέτιση ενδοκοιλιακής υπέρτασης και μηχανικού αερισμού με αυξημένη θετική τελοεκπνευστική πίεση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς είναι αμφίδρομη: αφενός η χρήση αυξημένης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης

είναι γνωστό ότι προκαλεί ενδοκοιλιακή υπέρταση ¹, αφετέρου σε ασθενείς με εγκατεστημένη ενδοκοιλιακή υπέρταση μπορεί να απαιτηθεί μηχανικός αερισμός με αυξημένες τιμές θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης, προκειμένου να εξουδετερωθεί η μειωμένη ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος. ²²

1.6 Επιπολασμός ενδοκοιλιακής υπέρτασης σε ασθενείς της ΜΕΘ

Η ενδοκοιλιακή υπέρταση αποτελεί αρκετά συχνό φαινόμενο σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Σύμφωνα με πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε γενική ΜΕΘ, ο επιπολασμός της ενδοκοιλιακής υπέρτασης είναι 32.4% κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και ανέρχεται στο 48.9% κατά την περίοδο των 12 πρώτων ημερών νοσηλείας ¹. Στην κλινική πράξη ωστόσο, η μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης συχνά παραλείπεται, εκτός αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία, με αποτέλεσμα την πλημμελή διάγνωση μίας συχνής κλινικής οντότητας. ⁴

1.7 Παθοφυσιολογικά και κλινικά επακόλουθα ενδοκοιλιακής υπέρτασης

Η ύπαρξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην κυκλοφορική κατάσταση και λειτουργία των ενδοκοιλιακών οργάνων. Σε μία παλαιότερη μελέτη σε πειραματόζωα, η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, με ταυτόχρονη διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης, προκάλεσε μετρήσιμη, μέσω παλμικού Doppler υπερηχογραφήματος, μείωση της αιματικής ροής στην πυλαία φλέβα, τις ηπατικές αρτηρίες καθώς και στην ηπατική μικροκυκλοφορία. ²³

Σε προοπτική μελέτη 40 ασθενών νοσηλευόμενων σε καρδιολογική ΜΕΘ με απορρυθμισμένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η ενδοκοιλιακή υπέρταση κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ συσχετίστηκε με επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία τόσο κατά την εισαγωγή όσο και σε δεύτερο χρόνο προ της εξόδου από τη ΜΕΘ (Student's t test, $p = 0.009$ και $p = 0.04$ αντίστοιχα). Επιπλέον, η βελτίωση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης μέσω διουρητικής αγωγής συσχετίστηκε με επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας στο φυσιολογικό (Pearson's correlation, $r = 0.77$, $p < 0.001$). Οι μεταβολές τόσο της ενδοκοιλιακής πίεσης όσο και της νεφρικής λειτουργίας ήταν ανεξάρτητες από τις αιμοδυναμικές παραμέτρους. ²⁴ Η επίδραση αυτή εξηγείται παθοφυσιολογικά καθώς η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης οδηγεί σε μείωση της πίεσης άρδευσης των νεφρικών σπειραμάτων. Η τελευταία έχει συσχετισθεί επίσης με ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης κατά τη μετεγχειρητική περίοδο σε προοπτική μελέτη κοορτής 23 ασθενών που

υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (λογιστική παλινδρόμηση - logistic regression, λόγος πιθανοτήτων - odds ratio 0.30, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.12 - 0.76).²⁵

Σε συνθήκες ενδοκοιλιακής υπέρτασης, λόγω παρακώλυσης της φλεβικής απορροής, προκαλείται επίσης οίδημα του γαστρεντερικού βλεννογόνου και επακόλουθη ισχαιμία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης και αλλόθεση μικροβίων από το γαστρεντερικό αυλό.²⁶ Σε προοπτική μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 264 ασθενείς ΜΕΘ υπό μηχανικά υποβοηθούμενο αερισμό, η ύπαρξη ανεπάρκειας του γαστρεντερικού συστήματος αποδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας (πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση - multivariate logistic regression, λόγος πιθανοτήτων - odds ratio 3.02, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.63 - 5.59). Στην ίδια μελέτη η συνύπαρξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης και ανεπάρκειας του γαστρεντερικού συστήματος συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (χ^2 test, $p = 0.001$).²⁷

Πέραν των ενδοκοιλιακών οργάνων, η ενδοκοιλιακή υπέρταση έχει συσχετισθεί με μείωση της καρδιακής παροχής αφενός λόγω μείωσης του προφορτίου εξαιτίας συμπίεσης της κάτω κοίλης φλέβας και αφετέρου λόγω αυξημένου μεταφορτίου στα πλαίσια συμπίεσης των αρτηριών της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας.^{28, 29} Επίσης η άσκηση πίεσης επί του πνευμονικού παρεγχύματος μειώνει την πνευμονική ενδοτικότητα, προδιαθέτει για ατελεκτασίες, διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων και αναπνευστικές λοιμώξεις.^{26, 30} Τέλος η μετάδοση της αυξημένης πίεσης στη θωρακική κοιλότητα μειώνει τη φλεβική απορροή του εγκεφάλου διαμέσου των σφαγίτιδων φλεβών ευνοώντας την ανάπτυξη ενδοκράνιας υπέρτασης σε ασθενείς με σχετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες.³¹

Ίσως σημαντικότερο των παραπάνω είναι ότι, άσχετα με τον επιμέρους μηχανισμό, η ανάπτυξη ενδοκοιλιακής υπέρτασης κατά τη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα. Συγκεκριμένα, σε πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε πληθυσμό γενικής ΜΕΘ, η οποία συμπεριέλαβε 265 ασθενείς, η ενδοκοιλιακή υπέρταση κατά τη νοσηλεία απετέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας (πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση - multivariate logistic regression, σχετικός κίνδυνος - relative risk 1.85, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.12 - 3.06)². Ειδικότερα, η ύπαρξη συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος σχετίζεται με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά θνητότητας. Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 42 μελετών που αφορούσαν σε πολυτραυματίες νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ, το σύνδρομο

ενδοκοιλιακού διαμερίσματος συσχετίστηκε με θνητότητα 53.1%³², ενώ σε μελέτη κοορτής σε γενική ΜΕΘ οι ασθενείς με σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος παρουσίαζαν θνητότητα 38.9% εντός 90 ημερών.³³

1.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση ενδοκοιλιακής υπέρτασης

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Παγκόσμιας Εταιρείας για το Σύνδρομο του Ενδοκοιλιακού Διαμερίσματος³ προτείνουν μια σειρά συντηρητικών θεραπευτικών χειρισμών για την αντιμετώπιση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης: έμφαση σε αποφυγή θετικών ισοζυγίων υγρών, βελτιστοποίηση της αναλγησίας, βραχείας διάρκειας χορήγηση νευρομυικών αποκλειστών, χορήγηση νεοστιγμίνης και λοιπών προκινητικών φαρμάκων σε περιπτώσεις παραλυτικού ειλεού, μηχανική αποσυμφόρηση στομάχου ή ορθού με σωλήνες παροχέτευσης και διαδερμική παροχέτευση ασκτικού υγρού.

Τα παραπάνω μέτρα στηρίζονται γενικά σε χαμηλής ποιότητας δεδομένα, καθώς ως επί το πλείστον προέρχονται από μελέτες μη τυχαιοποιημένες, με μικρά δείγματα ασθενών, οι οποίες έχουν ως καταληκτικό σημείο τη μείωση των τιμών της ενδοκοιλιακής πίεσης, παρά ευνοϊκές κλινικές εκβάσεις. Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν, παρά συστήνουν, τους προαναφερθέντες θεραπευτικούς χειρισμούς.

Σε περίπτωση εγκατεστημένου συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος συστήνεται η αποσυμφορητική λαπαροτομία. Σε συστηματική ανασκόπηση που περιέλαβε 18 μελέτες με συνολικά 250 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αποσυμφορητική λαπαροτομία λόγω συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος, η επέμβαση οδήγησε σε μείωση των τιμών της ενδοκοιλιακής πίεσης στις περισσότερες μελέτες, καθώς και βελτίωση της καρδιακής παροχής, της οξυγόνωσης (βελτίωση του λόγου μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου προς συγκέντρωση οξυγόνου στο χορηγούμενο από τον αναπνευστήρα μείγμα) και της ωριαίας διούρησης. Παρόλα αυτά, η θνητότητα των ασθενών παρέμεινε υψηλή, προσεγγίζοντας το 50%, ενώ συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της επέμβασης στη θνητότητα δε μπορούσαν να εξαχθούν με ασφάλεια.³⁴

Στην ειδική περίπτωση των πολυτραυματικών κακώσεων με συμμετοχή της κοιλίας, προκρίνεται σε περιπτώσεις σημαντικής αστάθειας η προσωρινή χειρουργική αντιμετώπιση (damage control surgery), η οποία στοχεύει στην άμεση αποκατάσταση της φυσιολογίας (έλεγχος αιμορραγίας, πρόληψη επιμόλυνσης της κοιλίας), ενώ η αποκατάσταση ανατομικών δομών γίνεται σε δεύτερο χρόνο μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς στη ΜΕΘ.³⁵ Σε αυτό το πλαίσιο και με δεδομένο ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν

σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης ενδοκοιλιακής υπέρτασης, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν προσωρινά τη μη σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος και τη σύγκλεισή του σε δεύτερο χρόνο, οπωσδήποτε όμως κατά τη διάρκεια της ίδιας νοσηλείας.³ Μέχρι την οριστική σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος συστήνεται η τοπική εφαρμογή συσκευών αρνητικής πίεσης καθώς υπάρχουν δεδομένα ότι οι συσκευές αυτές μειώνουν το χρόνο μηχανικού αερισμού και την παραμονή στη ΜΕΘ αν και δεν έχουν μετρήσιμη επίδραση στη θνητότητα.³⁶

2. Δεδομένα για μη επεμβατικές μεθόδους μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης

2.1 Το κλινικό πρόβλημα

Όπως προαναφέρθηκε, η συνιστώμενη μέθοδος μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω του διουρηθρικού καθετήρα είναι ελάχιστα επεμβατική, απαιτεί δε απλό εξοπλισμό, ο οποίος διατίθεται σε μία τυπική ΜΕΘ. Ωστόσο, στην κλινική πράξη η ενδοκοιλιακή υπέρταση υποδιαγιγνώσκεται. Ενδεχομένως μια αιτία του προβλήματος είναι ότι η μέτρηση καταναλώνει νοσηλευτικό χρόνο, επί παραδείγματι σε μία μικρή μελέτη κοορτής η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης ανά 4 ώρες απαιτούσε κατά μέσο όρο από 30 ως 42 min ημερησίως.³⁷ Άλλη πιθανή αιτία είναι η αντίληψη ότι η έγχυση φυσιολογικού ορού δια του ουρηθρικού καθετήρα αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων του ουροποιητικού. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα δημοσιευμένα δεδομένα δείχνουν το αντίθετο, συγκεκριμένα, σε μια αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 1097 ασθενείς σε γενική ΜΕΘ, η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης δε συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση ουρολοιμώξεων.³⁸ Ίσως το πλέον σημαντικό εμπόδιο είναι ότι οι κλινικοί αγνοούν τον πραγματικό επιπολασμό αυτής της οντότητας και τη λαμβάνουν υπόψιν μόνο όταν είναι κλινικά προφανής.²¹

2.2 Μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης με υπερηχογραφικές μεθόδους

Η παρακλινία υπερηχογραφία (Point-of-Care Ultrasonography) έχει εδραιωθεί ως ένα απαραίτητο βοήθημα στην καθημερινή κλινική πράξη στη ΜΕΘ, τόσο σε ό,τι αφορά την απόκτηση διαγνωστικών δεδομένων που επιτρέπουν την ταχεία λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, όσο και στη διενέργεια πλειάδας επεμβατικών πράξεων.³⁹

Σε μία μελέτη με πειραματόζωα⁴⁰ χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός τονόμετρου με υπερηχογραφικό ηχοβολέα για τη μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Μέσω του

τονόμετρου υπολογίστηκε η εξωτερικά εφαρμοζόμενη πίεση επί του δέρματος της κοιλίας, ενώ υπερηχογραφικά υπολογίστηκε η παραμόρφωση του θαλάμου του τονόμετρου, ο οποίος βρισκόταν σε επαφή με το δέρμα της κοιλίας. Ανεξάρτητα από την εξωτερικά εφαρμοζόμενη πίεση, η παραμόρφωση του θαλάμου του τονόμετρου σχετιζόταν πολύ ισχυρά με τη μετρούμενη μέσω διουρηθρικού καθετήρα ενδοκοιλιακή πίεση (Spearman’s correlation, $Rho = -1$, $p = 0.0004$). Η μέθοδος είχε επαρκή διακριτική ικανότητα ώστε να ξεχωρίσει τις περιπτώσεις ενδοκοιλιακής υπέρτασης από εκείνες με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση, ωστόσο αδυνατούσε να ξεχωρίσει τα στάδια ενδοκοιλιακής υπέρτασης λόγω αλληλεπικάλυψης των τιμών. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι αν και μη επεμβατική, απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένου εξοπλισμού που δε διατίθεται στις περισσότερες ΜΕΘ.

Πρόσφατα, μία παρόμοια μέθοδος εξετάστηκε στα πλαίσια κλινικής μελέτης σε 21 ασθενείς νοσηλευόμενους σε γενική ΜΕΘ.⁴¹ Με τη χρήση ενός δοχείου με νερό ασκήθηκε αυξομειούμενο βάρος επί του κοιλιακού τοιχώματος και με τη χρήση υπερηχογραφικού ηχοβολέα μετρήθηκε το εύρος της ταλάντωσης του κοιλιακού τοιχώματος κατά την απότομη απόσυρση του ηχοβολέα. Θεωρήθηκε ότι η ταλάντωση του κοιλιακού τοιχώματος ήταν μηδενική όταν το εξωτερικά εφαρμοζόμενο βάρος ασκούσε πίεση ίση με την ενδοκοιλιακή πίεση. Αναφέρεται καλή συσχέτιση (Spearman’s correlation, $Rho = 0.98$, $p < 0.001$) μεταξύ της υπερηχογραφικά μετρούμενης και της μέσω διουρηθρικού καθετήρα μετρούμενης ενδοκοιλιακής πίεσης, τουλάχιστον σε εύρος τιμών μικρότερων των 15 mmHg. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι είναι μη επεμβατική και δεν απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό, ωστόσο είναι αρκετά πολύπλοκη και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες πριν εδραιωθεί στην κλινική πράξη.

2.3 Μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης με Doppler υπερηχογραφία

Σε παλαιότερη μελέτη με πειραματόζωα⁴², μετρήθηκε η αιματική ροή δια της κάτω κοίλης φλέβας και της δεξιάς μηριαίας φλέβας, χρησιμοποιώντας Doppler υπερηχογραφία και η ενδοκοιλιακή πίεση μέσω διουρηθρικού καθετήρα. Η αιματική ροή μειωνόταν σε αυξανόμενες τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης, μεταξύ δε επιπέδων ενδοκοιλιακής πίεσης 10 και 15 mmHg η μείωση της αιματικής ροής ήταν στατιστικά σημαντική.

Σε μελέτη σε 80 χειρουργικούς ασθενείς εκτός ΜΕΘ⁴³, μετρήθηκε η συσχέτιση της ενδοκοιλιακής πίεσης με τον νεφρικό δείκτη αντίστασης (renal resistive index - RRI).

Ο RRI είναι δείκτης που προκύπτει από τον έλεγχο με Doppler υπερηχογραφία των ταχυτήτων ροής στις μεσολόβιες αρτηρίες των νεφρών και προκύπτει από τη σχέση: (μέγιστη ταχύτητα ροής - ελάχιστη ταχύτητα) / μέγιστη ταχύτητα x 100%. Η μελέτη έδειξε καλή συσχέτιση μεταξύ ενδοκοιλιακής πίεσης και RRI (Spearman's correlation, $Rho = 0.85$, $p < 0.001$) ενώ σε πολυπαραγοντική ανάλυση ο RRI στο δεξιό νεφρό ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ενδοκοιλιακής υπέρτασης (πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρομηση - multivariate logistic regression, συντελεστής συσχέτισης 57.04, τυπικό σφάλμα 13.7, $p < 0.001$).

