Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσπραγίας του Ενήλικος (ARDS)

Κ.Π. ΧΑΤΖΗΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσπραγίας (ή Δυσχέρειας) του Ενήλικος (ΣΑΔΕ) είναι μία μορφή οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, η οποία αναπτύσσεται επί προηγουμένως υγιών πνευμόνων, ως συνέπεια μιάς βαρειάς προσβολής του οργανισμού.

Η πρωτοπαθής προσβολή του οργανισμού μπορεί να είναι ποικίλης αιτιολογίας, να αφορά άμεσα τους πνεύμονες ή να δρά εξωπνευμονικά και να έχει λάβει χώρα πριν λίγες ώρες ή πριν μέρες. Έτσι φαίνεται ότι η δράση διαφόρων άσχετων μεταξύ τους αιτίων αποτελεί έναυσμα για την έκλυση του ίδιου πάντα παθογενετικού μηχανισμού στους πνεύμονες.

Η προέλευση του συνδρόμου από διάφορα αίτια εξηγεί την ποικίλη ονοματολογία του στην διεθνή βιβλιογραφία, π.χ. «Shock Lung», «Traumatic Wet Lung», «Blast Lung», «Aspiration Pneumonia», «Drowning Lung», «Fat Embolism», «Oxygen Toxicity Lung», «Post Cardiopulmonary Bypass Perfusion Lung», «Transfusion Lung» κ. ά.. Πολλά από τα ονόματα του συνδρόμου μαρτυρούν εξάλλου τις χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές του αλλοιώσεις π.χ. «Posttraumatic Atelectasis», «Posttraumatic Massive Pulmonary Collapse», «Congestive Atelectasis», «Hemorrhagic Atelectasis», «Progressive Pulmonary Consolidation», «Fluid Lung», «Wet Lung», «Capillary Leak Syndrome», «Stiff Lung Syndrome», ή την χαρακτηριστική κλινική του εκδήλωση, όπως το όνομα «Hypoxic Hyperventilation». Το όνομα ARDS, που χρησιμοποιείται ευρέως στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι το ακρώνυμο του «Acute Respiratory Distress Syndrome» που δόθηκε στο σύνδρομο αυτό από τους Ashbaugh και Petty, το 1967. Λίγο αργότερα (1971) χρησιμοποιήθηκε από τους ίδιους ερευνητές το όνομα «Adult Respiratory Distress Syndrome», εξαιτίας του ότι το σύνδρομο αυτό, που μελετήθηκε συστηματικά στους ενήλικες, παρουσιάζει τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του από παλιότερα γνωστού συνδρόμου αναπνευστικής δυσπραγίας των νεογνών (RDS). Το όνομα αυτό επεκράτησε τελικά και αυτό εννοούν οι περισσότεροι με το ακρώνυμο ARDS.

Το ARDS εμφανίσθηκε, ειρωνικά, ως συνέπεια της ιατρικής προόδου:

Πριν και κατά τον Α' παγκόσμιο πόλεμο οι τραυματίες κατέληγαν στο πεδίο της μάχης, συνεπεία του ονομαζόμενου «Irreversible Wound Shock».

Οι μελέτες του Blalock, κατά την δεκαετία του 1920, έδειξαν ότι είναι δυνατόν να παραταθεί η ζωή έξαιμων πειραματοζώων με την χορήγηση αίματος. Η μετάγγιση αίματος στους τραυματίες του Β' παγκοσμίου πολέμου είχε ως αποτέλεσμα την παράταση της ζωής τους.

Εν τούτοις, οι τραυματίες κατέληγαν στη συνέχεια στα νοσοκομεία εκστρατείας, συνεπεία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Η μελέτη του νέου συνδρόμου, κατά τους βομβαρδισμούς του Λονδίνου (Wiggers), – καθώς και κατά τα μεταπολεμικά χρόνια και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πολέμου της Κορέας –, έδειξε ότι για την διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου και της αιμάτωσης των νεφρών στους τραυματίες απαιτούνται, πέραν της μετάγγισης αίματος, επιπρόσθετα και μεγάλες ποσότητες κρυσταλλοειδών υγρών.

Η εφαρμογή της γνώσεως αυτής στους τραυματίες του Βιετνάμ είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη της οξείας μετατραυματικής νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά ένα νέο σύνδρομο έκανε την εμφάνισή του, η περι ού ο λόγος οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι τραυματίες γλύτωναν από την οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αλλά κατέληγαν τώρα από υποξαιμία (Πιν. 1).

Η εφαρμογή του μηχανικού αερισμού στις σύγχρονες μονάδες εντατικής θεραπείας αποτρέπει συνήθως το θάνατο από υποξαιμία, νέα σύνδρομα έκαναν όμως την εμφάνισή τους ως απώτερες συνέπειες του κυκλοφορικού Shock, – η Σήψη και το MOFS-, τα οποία αποτελούν σήμερα τη συνηθέστερη αιτία θανάτου των βαρέως πασχόντων.

Πίνακας 1.

Η ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΙΤΙΩΝ ΘΑΝΑΤΟΥ, ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ SHOCK	
Εποχή	Αιτία Θανάτου
• Α' παγκ. πόλεμος (και πριν απ' αυτόν):	➔ «Irreversible Wound Shock»
• Β' παγκ. πόλεμος (Μετάγγιση Αίματος):	➔ Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια
• Πόλεμος Βιετνάμ (Αίμα + άφθονα υγρά):	➔ ARDS (ανθεκτική υποξαιμία)
• Σύγχρονη Εποχή (Μηχ. Αερισμός, Μον. Εντατικής):	➔ Σήψη – MOFS

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα και η θνησιμότητα του εν λόγω συνδρόμου σε παγκόσμια κλίμακα δεν είναι γνωστές, κυρίως λόγω ελλείψεως ενιαίου ορισμού, κοινών κριτηρίων διαγνώσεως και ενιαίου θεραπευτικού σχήματος[1,2].

Παρά την πρόοδο στην αντιμετώπιση των παθολογικών καταστάσεων που το προκαλούν, η συχνότητα του συνδρόμου εξακολουθεί και σήμερα ακόμη να είναι μεγάλη. Στις ΗΠΑ αναφέρονται 150.000 περιπτώσεις κατ' έτος, οι οποίες στοιχίζουν ακριβά σε ανθρώπινη υγεία και οικονομικούς πόρους[1,2]. Η υψηλή αυτή συχνότητα εμφάνισης σχετίζεται άμεσα με την «πρόοδο»: Ο αριθμός των ατυχημάτων έχει αυξηθεί δραματικά, αλλά φαίνεται ότι κατά το μεγαλύτερο μέρος υπαίτια είναι ακριβώς αυτή η ίδια η πρόοδος της ιατρικής. Η πρόοδος αυτή κατέστησε δυνατή την παράταση της ζωής βαρέως πασχόντων και υπερηλίκων με περιορισμένες φυσιολογικές εφεδρείες, δίνοντας έτσι το χρόνο και την ευκαιρία για την ανάπτυξη των παθογενετικών μηχανισμών της Σήψης, του ARDS και του Συνδρόμου Ανεπάρκειας Πολλών Οργάνων. Τέτοιοι ασθενείς θα κατέληγαν πριν μερικά χρόνια αμέσως ή σύντομα μετά τη βαρειά προσβολή, εξαιτίας ελλείψεως των συστημάτων υποστήριξης (ή υποκατάστασης) των διαταραγμένων ζωτικών τους λειτουργιών.

Εν τούτοις, η ανάπτυξη της εντατικής ιατρικής, η πρόοδος της βιοτεχνολογίας και του μηχανικού αερισμού και η διευκρίνηση πολλών παθογενετικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών δεν κατέστησαν δυνατή την ουσιαστική μείωση της θνησιμότητας του εν λόγω συνδρόμου, – η οποία στις περισσότερες μονάδες εξακολουθεί να ανέρχεται στα ποσοστά του παρελθόντος, ήτοι στα 50-70%[2].

Πρόσφατα, αναφέρεται ευρύτερη διακύμανση της θνησιμότητας, τουτέστι 10-90%[1]. Τη μεγαλύτερη θνησιμότητα παρουσιάζει το ARDS που αναπτύχθηκε σε έδαφος σήψης. Η υψηλή θνησιμότητα σήμερα δεν προκύπτει από την υποξαιμία αλλά από την μή ανατάξιμη, τελικού σταδίου υποκειμένη νόσο ή από τη δευτεροπαθή (επί ARDS) ανάπτυξη σήψης και ανεπάρκειας πολλών οργάνων.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Συχνά στην καθημέρα κλινική πράξη «βαφτίζεται» κάθε οξεία αναπνευστική ή και κυκλοφορική ανεπάρκεια σαν ARDS, εξαιτίας της κοινής συμπτωματολογίας και σημειολογίας (δύσπνοια, ταχύπνοια και διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων αίματος). Η σύγχυση ως προς τον ορισμό, τη διάγνωση και το πότε μία οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια κατατάσσεται ως ARDS οδήγησε μερικούς συγγραφείς να ζητήσουν την κατάργηση του όρου ARDS και αντ' αυτού να ονομάζεται η εκάστοτε περίπτωση μαζί με το αίτιο που την προκάλεσε, π.χ. οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια συνεπεία πνευμονίας* . Προς αποφυγή της συγχύσεως, καθορίσθηκαν κατά καιρούς κριτήρια διαγνώσεως του ARDS, ώστε να υπάρχει κώδικας συνεννόησης για τον τρόπο αντιμετωπίσεως της νόσου και για τον τρόπο σχεδιασμού και συντονισμένης εκτελέσεως κλινικών (πολυκεντρικών) μελετών.

Η αμερικανο-ευρωπαϊκή συνδιάσκεψη για το ARDS το 1994 εισήγαγε ένα γενικώτερο όρο, τον όρο «Acute Lung Injury» (ALI), που σημαίνει «οξεία πνευμονική βλάβη» και περιλαμβάνει ένα ευρύτερο φάσμα περιπτώσεων οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας από ό,τι ο όρος ARDS με τα παλιότερα, αυστηρά κριτήρια[1]. Όσον αφορά τη διάγνωση της ALI και του ARDS, η συνδιάσκεψη κατέληξε στα εξής κριτήρια (Πιν. 2):

** Effros RM, Mason GR: An end to «ARDS». Chest 89: 162-163, 1986*

Πίνακας 2.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΩΣ ΤΟΥ ARDS
α. Οξεία Εναρξη, β. PaO_2/FiO_2 <200 mmHg, ασχέτως του επιπέδου της PEEP, γ. Αμφοτερόπλευρες βρογχοπνευμονικές διηθήσεις στην προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος, δ. PCWP<18 mmHg ή (όταν δεν μετράται η PCWP) απουσία κλινικών και ακτινολογικών ενδείξεων κάμψεως της αριστεράς κοιλίας.

Τα κριτήρια διαγνώσεως της ALI είναι τα ίδια με αυτά του ARDS, πλήν της τιμής του κλάσματος PaO_2/FiO_2, η οποία στην περίπτωση της ALI είναι μεγαλύτερη από ό, τι στο ARDS, και δή <300 mmHg. Με άλλα λόγια το ARDS αποτελεί μιά βαρύτερη μορφή ή άλλως μία προχωρημένη φάση του συνδρόμου «acute lung injury», – ήτοι κάθε ARDS είναι ALI, ενώ δεν είναι ARDS κάθε ALI.

ΑΙΤΙΑ – ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα συχνότερα αίτια στη σημερινή εποχή είναι το βαρύ τραύμα και η σήψη στους χειρουργικούς ασθενείς και η πνευμονία (ιογενής, μικροβιακή ή από πνευμοκύστη carinii) στους ανοσοκατεσταλμένους (καρκινοπαθείς υπό χημειοθεραπεία, μεταμοσχευθέντες, AIDS). Περαιτέρω, υπάρχει μιά μεγάλη σειρά παθολογικών καταστάσεων που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του εν λόγω συνδρόμου[2,3]. Τα αίτια που δυνητικά προκαλούν ALI και μπορούν να προκαλέσουν ARDS πρέπει να ταξινομηθούν σε αυτά που βλάπτουν απ' ευθείας (άμεσα) τους πνεύμονες (πρωτοπαθές ARDS) και αυτά που δρούν εξωπνευμονικά, προκαλώντας δευτερογενή (έμμεση) πνευμονική βλάβη (δευτεροπαθές ARDS) (Πιν. 3)[1].

Η βαρύτητα της πνευμονικής βλάβης μετά από μετατραυματικό-μεθαιμορραγικό Shock είναι ανάλογη με την σοβαρότητα και την διάρκεια του Shock. Επί έγκαιρης αντιμετώπισης του Shock, τουτέστιν εντός 2 ωρών, η συχνότητα εμφανίσεως θανατηφόρου ARDS είναι κάτω του 2%, ενώ επί παρατεινόμενου Shock η συχνότητα αυτή αυξάνει και επί παρατάσεως του Shock >10 ώρες πλησιάζει το 50%[2].

Πίνακας 3.

ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ARDS
Αμεση Βλάβη (πρωτοπαθές ARDS) • Εισρόφηση Γαστρικού υγρού • Πνευμονία (ιογενής, μικροβιακή ή από πνευμοκύστη carinii) • Πνευμονική Θλάση • Παρ' ολίγον Πνιγμός • Εισπνοή Καπνού ή Τοξικών Αερίων • Παρατεταμένη Εισπνοή Υψηλών Πυκνοτήτων Οξυγόνου ***Εμμεση Βλάβη (δευτεροπαθές ARDS)*** • Σήψη • Βαρύ Εξωθωρακικό Τραύμα (Πολυτραυματίας) • Παρατεταμένο Κυκλοφορικό Shock • Οξεία Παγκρεατίτις • Έγκαυμα εκτεταμένο • Πολλαπλά Κατάγματα Μακρών Οστών • Μαζικές Μεταγγίσεις • Δηλητηρίαση με Paraquat • Ναρκωτικά (υπερβολική δόση) • Φάρμακα: Μπλεομυκίνη, Σαλυκιλικά, Τρικυκλικά κ.ά. • Καρδιοπνευμονική Παράκαμψη (σπάνια) • Εμβολή Αμνιακού Υγρού • Εκλαμψία • Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Παρά την εντατική έρευνα της τελευταίας 20ετίας και τη διευκρίνηση πολλών παθογενετικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η παθογένεση του συνδρόμου δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένη[1].

Μηχανισμοί πρόκλησης της βλάβης

Η παθογένεση της οξείας πνευμονικής βλάβης μπορεί να ξεκινήσει με δύο διαφορετικούς τρόπους, την άμεση ή την έμμεση προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος. Φαίνεται όμως ότι όπως και να ξεκινήσει η παθογένεση, εξελίσσεται από ένα σημείο και μετά σε μιά τελική διαδικασία ιστικής βλάβης, που είναι ίδια και για τους δύο, αρχικά διαφερετικούς, παθογενετικούς δρόμους.