Σε μελέτη σε 12 ασθενείς γαστρεντερολογικής ΜΕΘ με ηπατική κίρρωση, ηπατονεφρικό σύνδρομο και ασκίτη υπό τάση, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εκκενωτική παρακέντηση του ασκίτη, βρέθηκε ότι η μετά την παρακέντηση μείωση της ενδοκοιλιακής πίεσης συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική μείωση του RRI (Wilcoxon test, $p = 0.003$).⁴⁴

Τα παραπάνω δεδομένα υποδηλώνουν μια ενδιαφέρουσα συσχέτιση ανάμεσα στις υπερηχογραφικά μετρούμενες ταχύτητες της αιματικής ροής σε ενδοκοιλιακά αγγεία και την ενδοκοιλιακή πίεση. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, ότι σε καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δεν επιχειρήθηκε αντιστοίχιση τιμών ανάμεσα στην ενδοκοιλιακή πίεση και τις μετρούμενες μέσω Doppler ροές, επομένως αυτές οι τελευταίες δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως τρόπος μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης. Επιπλέον, ειδικά σε ότι αφορά το RRI, πρόκειται για ένα δείκτη που αντανακλά διαταραχές της νεφρικής αιμάτωσης και επηρεάζεται από πλειάδα παραγόντων όπως η ύπαρξη αιμοδυναμικής αστάθειας ή καταπληξίας, η ενδοκοιλιακή πίεση, τυχόν ανατομικές ανωμαλίες των νεφρικών αρτηριών στα πλαίσια αθηροσκλήρωσης ή ινομυωματώδους δυσπλασίας καθώς και από οξείες ή χρόνιες διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας.⁴⁵ Επομένως πρόκειται για δείκτη που πάσχει από χαμηλή ειδικότητα, ο οποίος δύσκολα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική μέθοδος μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης.

3. Μέτρηση της φλεβικής συμφόρησης σε ενδοκοιλιακά όργανα με υπερηχογραφικές μεθόδους

3.1 Η υπερφόρτωση με υγρά σε ασθενείς της ΜΕΘ

Η βέλτιστη διαχείριση των ενδοφλεβίως χορηγούμενων υγρών στους ασθενείς της ΜΕΘ αποτελεί από πολλών ετών επίκεντρο εκτεταμένης επιστημονικής συζήτησης. Η χορήγηση υγρών αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αναζωογόνησης, ειδικά κατά την αρχική περίοδο νοσηλείας στη ΜΕΘ και ιδιαίτερος σε ασθενείς που παρουσιάζουν ένδεια ενδοαγγειακού όγκου, είτε λόγω αληθούς υποογκαιμίας (επί παραδείγματι σε οξεία αιμορραγία) είτε λόγω αγγειοπάρεσης και μειωμένου λειτουργικού κυκλοφορούντος όγκου (επί παραδείγματι σε σηπτικές καταστάσεις). Στο παράδειγμα της σήψης, η οποία ευθύνεται για το 62% των περιστατικών με καταπληξία στη γενική ΜΕΘ⁴⁶, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την ενδοφλέβια χορήγηση κρυσταλλοειδών σε δόση τουλάχιστον 30 mL/kg κατά τις 3 πρώτες ώρες της αναζωογόνησης.⁴⁷ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου τα ενδοφλέβια υγρά ωφελούν σε περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας είναι διαδοχικά η αύξηση της μέσης συστηματικής πίεσης πλήρωσης (mean systemic filling pressure), η αύξηση της φλεβικής επιστροφής στο δεξιό κόλπο και επομένως του προφορτίου των καρδιακών κοιλοτήτων και η συνεπακόλουθη αύξηση του όγκου παλμού και της παροχής της αριστερής κοιλίας.⁴⁶ Απαραίτητη προϋπόθεση για τα παραπάνω είναι η λειτουργία της αριστερής κοιλίας να είναι ευαίσθητη στην αύξηση του προφορτίου ή, με εναλλακτική διατύπωση, να εμπίπτει στο ανιόν σκέλος της καμπύλης Frank-Starling, ώστε ο ασθενής να παρουσιάζει “απαντητικότητα στα υγρά” (fluid responsiveness).⁴⁸

Παρά την αποδεδειγμένη αξία της θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η υπέρμετρη χορήγηση τους μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές κλινικές εκβάσεις.⁴⁹ Συγκεκριμένα, η υπερφόρτωση με υγρά έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς ΜΕΘ⁵⁰ καθώς και με ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης⁵¹ ή επιδείνωση προϋπάρχουσας νεφρικής δυσλειτουργίας⁵². Υπάρχουν δεδομένα ότι ακόμα και κατά την αρχική φάση της αναζωογόνησης στη διαχείριση της σηπτικής καταπληξίας, η χορήγηση περιορισμένου όγκου υγρών δεν έχει αρνητική επίπτωση στην επιβίωση.⁵³

Παθοφυσιολογικά, η υπερφόρτωση με υγρά έχει φανεί ότι, μεταξύ άλλων επιδράσεων, διαταράσσει τη μικροκυκλοφορία παραβιάζοντας τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνοντας τη διαπερατότητα των τριχοειδών και ευνοώντας την ανάπτυξη οιδήματος σε ιστικό επίπεδο. Η ανάπτυξη ιστικού οιδήματος είναι υπεύθυνη για σειρά οργανικών ανεπαρκειών, με τους νεφρούς να παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία.⁴⁹

Το πρόβλημα της υπερφόρτωσης με υγρά απαντάται αρκετά συχνά στην κλινική πράξη. Σε αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 1772 ασθενείς ΜΕΘ, περί το 22% πληρούσε τα κριτήρια του συνδρόμου.⁵⁴ Λόγω της συχνότητας και των κλινικών επιπτώσεων της υπερφόρτωσης, έχει αρχίσει τα τελευταία χρόνια να αναδύεται η έννοια της “ανοχής στα υγρά” (fluid tolerance) ως συμπλήρωμα της απαντητικότητας στα υγρά.⁵⁵ Η προσέγγιση αυτή επιβάλλει όχι μόνο να περιορίζεται η χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών σε ασθενείς οι οποίοι είναι απαντητικοί σε υγρά αλλά ταυτόχρονα να γίνεται ενεργή αναζήτηση σημείων όπως η αύξηση του εξωαγγειακού πνευμονικού ύδατος, η παρουσία διάμεσου ιστικού οιδήματος, επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας ή ενδοκοιλιακής υπέρτασης. Σε παρουσία των παραπάνω, ο ασθενής κρίνεται μη ανεκτικός στα υγρά και η περαιτέρω έκπτυξη του ενδοαγγειακού όγκου αντενδείκνυται ή πρέπει να γίνεται με εξαιρετική φειδώ.⁵⁶ Σε αυτό το σκεπτικό πρέπει να προστεθεί η παρατήρηση ότι η ύπαρξη απαντητικότητας στα υγρά είναι μια φυσιολογική κατάσταση και δεν αποτελεί από μόνη της ένδειξη χορήγησης υγρών, αντίθετα είναι η ύπαρξη ιστικής υποάρδευσης σε συνδυασμό με την απαντητικότητα στα υγρά η οποία θέτει υπό προϋποθέσεις τη σχετική ένδειξη.⁴⁸

3.2 Η ανάπτυξη του VExUS score

Η συμφόρηση της φλεβικής κυκλοφορίας έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης υπερφόρτωσης από υγρά και μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση ποικίλων μεθόδων.

Η πίεση στο δεξιό κόλπο ή στην άνω κοίλη φλέβα (κεντρική φλεβική πίεση - central venous pressure) μετράται εύκολα μέσω φλεβοκαθετήρα στη σφαγίτιδα ή υποκλείδιο φλέβα και θεωρείται ότι αντανακλά την κατάσταση πλήρωσης των συστηματικών φλεβών. Αυξημένες τιμές της έχουν συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης και αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς της ΜΕΘ.⁵⁷ Ωστόσο, η κεντρική φλεβική πίεση επηρεάζεται από πληθώρα παραγόντων πέραν της φλεβικής πλήρωσης, όπως από τα χαρακτηριστικά του μηχανικού αερισμού, τη μηχανική

των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος και παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας ενώ ερευνητικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι παρουσιάζει πτωχή συσχέτιση με τη φλεβική επιστροφή στο δεξιό κόλπο.⁵⁸

Τα τελευταία χρόνια έχουν κερδίσει έδαφος υπερηχογραφικές μέθοδοι μέτρησης της φλεβικής συμφόρησης σε όργανα-στόχους της κοιλίας, ως εναλλακτικού δείκτη της κατάστασης πλήρωσης του συστηματικού φλεβικού δικτύου. Οι μέθοδοι αυτές έχουν μελετηθεί πρωτίστως σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Τέτοιοι πληθυσμοί ασθενών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην υπερφόρτωση από υγρά καθώς λόγω της πρωτοπαθούς καρδιακής αιτιολογίας παρουσιάζουν δυσκολία διαχείρισης του αυξημένου ενδοαγγειακού όγκου, αύξηση των διαστολικών πιέσεων στις καρδιακές κοιλότητες και ανάδρομη μετάδοση των αυξημένων πιέσεων στη φλεβική κοίτη των ενδοκοιλιακών οργάνων.

Από τους πρωτεργάτες της μεθόδου, η ομάδα του Beaubien-Souligny έδειξε σε αναδρομική μονοκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 102 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, ότι η αυξημένη παλμικότητα της ροής στην πυλαία φλέβα, η οποία υποδηλώνει αυξημένη φλεβική συμφόρηση, αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης στη μετεγχειρητική περίοδο (πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση, multivariate logistic regression, λόγος πιθανοτήτων - odds ratio 4.88, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.54-15.47).⁵⁹ Η μέτρηση της φλεβικής ροής γινόταν μέσω Doppler υπερηχογραφίας. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε προοπτική μελέτη της ίδιας ομάδας, όπου συμπεριελήφθησαν 145 καρδιοχειρουργικοί ασθενείς.⁶⁰ Ανευρέθη ότι τόσο η αυξημένη παλμικότητα της ροής στην πυλαία φλέβα, όσο και διαταραχές στη ροή των μεσολόβιων νεφρικών φλεβών, ενδεικτικές αυξημένης φλεβικής συμφόρησης, αποτελούσαν η κάθε μία ξεχωριστά ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης (πολυπαραγοντική παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων κατά Cox - multivariate proportional hazards Cox regression, λόγος κινδύνου - hazard ratio 2.09 και 2.81 αντίστοιχα). Παρόμοια ευρήματα αναπαράχθηκαν σε μια ακόμα προοπτική μονοκεντρική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 100 καρδιοχειρουργικοί ασθενείς.⁶¹ Τόσο η αυξημένη παλμικότητα της ροής στην πυλαία φλέβα, όσο και το ενδεικτικό φλεβικής συμφόρησης πρότυπο ροής στις μεσολόβιες φλέβες των νεφρών κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής οξείας νεφρικής βλάβης (λογιστική παλινδρόμηση - logistic regression, λόγος πιθανοτήτων - odds ratio 1.07 και 8.54 αντίστοιχα). Σε αυτή την εργασία ωστόσο η επίδραση των μεταβλητών δεν ήταν ανεξάρτητη συγγυτικών παραγόντων σε

πολυπαραγοντική ανάλυση. Επιπλέον, σε προοπτική μελέτη σε δύο κέντρα η οποία συμπεριέλαβε 152 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ⁶² ανεδείχθη ότι κατά την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα η παρουσία προτύπου ροής στις ηπατικές φλέβες που υποδεικνύει φλεβική συμφόρηση σχετιζόταν τόσο με παρουσία αυξημένης κεντρικής φλεβικής πίεσης όσο και με ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης. Σε παρόμοια μονοκεντρική μελέτη 98 καρδιοχειρουργικών ασθενών ⁶³, πρότυπα ροής στις ηπατικές φλέβες ενδεικτικά φλεβικής συμφόρησης συσχετίστηκαν με ανάπτυξη μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης με εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης (συντελεστής συσχέτισης $B = 0.23$, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.11 -0.36).

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις προτάθηκε η δημιουργία ενός συνολικού εργαλείου υπερηχογραφικής εκτίμησης της συμφόρησης του ενδοκοιλιακού φλεβικού δικτύου, το οποίο συμπεριέλαβε μετρήσεις της μέγιστης διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας καθώς και εκτιμήσεις των ροών στις ηπατικές φλέβες, την πυλαία φλέβα και τις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες. Οι μετρήσεις αυτές συνολίζονται σε μια ημιποσοτική κλίμακα, η οποία λαμβάνει διακριτές τιμές από 0 έως 3, όπως περιγράφεται παρακάτω. Η νέα τεχνική, που έλαβε το όνομα Venus Excess Ultrasound (VExUS) score, έχει το πλεονέκτημα ότι παρέχει συνολικές πληροφορίες για τη φλεβική κυκλοφορία σε άνω του ενός ενδοκοιλιακά όργανα, είναι προφανώς μη επεμβατική, διενεργείται γρήγορα με παρακλίνια εξέταση, έχει γρήγορη καμπύλη εκμάθησης και επειδή δεν απαιτούνται λεπτομερείς ποσοτικές μετρήσεις αλλά κυρίως αναγνώριση προτύπων ροής, μπορεί να διενεργηθεί από κλινικούς Ιατρούς χωρίς ειδίκευση στην Ακτινολογία. ⁵

Το VExUS score παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την κεντρική φλεβική πίεση. Σε μονοκεντρική μελέτη 51 ασθενών ⁶⁴, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, η τιμή του VExUS score συσχετιζόταν σε αξιοσημείωτο βαθμό και ανεξάρτητα από συγχυτικούς παράγοντες με την κεντρική φλεβική πίεση (πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση - multivariate linear regression, $R^2 = 0.68$). Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί ότι η αυξημένη τιμή του VExUS score είχε καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για ανεύρεση αυξημένης τιμής κεντρικής φλεβικής πίεσης από τη διάμετρο της κάτω κοίλης φλέβας, η οποία αποτελεί έναν συνήθη τρόπο αδρής εκτίμησης των πιέσεων στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες.

Σε ό,τι αφορά συσχέτιση με κλινικές εκβάσεις, σε προοπτική μελέτη 145 ασθενών μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση ⁶, αποδείχθηκε ότι κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, όταν το VExUS score λαμβάνει τη μέγιστη τιμή, ο κίνδυνος για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης περίπου τριπλασιάζεται σε σχέση με την παρουσία

φυσιολογικών τιμών της κλίμακας. Η συσχέτιση αυτή υπολογίστηκε μετά από έλεγχο επίδρασης συγχυτικών παραγόντων, όπως των δόσεων αγγειοσυσπαστικών ή ινóτροπων φαρμάκων, της καρδιακής παροχής ή της διάρκειας της εφαρμογής εξωσωματικής κυκλοφορίας κατά την επέμβαση (πολυπαραγοντική παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων κατά Cox - multivariate proportional hazards Cox regression, λόγος κινδύνου - hazard ratio 2.82, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.21 - 6.55). Πρέπει να αναφερθεί, ότι το VExUS score παρουσίαζε καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης της ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης από τις υπερηχογραφικές μετρήσεις που αποτελούν τις συνιστώσες της κλίμακας καθώς και από τη μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης.

Σε ανάλογη προοπτική μελέτη σε 77 ασθενείς που νοσηλεύονταν λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ⁶⁵, η παρουσία αυξημένων τιμών VExUS score αποδείχθηκε σε πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης οξείας νεφρικής βλάβης (λόγος πιθανοτήτων - odds ratio 6.15, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.26 - 29.94). Επίσης σε προοπτική μελέτη 30 ασθενών που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ με διάγνωση καρδιονεφρικού συνδρόμου ⁶⁶, παρατηρήθηκε ότι η σε βάθος ημερών μεταβολή του VExUS score προς χαμηλότερες τιμές και επομένως η μείωση της φλεβικής συμφόρησης συσχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την αρνητικοποίηση του ισοζυγίου υγρών αλλά και με τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Ενώ σε ασθενείς με πρωτοπαθή καρδιακή παθολογία τα διαθέσιμα δεδομένα συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι το VExUS score είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης λόγω φλεβικής στάσης, σε πληθυσμούς βαρέως πασχόντων ασθενών της γενικής ΜΕΘ η βιβλιογραφία είναι λιγότερο διαφωτιστική. Η πιο χαρακτηριστική δημοσίευση είναι αυτή των Andrei et al ⁶⁷, μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης η οποία συμπεριέλαβε 145 ασθενείς γενικής ΜΕΘ. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι σε αυτόν τον πληθυσμό, η τιμή του VExUS score κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ δε συσχετίζεται ούτε με την ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης, ούτε με τη θνητότητα σε βάθος 28 ημερών (λογιστική παλινδρόμηση, logistic regression, $p = 0.136$ και $p = 0.594$ αντίστοιχα). Εξίσου στατιστικά μη σημαντική ήταν η συσχέτιση μεταξύ των τιμών του VExUS score σε διαδοχικές μετρήσεις κατά τις δύο πρώτες ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ με τις ανωτέρω κλινικές εκβάσεις. Αυτή η σε πρώτη ανάγνωση ασυμφωνία με τις προηγούμενες μελέτες θα μπορούσε να αποδοθεί στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού: οι ασθενείς της γενικής ΜΕΘ συχνά πάσχουν από καταπληξία τύπου κατανομής και επομένως σε αντίθεση με τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς παρουσιάζουν, τουλάχιστον κατά την αρχική περίοδο της νοσηλείας τους,

ένδεια ενδοαγγειακού όγκου και επομένως μικρότερη φλεβική συμφόρηση. Πράγματι, στην προαναφερθείσα μελέτη μόλις 22% των ασθενών παρουσίαζαν τιμές VExUS score ενδεικτικές μέτριας ή σοβαρής συμφόρησης, ενώ περί τα δύο τρίτα των ασθενών έπασχαν από παθολογικά νοσήματα.

Παρά ταύτα υπάρχουν προκαταρκτικά στοιχεία ότι ακόμα και σε τέτοιους πληθυσμούς η μεταβολή των τιμών του VExUS score επί τα χείρω συνδέεται με αρνητικές κλινικές εκβάσεις. Σε πρόσφατη μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς γενικής ΜΕΘ⁶⁸, παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του VExUS score κατά τις τρεις πρώτες ημέρες νοσηλείας παρουσίαζε ανεξάρτητη συσχέτιση με τη σύμπλοκη κλινική έκβαση MAKE30 (major adverse kidney events in 30 days), η οποία συμπεριλαμβάνει θάνατο, έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης ή εμμένουσα νεφρική δυσλειτουργία (πολυπαραγοντική παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων κατά Cox - multivariate proportional hazards Cox regression, λόγος κινδύνου - hazard ratio 2.08, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1.17 - 3.66). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι μεμονωμένες μετρήσεις του VExUS score κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ή στις επόμενες ημέρες δε σχετίζονταν με κλινικές εκβάσεις, σε συμφωνία με τη μελέτη των Andrei et al.

3.3 Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των μετρήσεων του VExUS score

Το VExUS score είναι μία κλίμακα που λαμβάνει υπόψιν της υπερηχογραφικά δεδομένα από την κάτω κοίλη φλέβα και από 3 θέσεις του ενδοκοιλιακού φλεβικού δικτύου: τις ηπατικές φλέβες, την πυλαία φλέβα και τις μεσολόβιες φλέβες των νεφρών.
⁶⁹

Σε ό,τι αφορά την κάτω κοίλη φλέβα, μετράται η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος της καθώς σε περιπτώσεις φλεβικής συμφόρησης παρατηρείται διάταση αυτής.⁷⁰

Σε ό,τι αφορά τις ηπατικές φλέβες, η αιματική ροή παρουσιάζει 3 επάρματα κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου: ένα συστολικό (Systolic, S) έπαρμα, με κατεύθυνση ροής προς την καρδιά, ένα διαστολικό (Diastolic, D) έπαρμα κατά την αρχική περίοδο της διαστολής, με ίδια κατεύθυνση ροής και τέλος ένα κολπικό (Atrial, A) έπαρμα στο τέλος της διαστολής αντίστοιχα προς την κολπική συστολή, με κατεύθυνση απομακρυνόμενη από την καρδιά.⁷¹ Τα επάρματα αυτά αντιστοιχούν με τα επάρματα X, Y και A του κλασικού διαγράμματος της κεντρικής φλεβικής πίεσης.⁷² Υπό συνθήκες φυσιολογικής πίεσης εντός των ηπατικών φλεβών το έπαρμα S είναι μεγαλύτερο του επάρματος D (πρότυπο απουσίας φλεβικής συμφόρησης). Καθώς οι πιέσεις σταδιακά

αυξάνονται, το έπαρμα S αρχικά μειώνεται και καθίσταται μικρότερο του D, διατηρώντας όμως κατεύθυνση ροής προς την καρδιά (πρότυπο ήπιας φλεβικής συμφόρησης) και τελικά αναστρέφεται υποδηλώνοντας ροή απομακρυνόμενη από την καρδιά (πρότυπο σοβαρής φλεβικής συμφόρησης).

Στην πυλαία φλέβα υπό συνθήκες φυσιολογικής φλεβικής πλήρωσης η ροή έχει κατεύθυνση κεντρομόλο, προς το ήπαρ, παρουσιάζει δε μικρή διακύμανση κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, λόγω μετάδοσης μέρους της παλμικότητας της ροής των ηπατικών φλεβών μέσω του δικτύου των ηπατικών κολποειδών. Με την αύξηση των πιέσεων στη φλεβική κυκλοφορία, μειώνεται η ικανότητα του δικτύου των κολποειδών να αποσβένουν την παλμική ροή των ηπατικών φλεβών και αντίστοιχα αυξάνεται η παλμικότητα της ροής στην πυλαία φλέβα.⁷³ Η διακύμανση ποσοτικοποιείται με υπολογισμό του δείκτη παλμικότητας της πυλαίας φλέβας (portal vein pulsatility index - PPI) με βάση την παρακάτω σχέση: $PPI = (\text{μέγιστη ταχύτητα} - \text{ελάχιστη ταχύτητα}) / \text{μέγιστη ταχύτητα} \times 100\%$. Αναλόγως της τιμής του PPI το πρότυπο ροής κατηγοριοποιείται ως πρότυπο απουσίας φλεβικής συμφόρησης ($PPI < 30\%$), πρότυπο ήπιας φλεβικής συμφόρησης ($PPI = 30-50\%$) και πρότυπο σοβαρής φλεβικής συμφόρησης ($PPI > 50\%$).

Στις μεσολόβιες φλέβες των νεφρών η αιματική ροή είναι επίσης συνεχής σε συνθήκες χαμηλής φλεβικής πλήρωσης (πρότυπο απουσίας φλεβικής συμφόρησης). Καθώς η πίεση στη φλεβική κυκλοφορία αυξάνεται, παρουσιάζεται παλμικότητα ροής λόγω μετάδοσης πιέσεων από το δεξιό κόλπο. Η φλεβική ροή καθίσταται διφασική, με παρουσία διακριτού συστολικού και διαστολικού κύματος και μηδενισμό της ροής ανάμεσά τους (πρότυπο ήπιας φλεβικής συμφόρησης) και εν τέλει μεταπίπτει σε μονοφασική λόγω κατάργησης του συστολικού και διατήρησης του διαστολικού κύματος (πρότυπο σοβαρής φλεβικής συμφόρησης).⁷⁴

Η συνολική τιμή του VExUS score υπολογίζεται βάσει των 4 ανωτέρω παραμέτρων, όπως εξηγείται στο κεφάλαιο της Μεθοδολογίας.

3.4 Πιθανότητα συσχέτισης VExUS score και ενδοκοιλιακής πίεσης

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα για την εικαζόμενη σε αυτή την εργασία συσχέτιση ενδοκοιλιακής υπέρτασης με αυξημένες τιμές του VExUS score. Από παθοφυσιολογικής άποψης, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης θα αντανακλάται στο φλεβικό δίκτυο των ενδοκοιλιακών οργάνων,

μιμούμενη το πρότυπο ροών που είναι ενδεικτικό φλεβικής συμφόρησης. Έμμεσο δεδομένο υπέρ αυτής της υπόθεσης είναι οι προαναφερθείσες μελέτες όπου η ενδοκοιλιακή υπέρταση έχει μετρήσιμη επίδραση στις υπερηχογραφικά μετρούμενες ροές σε ενδοκοιλιακές φλέβες⁴² και αρτηρίες^{43,44}.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

1. Σκοπός της μελέτης

Η μηδενική υπόθεση (null hypothesis) της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι σε ασθενείς της ΜΕΘ που παρουσιάζουν ενδοκοιλιακή υπέρταση δεν υπάρχει μετρήσιμη διαφορά στην τιμή του VExUS score, σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση. Συνεπάγεται ότι πρωτογενής σκοπός της μελέτης ήταν η αναζήτηση διαφοράς στην τιμή του VExUS score ανάμεσα στους ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση και εκείνους με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση.

Δευτερογενείς σκοποί ήταν η ανίχνευση τυχόν συσχέτισης της τιμής της ενδοκοιλιακής πίεσης ως συνεχούς μεταβλητής με τις τιμές του VExUS score ως διακριτής μεταβλητής. Επιπλέον, αναζητήθηκε τυχόν διαφορά στην τιμή των επιμέρους συνιστωσών του VExUS score, δηλαδή των προτύπων ροής στις ηπατικές φλέβες, στην πυλαία φλέβα και στις μεσολόβιες φλέβες των νεφρών, ανάμεσα στους ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση και εκείνους με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση. Τέλος, ελέγχθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της τιμής της ενδοκοιλιακής πίεσης ως συνεχούς μεταβλητής με τις τιμές των επιμέρους συνιστωσών του VExUS score. Ειδικότερα, το πρότυπο ροής στην πυλαία φλέβα χρησιμοποιήθηκε με διττό τρόπο, και ως διακριτή και ως συνεχής μεταβλητή, όπως εξηγείται στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας.

2. Υλικό και μέθοδος

2.1 Σχεδιασμός της μελέτης και τόπος διεξαγωγής της

Η παρούσα εργασία ήταν μία προοπτική, μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης. Διεξήχθη στην Ά Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, μια πολυδύναμη γενική ΜΕΘ δυναμικότητας 31 κλινών που εξυπηρετεί το τριτοβάθμιο γενικό νοσοκομείο “Ο Ευαγγελισμός” στην πόλη της Αθήνας. Στη ΜΕΘ εισάγονται ποικίλα παθολογικά και χειρουργικά περιστατικά, συμπεριλαμβανομένων πολυτραυματιών ασθενών. Ασθενείς με πρωτοπαθή καρδιακή παθολογία και καρδιοχειρουργικοί ασθενείς εισάγονται σε διαφορετικά τμήματα, ενώ το νοσοκομείο δε νοσηλεύει παιδιατρικούς ασθενείς ή περιστατικά γυναικολογικής ή μαιευτικής φύσης, επομένως οι ανωτέρω κατηγορίες ασθενών δε συμπεριελήφθησαν στη

μελέτη. Για τη διεξαγωγή της μελέτης χορηγήθηκε έγγραφη άδεια από το οικείο Επιστημονικό Συμβούλιο - Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας (αριθμός πρωτοκόλλου 568/2023), ενώ για κάθε ασθενή ζητήθηκε έγγραφη συγκατάθεση από τον κοντινότερο συγγενή. Το πρωτόκολλο της μελέτης δημοσιεύτηκε στον ιστότοπο ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06160856).

2.2 Χαρακτηριστικά ασθενών

Όλοι ασθενείς που διαδοχικά εισήχθησαν στη ΜΕΘ του νοσοκομείου από αρχές Δεκεμβρίου 2023 ως αρχές Ιουνίου 2024 ελέγχθηκαν για πιθανή είσοδο στη μελέτη. Προϋπόθεση εισαγωγής στη μελέτη ήταν οι ασθενείς να ήταν ενήλικοι, να έφεραν διουρηθρικό καθετήρα και να ήταν διασωληνωμένοι, υπό φαρμακευτική καταστολή και μηχανικά υποβοηθούμενο αερισμό με ελεγχόμενο μοντέλο υποστήριξης.

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν τα παρακάτω: (1) ηλικία μικρότερη των 18 ετών, (2) εγκυμοσύνη, γαλουχία ή πρωτοπαθής παθολογία γυναικολογικής φύσης (3) μη διασωληνωμένοι ασθενείς, (4) ασθενείς υπό μηχανικά υποβοηθούμενο αερισμό με μη ελεγχόμενο μοντέλο υποστήριξης (επί παραδείγματι pressure support ventilation), (5) πρωτοπαθής ηπατική νόσος (επί παραδείγματι ηπατική κίρρωση, θρόμβωση πυλαίας φλέβας ή ηπατικών φλεβών, ηπατικά νεοπλάσματα), (6) χρόνια νεφρική νόσος σταδίου IV ή V (υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης $<15\text{ mL/kg/m}^2$ ή ασθενείς σε πρόγραμμα χρόνιας εξωνεφρικής κάθαρσης), (7) κακό ακουστικό παράθυρο λόγω παχυσαρκίας, (8) λαπαροτομία, (9) απουσία διουρηθρικού καθετήρα, παρουσία υπερηβικού καθετήρα ή συνεχείς πλύσεις κύστεως.

Τα κριτήρια αποκλεισμού διαμορφώθηκαν με βάση τη διαθεσιμότητα ασθενών στο συγκεκριμένο νοσοκομείο (το νοσοκομείο δεν εξυπηρετεί παιδιατρικά, γυναικολογικά ή μαιευτικά περιστατικά), λαμβάνοντας υπόψιν την παθοφυσιολογία των μετρούμενων παραμέτρων (το VExUS score δεν έχει ελεγχθεί σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο, σε πρωτοπαθή ηπατική παθολογία ή μετά από λαπαροτομία) και τέλος με βάση πρακτικά ζητήματα που άπτονται των μετρήσεων (αδυναμία μέτρησης ενδοκοιλιακής πίεσης απουσία διουρηθρικού καθετήρα).

2.3 Συλλογή δεδομένων

Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ελέγχθησαν μία φορά σε διάστημα 72 ωρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Το αυθαίρετο αυτό χρονικό όριο ετέθη προκειμένου η μελέτη να εστιάσει στην αρχική περίοδο της νοσηλείας στη ΜΕΘ, καθώς σε ασθενείς με παρατεταμένη νοσηλεία χορηγούνται συχνά μεγάλες ποσότητες ενδοφλέβιων υγρών ⁷⁵, πιθανώς τροποποιώντας τα πρότυπα αιματικής ροής στο φλεβικό δίκτυο των ενδοκοιλιακών οργάνων.

Κατά την εκτίμηση των ασθενών μετρούνταν η ενδοκοιλιακή πίεση και ταυτόχρονα υπολογιζόταν η τιμή του VExUS score. Παράλληλα, καταγράφονταν ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος), συννοσηρότητες και η διάγνωση εισόδου, η οποία κατηγοριοποιούταν σε παθολογική ή χειρουργική. Επίσης σημειώνονταν αιμοδυναμικές παράμετροι (μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακές σφύξεις, δόσεις αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, κεντρική φλεβική πίεση), παράμετροι του μηχανικού αερισμού συμπεριλαμβανομένης της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης, το αθροιστικό ισοζύγιο υγρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ καθώς και η παρουσία οξείας νεφρικής βλάβης και η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Η κλινική βαρύτητα εκτιμούταν με βάση την κλίμακα SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score. ⁷⁶ Για την εκτίμηση της συνολικής δόσης φαρμάκων με αγγειοσυσπαστική δράση υπολογιζόταν η ισοδύναμη δόση νοραδρεναλίνης (Noradrenaline Equivalent Dose, NED), όπως περιγράφεται βιβλιογραφικά. ⁷⁷ Η ύπαρξη οξείας νεφρικής βλάβης ορίστηκε με βάση τα τρέχοντα κριτήρια της Εταιρείας KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). ⁷⁸ Κατά τη διάρκεια της εκτίμησης δεν επιτρεπόταν η χορήγηση bolus υγρών ή η τροποποίηση της δόσης των αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, προκειμένου να εξασφαλιστεί μια κατά το δυνατόν σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση.

Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και ο υπερηχογραφικός έλεγχος για τον υπολογισμό του VExUS score διενεργήθηκαν από το συγγραφέα της παρούσας μελέτης, ο οποίος είναι Ιατρός Εντατικολόγος με εμπειρία στην παρακλίνια υπερηχογραφία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Για να ελαχιστοποιηθούν οι πηγές συστηματικού σφάλματος, ο συγγραφέας δε συμμετείχε στη λήψη αποφάσεων για τη διαχείριση των ασθενών που ενετάχθησαν στη μελέτη.

2.4 Μέτρηση ενδοκοιλιακής πίεσης

Η ενδοκοιλιακή πίεση μετρούνταν με βάση το πρωτόκολλο της Παγκόσμιας Εταιρείας για το Σύνδρομο του Ενδοκοιλιακού Διαμερίσματος.³ Συγκεκριμένα, ο ασθενής τοποθετούνταν σε ύπτια θέση και ελεγχόταν για απουσία ορατών συσπάσεων του κοιλιακού τοιχώματος. Στη συνέχεια, εγχύονταν 25 mL φυσιολογικού ορού στην ουροδόχο κύστη μέσω του διουρηθρικού καθετήρα και έπειτα ο καθετήρας συνδεόταν με το μορφομετατροπέα της αρτηριακής πίεσης. Πριν τη μέτρηση, γινόταν ρύθμιση του μορφομετατροπέα ώστε η τιμή 0 mmHg να αντιστοιχεί στο επίπεδο της μέσης μασχαλιαίας γραμμής. Στην περίπτωση ενδοκοιλιακής υπέρτασης (ενδοκοιλιακή πίεση > 12 mmHg) αυτή κατηγοριοποιούνταν σε στάδια βάσει πρωτοκόλλου: στάδιο I: 12-15 mmHg, στάδιο II: 16-20 mmHg, στάδιο III: 21-25 mmHg και στάδιο IV: >25 mmHg.