Η δράση ενός από τα αίτια που προκαλούν απ' ευθείας βλάβη στον πνεύμονα (Πιν. 3) – τυπικά η εισπνοή τοξικών αερίων-, προκαλεί τοπική βλάβη του κυψελιδικού επιθηλίου και διέγερση των κυψελιδικών μακροφάγων, με επακόλουθο φλεγμονή και κατ' επέκταση προσβολή του διάμεσου συνδετικού ιστού και του τριχοειδικού ενδοθηλίου των πνευμόνων. Η κλινική εικόνα εκδηλώνεται σ' αυτή την περίπτωση σύντομα (ώρες) μετά τη δράση του αιτίου και λέγεται πρωτοπαθές ARDS. Η φλεγμονώδης αντίδραση του πνεύ-

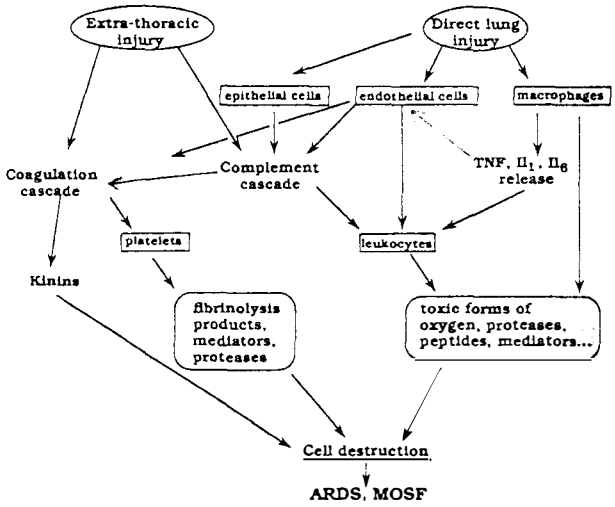
μονα μπορεί στη συνέχεια να επεκταθεί και σε εξωπνευμονικά όργανα, προκαλώντας βλάβη και σ' αυτά.

Τα εξωπνευμονικά αίτια, αντίθετα, —τυπικά η σήψη και το εξωπνευμονικό τραύμα—, προκαλούν δευτεροπαθή (έμμεση) βλάβη των πνευμόνων, μέσω του αίματος (των μεσολαβητών). Οι πνεύμονες —παρεμβαλλόμενοι στην κυκλοφορία— αποτελούν «φίλτρο» του αίματος και κατά συνέπεια συγκεντρώνουν στα τριχοειδή τους όλες τις τοξικές ουσίες που περιέχονται σ' αυτό, καθώς και τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρηνα και αιμοπετάλια. Έτσι, η βλάβη αρχίζει σ' αυτή την περίπτωση από το ενδοθήλιο των τριχοειδών και συνήθως είναι συστηματική, ήτοι δεν αφορά μόνο τους πνεύμονες, αλλά και το ενδοθήλιο των τριχοειδών διαφόρων άλλων οργάνων, ίσως σε μικρότερο βαθμό. Το κλινικό σύνδρομο εκδηλώνεται, σ' αυτή την περίπτωση, μέρες ή και εβδομάδες μετά τη δράση του εκλυτικού αιτίου και λέγεται δευτεροπαθές ARDS. Στην περίπτωση αυτή δεν πρόκειται για μονήρη δυσλειτουργία των πνευμόνων, αλλά μάλλον για την πιό πρώϊμη κλινική εκδήλωση μιας συστηματικής φλεγμονώδους διαδικασίας, η οποία προκαλεί δυσλειτουργία και άλλων οργάνων, χωρίς αυτό να είναι απαραίτητα κλινικά έκδηλο (Δυσλειτουργία Πολλών Οργάνων, MODS).

Η κοινή παθογενετική διαδικασία συνίσταται σε **εκτεταμένη φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων.** Η βλάβη αφορά όλα τα συστατικά της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, ήτοι το ενδοθήλιο των τριχοειδών, τον διάμεσο χώρο και το επιθήλιο των κυψελίδων (συμπεριλαμβανομένου του Surfactant)[2,5]. Η έναρξη και η εξέλιξη της φλεγμονώδους αντιδράσεως προκαλείται μέσω μιας αλυσίδας βιολογικών ουσιών, που ονομάζονται μεσολαβητές («mediators»)[4].

Το εκλυτικό αίτιο [τραύμα, ενδοτοξίνη των Gram αρν. (-) μικροοργανισμών, κ.ά.] αποτελεί το έναυσμα για την κλιμακωτή ενεργοποίηση χυμικών και κυτταρικών παραγόντων του αίματος και των πνευμόνων, — κυρίως του συστήματος του συμπληρώματος και του πηκτικού μηχανισμού από τη μία και των μονοκυττάρων/μακροφάγων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των πολυμορφοπυρήνων από την άλλη (Εικ. 1)[4,5].

Η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος, κυρίως του κλάσματος C5, συνεπάγεται την χημειοταξία και ενεργοποίηση των πολυμορφοπυρήνων, καθώς και την κινητοποίηση του πηκτικού μηχανισμού.



Εικ. 1. Ο ρόλος των μεσολαβητών και διαφόρων τύπων κυττάρων στην παθογένεση της οξείας πνευμονικής βλάβης. Από M. Lamy, G Deby-Dupont, ME Faymonville: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Systemic Disease? In JL Vincent (Ed) «Update in Intensive Care and Emergency Medicine» 10:40-49. Springer Verlag, 1990.

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, εξάλλου, παράγουν μια σειρά μεσολαβητών, μεταξύ των οποίων και οι κυττοκίνες TNFα (Tumor Necrosis Factor) και IL-1, IL-6 και IL-8 (ιντερλευκίνες), οι οποίες διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην επέκταση της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης. Οι βιολογικές αυτές ουσίες ενεργοποιούν επίσης τα πολυμορφοπύρηνα, αλλά και το ενδοθήλιο των τριχοειδών, —το οποίο μπορεί να ενεργοποιηθεί και απ' ευθείας από την άμεση βλάβη, όπως στο πρωτοπαθές ARDS.

Τα ενεργοποποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα βιοσυνθέτουν χημειοτακτικό παράγοντα (προσελκύει τα πολυμορφοπύρηνα), αναστολέα του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου (αναστέλλει την ινωδόλυση), έναν παράγοντα (ιστικό) του εξωγενούς πηκτικού μηχανισμού και μεσολαβητές, όπως ιντερλευκίνες, παράγοντες προσκολλήσεως λευκών (ELAM-1, και ICAM-1), παράγοντα ενεργοποιήσεως των αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF), την ενδοθηλίνη κ.ά.[4]. Έτσι, το ενδοθήλιο μεταπίπτει από τη φυσιολογική λειτουργική του κατάσταση —η οποία, μεταξύ των άλλων, συνίσταται και σε ρύθμιση της πήξης και της φλεγμονής— σε μία κατάσταση προφλεγονώδη και ευνοϊκή για την έναρξη ενδαγγειακής πήξης του αίματος και την προσκόλληση λευκών και αιμοπεταλίων, τα οποία συσσωρεύονται στα τριχοειδή των πνευμόνων. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (Broncho-alveolar Lavage, BAL) αρρώστων με ARDS ανευρίσκονται σε

μεγάλες συγκεντρώσεις μία σωρεία στοιχείων της φλεγμονής, όπως τα κλάσματα C3a και C5a του ενεργοποιημένου συμπληρώματος, η προπερδίνη, διάφοροι μεσολαβητές (TNF, IL-1, INF), πεπτίδια και ένζυμα των πολυμορφοπυρήνων (ελαστάση, κ.ά.), καθώς και άφθονα πολυμορφοπύρηνα[6,7].

Η ενδοτοξίνη και οι μεσολαβητές ασκούν απ' ευθείας τοξική δράση στο ενδοθήλιο των τριχοειδών, το μεγαλύτερο μέρος της βλάβης του ενδοθηλίου πιστεύεται όμως ότι προκύπτει από τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρηνα, –τα οποία έχουν προσκολληθεί στο ενδοθήλιο: Τα ενεργοποιημένα αυτά πολυμορφοπύρηνα παράγουν και εκλύουν τοξικούς μεταβολίτες του οξυγόνου, πρωτεολυτικά ένζυμα και ποικίλους μεσολαβητές, όπως προσταγλανδίνες, θρομβοξάνη, λευκοτριένες και παράγοντα ενεργοποιήσεως των αιμοπεταλίων (PAF) (αγγειοδραστικοί βιομεταβολίτες –παράγωγα βιομετατροπής και αποικοδομήσεως των φωσφολιπιδίων της κυτταροπλασματικής τους μεμβράνης). Ο PAF (μαζί με παράγοντες του πηκτικού μηχανισμού) προκαλεί ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων, τα οποία μαζί με λευκά και ινική σχηματίζουν μικροθρόμβους στα τριχοειδή, προκαλώντας κατά εστίες απόφραξη και διαταραχή της πνευμονικής κυκλοφορίας[4,5], ενώ εκλύουν και αυτά με τη σειρά τους διάφορους αγγειοδραστικούς παράγοντες (θρομβοξάνη A2, σεροτονίνη, κ.ά.)

Αποτέλεσμα των χυμικών (humoral) και κυτταρικών αλληλεπιδράσεων (cell to cell interactions) είναι η βλάβη της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης και η (συνεπεία αυτής) **αύξηση της διαπερατότητας του τριχοειδικού ενδοθηλίου και του κυψελιδικού επιθηλίου**, –με επακόλουθο την **εξαγγείωση πλουσίου σε λευκώματα υγρού αλλά και εμμόρφων στοιχείων του αίματος** στο διάμεσο χώρο («capillary leak syndrome») και τελικά στις κυψελίδες[5]. Έτσι προκύπτει το χαρακτηριστικό της «οξείας πνευμονικής βλάβης» και του ARDS **«μή καρδιογενές πνευμονικό οίδημα»** ή «οίδημα χαμηλών υδροστατικών πιέσεων ή «οίδημα αυξημένης διαπερατότητας»[2].

Όπως φαίνεται από την παραπάνω περιγραφή, το εκλυτικό αίτιο κινητοποιεί ένα αυτοπυροδοτούμενο κύκλο ενεργοποιήσεων και βλαβών, όπου το ενδοθήλιο των τριχοειδών κατέχει ρόλο-κλειδί, αφενός ως «θύτης» (λαμβάνοντας ενεργό μέρος στην επέκταση των παθογενετικών διαδικασιών) αφετέρου ως «θύμα» των πολυμορφοπυρήνων (παριστώντας τη θαμελιώδη ιστολογική αλλοίωση της οξείας πνευμονικής βλάβης).

Ο κεντρικός ρόλος των πολυμορφοπυρήνων στην παθογένεση της ενδοθηλιακής βλάβης υποστηρίζεται από τις περισσότερες μελέτες[1-7]. Εν τούτοις, έχει βρεθεί ότι το ARDS μπορεί να αναπτυχθεί και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς[8], –μαρτυρία που δείχνει ότι η βλάβη της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης μπορεί να προκύψει και ανεξάρτητα από τα πολυμορφοπύρηνα. Σ' αυτή την περίπτωση η ιστοτοξική βλάβη προκαλείται από τα μακροφάγα, τα οποία βιοσυνθέτουν και εκλύουν και αυτά τη σειρά των μεσολαβητών των πολυμορφοπυρήνων. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι τον κυρίαρχο ρόλο στην έναρξη και εξέλιξη της παθογενέσεως διαδραματίζουν τα μακροφάγα, η κύρια «γεννήτρια» των κυτοκινών[7].

Φάσεις εξέλιξης της βλάβης

Η παθογένεση εξελίσσεται σε δύο φάσεις:

1. την **εξιδρωματική**, η οποία χαρακτηρίζεται από διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα και επικρατεί κατά τις 1η έως 7η ημέρα (early ARDS) και
2. την **παραγωγική**, η οποία χαρακτηρίζεται από παραγωγή συνδετικού ιστού στο διάμεσο χώρο, τις κυψελίδες και τα αγγεία και επικρατεί από την 7η έως 21η ημέρα (late ARDS). Από την δεύτερη εβδομάδα ανευρίσκονται συχνά εστίες με εξιδρωματική διαδικασία, δίπλα σε εστίες με παραγωγική διαδικασία, –σημείο ότι η δράση του μηχανισμού πυροδοτήσεως της βλάβης συνεχίζεται, ενώ ο οργανισμός «προσπαθεί» να επιδιορθώσει την ιστική βλάβη[5]. Η εκτεταμένη παραγωγική διαδικασία χαρακτηρίζει το βαρύ, –συνήθως μή ανατάξιμο– ARDS, το οποίο κλινικά εξελίσσεται κατά στάδια αυξανόμενης βαρύτητας.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Η ιστολογική βλάβη του ARDS, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, είναι χαρακτηριστική και αποκαλείται Διάχυτη Κυψελιδική Βλάβη («Difuse Alveolar Damage, DAD»). Η αλλοίωση αυτή εξαπλώνεται στο παρέγχυμα και των δύο πνευμόνων και παραμορφώνει τελικά την αρχιτεκτονική τους δομή[5,9].

Μικροσκοπική εμφάνιση:

α. Εξιδρωματική φάση (early ARDS, Εικ. 2 πάνω)

- Οίδημα ή/και διάβρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.
- Μικροθρομβώσεις και συμφόρηση του μικροαγγειακού πνευμονικού δικτύου.
- Καταστροφή του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Surfactant) και των κυψελιδικών κυττάρων τύπου ΙΙ.
- Κυψελιδικές Ατελεκτασίες και σύμπτωση τελικών βρογχιολίων
- Πλήρωση των κυψελίδων και των τελικών βρογχιολίων με πλούσιο σε λευκώματα υγρό, έμμορφα στοιχεία του αίματος, κυτταρικά υπολλείματα, και υάλινες μεμβράνες.
- Οίδημα και λευκοκυτταρική διήθηση του διάμεσου χώρου, ο οποίος είναι σημαντικά διευρυσμένος.
- Περιβρογχικό-περιαγγειακό οίδημα.

β. Παραγωγική φάση (late ARDS) – βαρύ ARDS (3-4 σταδίου, Εικ. 2 κάτω)

- Κατά εστίες ολοκληρωτική καταστροφή της αρχιτεκτονικής των αναπνευστικών μονάδων και «ερήμωση» του τριχοειδικού δικτύου.
- Ίνωση που «στραγγαλίζει» όλα τα συστατικά του πνευμονικού ιστού, ήτοι τα αγγεία, τις κυψελίδες και τον διάμεσο χώρο και στερεοποίηση, η λεγόμενη «ηπάτωση» των πνευμόνων («Consolidation»).