2.5 Υπερηχογραφικές μετρήσεις

Για τη διενέργεια της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ένας υπερηχοτομογράφος τύπου Vivid 7 (General Electric Healthcare, UK). Για τον υπολογισμό του VExUS score και των συνιστωσών του χρησιμοποιήθηκε η κυρτή υπερηχογραφική κεφαλή (convex transducer) με τις προτεινόμενες από την εταιρεία ρυθμίσεις για απεικόνιση ενδοκοιλιακών δομών. Κατά τη διάρκεια της υπερηχογραφικής εξέτασης γινόταν παράλληλη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος με σκοπό την ορθότερη ερμηνεία των υπερηχογραφικά απεικονιζόμενων αιματικών ροών. Κατά τη χρήση Doppler υπερηχογραφίας γινόταν προσπάθεια ο άξονας της υπερηχογραφικής δέσμης να ευθυγραμμίζεται κατά το δυνατόν με τον άξονα των ελεγχόμενων αιματικών ροών, ώστε οι μετρούμενες τιμές να είναι ακριβείς.

Ο υπολογισμός του VExUS score γινόταν βάσει των τρεχουσών οδηγιών⁶ ως εξής:

Αρχικά, μέσω υποξυφοειδικής λήψης υπολογιζόταν η εγκάρσια διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας σε θέση περίπου 1 cm από συμβολή της κάτω κοίλης φλέβας με το δεξιό καρδιακό κόλπο. Τυπικά, σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό θετικών πιέσεων η διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας τείνει να αυξάνει στη φάση της εισπνοής, λόγω μετάδοσης των αυξημένων ενδοθωρακικών πιέσεων στην κάτω κοίλη φλέβα. Χάριν ομοιομορφίας, ως εγκάρσια διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας θεωρήθηκε η μέγιστη μετρούμενη διάμετρος κατά τη διάρκεια ενός αναπνευστικού κύκλου. Στην περίπτωση

όπου η μέγιστη διάμετρος ήταν μικρότερη από 20 mm, τότε αυτόματα το VExUS score λάμβανε τιμή 0. Εάν η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας ήταν μεγαλύτερη ή ίση με 20 mm, τότε βάσει του αλγορίθμου ελέγχονταν με χρήση Doppler υπερηχογραφίας οι αιματικές ροές στις ηπατικές φλέβες, την πυλαία φλέβα και τις μεσολόβιες φλέβες των νεφρών.

Η αιματική ροή στις ηπατικές φλέβες ελεγχόταν μέσω υποξίφοειδικής λήψης. Για λόγους καλύτερης ευθυγράμμισης με την υπερηχογραφική δέσμη οι μετρήσεις γίνονταν στη μέση ηπατική φλέβα. Με βάση τα χαρακτηριστικά του συστολικού (S) και διαστολικού (D) κύματος διακρίνονταν 3 πρότυπα ροών: πρότυπο απουσίας φλεβικής συμφόρησης ($S > D$), ήπιας φλεβικής συμφόρησης ($S < D$) και σοβαρής φλεβικής συμφόρησης (αναστροφή S). Τα 3 πρότυπα ροής λάμβαναν αντίστοιχα τιμές 1, 2 και 3.

Η αιματική ροή εντός της πυλαίας φλέβας ελεγχόταν μέσω υποξίφοειδικής λήψης στο επίπεδο της πύλης του ήπατος. Αναλόγως της υπολογιζόμενης τιμής του δείκτη παλμικότητας (PPI) διακρίνονταν 3 πρότυπα ροών: πρότυπο απουσίας φλεβικής συμφόρησης ($PPI < 30\%$), ήπιας φλεβικής συμφόρησης ($PPI = 30-50\%$) και σοβαρής φλεβικής συμφόρησης ($PPI > 50\%$). Τα 3 πρότυπα ροής λάμβαναν αντίστοιχα τιμές 1, 2 και 3.

Η αιματική ροή στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες ελεγχόταν μέσω πλάγιας στεφανιαίας λήψης στο όριο μεταξύ του φλοιού και του μυελού του δεξιού νεφρού. Σε περίπτωση που ο δεξιός νεφρός έλειπε ή η υπερηχογραφική εικόνα ήταν πτωχής ποιότητας, απεικονίζονταν οι ροές στον αριστερό νεφρό. Με βάση τα χαρακτηριστικά της φλεβικής ροής διακρίνονταν 3 πρότυπα ροών: πρότυπο απουσίας φλεβικής συμφόρησης (συνεχής ροή), ήπιας φλεβικής συμφόρησης (διφασική ροή με συστολικό και διαστολικό κύμα) και σοβαρής φλεβικής συμφόρησης (μονοφασική ροή με διαστολικό κύμα). Τα 3 πρότυπα ροής λάμβαναν αντίστοιχα τιμές 1, 2 και 3.

Συνολίζοντας τις παραπάνω μετρήσεις, στις περιπτώσεις όπου η κάτω κοίλη φλέβα είχε διάμετρο ίση ή μεγαλύτερη από 20mm, αν υπήρχε οποιοσδήποτε συνδυασμός προτύπων ενδεικτικών απουσίας συμφόρησης ή ήπιας συμφόρησης, το VExUS score λάμβανε τιμή 1, σε περιπτώσεις με παρουσία ενός προτύπου σοβαρής συμφόρησης το VExUS score λάμβανε τιμή 2, ενώ σε παρουσία δύο ή περισσότερων προτύπων σοβαρής συμφόρησης λάμβανε τιμή 3.

2.6 Υπολογισμός δείγματος

Σχετικά με τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος, προκειμένου η μελέτη να έχει επαρκή στατιστική ισχύ για τον έλεγχο του πρωτογενούς σκοπού, ελήφθησαν υπόψιν τα παρακάτω δεδομένα ή υποθέσεις:

Ο επιπολασμός της ενδοκοιλιακής υπέρτασης σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε γενική ΜΕΘ προσεγγίζει το 50%¹. Επομένως οι ασθενείς που θα εισάγονταν στην παρούσα μελέτη αναμένονταν να είναι περίπου ισόποσα κατανεμημένοι μεταξύ των ομάδων με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση και ενδοκοιλιακή υπέρταση.

Στη μελέτη που έθεσε τα θεμέλια για την ανάπτυξη του VExUS score⁶⁰, υπολογίστηκε ότι, σε πληθυσμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, οι υπερηχογραφικά μετρούμενες ροές στην πυλαία φλέβα και τις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες ήταν παθολογικές και ενδεικτικές φλεβικής συμφόρησης σε επίπεδο οργάνου-στόχου στο 21% των ασθενών. Η ενδοκοιλιακή πίεση δε μετρήθηκε στα πλαίσια της μελέτης, ωστόσο μπορεί να υποστηριχθεί ότι οι εν λόγω ασθενείς δεν είχαν ενδοκοιλιακή παθολογία και επομένως η πιθανότητα να έπασχαν από κλινικά σημαντική ενδοκοιλιακή υπέρταση ήταν μικρή. Θα ήταν ίσως μεθοδολογικά αποδεκτό να θεωρηθεί ότι το παραπάνω ποσοστό περιγράφει τον επιπολασμό της υπερηχογραφικά μετρούμενης φλεβικής συμφόρησης σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ οι οποίοι έχουν φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση.

Ο επιπολασμός των τιμών του VExUS score ή των επιμέρους συνιστωσών του σε ασθενείς ΜΕΘ με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση δεν έχει μέχρι στιγμής μελετηθεί. Με βάση το παθοφυσιολογικό σκεπτικό της παρούσας μελέτης, μπορεί να υποθεθεί ότι σε ασθενείς ΜΕΘ με ενδοκοιλιακή υπέρταση οι τιμές του VExUS score θα είναι υψηλότερες σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τους αντίστοιχους ασθενείς με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση. Προκειμένου να υπολογιστεί η στατιστική ισχύς, ορίστηκε αυθαίρετα ένας σχετικός κίνδυνος (risk ratio) ίσος με 2.5.

Δεδομένων των παραπάνω και ορίζοντας το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στο 95%, υπολογίστηκε ότι ένα δείγμα 84 ασθενών θα είχε επαρκή στατιστική ισχύ για να αναδείξει διαφορά των τιμών του VExUS score μεταξύ των ασθενών φυσιολογική ή αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση.

2.7 Στατιστική ανάλυση

Όλα τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή διάμεσος (median) και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR). Όλα τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή n (%).

Για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών μεταβλητών με ποιοτικό χαρακτήρα χρησιμοποιήθηκε το Fisher’s exact test, ενώ σε ό,τι αφορά διαφορές μεταξύ ποσοτικών διακριτών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U test. Σε ποσοτικές συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκε η κανονικότητα της κατανομής τους με το Shapiro-Wilk test και επί ανεύρεσης μη κανονικής κατανομής η σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ τους ελέγχθηκε επίσης με το Mann-Whitney U test.

Οι συσχετίσεις μεταξύ ποσοτικών διακριτών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση της συσχέτισης κατά Spearman. Σε περίπτωση συσχέτισης μεταξύ ζεύγους ποσοτικών συνεχών μεταβλητών, ελεγχόταν η κανονικότητα της κατανομής με χρήση του Shapiro-Wilk test και επί ανεύρεσης μη κανονικής κατανομής σε τουλάχιστον μια μεταβλητή, η σχέση ελεγχόταν με χρήση της συσχέτισης κατά Spearman.

Για τον έλεγχο της επίδρασης πολλαπλών ανεξάρτητων μεταβλητών επί ποσοτικής διακριτής εξαρτημένης μεταβλητής διενεργήθηκε λογιστική παλινδρόμηση διακριτής μεταβλητής (ordinal logistic regression).

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (v.24; SPSS, Chicago, IL). Ως στατιστικά σημαντική ορίστηκε η αμφίδρομη τιμή $p < 0.05$.

ΕΞΑΓΩΓΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

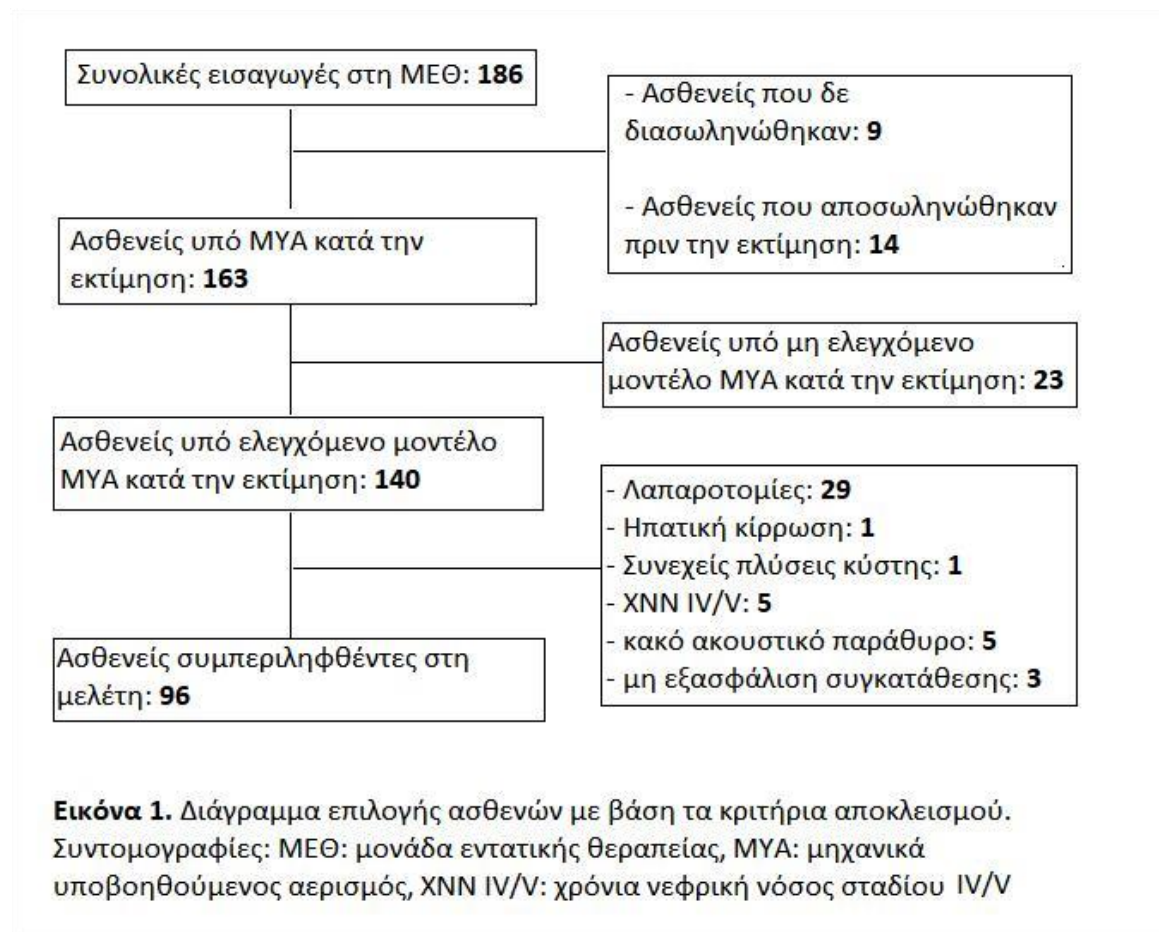
1. Ο πληθυσμός της μελέτης

Κατά τη χρονική περίοδο της μελέτης (αρχές Δεκεμβρίου 2023 - αρχές Ιουνίου 2024) εισήχθησαν στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου συνολικά 186 ασθενείς, οι οποίοι εκτιμήθηκαν για πιθανή συμπερίληψη στη μελέτη εντός 72 ωρών από την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ. Εξαιρέθηκαν 23 ασθενείς οι οποίοι κατά την εκτίμηση βρίσκονταν σε αυτόματη αναπνοή, εξ αυτών 9 δε είχαν διασωληνωθεί μέχρι την εκτίμηση και 14 είχαν προηγουμένως διασωληνωθεί αλλά αποσωληνώθηκαν πριν την εκτίμηση. Ακόμη 23 ασθενείς δε συμπεριελήφθησαν διότι κατά την εκτίμηση βρίσκονταν διασωληνωμένοι υπό μη ελεγχόμενο μοντέλο μηχανικά υποβοηθούμενου αερισμού. Επίσης αποκλείστηκαν 29 περιστατικά που είχαν υποβληθεί σε λαπαροτομία, 5 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ενώ σε 5 ασθενείς δεν κατέστη δυνατή η λήψη αξιόπιστων υπερηχογραφικών δεδομένων λόγω κακής ηχογένειας στα πλαίσια εκσεσημασμένης παχυσαρκίας. Τέλος αποκλείστηκε από τη μελέτη 1 ασθενής λόγω υποκείμενης ηπατικής κίρρωσης, 1 διότι βρισκόταν υπό συνεχείς πλύσεις ουροδόχου κύστης λόγω ενδοκυστικής αιμορραγίας και 3 διότι δεν κατέστη δυνατή η εξασφάλιση έγγραφης συγκατάθεσης από τους οικείους τους. Λαμβάνοντας υπόψιν τα κριτήρια αποκλεισμού, συμπεριελήφθησαν στη μελέτη συνολικά 96 ασθενείς. Το ακριβές διάγραμμα επιλογής των ασθενών εκθέτεται στην **Εικόνα 1**.

Από τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη 58 (60.4%) ήταν άνδρες, ενώ η διάμεση ηλικία ήταν τα 62 έτη (IQR 52-72 έτη). Περί τα δύο τρίτα των ασθενών (n=59, 61.5%) είχαν παθολογική νόσο ως διάγνωση εισόδου, ενώ οι υπόλοιποι ήταν χειρουργικά περιστατικά συμπεριλαμβανομένων των πολυτραυματικών κακώσεων. Αναφορικά με τις συννοσηρότητες, 26 ασθενείς (27.1%) έπασχαν από υποκείμενη αρτηριακή υπέρταση, 13 (13.5%) από ισχαιμική καρδιοπάθεια και 18 (18.8%) από σακχαρώδη διαβήτη. Μόλις 3 ασθενείς (3.1%) έπασχαν από καταγεγραμμένη χρόνια νεφρική νόσο σταδίου II ή III.

Η διάμεσος τιμή του SOFA score ήταν 9 (IQR 8-11) , ενώ οι ασθενείς απαιτούσαν αιμοδυναμική υποστήριξη με αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες, με διάμεσο τιμή ισοδύναμης δόσης νοραδρεναλίνης 0.31 mcg/kg/min (IQR 0.15-0.59 mcg/kg/min). Η

διάμεσος τιμή της κεντρικής φλεβικής πίεσης ήταν 10 mmHg (IQR 8-15 mmHg), ενώ η διάμεσος τιμή της εφαρμοζόμενης κατά την εκτίμηση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης ήταν 8 mmHg (IQR 6-10 mmHg). Η διάμεσος τιμή του ισοζυγίου υγρών από την εισαγωγή στη ΜΕΘ έως τη στιγμή της εκτίμησης ήταν 1848 mL (IQR 580-3015 mL). Περίπου οι μισοί ασθενείς (n=43, 44.8%) είχαν αναπτύξει κατά την εκτίμηση οξεία νεφρική βλάβη, ενώ σε 12 περιπτώσεις (12.5%) είχε απαιτηθεί υποστήριξη με εξωνεφρική κάθαρση. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**.



Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

	συνολική κοορτή (n=96)	φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση (n=51)	αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση (n=45)	p value
Δημογραφικά χαρακτηριστικά				
φύλο, άρρεν, n (%)	58 (60.4)	34 (66.7)	24 (53.3)	0.213 ^a
ηλικία, έτη, διάμεσος (IQR)	62 (52-72)	63 (53-72)	60 (48-74)	0.509 ^b
δείκτης μάζας σώματος, kg/m ² , διάμεσος (IQR)	26 (23.2-29.4)	25.7 (23.9-29.4)	27.5 (22.9-31.2)	0.602 ^b
Διάγνωση εισόδου, n (%)				
παθολογική	59 (61.5)	28 (54.9)	31 (68.9)	0.208 ^a
χειρουργική	37 (38.5)	23 (45.1)	14 (31.1)	0.208 ^a
Συννοσηρότητες, n (%)				
σακχαρώδης διαβήτης	18 (18.8)	6 (11.8)	10 (22.2)	0.184 ^a
αρτηριακή υπέρταση	26 (27.1)	10 (19.6)	8 (17.8)	1.000 ^a
ισχαιμική καρδιοπάθεια	13 (13.5)	6 (11.8)	6 (13.3)	1.000 ^a
χρόνια νεφρική νόσος	3 (3.1)	2 (3.9)	1 (2.2)	1.000 ^a
χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	15 (15.6)	6 (11.8)	8 (17.8)	0.564 ^a
Κλινικά χαρακτηριστικά, διάμεσος (IQR)				
SOFA score	9 (8-11)	9 (8-11)	9 (8-12)	0.452 ^b
PEEP, mmHg	8 (6-10)	8 (6-10)	8 (6-12)	0.178 ^b
μέση αρτηριακή πίεση, mmHg	84 (77-92)	86 (76-93)	84 (78-90)	0.962 ^b
καρδιακές σφύξεις, beats/min	70 (58-81)	72 (60-80)	65 (53-86)	0.485 ^b
ισοδυναμη δόση νοραδρεναλίνης, mcg/kg/min	0.31 (0.15-0.59)	0.31 (0.16-0.72)	0.26 (0.09-0.52)	0.497 ^b
κεντρική φλεβική πίεση, mmHg	10 (8-15)	10 (8-13.3)	10 (8-18)	0.344 ^b
ισοζύγιο υγρών ^c , mL	1848 (580- 3015)	1834 (634- 2921)	1999 (211- 3688)	0.908 ^b
κρεατινίνη, mmol/L	0.9 (0.6-1.3)	0.9 (0.6-1.2)	0.9 (0.7-1.3)	0.817 ^b
ουρία, mmol/L	39 (29-60)	38 (29-58)	43 (34-62)	0.302 ^b
οξεία νεφρική βλάβη ^d , n (%)	43 (44.8)	21 (41.2)	22 (48.9)	0.538 ^a
στάδιο I	25 (26)	12 (23.5)	13 (28.9)	0.643 ^a
στάδιο II	4 (4.2)	2 (3.9)	2 (4.4)	1.000 ^a
στάδιο III	14 (14.6)	7 (13.7)	7 (15.6)	1.000 ^a

^a Fisher's exact test, ^b Mann-Whitney U test, ^c από την είσοδο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ως την υπερηχογραφική εκτίμηση, ^d στάδια οξείας νεφρικής βλάβης κατά KDIGO. Συντομώσεις: IQR: interquartile range - ενδοτεταρτημοριακό εύρος, SOFA: sequential organ failure assessment, PEEP: positive end-expiratory pressure - θετική τελοεκπνευστική πίεση

2. Τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης

Περίπου οι μισοί ασθενείς (n=51, 53.5%) είχαν φυσιολογική τιμή ενδοκοιλιακής πίεσης (ενδοκοιλιακή πίεση < 12mmHg). Από τους υπόλοιπους ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση, 26 (27.1% επί του συνολικού πληθυσμού) είχαν υπέρταση σταδίου I, 17 (17.7%) υπέρταση σταδίου II και 2 (2.1%) υπέρταση σταδίου III. Κανένας ασθενής δεν ανευρέθη με υπέρταση σταδίου IV. Οι τιμές της ενδοκοιλιακής πίεσης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**.

Ανάμεσα στις υποομάδες των ασθενών με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση και ενδοκοιλιακή υπέρταση δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά το φύλο (p = 0.213), την ηλικία (p = 0.509), τις συννοσηρότητες, την κατηγοριοποίηση της διάγνωσης εισόδου (p = 0.208), τη μετρούμενη μέσω SOFA score βαρύτητα νόσου (p = 0.452), τη χορηγούμενη ισοδύναμη δόση νοραδρεναλίνης (p = 0.497), την παρουσία οξείας νεφρικής βλάβης (p = 0.538) ή την ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση (p = 1.000). Επίσης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν την ενδοκοιλιακή πίεση, όπως ο δείκτης μάζας σώματος (p = 0.602), η θετική τελοεκπνευστική πίεση (p = 0.178), η κεντρική φλεβική πίεση (p = 0.344) ή το ισοζύγιο υγρών (p = 0.908). Οι στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ των δύο παραπάνω υποομάδων ασθενών περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 2. Ενδοκοιλιακή πίεση και υπερηχογραφικά δεδομένα ασθενών

συνολική κοορτή (n=96)	
ενδοκοιλιακή πίεση, n (%)	
φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση (< 12mmHg)	51 (53.5)
ενδοκοιλιακή υπέρταση (≥12 mmHg)	45 (46.9)
στάδιο I (12-15mmHg)	26 (27.1)
στάδιο II (16-20mmHg)	17 (17.7)
στάδιο III (21-25mmHg)	2 (2.1)
στάδιο IV (>25 mmHg)	0 (0)
VExUS score, n (%)	
0	22 (22.9)
1	48(50)
2	22 (22.9)
3	4 (4.2)
IVC, mm, διάμεσος (IQR)	22.4 (20.4-25.3)
Πρότυπο ροής ηπατικών φλεβών, n (%)	
S>D	65 (67.7)
S<D	25 (26)
αναστροφή S	6 (6.3)
Δείκτης παλμικότητας πυλαίας φλέβας (PPI), n (%)	
PPI <30%	24 (25)
30% ≤ PPI < 50%	48 (50)
PPI ≥ 50%	24 (25)
Πρότυπο ροής μεσολόβιων νεφρικών φλεβών, n (%)	
συνεχής ροή	69 (71.9)
διφασική ροή	24 (25)
μονοφασική ροή	3 (3.1)

Συντομεύσεις: VExUS: venous excess ultrasound, IVC: inferior vena cava - κάτω κοίλη φλέβα, IQR: interquartile range - ενδοτεταρτημοριακό εύρος, S: συστολικό κύμα στις ηπατικές φλέβες, D: διαστολικό κύμα στις ηπατικές φλέβες, PPI: portal vein pulsatility index - δείκτης παλμικότητας πυλαίας φλέβας

3. Υπερηχογραφικοί δείκτες φλεβικής συμφόρησης

Περίπου τα τρία τέταρτα των ασθενών παρουσίαζαν τιμές VExUS score είτε 0 (n=22, 22.9%) είτε 1 (n=48, 50%), υποδηλώνοντας χαμηλή φλεβική συμφόρηση. Ανάλογη εικόνα παρατηρήθηκε και σε ό,τι αφορά τις επιμέρους συνιστώσες του VExUS score: 65 ασθενείς (67.7%) παρουσίαζαν πρότυπο ροής δια των ηπατικών φλεβών με υπεροχή του συστολικού κύματος, 72 ασθενείς (75%) παρουσίαζαν δείκτη παλμικότητας στην πυλαία φλέβα μικρότερο του 50% και 69 ασθενείς (71.9%) εμφάνιζαν συνεχή ροή στις μεσολόβιες φλέβες των νεφρών. Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**.

4. Διαφορά υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης ανάμεσα σε ασθενείς με φυσιολογική και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση

Σε ό,τι αφορά τον πρωτογενή σκοπό της μελέτης, η διαφορά των τιμών του VExUS score μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική και αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.997$). Ομοίως δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του προτύπου ροής στις ηπατικές φλέβες ($p = 0.558$) και του προτύπου ροής στην πυλαία φλέβα ($p = 0.777$), ενώ στο πρότυπο ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες η διαφορά ήταν επίσης οριακά στατιστικά μη σημαντική ($p = 0.066$). Αναφορικά με το δείκτη παλμικότητας της πυλαίας φλέβας (PPI), ως συνεχή μεταβλητή, παρατηρήθηκε μη κανονική κατανομή τόσο στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογική όσο και σε εκείνη με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση (Shapiro-Wilk test, $p = 0.018$ και $p = 0.002$ αντίστοιχα), οπότε η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχθηκε με μη παραμετρική δοκιμασία και αναδείχθηκε στατιστικά μη σημαντική ($p = 0.947$). Οι παραπάνω συγκρίσεις παραθέτονται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3. Συσχετίσεις υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης με την ενδοκοιλιακή πίεση

	VExUS score	Πρότυπο ροής ηπατικών φλεβών	Πρότυπο ροής πυλαίας φλέβας	Δείκτης παλμικότητας πυλαίας φλέβας (PPI)	Πρότυπο ροής μεσολόβιων νεφρικών φλεβών
Ασθενείς με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση vs ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση					
p value	0.997 ^a	0.558 ^a	0.777 ^a	0.947 ^{a,b}	0.066 ^a
Συσχέτιση κατά Spearman με την ενδοκοιλιακή πίεση ως συνεχή μεταβλητή					
p value	0.304	0.904	0.376	0.900 ^c	0.01*
Spearman's Rho	0.11	-0.01	0.09	0.01	0.26
Rho (95% CI)	(-0.10, +0.31)	(-0.22, +0.19)	(-0.12, +0.29)	(-0.19, +0.22)	(+0.06, +0.44)

^a Mann-Whitney U test

^b μη κανονική κατανομή PPI σε ασθενείς με φυσιολογική ενδοκοιλιακή πίεση (Shapiro-Wilk test, $p = 0.018$) και σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση (Shapiro-Wilk test, $p = 0.002$)

^c μη κανονική κατανομή PPI στο σύνολο των ασθενών (Shapiro-Wilk test, $p < 0.001$)

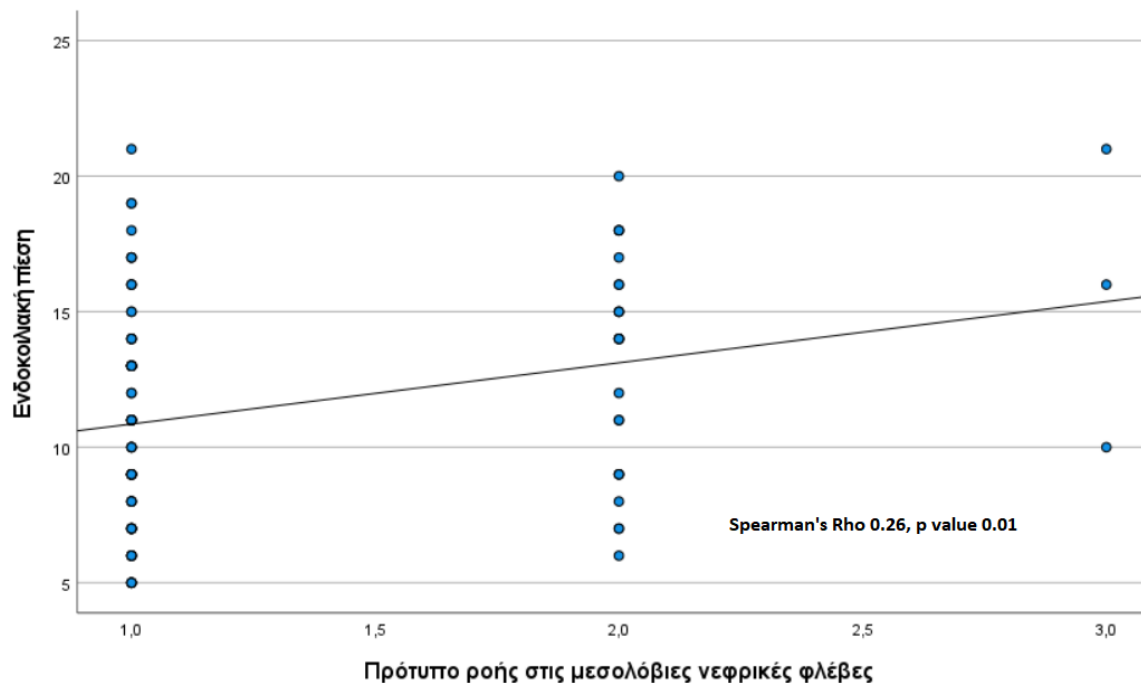
* υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα

Συντομομέυσεις: VExUS: venous excess ultrasound, PPI: portal vein pulsatility index, CI: confidence interval - διάστημα εμπιστοσύνης

5. Συσχέτιση κατά Spearman των υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης με την ενδοκοιλιακή πίεση

Η ενδοκοιλιακή πίεση, ως συνεχής μεταβλητή, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το VExUS score ($p = 0.304$), το πρότυπο ροής στις ηπατικές φλέβες ($p = 0.904$) και το πρότυπο ροής στην πυλαία φλέβα ($p = 0.376$). Η κατανομή του δείκτη παλμικότητας της πυλαίας φλέβας στη συνολική κοορτή, ως συνεχής μεταβλητή, ανευρέθη μη κανονική (Shapiro-Wilk test, $p < 0.001$), επομένως η συσχέτισή της με την ενδοκοιλιακή πίεση ελέγχθηκε με μη παραμετρική δοκιμασία κατά Spearman, χωρίς να αναδειχθεί στατιστική σημαντικότητα ($p = 0.900$).

Ανευρέθη ωστόσο στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ενδοκοιλιακή πίεση και το πρότυπο ροής των νεφρικών φλεβών (Spearman's correlation, $Rho = 0.26$, IQR 0.06 - 0.44, $p = 0.01$). Το διάγραμμα διασποράς αυτής της σχέσης απεικονίζεται στην **Εικόνα 2**, ενώ όλες οι παραπάνω συσχετίσεις παραθέτονται στον **Πίνακα 3**.



Εικόνα 2. Διάγραμμα διασποράς (scatterplot) μεταξύ του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες και την ενδοκοιλιακή πίεση.

6. Πολυπαραγοντική ανάλυση

Για τη διερεύνηση της επίδρασης επί των τιμών του VExUS score (μετρούμενου ως διακριτή μεταβλητή) των παρακάτω συνεχών ποσοτικών μεταβλητών: ενδοκοιλιακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση και συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση, διενεργήθηκε ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση διακριτής μεταβλητής (ordinal logistic regression).

Η προσαρμογή του μοντέλου (model fitting) ήταν στατιστικά σημαντική [$\chi^2(3) = 8.59, p = 0.035$], υποδηλώνοντας ότι το μοντέλο ήταν αποτελεσματικό στη διάκριση της επίδρασης των ανεξάρτητων μεταβλητών επί των τιμών του VExUS score. Ο έλεγχος καλής προσαρμογής του μοντέλου (goodness of fit) έδειξε ικανοποιητική προσαρμογή [Pearson's $\chi^2(276) = 266.6, p = 0.647$, Deviance's $\chi^2(276) = 208.9, p = 0.999$]. Η δοκιμασία παράλληλων γραμμών (test of parallel lines) ήταν στατιστικά μη σημαντική [$\chi^2(6) = 2.70, p = 0.846$], υποδηλώνοντας ότι η παραδοχή των αναλογικών πιθανοτήτων (proportional odds ratio) δεν είχε παραβιαστεί. Οι τιμές των pseudo- R^2 (Cox and Snell = 0.09, Nagelkerke = 0.10) έδειξαν ότι οι ανεξάρτητες μεταβλητές εξηγούσαν μόνο μερικώς τη μεταβλητότητα του VExUS score.

Σε ό,τι αφορά τις επιμέρους ανεξάρτητες μεταβλητές, τόσο η ενδοκοιλιακή πίεση ($p = 0.605$), όσο και η συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση ($p = 0.813$) δε βρέθηκαν να επηρεάζουν τις τιμές του VExUS score σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Αντίθετα η κεντρική φλεβική πίεση συσχετιζόταν θετικά με το VExUS score ($b = 0.10, SE = 0.04, Wald = 5.55, p = 0.018$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση σχετικά με το VExUS score συνοψίζεται στον **Πίνακα 4**.

Διενεργήθηκε επίσης λογιστική παλινδρόμηση διακριτής μεταβλητής για τον έλεγχο της επίδρασης επί του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες (μετρημένου ως διακριτή μεταβλητή) τεσσάρων ανεξάρτητων ποσοτικών μεταβλητών: της ενδοκοιλιακής πίεσης, της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της συνεχούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης και του κατά KDIGO σταδίου οξείας νεφρικής βλάβης.

Η προσαρμογή του μοντέλου (model fitting) ήταν στατιστικά σημαντική [$\chi^2(4) = 19.3, p = 0.004$], υποδηλώνοντας ότι το μοντέλο ήταν αποτελεσματικό στη διάκριση της επίδρασης των ανεξάρτητων μεταβλητών επί των τιμών του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες. Ο έλεγχος καλής προσαρμογής του μοντέλου (goodness of fit) έδειξε ικανοποιητική προσαρμογή [Pearson's $\chi^2(182) = 180.6, p = 0.473$, Deviance's $\chi^2(182) = 110.2, p = 1.000$]. Η δοκιμασία παράλληλων γραμμών (test of parallel lines) ήταν στατιστικά μη σημαντική [$\chi^2(4) = 7.04, p = 0.317$], υποδηλώνοντας ότι η παραδοχή

των αναλογικών πιθανοτήτων (proportional odds ratio) δεν είχε παραβιαστεί. Οι τιμές των pseudo-R² (Cox and Snell = 0.18, Nagelkerke = 0.24) έδειξαν ότι οι ανεξάρτητες μεταβλητές εξηγούσαν μόνο μερικώς τη μεταβλητότητα του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες.

Σε ό,τι αφορά μεμονωμένους προγνωστικούς παράγοντες, η ενδοκοιλιακή πίεση (b = 0.15, SE = 0.06, Wald = 5.28, p = 0.022), η κεντρική φλεβική πίεση (b = 0.13, SE = 0.05, Wald = 5.61, p = 0.018) καθώς και η συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση (b = 0.23, SE = 0.09, Wald = 6.29, p = 0.012) συσχετιζόνταν, ο κάθε ένας ανεξάρτητα, με τη μεταβολή των τιμών του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες. Οι θετικές συσχετίσεις υποδήλωσαν ότι η αύξηση κάθε μιας από τις τρεις προαναφερθείσες ανεξάρτητες μεταβλητές, σχετίζεται με αύξηση των τιμών του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες. Ωστόσο η επίδραση του σταδίου της οξείας νεφρικής βλάβης επί της εξαρτημένης μεταβλητής δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η πολυπαραγοντική ανάλυση σχετικά με το πρότυπο ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες συνοψίζεται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντική ανάλυση¹ με το VExUS score ως ανεξάρτητη μεταβλητή

	b	SE	95% CI	Wald	p value
ενδοκοιλιακή πίεση	0.03	0.05	-0.07, +0.12	0.27	0.605
κεντρική φλεβική πίεση	0.10	0.04	+0.02, +0.19	5.55	0.018*
συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση	0.02	0.07	-0.11, +0.14	0.06	0.813

¹ λογιστική παλινδρόμηση διακριτής μεταβλητής (ordinal logistic regression)

* υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα

Συνομειώσεις: b: συντελεστής παλινδρόμησης, SE: standard error - στατιστικό σφάλμα συντελεστή παλινδρόμησης, CI: confidence interval - διάστημα εμπιστοσύνης συντελεστή παλινδρόμησης

Πίνακας 5. Πολυπαραγοντική ανάλυση¹ με το πρότυπο ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες ως εξαρτημένη μεταβλητή

	b	SE	95% CI	Wald	p value
ενδοκοιλιακή πίεση	0.15	0.06	+0.02, +0.27	5.28	0.022*
κεντρική φλεβική πίεση	0.13	0.05	+0.02, +0.24	5.61	0.018*
συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση	0.23	0.09	+0.05, +0.41	6.29	0.012*
οξεία νεφρική βλάβη, στάδια κατά KDIGO					
απουσία οξείας νεφρικής βλάβης	-1.17	0.70	-2.55, +0.21	2.76	0.097
στάδιο 1	-1.12	0.79	-2.67, +0.43	1.99	0.158
στάδιο 2	-0.25	1.35	-2.89, +2.39	0.034	0.854
στάδιο 3 ²	0	0	0	0	0

¹ λογιστική παλινδρόμηση διακριτής μεταβλητής (ordinal logistic regression)

² στάδιο αναφοράς για τη λογιστική παλινδρόμηση

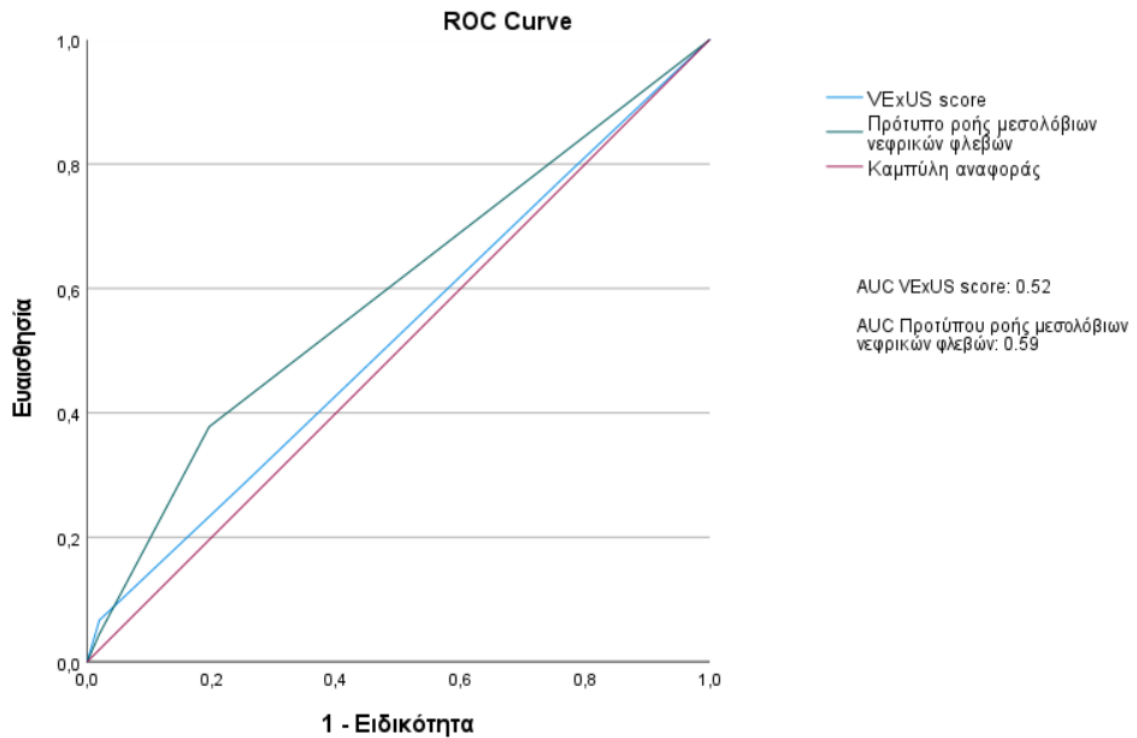
* υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα

Συνοτμήσεις: b: συντελεστής παλινδρόμησης, SE: standard error - στατιστικό σφάλμα συντελεστή παλινδρόμησης, CI: confidence interval - διάστημα εμπιστοσύνης συντελεστή παλινδρόμησης, KDIGO: kidney disease improving global outcomes

7. Καμπύλη ROC

Για τη διερεύνηση της αξιοπιστίας του VExUS score και του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες σε ό,τι αφορά την πρόβλεψη ύπαρξης ή μη ενδοκοιλιακής υπέρτασης, διενεργήθηκε ανάλυση καμπύλης ROC (receiver operator characteristic). Η τιμή της επιφάνειας κάτωθεν της καμπύλης (area under the curve) υπολογίστηκε για το VExUS score ίση με 0.52 και για το πρότυπο ροής στις νεφρικές φλέβες ίση με 0.59, υποδηλώνοντας πτωχή διακριτική ικανότητα αμφοτέρων των εξεταζόμενων μεταβλητών. Λόγω των παραπάνω χαμηλών τιμών δε θεωρήθηκε σκόπιμος ο υπολογισμός οριακής τιμής της κάθε μίας παραμέτρου ώστε να βρεθεί η τιμή με βέλτιστη σχέση ευαισθησίας και ειδικότητας. Η γραφική παράσταση της καμπύλης ROC παρουσιάζεται στην **Εικόνα 3**.

“Συσχέτιση υπερηχογραφικών δεικτών φλεβικής συμφόρησης με την ενδοκοιλιακή πίεση ασθενών νοσηλευόμενων στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.” Κυρίακος Κ. Τριγκίδης



Εικόνα 3. Καμπύλη ROC (receiver operator characteristic) για τις μεταβλητές VExUS score και πρότυπο ροής μεσολόβιων νεφρικών φλεβών σχετικά με την ικανότητα διάγνωσης ενδοκοιλιακής υπέρτασης.
Συντομομέσεις: VExUS: venous excess ultrasound, AUC: area under the curve - επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

1. Σχετικά με τη σχέση μεταξύ VExUS score και ενδοκοιλιακής πίεσης

Το βασικό εύρημα αυτής της προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν ότι η τιμή του VExUS score, ως υπερηχογραφικού δείκτη φλεβικής συμφόρησης στα ενδοκοιλιακά όργανα, δε διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ ασθενών της ΜΕΘ με φυσιολογική και με αυξημένη τιμή ενδοκοιλιακής πίεσης. Συνεπάγεται ότι η μηδενική υπόθεση της μελέτης δεν κατέστη δυνατό να απορριφθεί. Εις επίρρωσιν του παραπάνω ευρήματος, η κατασκευή καμπύλης ROC έδειξε περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα του VExUS score ως προς την ανίχνευση ενδοκοιλιακής υπέρτασης, ενώ επίσης δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του VExUS score και των τιμών της ενδοκοιλιακής πίεσης, όταν η τελευταία μελετήθηκε ως συνεχής μεταβλητή.

Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα όπου η τιμή της ενδοκοιλιακής πίεσης συσχετιζόταν με υπερηχογραφικά μετρούμενες μεταβολές ροών σε ενδοκοιλιακά αγγεία. Αξίζει ωστόσο προσοχής το ότι τα δεδομένα αυτά περιλαμβάνουν τρεις μόνο μελέτες, εκ των οποίων η μία διενεργήθηκε σε ζωικά μοντέλα και αφορούσε ροές στην κάτω κοίλη φλέβα ⁴², η δεύτερη μελέτησε πληθυσμό ασθενών εκτός ΜΕΘ και αφορούσε σε μεταβολές του νεφρικού δείκτη αντίστασης (RRI), επομένως του αρτηριακού σκέλους της κυκλοφορίας ⁴³, ενώ η τρίτη περιέλαβε αποκλειστικά ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος και επίσης μελέτησε μεταβολές του RRI ⁴⁴. Πρόκειται δηλαδή για εργασίες επί πληθυσμών διαφορετικών από αυτόν της παρούσας μελέτης, ενώ παράλληλα δεν είχε ελεγχθεί υπερηχογραφικά το φλεβικό δίκτυο στις θέσεις που απαιτούνται για τον υπολογισμό του VExUS score. Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι η βασική υπόθεση της μελέτης, αν και εύλογη από παθοφυσιολογική άποψη, δε στηρίζεται από βιβλιογραφικά δεδομένα και επομένως η απόρριψή της στην παρούσα μελέτη δεν αντίκειται στην κατεστημένη γνώση.

Η επίδραση τυχόν συγχυτικών παραγόντων στη σχέση μεταξύ VExUS score και ενδοκοιλιακής πίεσης ελέγχθηκε με πολυπαραγοντική ανάλυση. Η επιλογή των πιθανών συγχυτικών παραγόντων έγινε με βάση τη βιβλιογραφικά καταγεγραμμένη επίδρασή τους σε αμφότερες τις ανωτέρω μετρούμενες παραμέτρους. Η κεντρική φλεβική πίεση συναρτάται με την ενδοκοιλιακή πίεση, με μια μη γραμμική σχέση, όπου σε χαμηλές

τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης οι δύο παράμετροι παρουσιάζουν θετική συσχέτιση, ενώ σε υψηλότερες τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης η συσχέτιση αντιστρέφεται.⁷⁹ Η κεντρική φλεβική πίεση επίσης εμφανίζει θετική συσχέτιση με τις τιμές του VExUS score.^{6, 64} Παρομοίως, η συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση σε ασθενείς υπό μηχανικά υποβοηθούμενο αερισμό έχει συσχετισθεί θετικά με την ενδοκοιλιακή πίεση.⁸⁰ Ενώ λείπουν δεδομένα για τη σχέση της συνεχούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης με τις τιμές του VexUS score, είναι γνωστό ότι η παρουσία μηχανικού αερισμού θετικών πιέσεων συσχετίζεται με αυξημένες τιμές συνιστωσών του VExUS score, όπως τα πρότυπα ροών στην πυλαία φλέβα και στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες.⁶⁰ Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης στην παρούσα μελέτη επιβεβαίωσαν ότι το VExUS score δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ενδοκοιλιακή πίεση, αναδείχθηκε δε μια ασθενής θετική συσχέτιση του VExUS score με την κεντρική φλεβική πίεση, η οποία είναι σύμφωνη με την προαναφερθείσα βιβλιογραφία. Η επίδραση της συνεχούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης στην παρούσα ανάλυση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, σε αντίθεση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Η αδυναμία απόδειξης της βασικής υπόθεσης της μελέτης θα μπορούσε ενδεχομένως να αποδοθεί στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού. Οι ασθενείς οι οποίοι συμπεριελήφθησαν παρουσιάζαν κατά τα δύο τρίτα χαμηλές τιμές VExUS score, που υποδήλωναν απουσία φλεβικής συμφόρησης ή έστω παρουσία ηπίου βαθμού συμφόρησης. Πιθανή εξήγηση για αυτό το εύρημα είναι ότι το δείγμα απαρτιζόταν κατά πλειοψηφία από ασθενείς με παθολογικές διαγνώσεις, συχνά με υποκείμενη σήψη, αγγειοπάρεση, ανάγκη για σημαντικές δόσεις αγγειοσυσπαστικών παραγόντων και επομένως ένδεια λειτουργικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Παράλληλα, ενώ ο επιπολασμός της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στη μελετούμενη κοορτή ανήλθε σε ποσοστό περίπου 50%, κάτι αναμενόμενο με βάση τη βιβλιογραφία¹, η πλειοψηφία των ασθενών με ενδοκοιλιακή υπέρταση παρουσίαζε υπέρταση χαμηλού σταδίου. Μπορεί να υποτεθεί ότι σε καταστάσεις με φυσιολογική ή ηπίως αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και με παρουσία ήπιας ή καθόλου φλεβικής συμφόρησης, η αναμενόμενη συσχέτιση μεταξύ των δυο είναι απύσχα.

2. Σχετικά με τη σχέση μεταξύ συνιστωσών του VExUS score και ενδοκοιλιακής πίεσης

Ως δευτερεύων σκοπός της μελέτης είχε οριστεί η διερεύνηση τυχόν συσχέτισης μεταξύ των επιμέρους μετρήσεων που συναπαρτίζουν την κλίμακα VExUS και της ενδοκοιλιακής πίεσης. Σε ό,τι αφορά το πρότυπο ροής στις ηπατικές φλέβες, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τιμών μεταξύ των ασθενών με φυσιολογική ή αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, ενώ καταδείχθηκε και απουσία συσχέτισης όταν η ενδοκοιλιακή πίεση χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση ως συνεχής μεταβλητή. Παρομοίως, υπήρξε απουσία συσχέτισης σε ό,τι αφορά το πρότυπο ροής στην πυλαία φλέβα, είτε το πρότυπο ροής θεωρήθηκε ως διακριτή είτε ως συνεχής μεταβλητή.

Στην περίπτωση του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες ωστόσο, ανευρέθη θετική συσχέτιση με τις τιμές της ενδοκοιλιακής πίεσης. Το εύρημα αυτό ήταν σύμφωνο με την παθοφυσιολογική συλλογιστική που οδήγησε στη διαμόρφωση της βασικής υπόθεσης, καθώς η αυξανόμενη ενδοκοιλιακή πίεση συνοδεύεται από αυξημένες τιμές φλεβικής συμφόρησης τις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες. Πρέπει να αναφερθεί ότι η συσχέτιση αυτή αν και στατιστικά σημαντική ήταν ασθενής και περιέγραφε μόνο μικρό μέρος της μεταβλητότητας του προτύπου ροής. Επίσης στην ανάλυση με κατασκευή καμπύλης ROC η διαγνωστική αξιοπιστία του προτύπου ροής για τη διάγνωση ενδοκοιλιακής υπέρτασης δεν ήταν κλινικά αξιοποιήσιμη (επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης 0.59).