Μακροσκοπική εμφάνιση:

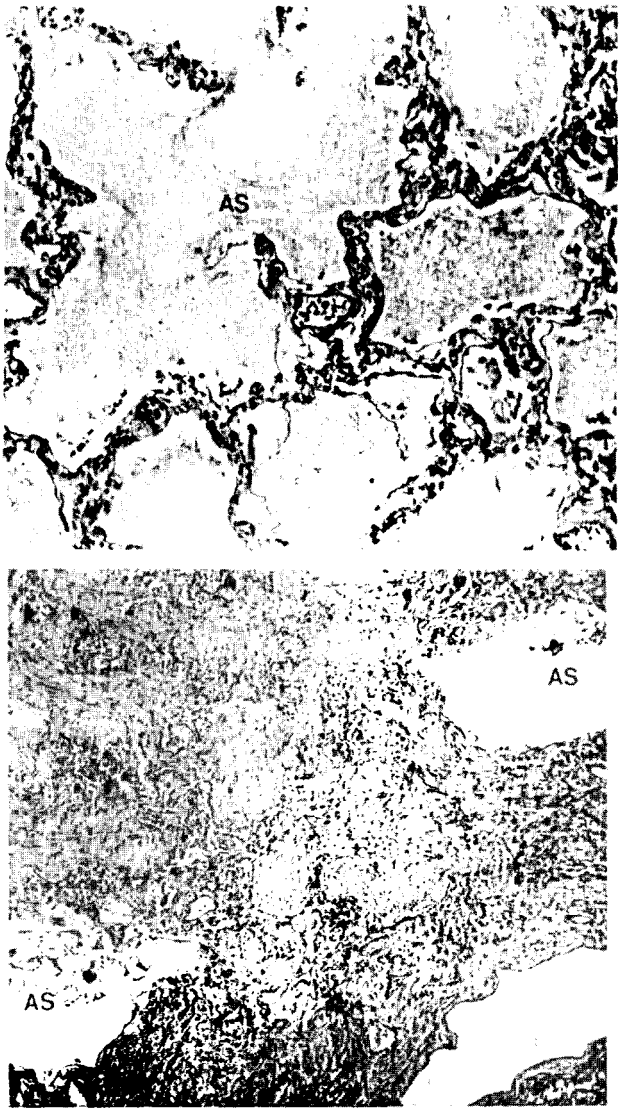
Οι πνεύμονες είναι Συμφορημένοι – Οιδηματώδεις – Βαρείς (2,5 έως 3,5 Kg, ήτοι 2-4 φορές βαρύτεροι του φυσιολογικού), Σκληροί και Σκοτεινέρυθροι (στα πρώιμα) ή Ωχροί-Γκρί (στα προχωρημένα στάδια) (εικ. 3).

Κατά την τομή τους εκρέει υγρό και αναφαίνονται ουλές, κυστικοί χώροι και φλεγμονώδεις ή πυώδεις εστίες.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Μορφολογικό υπόβαθρο

Η πρωταρχική παθοφυσιολογική μεταβολή στην «οξεία πνευμονική βλάβη» και το ARDS είναι η αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου των πνευμονικών τριχοειδών και η (συνεπεία αυτής) εξαγγείωση πλουσίου σε λεύκωμα υγρού στο διάμεσο χώρο και τις κυψελίδες, δηλ. το (μή καρδιογενές) πνευμονικό οίδημα.



Εικ. 2. Πάνω: Ιστολογικό εύρημα κατά την εξιδρωματική φάση του ARDS (early ARDS): 1. Πλήρωση των κυψελίδων (AS) με πρωτεϊνούχο υγρό, 2. οίδημα και λευκοκυτταρική διήθηση των κυψελιδικών τοιχωμάτων και 3. συμφόρηση των πνευμονικών τριχοειδών. Κάτω: Ιστολογικό εύρημα κατά την παραγωγική φάση του ARDS (late ARDS): Ολοκληρωτική καταστροφή της αρχιτεκτονικής δομής του πνευμονικού ιστού. Η εικόνα κυριαρχείται από συνδετικό ιστό, ενώ υπάρχουν μόνο λίγοι άτυποι αερώδεις χώροι («ηπάτωση» του πνεύμονα). Από JJ Coalson: Pathophysiologic features of infant and adult respiratory distress syndromes:486. In W.C. Shoemaker et al., «Text Book of Critical Care» (second edition). W.B. Saunders Company, London-Philadelphia-Toronto-Sydney-Tokyo, 1989.

Το βάρος των πνευμόνων αυξάνεται δραματικά, ενώ ο συνολικός τους όγκος δεν διαφέρει από αυτόν των φυσιολογικών πνευμόνων. Η αύξηση του βάρους προκύπτει από το οίδημα και την πύκνωση του πνευμονικού ιστού, που κατά κυριολεξία εκτοπίζουν τον αέρα. Η **σχέση αέρας/ιστός ελαττώνεται** σε άλλοτε άλλο

Εικ.3 Μακροσκοπική εμφάνιση πνεύμονα κατά την εξιδρωματική φάση του ARDS (δεξιά) σε σύγκριση με φυσιολογικό πνεύμονα (αριστερά). Ο ARDS – πνεύμονας δεξιά είναι οιδηματώδης και σκοτεινέρυθρος. *

βαθμό, ιδιαίτερα στις κατωφερέστερες περιοχές των πνευμόνων.

Η ακτινολογική εμφάνιση των μορφολογικών μεταβολών των πνευμόνων στην προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος συνίσταται σε αμφοτερόπλευρες διάσπαρτες-εστιακές πυκνώσεις, οι οποίες δείχνουν να εκτείνονται ομοιογενώς σε όλο το πνευμονικό παρέγχυμα (Εικ. 4α).

Εν τούτοις, η αξονική τομογραφία αποκαλύπτει μιά σημαντικά διαφορετική εικόνα, με χαρακτηριστική ετερογένεια: Η πύκνωση δεν είναι συνεχής και ομοιογενής σε όλο το πνευμονικό παρέγχυμα, αλλά περιοχική και πάνω από τις πυκνωτικές – μη αεριζόμενες εστίες διακρίνονται φυσιολογικά αεριζόμενες περιοχές (εικ. 4β).

Οι πυκνώσεις συσσωρεύονται πάντα στις κατωφερέστερες περιοχές των πνευμόνων [10,11]. Έτσι, ο πνευμονικός ιστός μπορεί να διακριθεί σε δύο διαμερίσματα, ένα χωρίς αέρα (ζώνη D, Diseased) και ένα υπερκείμενο, καλά αεριζόμενο (ζώνη H, Healthy) (Εικ. 4β)[11].

Κατά συνέπεια, το εν λόγω σύνδρομο παριστά μια οξεία περιοριστική πνευμονοπάθεια, η οποία παρουσιάζει τα παρακάτω παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά:

Πνευμονικοί όγκοι και αναπνευστική συχνότητα

Ο αριθμός των ανοικτών κυψελίδων και επομένως ο συνολικός όγκος αέρα των πνευμόνων περιορίζονται σε *άλλοτε άλλο*, προοδευτικά αυξανόμενο βαθμό, – εξ ού η ονομασία «Adults with baby lungs».

Οι «πνευμονικοί όγκοι», ήτοι η ζωτική χωρητικότης (VC), η λειτουργική υπολειπομένη χωρητικότης (FRC), η ολική χωρητικότης (TLC) και ο αναπνεόμενος όγκος (VT) ελαττώνονται δραματικά, ενώ η αναπνευστική συχνότητα και η σχέση VD/VT αυξάνονται σημαντικά (Εικ. 5)[11,12].

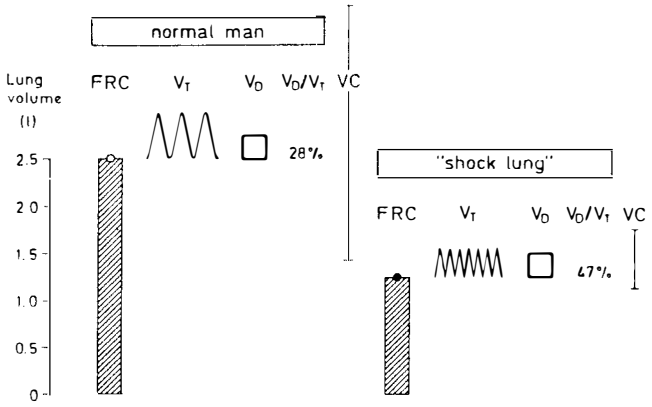
Ο περιορισμός των πνευμονικών όγκων ευθύνεται (σε συνδυασμό με τη στένωση των βρογχιολίων) για τη ριζικά αλλοιωμένη μηχανική της αναπνοής, ενώ ο περιορισμός του ρυθμού διαχύσεως, εξαιτίας της ελατώσεως της επιφάνειας ανταλλαγής των αερίων, δεν είναι αυτός που ευθύνεται για την υποξαιμία (ιδέ παρακάτω).

α.

β.

Εικ. 4. α. Προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος και β. αξονική τομογραφία θώρακος επί ARDS. Στην εικ. β. διακρίνονται: η κατωφερέστερη πυκνωτική (λευκή) Ζώνη D (Diseased), που αποτελεί το ~66% του πνευμονικού παρεγχύματος και η υπερκείμενη αεροπληθής (μαύρη) Ζώνη H (Healthy), που παριστάνει το εναπομείναν λειτουργικό παρέγχυμα. Με άλλα λόγια, μόνο το ~34%, από το σύνολο των κυψελίδων έχουν απομείνει ανοικτές.

* *Καίτοι η φωτογραφία δεν έχει ικανοποιητική πιστότητα εξ αιτίας ελλείψεως χρώματος και αντιθέσεων φωτός, θεωρήθηκε απαραίτητη η παράσταση της μακροσκοπικής εικόνας του ARDS.*



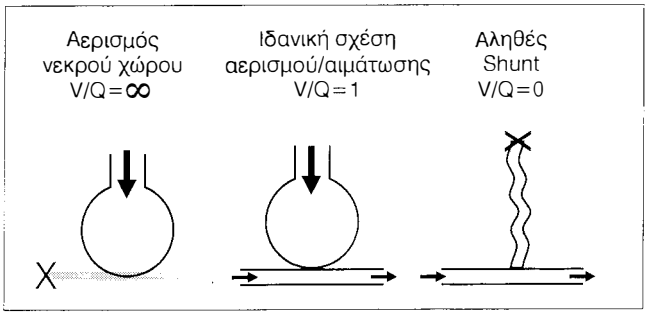
Εικ. 5. Συγκριτική αναπαράσταση της μηχανικής της αυτόματης αναπνοής σε υγιείς (αριστερά, normal man) και σε ασθενείς με αρχόμενο ARDS, λίγο πριν τη διασωλήνωση (δεξιά, «shock lung»). Σημειώστε τη δραματική ελάττωση της ζωτικής χωρητικότητας (VC) και της λειτουργικής υπολειπομένης χωρητικότητας (FRC), ενώ ο αναπνεόμενος όγκος (VT) είναι μικρός και η αναπν. συχνότητα μεγάλη. Η σχέση VD/VT αυξάνεται, εξαιτίας ελαττώσεως του VT. Από PM Suter: Atemmechanische Veränderungen beim ARDS. In G Wolff, P Keller, PM Suter (Eds) «ARDS, Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen»: 66-71. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New «ork, 1980.

Διαταραχή της Ανταλλαγής των Αερίων

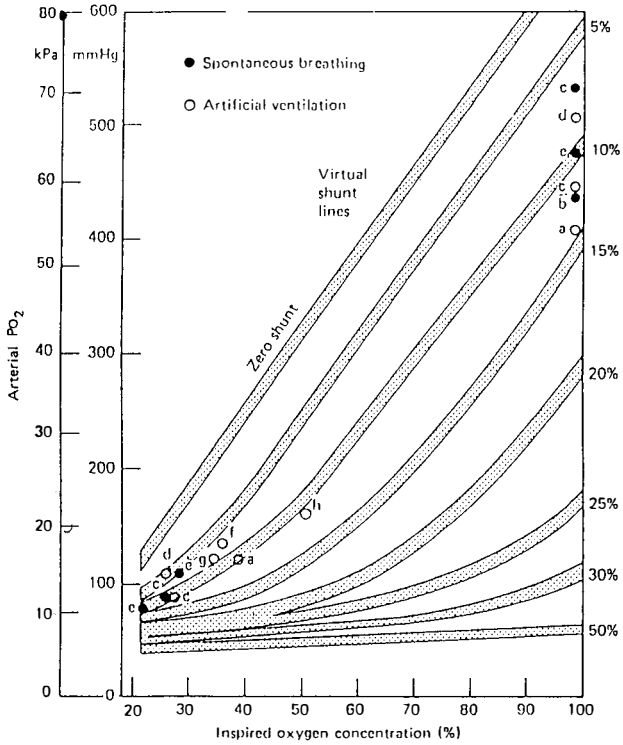
Το εύρημα που χαρακτηρίζει το ARDS είναι η δραματική αύξηση της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς οξυγόνου [P(A-α)O_2] και η **ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου υποξαιμία**. Η ανωμαλία αυτή προέρχεται κυρίως από την ανισομερή κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης των πνευμόνων: Μεγάλο μέρος του αίματος της πνευμονικής κυκλοφορίας κατευθύνεται σε περιοχές με καθόλου ή υπολειπόμενο αερισμό, τουτέστι στις κατωφερέστερες περιοχές των πνευμόνων, ενώ οι υπερκείμενες περιοχές αφ' ενός υπεραερίζονται, αφετέρου υπολείπονται σε αιμάτωση (ιδιαίτερα κατά το μηχ. αερισμό με PEEP και επί πτώσεως της καρδιακής παροχής). Με άλλα λόγια η **σχέση αερισμού/αιμάτωσης** (VA/Q) των διαφόρων περιοχών και αναπνευστικών μονάδων των πνευμόνων παρουσιάζει **βαρειά δυσαρμονία (VA/Q mismatch)**, επακόλουθο της οποίας είναι η **αύξηση της ενδοπνευμονικής φλεβικής πρόσμιξης** (Venus Admixture ή ολικό Shunt) και του αερισμού του νεκρού χώρου (dead space, VD) (Εικ. 6).

Η ενδοπνευμονική φλεβική πρόσμιξη συνίσταται σε ανάμιξη του αρτηριοποιημένου αίματος με α. καθαρά φλεβικό αίμα και β. ατελώς οξυγονωμένο αίμα:

α. Απόλυτο ή αληθές (absolute ή true) Shunt: Το αίμα που διέρχεται από κλειστές κυψελίδες (VA/Q=0) δεν οξυγονώνεται καθόλου και προστίθεται ως φλεβικό στο αρτηριοποιηθέν αίμα των κυψελίδων που λειτουργούν, μειώνοντας σημαντικά την PaO_2. Οι κυψελίδες μπορεί να είναι κλειστές συνεπεία συμπτώσεως (ατελεκτασικές), ή συνεπεία πληρώσεως (οίδημα ή υάλινες μεμβράνες). Εάν από τις κυψελίδες αυτές διέρχεται πάνω από το 25% της καρδιακής παροχής (Shunt > 25%), η χορήγηση



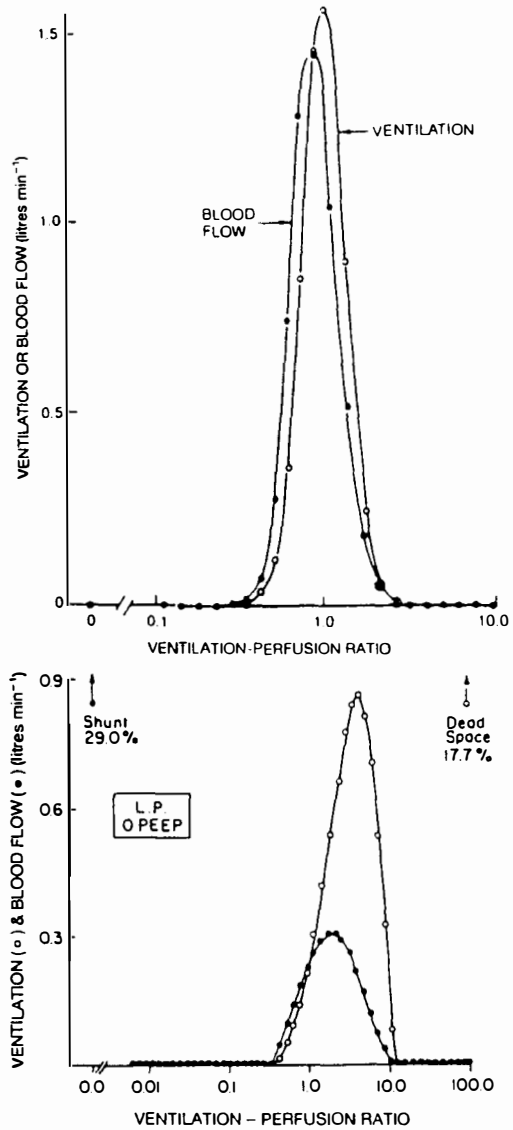
Εικ. 6. Σχηματική αναπαράσταση τριών αναπνευστικών μονάδων, εκ των οποίων η μία με φυσιολογική σχέση αερισμού αιμάτωσης (μέσον), και οι άλλες δύο με ακραίες μεταβολές της σχέσης αυτής, —ήτοι μηδενισμό του αερισμού (με επακόλουθο το Shunt, δεξιά) ή μηδενισμό της αιμάτωσης (με επακόλουθο τον αερισμό νεκρού χώρου, αριστερά). Μεταξύ των ακραίων και της φυσιολογικής ανευρίσκονται μονάδες με όλες τις δυνατές τιμές σχέσης αερισμού αιμάτωσης.



Εικ. 7. Η εξάρτηση της μερικής πιέσεως του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (Arterial PO2) από τη συγκέντρωση οξυγόνου στο εισπνεόμενο μίγμα και από το ποσοστό του Shunt. Σημειώστε ότι η χορήγηση οξυγόνου 100% δεν αυξάνει ιδιαίτερα την PaO2, όταν το Shunt είναι >20% και ουσιαστικά καθόλου όταν το Shunt είναι >30%. Από JF. Nunn: Applied respiratory physiology, 3rd edition. Butterworths. London, 1987.

οξυγόνου δεν βελτιώνει την οξυγόνωση του αίματος, αφού το επιπρόσθετο οξυγόνο δεν φθάνει ποτέ στις κλειστές κυψελίδες (Εικ. 6 και 7).

β. Σχετικό (relative Shunt): Το αίμα που διέρχεται από ημιανοικτές κυψελίδες (VA/Q<1) οξυγονώνεται ατελώς και προστίθεται σαν «μερικά» οξυγονωμένο στο αρτηριοποιηθέν αίμα, μειώνοντας σε άλλοτε άλλο βαθμό την PaO_2 (Shunt like effect). Η χορήγηση οξυγόνου βελτιώνει σ' αυτή την περίπτωση την οξυγόνωση του αίματος, αφού αυξάνει τη μερική πίεση του O_2 στις κυψελίδες (PAO_2). Εν τούτοις η χορήγηση οξυγόνου δεν αποτελεί θεραπεία, αφού δεν ανατάσσει την βασική παθοφυσιολογική διαταραχή, δηλ. την μειωμένη σχέση VA/Q. Αντίθετα μάλιστα οδηγεί σε ολική σύμπτωση των κυψελίδων με πολύ μικρό κλάσμα VA/Q (<0,001). Σχετικό Shunt προκύπτει και όταν η ποσότητα του διερχομένου αίματος είναι δυσανάλογα μεγάλη για τον αερισμό των αντίστοιχων (ανοικτών) κυψελίδων, π.χ. μετά χορήγηση αγγειοδιασταλτικών.



Εικ. 8. Κατανομή των σχέσεων αερισμού/αιμάτωσης (VA/Q), προσδιορισθείσα με τη μέθοδο απεκκρίσεως αδρανών αερίων στους πνεύμονες ενός υγιούς ατόμου (πάνω, από PD Wagner et al: J Clin Invest 54:54-68, 1974) και ενός ασθενούς με ARDS (κάτω, από DR Dantzker et al: ARRD 120:1039-1052, 1979). Στον υγιή, η πλειονότητα των αναπνευστικών μονάδων παρουσιάζει VA/Q γύρω στο 1, δηλ. ισότιμη κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης, ενώ στον ασθενή με ARDS μεγάλο μέρος του αίματος κατανένεται σε μή αεριζόμενες περιοχές.

Νεκρός Χώρος: Οι κυψελίδες, οι οποίες είναι ανοικτές αλλά στερούνται παντελώς αιματώσεως ανήκουν στο λεγόμενο «φυσιολογικό» νεκρό χώρο, αφού σ' αυτές δεν λαμβάνει χώρα ανταλλαγή αερίων (VA/Q = ∞[17]). Στην αύξηση του «φυσιολογικού» νεκρού χώρου συμβάλουν βέβαια και οι περιοχές όπου οι κυψελίδες είναι μεγαλύτερες του φυσιολογικού, ή εν πάσει περιπτώσει ο αερισμός είναι δυσανάλογα μεγάλος για την αιμάτωση.

Η σημαντική αύξηση του νεκρού χώρου χαρακτηρίζει τα προχωρημένα στάδια του ARDS. Στα αρχικά στάδια είναι αυξημένη η σχέση VD/VT, εξ αιτίας του χαμηλού VT (rapid shallow breathing) (Εικ. 5).

Τον κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της υποξαιμίας κατά το ARDS διαδραματίζει το αληθές Shunt, όπως βρέθηκε με την τεχνική απεκκρίσεως αδρανών αερίων (Εικ 8)[13]. Το ποσοστό του Shunt και ο βαθμός της υποξαιμίας συσχετίζονται απόλυτα με το ποσοστό του μή αεριζόμενου – πυκνωτικού πνευμονικού ιστού[11].

Η υποξαιμία συνοδεύται αρχικά από υποκαπνία, εξ' αιτίας της υπέρπνοιας. Στα προχωρημένα στάδια προκύπτει βαρειά υποξαιμία, αλλά και υπερκαπνία.

Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος

Η βαρειά διαταραχή των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί αναπόσπαστο χαρακτηριστικό του ARDS. Οι Gattinoni και συν.[11] βρήκαν με ποσοτική ανάλυση αξονικών τομογραφιών αρρώστων με ARDS σημαντικό περιορισμό του όγκου αέρα των πνευμόνων (1173±553 mL στο ARDS έναντι 2562±553 mL φυσιολογικά), ενώ το βάρος τους ήταν υπερδιπλάσιο, συγκρινόμενο με αυτό των φυσιολογικών ατόμων (2590±1201 γρ. έναντι 974±220 γρ.) και η ολική στατική πνευμονική ευενδοτότητα (total static lung compliance, TSLC) σημαντικά ελαττωμένη (42 ±18 mL/cmH_2O έναντι 65±20 mL/cmH_2O) (Πιν 4).

Πίνακας 4.

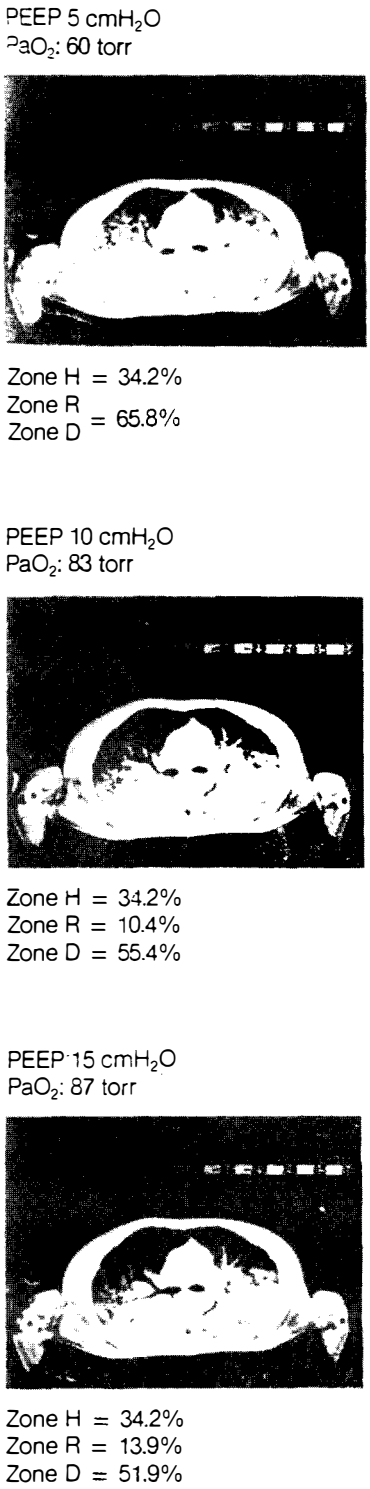
Ορισμένα δεδομένα της μηχανικής πνευμόνων ασθενών με ARDS (ARF patients) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ασθενών με υγιείς πνεύμονες (Normal patients)

	TSLC [ml/cm H_2O]	Lung weight (g)	Gas volume (ml)
Normal patients	65.0±20.1 (n=21)	974±220 (n=22)	2565±553 (n=8)
ARF patients	42.2±18.4 (n=20)	2590±1201 (n=22)	1173±553 (n=22)

TSLC: ολική στατική πνευμονική ευενδοτότητα, μετρηθείσα υπο μυοχάλαση με «σουπερσύριγγα», σε εμφυσήσεις των 8-10 mL/Kg Β.Σ. Lung weight: βάρος των πνευμόνων, μετρηθέν από την πυκνότητα στην αξονική τομογραφία, κατά το τέλος της εκπνοής. Gas volume: Ο όγκος αέρα των πνευμόνων, μετρηθείς με τη μέθοδο αραιώσεως ηλίου, κατά το τέλος της εκπνοής, με PEEP 5 cm H2O στους ασθενείς με ARDS και χωρίς PEEP στους ασθενείς μεγιείς πνεύμονες. Από Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, et al: Relationship between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. Anesthesiology 69:824-832, 1988.

Ο περιορισμός του αέρα και η αύξηση του βάρους προκύπτουν από την πύκνωση του πνευμονικού ιστού. Οι πυκνωτικές εστίες εντοπίζονται πάντα στις κατωφερέστερες περιοχές, δηλ. ακολουθούν την βαρύτητα[10,11]. Εάν ο άρρωστος στραφεί από την ύπτια σε πρηνή θέση, οι πυκνώσεις «μετατοπίζονται» από τα ραχιαία στα πρόσθια τμήματα των πνευμόνων. Η μεταβολή αυτή προκύπτει ταχύτατα, σε 5-10 λεπτά, —χρόνος κατά τον οποίο ούτε μπορεί να μετακινηθεί ούτε να σχηματισθεί εκ νέου το κυψελιδικό οίδημα. Το εύρημα αυτό οδήγησε τους συγγραφείς να συμπεράνουν ότι οι πυκνώσεις αντιπροσωπεύουν κατά κύριο λόγο κυψελιδικές ατελεκτασίες, οι οποίες προκύπτουν συνεπεία συμπίεσης των κατωφερέστερων δομών από το μεγάλο βάρος των υπερκειμένων δομών των πνευμόνων, συμπαρομαρτούσης της βλάβης του Surfactant[11]. Υπέρ του μηχανισμού αυτού συνηγορεί η αύξηση της αεροπλήθειας των κατωφερέστερων δομών και η βελτίωση της PaO_2, που προκύπτουν με την εφαρμογή PEEP (Εικ. 9)[14]. Η PEEP δεν μπορεί απλά να εκτοπίζει το οίδημα ή οποιοδήποτε περιεχόμενο των κυψελίδων, —μπορεί όμως να επιστρατεύσει και να κρατήσει ανοικτές τις προηγουμένως ατελεκτασικές και ασταθείς κυψελίδες[14].

Η ελαττωμένη πνευμονική ευενδοτότητα (lung compliance) είναι ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του ARDS. Οι Gattinoni και συν.[15] βρήκαν κατά την ανάλυση αξονικών τομογραφιών και καμπυλών πιέσε-



Εικ. 9. Αύξηση της αεροπλήθειας των πνευμόνων και της PaO_2 με την προοδευτική αύξηση της PEEP, η οποία επιστρατεύει τη ζώνη R (Recruitable), την ευρισκόμενη μεταξύ της υγιούς (H, Healthy) και της παθολογικής ζώνης (D, Diseased). Η επιστράτευση και η βελτίωση της PaO_2 έχουν σχεδόν ολοκληρωθεί με την εφαρμογή 10 cm H_2O PEEP. Από Gattinoni L, Manscheroni D, Toressin R, et al: Morphological response to positive end-expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. Intensive Care Med 12:137-142, 1986.

ως-όγκου αρρώστων με ARDS απόλυτη θετική συσχέτιση της πνευμονικής ευενδοτότητας με το ποσοστό του αεριζόμενου πνευμονικού ιστού. Ο λόγος της ευενδοτότητας προς την λειτουργική υπολειπομένη χωρητικότητα (Compliance/FRC=specific compliance) παραμένει σε φυσιολογικές τιμές κατά τη διάρκεια της εξιδρωματικής φάσης, δείχνοντας ότι οι ελαστικές ιδιότητες του υπολειματικού λειτουργούντος πνευμονικού ιστού διατηρούνται φυσιολογικές κατά την οξεία φάση του ARDS[15]. Επομένως, ο χαρακτηρισμός «stiff lung» δεν ισχύει για την οξεία φάση. Η πνευμονική ευενδοτότητα (ήτοι η ποσότητα αέρα που μπορεί να εμφυσηθεί στους πνεύμονες με την ανάπτυξη διαφοράς πιέσεως 1 cmH_2O) είναι περιορισμένη, επειδή ο αριθμός των ανοικτών-αεριζόμενων κυψελίδων είναι περιορισμένος («baby lungs»). Άρα η πνευμονική ευενδοτότης αποτελεί ένα μέτρο εκτίμησης του υπολειματικού «φυσιολογικά» αεριζόμενου πνευμονικού ιστού[15]. – όσο μικρότερη είναι τόσο λιγότερες είναι οι αεριζόμενες κυψελίδες.

Οι **αντιστάσεις ροής είναι σημαντικά αυξημένες** κατά το ARDS. Αυτό προκύπτει από στένωση ή και απόφραξη των μικρών βρόγχων –συνεπεία των υαλίνων μεμβρανών, του περιβρογχικού οιδήματος και της ινώσεως. Στένωση και περιορισμός του αριθμού των ανοικτών μικρών βρόγχων σημαίνουν σμίκρυνση της διαμέτρου του συνόλου αεραγωγού συστήματος και αύξηση των αντιστάσεων ροής, κατά το νόμο των Hagen-Poiseuille [$R=8.l.\eta / \pi.r^4$].