Όπως και στην περίπτωση του VExUS score, διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση για την απομόνωση της επίδρασης τυχόν συγχυτικών παραγόντων. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές συμπεριελήφθησαν, όπως παραπάνω, η κεντρική φλεβική πίεση και η συνεχής θετική τελοεκπνευστική πίεση καθώς υπάρχουν δεδομένα ότι επιδρούν και επί του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες⁶⁰ και επί της ενδοκοιλιακής πίεσης.^{79, 80} Συμπεριελήφθη επίσης ως ανεξάρτητη μεταβλητή το στάδιο της οξείας νεφρικής βλάβης καθώς έχει συσχετισθεί βιβλιογραφικά με την ενδοκοιλιακή υπέρταση^{24, 25, 81} αλλά και με τις μέσω Doppler μετρούμενες ροές στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες⁸². Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι όντως το πρότυπο ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες επηρεάζεται από την ενδοκοιλιακή πίεση ανεξάρτητα από την επίδραση των προαναφερθεισών μεταβλητών και ότι η συσχέτιση είναι θετική, σε συμφωνία με την κατά Spearman ανάλυση. Χρειάζεται όμως προσοχή στην ερμηνεία αυτού του αποτελέσματος, διότι η επίδραση της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι ποσοτικά μικρή,

συνυπάρχει επίδραση και της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης και της κεντρικής φλεβικής πίεσης ανεξάρτητα από την ενδοκοιλιακή πίεση και τέλος, συνολικά το μοντέλο εξηγεί μόλις το 20% της διακύμανσης των τιμών του φλεβικού προτύπου ροής.

3. Κλινική χρησιμότητα των ευρημάτων της μελέτης

Όπως προαναφέρθηκε, ο συλλογισμός πίσω από τη σύλληψη της παρούσας μελέτης ήταν η ανεύρεση υπερηχογραφικών ενδείξεων αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης. Μια τέτοια μέθοδος δε θα μπορούσε να υποκαταστήσει τη μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μέσω διουρηθρικού καθετήρα, καθώς η τελευταία είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και προτείνεται ως μέθοδος εκλογής από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.³ Θα μπορούσε όμως να αποτελέσει μία δοκιμασία διαλογής, ώστε τυχόν παθολογικές υπερηχογραφικές τιμές να αποτελέσουν έναυσμα για επιβεβαίωση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης με την κλασική μέθοδο.

Σε αυτό το πλαίσιο, η χρήση της παρακλίνιας υπερηχογραφίας έχει το πλεονέκτημα ότι χρησιμοποιείται όλο και ευρύτερα στην καθ’ ημέρα πράξη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς από κλινικούς, μη Ακτινολόγους Ιατρούς με σκοπό την άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση παθολογίας από το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό και λοιπά συστήματα. Η πρακτική αυτή έχει αρχίσει να ενσωματώνεται σε κατευθυντήριες οδηγίες^{83,84} καθώς υπάρχουν δεδομένα ότι υπερέχει διαγνωστικά των κλασικών προσεγγίσεων.⁸⁵ Ανάλογο είναι και το ενδιαφέρον των επιστημονικών εταιρειών για την ανάπτυξη εκπαιδευτικών προγραμμάτων παρακλίνιας υπερηχογραφίας με σκοπό την ανάπτυξη και πιστοποίηση των δεξιοτήτων και την ομογενοποίηση και διασφάλιση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας.^{86,87}

Η τεχνική VExUS, ως νεώτερη εξέλιξη, δε συμπεριλαμβάνεται επί του παρόντος σε κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών της ΜΕΘ, ωστόσο υπάρχουν ισχυρά δεδομένα, ειδικά σε κοορτές καρδιοχειρουργικών ασθενών, ότι τιμές VExUS score ενδεικτικές σημαντικής φλεβικής συμφόρησης συσχετίζονται με ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.^{6,65} Αν και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν δεδομένα από προοπτικές μελέτες παρέμβασης που να αποδεικνύουν ότι η διαχείριση του ισοζυγίου με τη χρήση VExUS score οδηγεί σε βελτίωση των νεφρικών ή άλλων κλινικών εκβάσεων, είναι πιθανό στο προσεχές μέλλον η τεχνική αυτή να ενταχθεί στη δέσμη της καθημερινής παρακλίνιας υπερηχογραφικής εξέτασης. Συνηγορητικό υπέρ αυτού είναι ότι η συγκεκριμένη υπερηχογραφική κλίμακα στηρίζεται σε ποιοτικές και όχι

ποσοτικές μετρήσεις, με αποτέλεσμα να έχει καλή επαναληψιμότητα, εύκολη καμπύλη εκμάθησης και να μην απαιτεί εκτεταμένη εξοικείωση με την υπερηχογραφία, όπως άλλες προηγμένες τεχνικές.

Το επιχείρημα επομένως, είναι ότι μια εξέταση, η οποία ούτως ή άλλως διενεργείται και άρα δεν προσθέτει επιπλέον χρόνο στο καθημερινό χρονοδιάγραμμα της ΜΕΘ, θα μπορούσε να προσανατολίσει προς την αναζήτηση ενδοκοιλιακής υπέρτασης και έτσι να βελτιώσει τα ποσοστά διάγνωσης αυτής της οντότητας. Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας κάτι τέτοιο δεν είναι εφικτό σε ό,τι αφορά το VExUS score λόγω απουσίας στατιστικά σημαντικής συσχέτισης. Σε ό,τι αφορά τη χρήση του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες, αυτή είναι επίσης επισφαλής, διότι παρά το ότι η συσχέτιση με την ενδοκοιλιακή πίεση είναι συμβατή με την παθοφυσιολογική υπόθεση, στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη από τους συγχυτικούς παράγοντες που ελέγχθησαν, παρόλα αυτά ο βαθμός συσχέτισης είναι ασθενής και η διαγνωστική αξία της μεθόδου χαμηλή, όπως προκύπτει και από την ανάλυση της ROC καμπύλης.

4. Περιορισμοί της μελέτης

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης πρέπει να ερμηνευθούν υπό το πρίσμα των παρακάτω περιορισμών:

Καταρχάς, πρόκειται για μελέτη η οποία διενεργήθηκε σε ένα νοσοκομειακό κέντρο, ενώ λόγω του τρόπου λειτουργίας της συγκεκριμένης ΜΕΘ δε συμπεριελήφθησαν ασθενείς με πρωτογενή καρδιακή παθολογία, καρδιοχειρουργικοί ή γυναικολογικοί ασθενείς. Αυτή η συνθήκη πιθανώς εισάγει συστηματικό σφάλμα επιλογής και περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των συμπερασμάτων της μελέτης.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν επί το πλείστον χαμηλές τιμές υπερηχογραφικά μετρούμενης φλεβικής συμφόρησης, ενώ ήταν σπάνιες οι περιπτώσεις σοβαρής ενδοκοιλιακής υπέρτασης. Αυτό το εύρημα εξηγήθηκε λόγω της φύσης των περιστατικών, καθώς ο πληθυσμός της μελέτης απαρτιζόταν σε μεγάλο ποσοστό από ασθενείς με παθολογικές διαγνώσεις και αιμοδυναμική αστάθεια στα πλαίσια καταπληξίας τύπου κατανομής. Όπως προαναφέρθηκε, είναι πιθανό σε τέτοιους ασθενείς να απουσιάζει η συσχέτιση που περιγράφεται στη βασική υπόθεση.

Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι η μελέτη αν και προοπτική είχε χαρακτήρα παρατήρησης και επομένως από τις ευρεθείσες συσχετίσεις δε μπορούν να συναχθούν συμπεράσματα για σχέσεις αιτίου - αιτιατού.

Άλλη δυνητική πηγή συστηματικού σφάλματος ήταν ότι, στα πλαίσια των περιορισμένων πόρων μιας Διπλωματικής Εργασίας, η διαλογή των ασθενών, η καταγραφή των δημογραφικών και κλινικών δεδομένων, η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, η υπερηχογραφική μελέτη και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων διενεργήθηκαν από έναν ερευνητή, τον υπογράφοντα μεταπτυχιακό φοιτητή. Ειδικά σε ότι αφορά τις μετρήσεις, απαραίτητη προϋπόθεση για την αξιοπιστία μιας εργασίας είναι ο υπολογισμός της μεταβλητότητας μεταξύ παρατηρητών (inter-observer variability) και μεταξύ του ιδίου παρατηρητή (intra-observer variability). Στην προκειμένη περίπτωση, λόγω μη ύπαρξης δεύτερου ερευνητή και λόγω απουσίας επαναλαμβανόμενων μετρήσεων τα μεγέθη αυτά δεν είναι δυνατόν να υπολογισθούν.

Εξαιτίας των προλεχθέντων, η μελέτη επιδέχεται κριτικής από μεθοδολογικής άποψης και τα αποτελέσματά της μπορούν να χρησιμοποιηθούν περισσότερο για τη διατύπωση ερευνητικών υποθέσεων, παρά ως τελεσίδικη γνώση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η μελέτη δεν επιβεβαίωσε την πρωτογενή υπόθεση, την ανεύρεση δηλαδή διαφορών στις τιμές της κλιμακας VExUS μεταξύ των ασθενών της ΜΕΘ με φυσιολογική και με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση. Παρά ταύτα, παρείχε προκαταρκτικά έστω δεδομένα ότι οι υπερηχογραφικοί δείκτες φλεβικής συμφόρησης που αφορούν στην κατάσταση του φλεβικού δικτύου των νεφρών, μπορούν να προϊδεάσουν τον κλινικό Ιατρό για την πιθανότητα ενδοκοιλιακής υπέρτασης και να τον οδηγήσουν σε επιβεβαίωση της υπέρτασης με μέτρηση μέσω διουρηθρικού καθετήρα.

Όπως προελέχθη, τα παρόντα δεδομένα δεν επαρκούν ώστε να αλλάξει η κατεστημένη πρακτική, λόγω της χαμηλής διαγνωστικής αξίας του προτύπου ροής στις μεσολόβιες νεφρικές φλέβες αναφορικά με την ανίχνευση ενδοκοιλιακής πίεσης. Ωστόσο, δε μπορεί να αγνοηθεί η συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων η οποία είναι στατιστικά σημαντική, ανεξάρτητη από τους μελετηθέντες συγχυτικούς παράγοντες και σύμφωνα με την παθοφυσιολογική υπόθεση της μελέτης.

Προκειμένου η συσχέτιση αυτή να καταστεί κλινικά αξιοποιήσιμη, απαιτείται μελλοντικές μελέτες να διερευνήσουν το ενδεχόμενο η συσχέτιση να είναι ισχυρότερη σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς ασθενών της ΜΕΘ. Συγκεκριμένα, θα είχε ενδιαφέρον μελέτη σε πληθυσμούς με μεγαλύτερα ποσοστά φλεβικής συμφόρησης (επί παραδείγματι σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις) ή με μεγαλύτερα ποσοστά υψηλού σταδίου ενδοκοιλιακής πίεσης (επί παραδείγματι σε ασθενείς με ασκτικές συλλογές). Η πρόταση αυτή στηρίζεται στα ερευνητικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι οι υπερηχογραφικές μέθοδοι εκτίμησης της φλεβικής συμφόρησης είναι πλέον χρήσιμοι σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.

Μια άλλη προσέγγιση θα μπορούσε να είναι ο σχεδιασμός τυχαιοποιημένων δοκιμών, όπου ασθενείς της ΜΕΘ με διεγνωσμένη ενδοκοιλιακή υπέρταση θα αντιμετωπίζονται είτε με πρωτόκολλο βασισμένο σε υπερηχογραφικές μετρήσεις ενδοκοιλιακής συμφόρησης, είτε βάσει των κλασικών μετρήσεων ενδοκοιλιακής πίεσης. Τέτοιες μελέτες θα μπορούσαν να παρέχουν πληροφορίες και για τις κλινικές εκβάσεις, ειδικότερα δε τις σχετικές με την οξεία νεφρική βλάβη εκβάσεις, καθώς είναι επαρκώς τεκμηριωμένο ότι η νεφρική λειτουργία επηρεάζεται ιδιαίτερα από την παρουσία ενδοκοιλιακής υπέρτασης.⁸⁸

Εν τέλει, η βελτίωση των κλινικών πρακτικών θα μπορούσε να επιτευχθεί δίνοντας έμφαση στην ευαισθητοποίηση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού σχετικά με την πρόωμη ανίχνευση και αντιμετώπιση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης σε ασθενείς της ΜΕΘ. Για να μην παραμείνει αυτή η πρόταση κενό γράμμα, θα απαιτηθεί σε πρώτο χρόνο διενέργεια έλεγχου της υφιστάμενης πρακτικής (audit), κατάρτιση σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών και καθημερινών αλγόριθμων κλινικής φροντίδας σε επίπεδο Νοσοκομείου και Κλινικής, εφαρμογή υποχρεωτικών, δομημένων εκπαιδευτικών προγραμμάτων, τα οποία θα παρέχονται δωρεάν στο προσωπικό της ΜΕΘ και τα οποία θα περιλαμβάνουν θεωρητική και πρακτική αξιολόγηση της επίδοσης των συμμετεχόντων και τέλος σε δεύτερο χρόνο είναι απαραίτητος ο επανέλεγχος για τη διαπίστωση του βαθμού εφαρμογής των νέων πρακτικών. Μια τέτοια προσέγγιση εκ των έσω βελτίωσης της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών, θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση της διάγνωσης των περιστατικών με ενδοκοιλιακή υπέρταση και ενδεχομένως σε βελτίωση των κλινικών εκβάσεων. Εν κατακλείδι, ίσως η μέσω της εκπαίδευσης αλλαγή της σκέψης των επαγγελματιών της Υγείας, ώστε να χρησιμοποιούν ορθότερα τα ήδη διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα, να έχει μεγαλύτερο ωφέλιμο αντίκτυπο στους ασθενείς μας από την αναζήτηση νέων διαγνωστικών μεθόδων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Reintam Blaser A, Regli A, De Keulenaer B, Kimball EJ, Starkopf L, Davis WA, Greiffenstein P, Starkopf J; Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal (IROI) Study Investigators. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Study (IROI Study). *Crit Care Med.* 2019 Apr;47(4):535-542.
2. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, Del Turco M, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Cohen J, Japiassu A, De Keulenaer BL, Daelemans R, Jacquet L, Laterre PF, Frank G, de Souza P, Cesana B, Gattinoni L. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med.* 2005 Feb;33(2):315-22.
3. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, Duchesne J, Bjorck M, Leppaniemi A, Ejike JC, Sugrue M, Cheatham M, Ivatury R, Ball CG, Reintam Blaser A, Regli A, Balogh ZJ, D'Amours S, Debergh D, Kaplan M, Kimball E, Olvera C; Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013 Jul;39(7):1190-206.
4. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, De Waele J, Ivatury R. Abdominal compartment syndrome: it's time to pay attention! *Intensive Care Med.* 2006 Nov;32(11):1912-4.
5. Rola P, Miralles-Aguilar F, Argaiz E, Beaubien-Souligny W, Haycock K, Karimov T, Dinh VA, Spiegel R. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. *Ultrasound J.* 2021 Jun 19;13(1):32.
6. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, Denault AY. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020 Apr 9;12(1):16.
7. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppaniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K,

Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33(6):951-62.

8. Yol S, Kartal A, Tavli S, Tatkan Y. Is urinary bladder pressure a sensitive indicator of intra-abdominal pressure? *Endoscopy.* 1998 Nov;30(9):778-80.

9. Fusco MA, Martin RS, Chang MC. Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurement: validity and methodology. *J Trauma.* 2001 Feb;50(2):297-302.

10. Verbrugghe W, Van Mieghem N, Daelemans R, Lins R, Malbrain M. Estimating the optimal bladder volume for intra-abdominal pressure measurement by bladder pressure–volume curves. *Crit Care.* 2003;7(Suppl 2):P184.

11. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med.* 2004 Mar;30(3):357-71.

12. Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M, Stewart A, Hillman K, Deane SA. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg.* 2002 Dec;26(12):1428-31.

13. Malbrain ML, De laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H. Can the abdominal perimeter be used as an accurate estimation of intra-abdominal pressure? *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):316-9.

14. Collee GG, Lomax DM, Ferguson C, Hanson GC. Bedside measurement of intra-abdominal pressure (IAP) via an indwelling naso-gastric tube: clinical validation of the technique. *Intensive Care Med.* 1993;19(8):478-80.

15. Shafik A, El-Sharkawy A, Sharaf WM. Direct measurement of intra-abdominal pressure in various conditions. *Eur J Surg.* 1997 Dec;163(12):883-7.