Πέραν τούτου, οι σταθερές χρόνου των εκάστοτε αναπνευστικών μονάδων παρουσιάζουν σημαντική ανομοιογένεια, –άλλες κυψελίδες έχουν μικρή σταθερά χρόνου (οι λεγόμενες «fast alveoli») και άλλες μεγάλη (οι λεγόμενες «slow alveoli»)[15]. Αυτό σημαίνει ότι οι κυψελίδες με μεγάλη σταθερά χρόνου –δηλ. αυτές που τροφοδοτούνται από τα στενωμένα βρογχιόλια– δεν «προλαβαίνουν» να συμμετάσχουν κανονικά στη διανομή του αερισμού, επειδή ο συνηθισμένος εισπνευστικός χρόνος είναι για τις κυψελίδες αυτές βραχύς (ισοδυναμεί με πρόωρο τερματισμό της εισπνευστικής φάσης). Με άλλα λόγια, οι κυψελίδες αυτές χρειάζονται παρατεταμένο χρόνο εισπνοής.

Πνευμονική Κυκλοφορία

Η άλλοτε άλλου βαθμού **πνευμονική υπέρταση** αποτελεί αναπόσπαστο χαρακτηριστικό του ARDS. Η βαρύτητά της είναι ανάλογη με τον βαθμό βαρύτητάς και τη διάρκεια του ARDS[17]. Η πνευμονική υπέρταση προκύπτει από αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων συνεπεία λειτουργικών (αγγειοσύσπαση) και δομικών (συμπίεση, απόφραξη) μεταβολών των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας[18].

Η **αγγειοσύσπαση** προκαλείται:

1. από αγγειοδραστικούς μεσολαβητές, όπως η θρομβοξάνη Α2, η ενδοθηλίνη, η σεροτονίνη, οι λευκοτριένες, η ισταμίνη και ο PAF[4,17,18].
2. αντανακλαστικά (απο την πτώση της PAO_2 και της SvO_2) στις υποαεριζόμενες περιοχές, –από όπου εκτρέπει το αίμα προς τις καλά αεριζόμενες περιοχές, βελτιώνοντας την σχέση VA/Q (υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση).

Συμπίεση των τριχοειδών προκύπτει, όταν το οίδημα επεκταθεί από τον διάμεσο χώρο στις κυψελίδες. Η βαρύτητα της πνευμονικής υπέρτασης είναι ανάλογη προς την βαρύτητα του πνευμονικού οιδήματος[11]. Η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνει το πνευμονικό οίδημα και αυτό την πνευμονική υπέρταση («φαύλος κύκλος»).

Αγγειακή απόφραξη προκύπτει σ' όλες τις φάσεις εξέλιξης του ARDS. Το οίδημα του ενδοθηλίου και οι μικροθρομβώσεις των τριχοειδών εμφανίζονται από την αρχή (early ARDS) και συνεπάγονται απόφραξη μέχρι και του 50% του πνευμονικού τριχοειδικού δικτύου. Στις όψιμες φάσεις (late ARDS) αποφράσσονται αγγεία όλων των κατηγοριών από την ανάπτυξη συνδετικού ιστού[5] και την υπερπλασία των λείων μυικών ινών, οι οποίες επεκτείνονται πέρα από τις αρτηρίες προς λεπτά αγγεία, στερούμενα φυσιολογικά λείων μυικών ινών. Το αποτέλεσμα είναι η αναδιαμόρφωση («remodeling») του αγγειακού δικτύου, –τόσο πιό εκσεσημασμένη όσο μεγαλύτερη η διάρκεια του συνδρόμου[17,18].

Καρδιακή Λειτουργία

Κατά το ARDS **δυσλειτουργούν και οι δύο κοιλίες**[19]. Η πνευμονική υπέρταση αυξάνει το μεταφορτίο και το έργο της δεξιάς κοιλίας, μειώνοντας έτσι τον όγκο παλμού (SV) και το κλάσμα εξώθησης της δεξιάς κοιλίας (RVEF). Ο τελοσυστολικός (RVESV) και ο τελοδιαστολικός όγκος (RVEDV) της αυξάνονται (διάταση) με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοπερικαρδιακής πιέσεως και την απώθηση του μεσοκοιλια-

κού διαφράγματος προς τα αριστερά. Έτσι περιορίζονται η ευενδοτότητα και η πλήρωση της αριστεράς κοιλίας (ventricular interdependence).

Επακόλουθο των μεταβολών αυτών είναι η **μείωση της καρδιακής παροχής (CO) και του μεταφερομένου στους ιστούς οξυγόνου (DO_2)**. Ως εκ τούτου, —αν και εκ πρώτης όψεως παράδοξο— φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η φόρτιση με υγρά και η περαιτέρω αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της δεξιάς, καθότι έτσι μόνο μπορεί να αυξηθεί ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστεράς (LVEDV) και το DO_2. Πράγματι, οι επιβιώντες του ARDS έχουν σημαντικά μεγαλύτερα RVEDV, RVESV, LVEDV, VO_2 και DO_2[20,21,22].

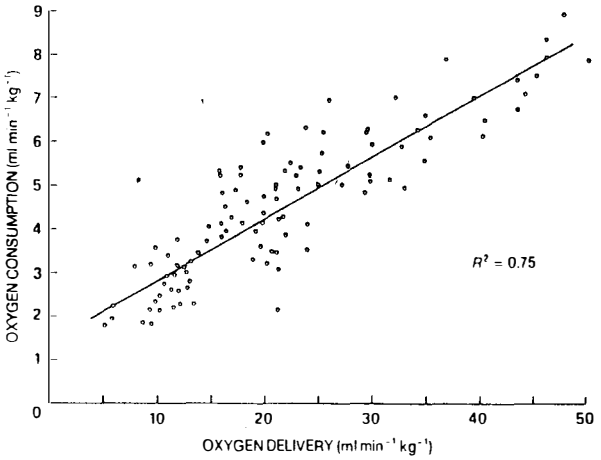
Η φόρτιση με υγρά συνεπάγεται την εγκατάσταση **υπερκινητικής κυκλοφορίας**. Το έργο της αριστεράς κοιλίας (και η κατανάλωση οξυγόνου του μυοκαρδίου) είναι σημαντικά αυξημένο, συνεπεία της υπερκινητικής κυκλοφορίας.

Στη δυσλειτουργία των κοιλιών μπορεί να συνεισφέρει περαιτέρω η διαταραχή της σχέσης παροχή/ανάγκες οξυγόνου του μυοκαρδίου, συνεπεία διαταραχής της στεφανιαίας κυκλοφορίας, ιστικού οιδήματος και αυξημένων ενεργειακών αναγκών του μυοκαρδίου. Η αύξηση της ενδοτοιχωματικής τάσεως της δεξιάς κοιλίας συνεπάγεται αύξηση των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο, οι οποίες είναι πολύ πιθανόν να μήν μπορούν να καλυφθούν στον άρρωστο με ARDS, —ιδιαίτερα σ' αυτόν με στεφανιαία ανεπάρκεια-, με επακόλουθο την περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και θάνατο από κάμψη της δεξιάς[22].

Μεταφορά και Χρησιμοποίηση Οξυγόνου

Μετά τη χορήγηση επαρκών ποσοτήτων υγρών (τόσων ώστε να αποκατασταθεί η αιμάτωση και λειτουργία των εξωπνευμονικών οργάνων) εγκαθίσταται στους αρρώστους με ARDS υπερκινητική κυκλοφορία, ήτοι αύξηση της καρδιακής παροχής και ελάττωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR) δηλ. περιφερική αγγειοδιαστολή[2]. Το μεταφερόμενο οξυγόνο (DO_2) και η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) στους περιφερικούς ιστούς και στους πνεύμονες (ιδιαίτερα επί πνευμονίας) αυξάνονται σημαντικά[23].

Αρκετές πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η ικανότητα πρόσληψης του οξυγόνου στους ιστούς (O_2ER) είναι ελαττωμένη. Έτσι, απαιτείται αύξηση της



Εικ. 10. Παθολογική εξάρτηση της κατανάλωσης οξυγόνου (oxygen consumption) από το μεταφερόμενο οξυγόνο (oxygen delivery) σε αρρώστους με ARDS, όπως βρέθηκε από τους SJ Danek και συν. (ARRD 122: 387-395, 1980). Η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται όταν αυξάνεται το μεταφερόμενο οξυγόνο και μειώνεται όταν ελαττώνεται το μεταφερόμενο οξυγόνο («pathologic supply dependency»).

παροχής οξυγόνου, δηλ. του DO_2, για να αντιρροπισθεί η ελαττωμένη ικανότητα πρόσληψης και να καλυφθούν οι αυξημένες ενεργειακές ανάγκες των ιστών ($VO_2 = DO_2 \times O_2ER$). Αυτό σημαίνει ότι η κατανάλωση εξαρτάται από την παροχή, δηλ. η VO_2 αυξάνεται όταν αυξάνεται η DO_2 και αντιστρόφως (DO_2 dependent VO_2, pathologic supply dependency) (Εικ. 10)[23,24]. Αν αυτό είναι αλήθεια, το ARDS δεν είναι απλά μία αναπνευστική ανεπάρκεια, αλλά μία συστηματική νόσος[25]. Εν τούτοις, ο ταυτόχρονος υπολογισμός του DO_2 και της VO_2 με βάση την αρχή του Fick [$DO_2 = COxCaO_2$, $VO_2 = COx(CaO_2-CvO_2)$] εμπεριέχει την πιθανότητα της «μαθηματικής σύζευξης», —αν π.χ. η CO βρεθεί ψευδώς αυξημένη (απο σφάλμα κατά τη μέτρηση), τότε θα προκύψει ψευδώς αυξημένο DO_2 και ταυτόχρονα και ψευδώς αυξημένη VO_2. Υπερ της πιθανότητας αυτής συνηγορούν πολλές από τις μελέτες, κατά τις οποίες η VO_2 μετρήθηκε άμεσα (με έμμεση θερμιδομετρία), οι οποίες έδειξαν ότι η VO_2 είναι ανεξάρτητη του DO_2[26].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εισβολή και προοδευτική επιδείνωση συμπτωμάτων και σημείων αναπνευστικής δυσχέρειας (εξαιρετικά αυξημένο έργο αναπνοής), ιστικής υποξίας και δυσλειτουργίας οργάνων, καθώς και συμπαθητικοτονία (Πιν.

5). Το κυρίαρχο εύρημα κατά την ανάλυση των αερίων αίματος είναι η υποξαιμία, η οποία είναι ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου με μάσκα και επιδεινώνεται προοδευτικά (Πιν. 6).

Παρόμοια συμπτώματα και σημεία εμφανίζουν και διάφορες άλλες παθήσεις και παθολογικές καταστάσεις του αναπνευστικού συστήματος, οι οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από το ARDS, διότι χρειάζονται διαφορετική αντιμετώπιση (Πιν. 7).

Η φυσική εξέταση (ακρόαση, επίκρουση κλπ.) δεν βοηθάει στη διαφορική διάγνωση ούτε και τον πεπειραμένο κλινικό[2]. Εν τούτοις η διάγνωση «οξεία πνευμονική βλάβη» ή ARDS μπορεί να ισχυροποιηθεί από τα εξής:

Πίνακας 5.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΤΟΥ ARDS	
• *Δύσπνοια*	• *Υπέρταση*
• *Ταχύπνοια*	• *Κρύος Ιδρώτας*
• *Ταχυκαρδία*	• *Κυάνωση*
• *Διανοητική Σύγχυση-Διέγερση, Ανησυχία-Λιπνία, διαταραχή της Ομιλίας*	• *Στα προχωρημένα στάδια εμφανίζονται: «πόταση, «πενδοκαρδιακή Ισχαιμία, Ανουρία και ιη ανατάξιμες Αρρυθμίες, – από τις οποίες ο άρρωστος καταλήγει.*
• *Ολιγοανουρία*	
• *Πάρεση Πεπτικού-Μετεωρισμός*	

Πίνακας 6.

ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ ARDS	
• *Υποξαιμία – ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου –* PaO_2 *< 60 mmHg, SaO2 <90%*	• *Μεταβολική + Αναπνευστική Οξέωση στο βαρύ ARDS.*
• *Υποκαπνία –* $PaCO_2$ *~ 30 mmHg στα αρχικά στάδια*	• *Στο βαρύ ARDS είναι αδύνατη η ικανοποιητική οξυγόνωση του αίματος και η απομάκρυνση του* CO_2*, – ακόμη και με μηχανικό αερισμό με 100%* O_2*.*
• *Αναπνευστική Αλκάλωση στα αρχικά στάδια*	
• *Υπερκαπνία στα προχωρημένα στάδια*	

Πίνακας 7.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ARDS	
• *Καρδιογενές Πνευμονικό Οίδημα*[27]	• *Βρογχοπνευμονία*
• *Χρόνιες περιοριστικές Πνευμονοπάθειες*	• *Αλλεργική Κυψελιδίτιδα*
– *Ινώσεις,*	• *Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας με υγρά*
– *Σαρκοείδωση,*	• *Πνευμονική Εμβολή*
– *Πνευμονοκονίωση, σιλίκωση,*	• *Εισρόφηση αίματος (π.χ. επί βαρειάς κρανιοπροσωπικής κάκωσης)*
– *Συστηματικές παθήσεις με προσβολή του πνεύμονα, όπως κολλαγονώσεις, συστηματικές αρτηριίτιδες, κ.ά.*	• *Νευρογενές Πνευμονικό Οίδημα*[27]
	• *Σύνδρομο Goodpasture*

α. Το ατομικό αναμνηστικό

- Απουσία προϋπάρχουσας πνευμονοπάθειας ή καρδιοπάθειας.
- Ύπαρξη ενός (ή περισσοτέρων) προδιαθετικού για το ARDS παράγοντα (Πιν.3), ο οποίος σε 80% των περιπτώσεων έχει δράσει πρίν 24 ώρες[28].
- Ταχεία εξέλιξη της δύσπνοιας.

β. Τα αέρια αίματος

- Ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου υποξαιμία.
- Ταχεία επιδείνωση της υποξαιμίας και της αναπνευστικής αλκάλωσης, που καθιστά αναγκαίο τον μηχανικό αερισμό.

γ. Την ακτινολογική εικόνα

- Ταχεία επέκταση των πυκνώσεων σε ό λ α τα πνευμονικά πεδία, –μέχρι ολοκληρωτικό «άσπρισμα» και των δύο πνευμόνων.
- Η ακτινολογική εικόνα επηρεάζεται από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, ήτοι χειροτερεύει με την χορήγηση υγρών, ενώ βελτιώνεται με τα διουρητικά και την PEEP
- Η αξονική τομογραφία των πνευμόνων αποκαλύπτει ότι οι πυκνώσεις εντοπίζονται στα κατωφερέστερα πεδία, ενώ οι υπερκείμενες περιοχές παρουσιάζουν φυσιολογική εμφάνιση[10,11]. Επιπρόσθετα, η έκταση της πυκνώσεως στην αξονική τομογραφία σχετίζεται απόλυτα με τον βαθμό της υποξαιμίας και της ελαττώσεως της πνευμονικής ευενδοτότητας[11].

δ. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και τον προσδιορισμό του εξαγγειωμένου νερού

- Ανεύρεση μεγάλης συγκέντρωσης πρωτεΐνης, πολυμορφοπυρήνων, C5a, κυττοκινών, ελαστάσης κ.ά. στο BAL[6,7,29].
- Μεγάλη ποσότητα (3 έως 6πλάσιο του φυσιολογικού) εξαγγειωμένου νερού στους πνεύμονες.

ε. Το αιμοδυναμικό monitoring και την εκτίμηση της ευενδοτότητας του αναπνευστικού συστήματος

- Χαμηλή πίεση εξ ενσφηνώσεως (PCWP).
- Πνευμονική υπέρταση.
- Υπερκινητική κυκλοφορία (υψηλή καρδιακή παροχή, χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις).
- Χαμηλή ευενδοτότης (compliance).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Βασικές αρχές αντιμετωπίσεως

Η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου αποτελεί το θεμελιώδες θεραπευτικό μέτρο. Σε καμμιά περίπτωση δεν αναμένεται βελτίωση του ARDS, αν δεν εκριζωθεί η γενεσιουργός αιτία, —π.χ. αν δεν παροχετευθεί υποκείμενο ενδοπεριτοναϊκό απόστημα[2,3,27].

Επί του παρόντος δεν υπάρχει ειδική αιτιολογική θεραπεία για την αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα και την καταστροφική φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων κατά την «οξεία πνευμονική βλάβη» και το ARDS[1,30].

Η αντιμετώπιση του συνδρόμου συνίσταται στη συνεχή παρακολούθηση και υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Μόνο μ' αυτόν τον τρόπο δίνεται η ευκαιρία στον οργανισμό να «επιδιορθώσει» ο ίδιος τη βλάβη των πνευμόνων και να ανατάξει τις παθοφυσιολογικές του διαταραχές:

- Διατήρηση της οξυγονώσεως του αίματος και των ιστών, —η οποία επιτυγχάνεται με την εφαρμογή του κατάλληλου Μηχανικού Αερισμού των πνευμόνων και τη διατήρηση Ικανοποιητικής Κυκλοφορίας του αίματος,
- Διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού,
- Πρόληψη και Αντιμετώπιση των επιπλοκών (λοιμώξεις, βαροτραύμα κ.λ.π).

Οι αρχές αυτές συνιστούν τον παραδοσιακό τρόπο αντιμετωπίσεως του συνδρόμου και —παρ' όλο ότι δεν αποτελούν ειδική αιτιολογική θεραπεία— είναι και θα παραμείνουν απαραίτητες, διότι διατηρούν τη ζωή, επιτρέποντας έτσι τη θεραπεία της πρωτοπαθούς νόσου και την επανόρθωση της βλάβης από τον ίδιο τον οργανισμό.

Πέραν τούτων, δοκιμάσθηκαν και δοκιμάζονται πειραματικά και στην κλινική πράξη διάφορες δυνατότητες φαρμακολογικής παρεμβάσεως: α. στην παθογενετική εξέλιξη και β. στις παθοφυσιολογικές μεταβολές της νόσου.

α. Προς αναστολή της παθογενέσεως χορηγούνται:

1. μονοκλωνικά αντισώματα για τη δέσμευση των μεσολαβητών,
2. κορτικοστεροειδή και μή στεροειδή αντιφλεγμονώδη, για την περιστολή της φλεγμονής,
3. μονοκλωνικά αντισώματα για την δέσμευση των παραγόντων που προκαλούν την προσκόλληση των πολυμορφοπυρήνων στο ενδοθήλιο,
4. αντιοξειδωτικά για τη δέσμευση των τοξικών μεταβολιτών του οξυγόνου.

Η κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών εξετάζεται επί του παρόντος με ευρείες κλινικές μελέτες, από τις οποίες φαίνεται ότι, τουλάχιστον μερικά απ' αυτά, μπορεί να εφαρμοσθούν στο εγγύς μέλλον (ιδέ παρακάτω)[1,30].

β. Προς θεραπεία της πνευμονικής υπερτάσεως και περιορισμό έτσι του μεταφορτίου της δεξιάς και του πνευμονικού οιδήματος χρησιμοποιούνται αγγειοδιασταλτικά και προς βελτίωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης η εισπνοή νιτρικού οξειδίου ή αεροσόλ προστακυκλίνης ή προσταγλανδίνης Ε1, που προκαλούν εκλεκτική αγγειοδιαστολή στις καλά αεριζόμενες περιοχές των πνευμόνων (ιδέ παρακάτω).

Μηχανικός Αερισμός

Ο μηχανικός αερισμός με θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) συνιστά βασικό θεραπευτικό μέτρο. Το παραδοσιακά εφαρμοζόμενο μοντέλο κατά την οξεία φάση του ARDS είναι ο ελεγχόμενος μηχανικός αερισμός με σταθερό όγκο (ελεγχόμενη παράμετρος ο όγκος ή η ροή, volume ή flow controlled ventilation) και PEEP, με σκοπό τη διατήρηση ικανοποιητικού κυψελιδικού αερισμού και ικανοποιητικής ανταλλαγής αερίων. Η επιδίωξη αυτή οδηγεί συχνά σε ιατρογενή βλάβη των πνευμόνων από μηχανικό αερισμό, καθώς και σε παρεμπόδιση της κυκλοφορίας του αίματος.

Σήμερα, εφαρμόζεται λιγότερο επιθετικός μηχανικός αερισμός, γιατί η προστασία των πνευμόνων από τη βλάβη εκ μηχανικού αερισμού και η αποφυγή των αρνητικών του επιπτώσεων επί της αιμοδυναμικής αποτελούν βασικό μέλημα του θεράποντα. Αυτό ισχύει ακόμη και αν ο κυψελιδικός αερισμός δεν επιτυγχάνει ικανοποιητική απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακος και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης στο αρτηριακό αίμα δεν υπερβαίνει το 88%[30,31,32].

Η αντιπαράθεση των νέων στρατηγικών μηχανικού αερισμού προς τις παραδοσιακές είναι ο λόγος που γίνεται εδώ λεπτομερέστερη αναφορά στο θέμα αυτό.

1. «PEEP»

Η σύμπτωση των κυψελίδων των κατωφερέστερων

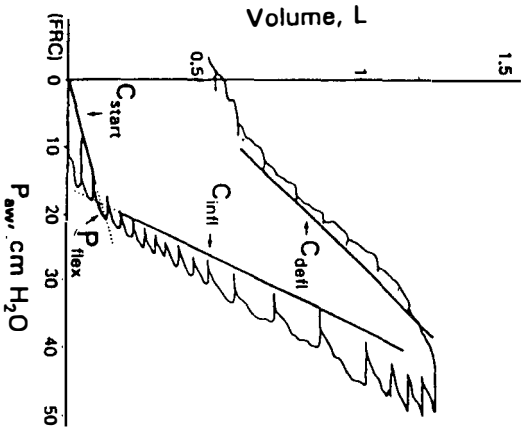
περιοχών των πνευμόνων αποτελεί το κύριο αίτιο της υποξαιμίας. Κατά συνέπεια, η διάνοιξη και η διατήρηση ανοικτών των κυψελίδων αυτών πρέπει να αποτελεί βασικό θεραπευτικό μέλημα («open up the lung and keep it open»)[31,33].

Η εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (Positive End Expiratory Pressure, PEEP) –μέσω παρεμποδίσεως (διά της εκπνευστικής βαλβίδας) της εκπνοής κατά το τέλος της και κατακρατήσεως έτσι μιάς ποσότητας αέρα στους πνεύμονες– αυξάνει την μέση πίεση των αεροφόρων οδών και την λειτουργική υπολειπομένη χωρητικότητα των πνευμόνων. Φτωχά αεριζόμενες ή και μή αεριζόμενες κυψελίδες ανοίγουν και διατηρούνται ανοικτές[11,12,33,34], αυξάνοντας το ποσοστό του αεριζόμενου πνευμονικού ιστού[15] – «επιστρατεύονται». Κατ' ακολουθία, η $P(A\text{-}a)O_2$ και το Qs/Qt ελαττώνονται και η PaO_2 αυξάνεται.

Η «επιστράτευση» νέων κυψελίδων διαπιστώνεται από την βελτίωση της οξυγονώσεως του αίματος, αλλά και ακτινολογικά (Εικ. 9)[11,15,34]. Με την υποχώρηση της υποξαιμίας προσφέρεται η δυνατότητα να ελαττωθεί το FIO_2 και να περιορισθεί ο κίνδυνος της τοξικότητας του οξυγόνου.

Η εφαρμογή PEEP απαιτεί τιτλοποίηση, δηλ. προσαρμογή στην εκάστοτε μηχανική των πνευμόνων και την αιμοδυναμική εικόνα του ασθενή[33]. Οι καμπύλες πιέσεως-όγκου του αναπνευστικού συστήματος αρρώστων με ARDS παρουσιάζουν κατά την εξιδρωματική φάση μία πολύ χαμηλή κλίση στην αρχή της εμφύσησης και μιά απότομη ανάκαμψη στη συνέχεια, –όταν κατά την εμφύση επιτευχθεί μιά ωρισμένη πίεση (Εικ. 11)[34,35]. Αυτό σημαίνει ότι η ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος (Comliance, C) είναι αρχικά μικρή (Cstart) και από ένα ωρισμένο σημείο πίεσης και μετά (το λεγόμενο inflection point ή «knee» = γόνυ, Pflex) η ίδια μεταβολή πίεσης επιτυγχάνει μεγαλύτερη μεταβολή όγκου, δηλ. βελτιώνεται η ευενδοτότητα (Cinfl) (Εικ. 11)[34,35].

Το φαινόμενο αυτό προκύπτει από την διάνοιξη συμπεπτοκότων μικρών αεραγωγών και κυψελίδων, που ήταν προηγουμένως ατελεκτασικές (ως εκ τούτου το σημείο αυτό της πίεσης των αναπνευστικών οδών αποκαλείται επίσης «opening pressure»). Κατ' ακολουθία των δεδομένων αυτών συνιστάται να τιτλοποιείται η PEEP βάσει της καμπύλης πιέσεως-όγκου του αναπνευστικού συστήματος και να εφαρμόζεται PEEP

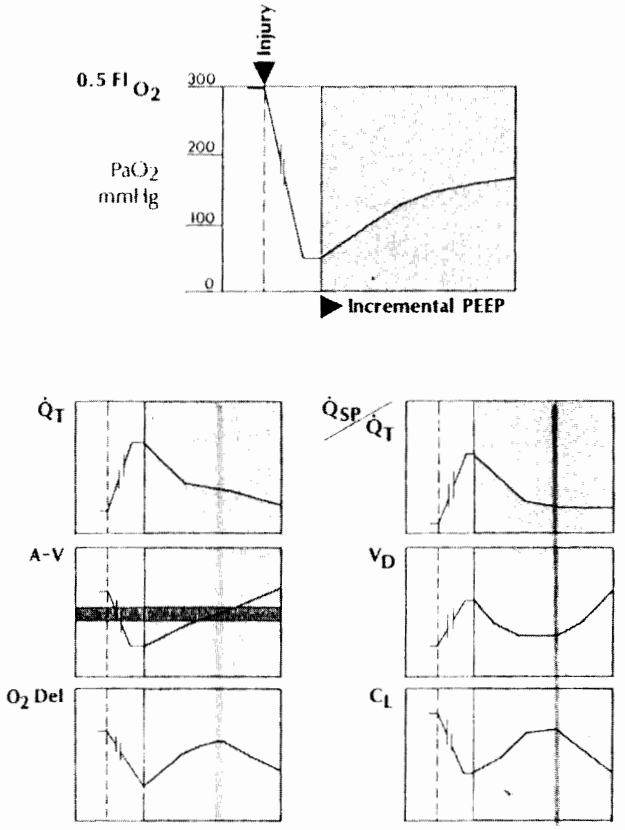


Εικ. 11. Στατική καμπύλη πιέσεως-όγκου του αναπνευστικού συστήματος σε ένα κατεσταλμένο και μυοχαλαρωμένο ασθενή με ARDS (εξιδρωματική φάση), καταγραφείσα κατά την εφαρμογή της μεθόδου της υπερσύριγγας, –συνιστάμενη σε σταδιακή διάταση των πνευμόνων με επαναληπτικές εμφυσήσεις αέρα (50-200 κ. εκ. τη φορά), μέχρι ενός συνολικού όγκου 1250 κ. εκ. πάνω από την FRC και στη συνέχεια σταδιακή «εκπνοή» (μέσα στην υπερσύριγγα) του εμφυσηθέντος όγκου αέρα. Η ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος είναι αρχικά πολύ μικρή (Cstart), ήτοι η εμφύσηση της δόσεως αέρα συνεπάγεται μεγάλη αύξηση της πιέσεως των αεροφόρων οδών (και της ενδοπνευμονικής πιέσεως). Από ένα ορισμένο επίπεδο πιέσεως των αεροφόρων οδών και μετά (Pflex ή inflection point), η ευενδοτότητα βελτιώνεται σημαντικά, ήτοι η εμφύσηση της ίδιας δόσεως αέρα συνεπάγεται μικρή αύξηση της πιέσεως των αεροφόρων οδών (Cinfl). Από Tobin MJ, Van de Graaf WB: Monitoring of lung mechanics and work of breathing. In MJ Tobin «Principles and practice of mechanical ventilation»:976. McGraw-Hill,Inc, 1994.

λίγο μεγαλύτερη από το λεγόμενο «inflection point», –ώστε να αποφεύγεται η σύμπτωση και να διατηρούνται μονίμως ανοικτές οι κυψελίδες αυτές[15,34].

Αν και η επιστράτευση όσον το δυνατόν περισσοτέρων κυψελίδων αποτελεί λογική επιθυμία του θεράποντα, η προσπάθεια μεγιστοποίησης των ευνοϊκών επιδράσεων της PEEP, δηλ. της περαιτέρω βελτίωσης της PaO_2 –με προοδευτική αύξηση του επιπέδου της– μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες στην μηχανική των πνευμόνων και στην κυκλοφορία (Εικ. 12):

*Η PEEP και ο κατακρατούμενος όγκος αέρα δεν κατανέμονται μόνο στις μικρές κυψελίδες των κατωφερέστερων περιοχών –όπως θα επιθυμούσε ο θεράπων-, αλλά και στις ανοικτές κυψελίδες των υπερκειμένων περιοχών, οι οποίες βέβαια υπερδιατείνονται. Επακόλουθα της υπερδιάτασης είναι α. η αύξηση του κυψελιδικού νεκρού χώρου (VA/Q>1), β. η συμπίεση των αντιστοίχων κυψελιδικών τριχοειδών (επέκταση



Εικ. 12. Επιδράσεις της οξείας πνευμονικής βλάβης και της σταδιακής αυξήσεως της PEEP σε βασικές παραμέτρους του αναπνευστικού και του κυκλοφορικού συστήματος. Η οξεία πνευμονική βλάβη συνεπάγεται: 1. δραματική αύξηση του ενδοπνευμονικού shunt (Qsp/Qt) και αντίστοιχη πτώση της PaO_2 και του μεταφερομένου οξυγόνου (O_2Del), 2. ελάττωση της πνευμονικής ευενδοτότητας (CL) και αύξηση του αερισμού του νεκρού χώρου (VD) και 3. αύξηση της καρδιακής παροχής (Qt) και ελάττωση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου (A-V). Η σταδιακή αύξηση της PEEP μέχρι ένα ορισμένο κριτικό σημείο συνεπάγεται 1. ελάττωση του shunt και αντίστοιχη αύξηση της PaO2 και του μεταφερομένου οξυγόνου, 2. αύξηση της πνευμονικής ευενδοτότητας και 3. ελάττωση της καρδιακής παροχής με αντίστοιχη αύξηση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου. Αύξηση της PEEP πέραν του κριτικού αυτού σημείου συνεπάγεται ελάττωση του μεταφερομένου οξυγόνου και της πνευμονικής ευενδοτότητας, δηλ. γίνεται επιβλαβής και για το αναπνευστικό και για το κυκλοφορικό σύστημα. Από Shapiro B: General Principles of Airway Pressure Therapy. In C.W Shoemaker, S Ayres, A Grenvik , R.P Holbrook, L.W Thompson (eds) «Textbook of critical care», Second Edition: 511. W.B. Saunders Company Philadelphia / London / Toronto / Montreal / Sydney / Tokyo, 1989.