16. Dowdle M. Evaluating a new intrauterine pressure catheter. *J Reprod Med.* 1997 Aug;42(8):506-13.

17. Joynt GM, Gomersall CD, Buckley TA, Oh TE, Young RJ, Freebairn RC. Comparison of intrathoracic and intra-abdominal measurements of central venous pressure. *Lancet.* 1996 Apr 27;347(9009):1155-7.

18. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med.* 2006 Nov;32(11):1722-32.

19. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am.* 1996 Aug;76(4):833-42.
20. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* 2000 Oct;49(4):621-6; discussion 626-7.
21. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, Blaser AR, Starkopf J, Zygun DA, Stelfox HT, Malbrain ML, Jaeschke RC, Kirkpatrick AW. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013 Oct 21;17(5):R249.
22. Regli A, Pelosi P, Malbrain MLNG. Ventilation in patients with intra-abdominal hypertension: what every critical care physician needs to know. *Ann Intensive Care.* 2019 Apr 25;9(1):52.
23. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma.* 1992 Aug;33(2):279-82; discussion 282-3.
24. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Paganini E, Tang WH. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 22;51(3):300-6.
25. Dang PT, Lopez BE, Togashi K. A Decrease in Effective Renal Perfusion Pressure Is Associated With Increased Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Cureus.* 2023 Sep 11;15(9):e45036.
26. Łagosz P, Sokolski M, Biegus J, Tycinska A, Zymlinski R. Elevated intra-abdominal pressure: A review of current knowledge. *World J Clin Cases.* 2022 Apr 6;10(10):3005-3013.
27. Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2008;12(4):R90.
28. Richardson JD, Trinkle JK. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *J Surg Res.* 1976 May;20(5):401-4.
29. Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Sugerman HJ. Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma.* 1995 Dec;39(6):1071-5.

30. Obeid F, Saba A, Fath J, Guslits B, Chung R, Sorensen V, Buck J, Horst M. Increases in intra-abdominal pressure affect pulmonary compliance. *Arch Surg*. 1995 May;130(5):544-7; discussion 547-8.
31. Pereira BM. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Dec;25(6):688-696.
32. Strang SG, Van Lieshout EM, Van Waes OJ, Verhofstad MH. Prevalence and mortality of abdominal compartment syndrome in severely injured patients: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Sep;81(3):585-92.
33. Smit M, Koopman B, Dieperink W, Hulscher JBF, Hofker HS, van Meurs M, Zijlstra JG. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in patients admitted to the ICU. *Ann Intensive Care*. 2020 Oct 1;10(1):130.
34. De Waele JJ, Hoste EA, Malbrain ML. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome--a critical analysis. *Crit Care*. 2006;10(2):R51.
35. Roberts DJ, Bobrovitz N, Zygun DA, Kirkpatrick AW, Ball CG, Faris PD, Stelfox HT; Indications for Trauma Damage Control Surgery International Study Group. Evidence for use of damage control surgery and damage control interventions in civilian trauma patients: a systematic review. *World J Emerg Surg*. 2021 Mar 11;16(1):10.
36. Batacchi S, Matano S, Nella A, Zagli G, Bonizzoli M, Pasquini A, Anichini V, Tucci V, Manca G, Ban K, Valeri A, Peris A. Vacuum-assisted closure device enhances recovery of critically ill patients following emergency surgical procedures. *Crit Care*. 2009;13(6):R194.
37. Balogh Z, Jones F, D'Amours S, Parr M, Sugrue M. Continuous intra-abdominal pressure measurement technique. *Am J Surg*. 2004 Dec;188(6):679-84.
38. Desie N, Willems A, De Laet I, Dits H, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Van De Vyvere M, Malbrain ML. Intra-abdominal pressure measurement using the FoleyManometer does not increase the risk for urinary tract infection in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2012 Jul 5;2 Suppl 1(Suppl 1):S10.
39. Guevarra K, Greenstein Y. Ultrasonography in the Critical Care Unit. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Sep 10;22(11):145.
40. Bloch A, Glas M, Kohler A, Baumann U, Jakob SM. Noninvasive Assessment of Intra-Abdominal Pressure Using Ultrasound-Guided Tonometry: A Proof-of-Concept Study. *Shock*. 2018 Dec;50(6):684-688.
41. See KC, Tayebi S, Sum CL, Phua J, Stiens J, Wise R, Mukhopadhyay A, Malbrain MLNG. Feasibility analysis of a novel non-invasive ultrasonographic method

for the measurement of intra-abdominal pressure in the intensive care unit. *J Clin Monit Comput.* 2023 Oct;37(5):1351-1359.

42. Gudmundsson FF, Viste A, Gislason H, Svanes K. Comparison of different methods for measuring intra-abdominal pressure. *Intensive Care Med.* 2002 Apr;28(4):509-14.

43. Candan Y, Akinci M, Eraslan O, Yilmaz KB, Karabacak H, Dural HI, Tatar IG, Kaya IO. The Correlation of Intraabdominal Pressure With Renal Resistive Index. *J Surg Res.* 2020 Aug;252:240-246.

44. Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid RM. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):152-6.

45. Rozemeijer S, Haitsma Mulier JLG, Röttgering JG, Elbers PWG, Spoelstra-de Man AME, Tuinman PR, de Waard MC, Oudemans-van Straaten HM. Renal Resistive Index: Response to Shock and its Determinants in Critically Ill Patients. *Shock.* 2019 Jul;52(1):43-51.

46. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1726-34.

47. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Hylander Møller M, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021 Nov 1;49(11):e1063-e1143.

48. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec;6(1):111.

49. Pfortmueller CA, Dabrowski W, Wise R, van Regenmortel N, Malbrain MLNG. Fluid accumulation syndrome in sepsis and septic shock: pathophysiology, relevance and treatment-a comprehensive review. *Ann Intensive Care.* 2024 Jul 20;14(1):115.

50. Balakumar V, Murugan R, Sileanu FE, Palevsky P, Clermont G, Kellum JA. Both Positive and Negative Fluid Balance May Be Associated With Reduced Long-Term Survival in the Critically Ill. *Crit Care Med*. 2017 Aug;45(8):e749-e757.

51. Gambardella I, Gaudino M, Ronco C, Lau C, Ivascu N, Girardi LN. Congestive kidney failure in cardiac surgery: the relationship between central venous pressure and acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Nov;23(5):800-805.

52. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17;53(7):589-596.

53. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, Jakob SM, Cecconi M, Nalos M, Ostermann M, Malbrain M, Pettilä V, Møller MH, Kjær MN, Lange T, Overgaard-Steensen C, Brand BA, Winther-Olesen M, White JO, Quist L, Westergaard B, Jonsson AB, Hjortsø CJS, Meier N, Jensen TS, Engstrøm J, Nebrich L, Andersen-Ranberg NC, Jensen JV, Joseph NA, Poulsen LM, Herløv LS, Sølling CG, Pedersen SK, Knudsen KK, Straarup TS, Vang ML, Bundgaard H, Rasmussen BS, Aagaard SR, Hildebrandt T, Russell L, Bestle MH, Schönemann-Lund M, Brøchner AC, Elvander CF, Hoffmann SKL, Rasmussen ML, Martin YK, Friberg FF, Seter H, Aslam TN, Ådnøy S, Seidel P, Strand K, Johnstad B, Joelsson-Alm E, Christensen J, Ahlstedt C, Pfortmueller CA, Siegemund M, Greco M, Raděj J, Kříž M, Gould DW, Rowan KM, Mouncey PR, Perner A; CLASSIC Trial Group. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2459-2470.

54. Messmer AS, Moser M, Zuercher P, Schefold JC, Müller M, Pfortmueller CA. Fluid Overload Phenotypes in Critical Illness-A Machine Learning Approach. *J Clin Med*. 2022 Jan 11;11(2):336.

55. Kattan E, Castro R, Miralles-Aguiar F, Hernández G, Rola P. The emerging concept of fluid tolerance: A position paper. *J Crit Care*. 2022 Oct;71:154070.

56. Argaiz ER, Rola P, Haycock KH, Verbrugge FH. Fluid management in acute kidney injury: from evaluating fluid responsiveness towards assessment of fluid tolerance. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Nov 2;11(10):786-793.

57. Chen CY, Zhou Y, Wang P, Qi EY, Gu WJ. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality and acute kidney injury in critically ill patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Mar 5;24(1):80.

58. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. Pulmonary artery occlusion pressure and central

venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):691-9.

59. Beaubien-Souligny W, Eljaiek R, Fortier A, Lamarche Y, Liszkowski M, Bouchard J, Denault AY. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Aug;32(4):1780-1787.

60. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chassé M, Desjardins G, Lamarche Y, White M, Bouchard J, Denault A. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 2;7(19):e009961.

61. Hermansen JL, Pettey G, Sørensen HT, Nel S, Tsabedze N, Hørlyck A, Chakane PM, Gammelager H, Juhl-Olsen P. Perioperative Doppler measurements of renal perfusion are associated with acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Sci Rep.* 2021 Oct 5;11(1):19738.

62. Pettey G, Hermansen JL, Nel S, Moutlana HJ, Muteba M, Juhl-Olsen P, Tsabedze N, Chakane PM. Ultrasound Hepatic Vein Ratios Are Associated With the Development of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 May;36(5):1326-1335.

63. Eke C, Szabó A, Nagy Á, Párkányi B, Kertai MD, Fazekas L, Kovács A, Lakatos B, Hartyánszky I, Gál J, Merkely B, Székely A. Association between Preoperative Retrograde Hepatic Vein Flow and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Diagnostics (Basel).* 2022 Mar 12;12(3):699.

64. Longino A, Martin K, Leyba K, Siegel G, Gill E, Douglas IS, Burke J. Correlation between the VExUS score and right atrial pressure: a pilot prospective observational study. *Crit Care.* 2023 May 26;27(1):205.

65. Viana-Rojas JA, Argaiz E, Robles-Ledesma M, Arias-Mendoza A, Nájera-Rojas NA, Alonso-Bringas AP, De Los Ríos-Arce LF, Armenta-Rodríguez J, Gopar-Nieto R, Briseño-De la Cruz JL, González-Pacheco H, Sierra-Lara Martínez D, Gonzalez-Salido J, Lopez-Gil S, Araiza-Garaygordobil D. Venous excess ultrasound score and acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2023 Jul 7;12(7):413-419.

66. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, Alva A. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein

Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study.

Indian J Crit Care Med. 2020 Sep;24(9):783-789.

67. Andrei S, Bahr PA, Nguyen M, Bouhemad B, Guinot PG. Prevalence of systemic venous congestion assessed by Venous Excess Ultrasound Grading System (VExUS) and association with acute kidney injury in a general ICU cohort: a prospective multicentric study. Crit Care. 2023 Jun 8;27(1):224.

68. Trigkidis KK, Siempos II, Kotanidou A, Zakyntinos S, Routsis C, Kokkoris S. Early trajectory of Venous Excess Ultrasound Score is associated with clinical outcomes of general ICU patients. Shock. 2024 Mar 1;61(3):400-405.

69. Galindo P, Gasca C, Argaiz ER, Koratala A. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment. World J Crit Care Med. 2021 Nov 9;10(6):310-322.

70. Posada-Martinez EL, Cox ZL, Cano-Nieto MM, Ibarra-Marquez ND, Moreno-Villagomez J, Gudiño-Bravo P, Arias-Godinez JA, Lopez-Gil S, Madero M, Rao VS, Mebazaa A, Burkhoof D, Cowie MR, Fudim M, Damman K, Borlaug BA, Testani JM, Ivey-Miranda JB. Changes in the Inferior Vena Cava Are More Sensitive Than Venous Pressure During Fluid Removal: A Proof-of-Concept Study. J Card Fail. 2023 Apr;29(4):463-472.

71. Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. Radiographics. 2009 Nov;29(7):2081-98.

72. Barbeito A, Mark JB. Arterial and central venous pressure monitoring. Anesthesiol Clin. 2006 Dec;24(4):717-35.

73. Rengo C, Brevetti G, Sorrentino G, D'Amato T, Imperato M, Vitale DF, Acanfora D, Rengo F. Portal vein pulsatility ratio provides a measure of right heart function in chronic heart failure. Ultrasound Med Biol. 1998 Mar;24(3):327-32.

74. Jeong SH, Jung DC, Kim SH, Kim SH. Renal venous doppler ultrasonography in normal subjects and patients with diabetic nephropathy: value of venous impedance index measurements. J Clin Ultrasound. 2011 Nov-Dec;39(9):512-8.

75. Garzotto F, Ostermann M, Martín-Langerwerf D, Sánchez-Sánchez M, Teng J, Robert R, Marinho A, Herrera-Gutierrez ME, Mao HJ, Benavente D, Kipnis E, Lorenzin A, Marcelli D, Tetta C, Ronco C; DoReMIFA study group. The Dose Response

Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care*. 2016 Jun 23;20(1):196.

76. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.

77. Kotani Y, Di Gioia A, Landoni G, Belletti A, Khanna AK. An updated "norepinephrine equivalent" score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit Care*. 2023 Jan 20;27(1):29.

78. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204.

79. Yang C, Yang Z, Chen X, Liu T, Gou S, Chen C, Xiao J, Jin X, He Z, Dong L, Zhang Y, Luo N, Wu H, Wang C. Inverted U-Shaped Relationship between Central Venous Pressure and Intra-Abdominal Pressure in the Early Phase of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *PLoS One*. 2015 Jun 8;10(6):e0128493.

80. Puiac C, Szederjesi J, Lazar A, Almasy E, Rad P, Puscasiu L. Influence of Ventilation Parameters on Intraabdominal Pressure. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2016 May 9;2(2):80-84.

81. Demarchi AC, de Almeida CT, Ponce D, e Castro MC, Danaga AR, Yamaguti FA, Vital D, Gut AL, Ferreira AL, Freschi L, Oliveira J, Teixeira UA, Christovan JC, Grejo JR, Martin LC. Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery. *Ren Fail*. 2014 May;36(4):557-61.

82. Gao Z, Li R, Li Q, Han Y, Huo Y, Zhang Q, Hu Z, Liu L. Central venous pressure combined with renal venous impedance index in predicting the acute kidney injury after thoracic and abdominal (non-cardiac) surgery. *Asian J Surg*. 2024 Jan;47(1):477-485.

83. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1795-815.

84. Jarman RD, McDermott C, Colclough A, Bøtker M, Knudsen L, Harris T, Albaroudi B, Albaroudi O, Haddad M, Darke R, Berry E, Breslin T, Fitzpatrick G,

Flanagan L, Olusanya O, Craver D, Omar A, Simpson T, Cherian N, Dore M, Prosen G, Kay S, Villén-Villegas T, Gargani L, Carley S, Woo M, Dupriez F, Hussain A, Via G, Connolly JA, Peck M, Melniker L, Walden A, Attard Biancardi MA, Żmijewska-Kaczor O, Lalande E, Geukens P, McLaughlin R, Olszynski P, Hoffmann B, Chin E, Muhr C, Kim DJ, Mercieca A, Shukla D, Hayward S, Smith M, Gaspari R, Smallwood N, Pes P, Tavazzi G, Corradi F, Lambert M, Morris C, Trauer M, Baker K, Bystrycki A, Goudie A, Liu R, Rudd L, Dietrich CF, Jenssen C, Sidhu PS. EFSUMB Clinical Practice Guidelines for Point-of-Care Ultrasound: Part One (Common Heart and Pulmonary Applications) LONG VERSION. *Ultraschall Med.* 2023 Feb;44(1):e1-e24. English.

85. Flower L, Waite A, Boulton A, Peck M, Akhtar W, Boyle AJ, Gudibande S, Ingram TE, Johnston B, Marsh S, Miller A, Nash A, Olusanya O, Parulekar P, Wagstaff D, Wilkinson J, Proudfoot AG; NEAT ECHO Collaborators. The use of echocardiography in the management of shock in critical care: a prospective, multi-centre, observational study. *Intensive Care Med.* 2024 Oct;50(10):1668-1680.

86. Kirkpatrick JN, Panebianco N, Díaz-Gómez JL, Adhikari S, Bremer ML, Bronshteyn YS, Damewood S, Jankowski M, Johri A, Kaplan JRH, Kimura BJ, Kort S, Labovitz A, Lu JC, Ma IWY, Mayo PH, Mulvagh SL, Nikravan S, Cole SP, Picard MH, Sorrell VL, Stainback R, Thamman R, Tucay ES, Via G, West FM. Recommendations for Cardiac Point-of-Care Ultrasound Nomenclature. *J Am Soc Echocardiogr.* 2024 Jul 11:S0894-7317(24)00222-0.

87. Rajamani A, Shetty K, Parmar J, Huang S, Ng J, Gunawan S, Gunawan G; SPARTAN Collaborative (Small Projects, Audits and Research Projects – Australia/New Zealand). Longitudinal Competence Programs for Basic Point-of-Care Ultrasound in Critical Care: A Systematic Review. *Chest.* 2020 Sep;158(3):1079-1089.

88. Mohmand H, Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;22(4):615-21.