της ζώνης Ι και ΙΙ κατά West), γ. η ελάττωση της ευενδοτότητας των κυψελίδων αυτών (κατά συνέπεια και της ολικής πνευμ. ευενδοτότητας) (Εικ. 12) και δ. η βλάβη ή και ρήξη των κυψελιδικών τοιχωμάτων (βαροτραύμα).

Κατά συνέπεια, η προσπάθεια διανοίξεως όσον το δυνατόν περισσοτέρων παθολογικών κυψελίδων της ζώνης R μπορεί να καταστρέψει τις υγιείς κυψελίδες της ζώνης Η (Εικ. 9).

*Η μερική ή και πλήρης σύμπτωση των πνευμονικών τριχοειδών αυξάνει εξ' άλλου τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και το μεταφορτίο της δεξιάς, επιδεινώνοντας την ήδη υφιστάμενη πνευμονική υπέρταση και τη δυσλειτουργία της δεξιάς και της αριστεράς κοιλίας[17,19]. Περαιτέρω, η φλεβική επαναφορά, ο τελοδιαστολικός όγκος και το προφορτίο της δεξιάς ελαττώνονται. Επακόλουθο όλων αυτών των διαφοροποιήσεων (στο προφορτίο, το μεταφορτίο και την γεωμετρική διαμόρφωση της δεξιάς) είναι η ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς και η πτώση της καρδιακής παροχής (Εικ. 12)[19,21,22].

Εάν συμβεί το τελευταίο, όχι μόνο το κέρδος από την αύξηση της PaO_2 χάνεται, αλλά προκύπτει βαρειά διαταραχή της αιματώσεως των οργάνων. Έτσι, αφ' ενός ο τελικός σκοπός της θεραπείας, δηλ. η βελτίωση της ιστικής οξυγόνωσης, δεν εκπληρώνεται, αφ' ετέρου ο ασθενής βλάπτεται ιατρογενώς.

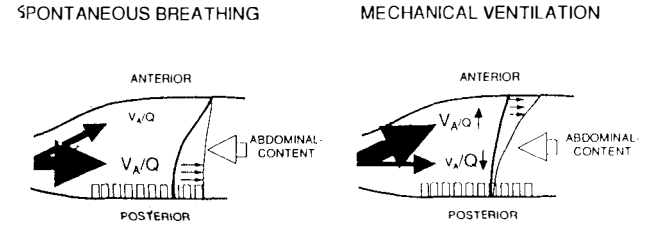
Ως οδηγός στην κλινική πράξη μπορεί να χρησιμεύσει η γνώση ότι οι αρνητικές αιμοδυναμικές επιδράσεις της PEEP δεν εμφανίζονται ενόσω –κατά την σταδιακή αύξηση του επιπέδου της– λαμβάνει χώρα «επιστράτευση» κυψελίδων, ενώ αντίθετα εμφανίζονται όταν κατά την εφαρμογή της δεν διανοίγονται πλέον άλλες κυψελίδες[31]. Η τιμή της PEEP μέχρι την οποία συνεχίζει να λαμβάνει χώρα «επιστράτευση» κυψελίδων και αύξηση της πνευμονικής ευενδοτότητας και πέραν της οποίας η ευενδοτότητα, καθώς και η καρδιακή παροχή ελαττώνονται λέγεται optimum ή best PEEP[2,33,34].

Στο παρελθόν έχουν εφαρμοσθεί πολύ υψηλές PEEP, στην προσπάθεια βελτίωσης της PaO_2. Σήμερα όμως δεν χρησιμοποιείται PEEP πάνω από 15 cm H_2O[31]. Φαίνεται μάλιστα ότι η επιστράτευση έχει ολοκληρωθεί κατά 90% ήδη με το επίπεδο των 10 cm H_2O (Εικ. 9)[14].

2. Αναπνεόμενος Όγκος (tidal volume, V_T)

Επι 2 δεκαετίες συνιστάτο η χορήγηση μεγάλου αναπνεομένου όγκου, 12-15 mL/Kg Β.Σ., κατά τον μηχανικό αερισμό αρρώστων με ARDS, –αν και ήξεραν όλοι ότι αυτό συνεπάγεται την ανάπτυξη υψηλών πιέσεων των αεροφόρων οδών και των κυψελίδων. Το εύρημα ότι το ποσοστό του πνευμονικού ιστού που μπορεί να αερισθεί είναι στους ασθενείς με ARDS σε

άλλοτε άλλο βαθμό μειωμένο – εξ ού και ο χαρακτηρισμός των ασθενών αυτών ως «adults with baby lungs» – (Εικ. 4, 5 και 9)[10,11], άλλαξε ριζικά την φιλοσοφία του μηχανικού αερισμού ως προς τον αναπνεόμενο όγκο και τις αναπτυσσόμενες πιέσεις. Κατά τον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό το μεγαλύτερο μέρος του αναπνεομένου όγκου (Vt) κατανέμεται – αντίθετα από ό,τι κατά τον αυτόματο αερισμό – στις υπερκείμενες περιοχές των πνευμόνων (Εικ. 13). Δεδομένου ότι στην περίπτωση του ARDS οι περιοχές αυτές παριστούν τις κυψελίδες που απέμειναν υγιείς και είναι μόνο το 20-30% του συνόλου των κυψελίδων (ζώνη Η στις Εικ. 4 και 9)[11], θα δεχθούν δυσανάλογα μεγάλο όγκο και θα υπερδιαταθούν, – έχοντας παράλληλα υψηλή ενδοκυψελιδική πίεση.



Εικ. 13. Σχηματική παράσταση της κατανομής του αερισμού σε ύπτια θέση, κατά την αυτόματη αναπνοή (αριστερά) και κατά τον μηχανικό αερισμό (δεξιά). 1. Κατά την αυτόματη αναπνοή ο αναπνεόμενος όγκος κατανέμεται, κατά προτίμηση στις κατωφερέστερες περιοχές των πνευμόνων, οι οποίες έχουν και τη μεγαλύτερη αιμάτωση. Αυτό προκύπτει από την ισχυρή σύσπαση του διαφράγματος (νόμος του Laplace) και από την καλλίτερη ευενδοτότητα των κυψελίδων των περιοχών αυτών. 2. Αντιθέτως, κατά τον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό – όπου δεν λαμβάνει χώρα σύσπαση του διαφράγματος και η ευενδοτότητα των κατωφερέστερων περιοχών ελαττώνεται-, κατανέμεται ο VT κατά προτίμηση στις υπερκείμενες περιοχές των πνευμόνων, οι οποίες έχουν τη μικρότερη αιμάτωση. Από Putensen C: Methods to improve matching between ventilation and perfusion during ventilatory support in ARDS. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 420-433. Springer Verlag Berlin, 1996.

Οι υψηλές ενδοπνευμονικές πιέσεις και η υπερδιάταση των κυψελίδων προκαλούν βλάβη των πνευμόνων των ασθενών με ARDS («barotrauma», «volutrauma,» «ventilator-induced lung injury»)[32,37,38], επιδεινώνοντας την ήδη υφιστάμενη πνευμονική βλάβη.

Σήμερα, συνιστάται η χορήγηση αναπνεομένου όγκου ίσου με ή και κάτω των 10 mL/Kg Β.Σ, μέχρι και 5 mL/Kg Β.Σ[30,31], – ώστε η μέγιστη πίεση των αεροφόρων οδών (Peak Airway Pressure) και η μέγιστη κυψελιδική πίεση (Plateau) να μήν υπερβαίνουν τα 40-45 cm H_2O και τα 30-35 cm H_2O αντίστοιχα[30,31,38,39]. Πράγματι, οι πνευμονικές επιπλοκές του μηχανικού αερισμού είναι λιγότερες και η αιμοδυναμική εικόνα καλλίτερη με τους μικρούς όγκους στους ασθενείς με «οξεία πνευμονική βλάβη» ή ARDS[32,39,40].

3. Αναπνευστική Συχνότητα (frequency)

Στον παραδοσιακό μηχ. αερισμό η αναπνευστική συχνότητα ρυθμίζεται μετά τον καθορισμό του αναπνεομένου όγκου, έτσι ώστε να διατηρείται επαρκής κυψελιδικός αερισμός, δηλ. νορμοκαπνία και φυσιολογικό pH. Όταν χορηγείται μεγάλος αν. όγκος, όπως στον παραδοσιακό μηχανικό αερισμό, είναι συνήθως αρκετές 10-12 αναπν./λεπτό.

Με την εφαρμογή χαμηλού αναπνεόμενου όγκου – και δεδομένου του αυξημένου «φυσιολογικού» νεκρού χώρου στο ARDS – απαιτούνται συχνά υψηλές συχνότητες, 20-25/λεπτό, για την διατήρηση νορμοκαπνίας και φυσιολογικού pH, όπως υπαγορεύεται από τον τύπο: $PaCO_2 = [0{,}863xVCO_2] / [Vtxfx(1-V_D/Vt)]$. Οι συχνότητες αυτές όμως μπορεί να συνεπάγονται κατακράτηση αέρα στους πνεύμονες και ενδογενή PEEP, εξ αιτίας του ότι ο διαθέσιμος για την εκπνοή χρόνος είναι βραχύς και ανεπαρκής για την εκκένωση των κυψελίδων με μεγάλη σταθερά χρόνου, των λεγομένων «slow alveoli». Η υψηλή ενδογενής PEEP συνεπάγεται δυναμική υπερδιάταση των πνευμόνων και καρδιαγγειακή κατέρρειψη. Κατά συνέπεια, απαιτείται επαγρύπνηση, προκειμένου να αποφευχθούν τέτοιες τραγικές συνέπειες του μηχανικού αερισμού[31,32,41].

4. Εναλλακτικές Μέθοδοι Μηχανικού Αερισμού*

- «Permissive Hypercapnia»**

Ο μηχανικός αερισμός με χαμηλό αναπν. όγκο (προς αποφυγή υψηλών πιέσεων) και χωρίς την αντιστοιχούσα (στη μείωση του αναπν. όγκου) αύξηση της αναπν. συχνότητας (προς αποφυγή της υψηλής ενδογενούς PEEP), συνεπάγεται υπερκαπνία. Εν τούτοις, τελευταία προτείνεται να μην αποτελεί η μερική πίεση του CO_2 τον οδηγό για την ρύθμιση του αερισμού των πνευμόνων και να αποδεχόμαστε ακόμη και την υπερκαπνία, προκειμένου να διατηρείται η μεγίστη πίεση κάτω των 40-45 cm H_2O και η κυψελιδική πίεση κάτω των 30-35 cm H_2O και να προστατεύονται έτσι οι πνεύμονες από τη βλάβη εκ μηχ. αερισμού (pressure targeted ventilation with permissive hypercapnia)[42]. Εάν αποδεχτούμε την υπερκαπνία, αποφεύγεται συνή-

** Λεπτομερέστερη αναφορά στο θέμα αυτό θα γίνει στο επόμενο τεύχος*

*** Η αναγραφή ξενικών όρων σε ελληνικά κείμενα του παρόντος περιοδικού οφείλεται αφ' ενός στην έλλειψη ομόφωνα αποδεκτής ελληνικής ορολογίας και αφ' ετέρου στο ότι οι όροι αυτοί χρησιμοποιούνται ευρύτατα διεθνώς.*

θως η αύξηση της μεγ. πίεσης άνω των 35 cm H_2O, και (σύμφωνα με τους υποστηρικτές αυτής της στρατηγικής) ελαττώνεται η θνησιμότητα[42].

- «LFPPV with $ECCO_2R$» («Low Frequency Positive Pressure Ventilation with Extra Corporeal CO_2 Removal»)

Η προταθείσα από τους Gattinoni και συν. μέθοδος μηχ. αερισμού με χαμηλή συχνότητα και παράλληλη εξωσωματική απομάκρυνση του CO_2 αποτελεί την πρώτη μέθοδο, που αντιπροσωπεύει τη νέα φιλοσοφία του μηχ. αερισμού, –της προστασίας των πνευμόνων από τις συχνές, ρυθμικά επαναλαμβανόμενες, υπερδιατάσεις και κρούσεις υψηλής θετικής πίεσης. Αποσκοπεί στο να δοθεί στους πνεύμονες η ευκαιρία της «αυτοεπιδιόρθωσης» των βλαβών τους, ενώ αυτοί βρίσκονται σε σχεδόν ακινησία («motionless lung») και μπορεί να αποτελέσει τη λύση σε βαρύ ARDS[43].

- «IRV» («Inverse Ratio Ventilation»)

Η μέθοδος αυτή συνίσταται σε αναστροφή της σχέσης TI:TE, ήτοι παράταση του χρόνου εισπνοής, – απο 1:1 έως και 4:1.

Η παρατεταμένη εισπνευστική φάση συνεπάγεται ομοιογενέστερη κατανομή του αερισμού, καθότι διατίθεται χρόνος για την προσπέλαση των κυψελίδων με μεγάλη σταθερά χρόνου («slow alveoli»)[38,39,44]. Επί κανονικής διάρκειας της εισπνευστικής φάσεως (TI:TE = 1:2), οι κυψελίδες αυτές –οι οποίες είναι οι «ασταθείς κυψελίδες» των κατωφερέστερων περιοχών-, δεν «προλαβαίνουν» να συμμετάσχουν στη διανομή του αναπνεομένου όγκου και υποαερίζονται ή παραμένουν ατελεκτασικές.

Η βράχυνση του χρόνου εκπνοής από την άλλη συνεπάγεται την κατακράτηση αέρα στις ίδιες αυτές κυψελίδες με τη μεγάλη σταθερά χρόνου, οι οποίες τώρα δεν «προλαβαίνουν» να εκκενωθούν και αναπτύσσουν έτσι τοπική ενδογενή PEEP[44,45]. Η τοπική αυτή PEEP εξυπηρετεί το σκοπό της θεραπείας, αφού ανοίγει και κρατάει ανοικτές τις ασταθείς κυψελίδες (τις «επιστρατεύει») –χωρίς να υπερδιατείνει τις υγιείς, όπως κάνει η εξωγενής PEEP, η οποία κατανέμεται παντού. Η επιστράτευση κυψελίδων επιτυγχάνεται συνήθως ώρες μετά την έναρξη του τύπου αυτού μηχ. αερισμού, κατά κυριολεξία σαν να επιστρατεύονται οι κυψελίδες μία προς μία[45].

Κατά τη μέθοδο αυτή η μέση πίεση των αεροφόρων οδών είναι μεγαλύτερη απ' αυτή που επικρατεί κατά τον παραδοσιακό μηχανικό αερισμό, –εξαιτίας του ότι η θετική πίεση διαρκεί επί περισσότερο χρόνο. Η αυξημένη μέση πίεση των αεροφόρων οδών είναι «νόμισμα διπλής όψεως»: αφενός διατηρεί ανοικτές τις ασταθείς κυψελίδες, βελτιώνοντας την οξυγόνωση του αίματος στους πνεύμονες, αφετέρου όμως επιδεινώνει την πνευμονική κυκλοφορία[45,46]. Σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην αιμοδυναμική έχει και η ενδογενής PEEP, όταν γίνει υψηλή. Η ενδογενής PEEP (PEEPintrinsic) έχει αθροιστική δράση με αυτή που προκαθορίζει ο κλινικός στο μηχάνημα, δηλ. την εξωγενή PEEP (PEEPextrinsic): Το άθροισμα των δύο (PEEPeffective) είναι τώρα αυτό που ασκεί όλες τις επιδράσεις και κατ' ακολουθία, όταν αυξάνεται η ενδογενής PEEP θα πρέπει να μειώνεται αναλόγως η εξωγενής.

Κατά συνέπεια, η εφαρμογή IRV απαιτεί επαγρύπνηση[41,44,45], ώστε να προληφθεί κάθε σημαντική αιμοδυναμική επιβάρυνση –πτώση της καρδιακής παροχής και περιορισμός της ιστικής οξυγονώσεως: Καμία θεραπεία που μειώνει την ιστική οξυγόνωση δεν είναι η σωστή, ακόμα και άν βελτιώνει την οξυγόνωση του αίματος στους πνεύμονες.

Η μέθοδος IRV μπορεί να εφαρμοσθεί επί μηχανικού αερισμού με ελεγχόμενο όγκο (volume ή flow controlled ventilation), όταν η αναπτυσσόμενη μέγιστη πίεση υπερβαίνει τα 45 cm H_2O (με την παράταση του χρόνου εισπνοής ελαττώνεται η αναπτυσσόμενη πίεση, επειδή περιορίζεται η ροή, –νόμος του Ohm: ΔP = Flow x Resistance), σήμερα όμως χρησιμοποιείται συνήθως συνδυαζόμενη με μηχανικό αερισμό ελεγχόμενης πίεσης (Pressure controlled ventilation) σε ασθενείς με ARDS. Ως εκ της φύσεώς της, αντενδείκνυται βέβαια απολύτως σ' όλες τις περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπου υπάρχει περιορισμός της εκπνευστικής ροής και ενδογενής PEEP, –τυπικά στην αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

- «PC–IRV» («Pressure Controlled – Inverse Ratio Ventilation»)

Πρόκειται για ελεγχόμενο μηχ. αερισμό με ελεγχόμενη (σταθερή) πίεση (PC) και αναστροφή της σχέσης I : E (IRV). Η μεγίστη πίεση των αεροφόρων οδών και επομένως και η ενδοπνευμονική πίεση ελέγχονται και

δεν μπορούν να ξεπεράσουν κάποιο ανώτερο (προκαθορισμένο) όριο, ώστε να προστατεύονται οι πνεύμονες από το βαροτραύμα.

Η μέθοδος επιτυγχάνει ομοιογενέστερη κατανομή του αερισμού και προοδευτική επιστράτευση κυψελίδων[44]. Η επιστράτευση κυψελίδων συνεπάγεται βελτίωση της πνευμονικής ευενδοτότητας. Η ευνοϊκή αυτή μεταβολή της μηχανικής των πνευμόνων συνεπάγεται αυτόματη (χωρίς ο κλινικός να κάνει κάποια νέα ρύθμιση) αύξηση του χορηγουμένου από τη μηχανή Vτ – με την ίδια πίεση[44,45]. Η αύξηση του Vτ θα είναι ανάλογη προς το βαθμό επιστρατεύσεως. Ακολούθως, μπορεί ο κλινικός να μειώσει το επίπεδο της πίεσης στον αναπνευστήρα.

Φυσικά, και κατ' αυτή τη μέθοδο επιβάλλεται επαγρύπνηση προς αποφυγή αναπτύξεως υπερβολικής ενδογενούς PEEP, με τις αρνητικές της επιδράσεις στην αιμοδυναμική[41]. Η ανάπτυξη σημαντικής ενδογενούς PEEP γίνεται κλινικά αντιληπτή από την μείωση του χορηγούμενου Vτ, που προκύπτει ως επακόλουθο της μείωσης της κινητηρίου διαφοράς πιέσεως (είσοδος τραχειοσωλήνα-κυψελίδες). Η μείωση του Vτ θα είναι ανάλογη του επιπέδου της ενδογενούς PEEP[44,45]. Φυσικά, η εξωγενής PEEP θα πρέπει να μειώνεται, όσο αυξάνεται η ενδογενής.

Αν και ο τύπος αυτός μηχ. αερισμού προτάθηκε ήδη το 1982 από τον Lachmann για την θεραπεία του ARDS δεν έτυχε της δέουσας προσοχής παρά μόλις τελευταία. Επί του παρόντος, συνιστάται ο εν λόγω τύπος μηχ. αερισμού σε περιπτώσεις, όπου η οξυγόνωση του αίματος παραμένει κάτω από τα ανεκτά όρια (SaO_2 < 88-90%), ενώ οι πιέσεις (μεγίστη και PEEP) είναι υψηλές, – είναι όμως πιθανόν να τύχει ευρύτερης εφαρμογής στο εγγύς μέλλον για την αντιμετώπιση της «οξείας πνευμονικής βλάβης» και του ARDS[45].

- «BIPAP» («Biphasic Positive Airway Pressure») και «APRV» («Airway Pressure Release Ventilation»)

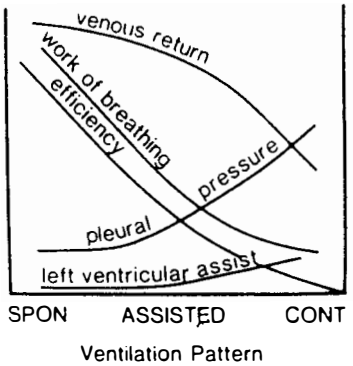
Πρόκειται για νέα μοντέλα «υποβοηθούμενου» αερισμού, κατά τα οποία η ενίσχυση του αερισμού προκύπτει με μείωση και όχι με αύξηση – όπως κατά τον κλασσικό τρόπο – της πίεσης των αεροφόρων οδών[45]. Αυτό επιτυγχάνεται με εναλλαγή του επιπέδου θετικής πιέσεως των αεροφόρων οδών μεταξύ ενός υψηλού και ενός χαμηλού[47,48]. Ο ασθενής έχει τη δυνατότητα να αναπνέει αυτόματα και στα δύο επίπεδα πιέσεως. Το επίπεδο της καθεμιάς πίεσης (Phigh και Plow), καθώς και ο χρόνος που αυτό θα διαρκέσει (Thigh και Tlow) ρυθμίζονται εκ των προτέρων, ενώ ο αναπνεόμενος όγκος και η αν. συχνότητα κυμαίνονται ευρέως, εξαρτώμενα από τη ρύθμιση του αναπνευστήρα, αλλά και από τα δεδομένα του αρρώστου:

Επί αυτόματου αερισμού λειτουργεί το σύστημα όπως ένα CPAP με δύο βαλβίδες PEEP (υψηλή και χαμηλή θετική πίεση), όπου ο αερισμός του αρρώστου υποβοηθείται περιοδικά (κάθε 2, 3, 4 ή και 5 αν. κύκλους) από τον μεγαλύτερο όγκο που χορηγείται κατά τη φάση που ακολουθεί τη μείωση της πίεσης των αεροφόρων οδών (APRV-mode)[45,47,48].

Όταν δεν υπάρχει αυτόματη αναπνοή το σύστημα λειτουργεί ως αναπνευστήρας πιέσεως με δύο επίπεδα πιέσεως των αεροφόρων οδών (BIPAP)[48].

Οι ασταθείς κυψελίδες επιστρατεύονται μέσω της αρκετά υψηλής μέσης πίεσης των αεροφόρων οδών (15-20 cm H_2O) και διατηρούνται ανοικτές μέσω της ενδογενούς PEEP, που προκύπτει από τον περιορισμένο χρόνο εκπνοής.

Ο νέος αυτός τύπος μηχ. αερισμού (BIPAP-APRV) φαίνεται όχι μόνον κατάλληλος, αλλά και πλεονεκτικός για την αντιμετώπιση της «οξείας πνευμονικής βλάβης» και ακόμη και βαρέως ARDS[45], καθότι: α. επιστρατεύει κυψελίδες και βελτιώνει την πνευμονική ευενδοτότητα και τη σχέση αερισμού/αιμάτωσης (Εικ. 13), χωρίς υψηλή μέγιστη πίεση (μικρότερος κίνδυνος βαροτραύματος)[49], β. ασκεί μικρότερου βαθμού αρνητική επίδραση στην αιμοδυναμική (η φλεβική επανα-



Εικ. 14. Ελάττωση της ενδοθωρακικής πιέσεως, με αποτέλεσμα την σημαντική αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, κατά την μετάβαση από τον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό (CONT) σε υποβοηθούμενο (ASSISTED) και αυτόματο αερισμό (SPON). Από Miro AM, Pinsky MR: Heart-Lung Interactions. In MJ Tobin «Principles and practice of mechanical ventilation»:657. McGraw-Hill,Inc, 1994.

φορά αυξάνεται σημαντικά, Εικ. 14), ευνοώντας σημαντικά –σε σύγκριση με τον παραδοσιακό μηχ. αερισμό– την κυκλοφορία του αίματος στους πνεύμονες και τα άλλα όργανα[45,47,48], γ. επιτρέπει στον ασθενή τον αυτόματο αερισμό και τον έλεγχο της αναπνοής του, με αποτέλεσμα να χρειάζεται λιγότερη καταστολή[45,48].

Στην από τον JJ. Ruby προτεινόμενη παραλλαγή IMPRV (Intermittend Mandatory Pressure Release Ventilation, Αερισμός με Διαλλείπουσα Υποχρεωτική Αρση της Πίεσης) οι αυτόματες αναπνοές του αρρώστου κατά τη διάρκεια του χαμηλού επιπέδου υποστηρίζονται με 5-6 cm H_2O pressure support[50].

- «HFV» («High Frequency Ventilation»)

Η μέθοδος αυτή λειτουργεί ριζικά διαφορετικά απ' ό,τι ο παραδοσιακός μηχ. αερισμός και εφαρμόζεται με τελείως διαφορετικές «μηχανές», οι οποίες χορηγούν πολύ μικρούς αν. όγκους (1-5 mL/Kg Β.Σ) με πολύ μεγάλη αν. συχνότητα (60-3000/min). Ως πλεονεκτήματα μπορούν να θεωρηθούν η σημαντικά χαμηλότερη –σε σύγκριση με τον παραδοσιακό μηχ. αερισμό– μέγιστη πίεση των αεροφόρων οδών (μικρότερος κίνδυνος βαροτραύματος) και η καλλίτερη σχέση αερισμού/αιμάτωσης[30,51].

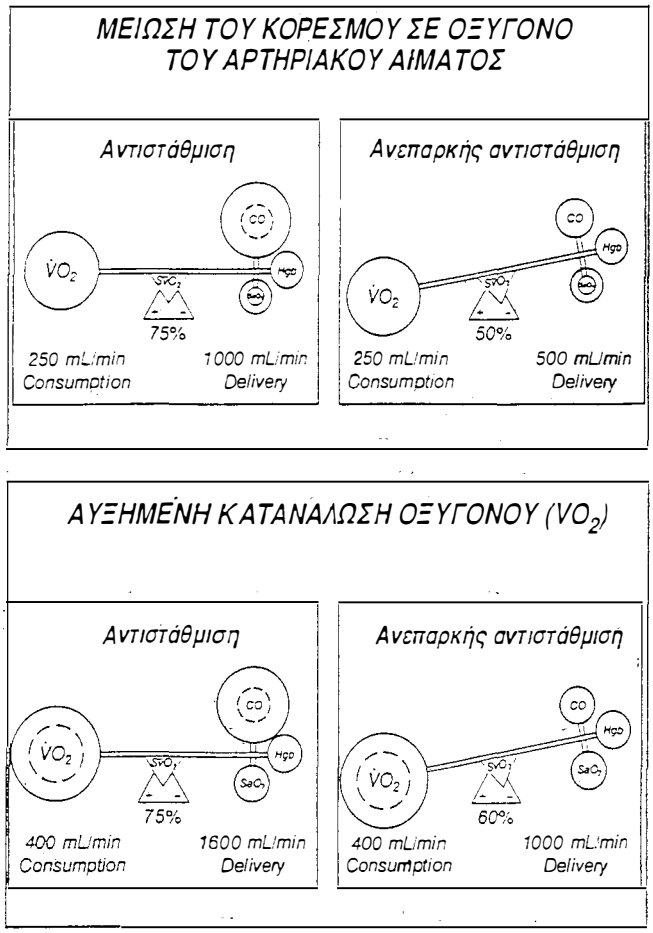
Η μεγαλύτερη εμπειρία και οι περισσότερες γνώσεις επί του θέματος αυτού έχουν συλλεγεί από την εφαρμογή της μεθόδου σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσπραγίας. Στον ενήλικα περιορίζεται η ένδειξή της, επί του παρόντος, σε ωρισμένες ειδικές καταστάσεις, όπως τα βρογχοπλευρικά συρίγγια[30,31,51].

Αιμοδυναμική και Ιστική Οξυγόνωση

Η εξασφάλιση ικανοποιητικής σχέσης παροχή/ανάγκες οξυγόνου στους ιστούς είναι θεμελιώδους σημασίας και αποτελεί προϋπόθεση για την επιβίωση των αρρώστων με ARDS (Εικ 15)[20-23]. Οι ανάγκες των ιστών σε οξυγόνο είναι αυξημένες και απαιτούν αυξημένη προσφορά οξυγόνου[24,52].

Επι του παρόντος, δεν είναι γνωστό ποιό είναι το ιδανικό μεταφερόμενο οξυγόνο (DO_2). Η προγραμματισμένη προσπάθεια επιτεύξεως «υπερφυσιολογικών τιμών» DO_2 και VO_2, –βάσει του ευρήματος του Danek, της «παθολογικής εξάρτησης» της VO_2 από το DO_2 (Εικ 10)[24] και του ευρήματος του Shoemaker, ότι οι χειρουργικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου που επιβιώνουν παρουσιάζουν «υπερφυσιολογικές τιμές» DO_2 και VO_2[53]. –μπορεί να καταλήξει σε αντίθετο από το αναμενόμενο αποτέλεσμα, τουτέστι σε παράταση της νοσηλείας και αύξηση της θνησιμότητας[54,55]. Ορθότερο είναι μάλλον να αξιολογείται η εκάστοτε κατάσταση ιστικής οξυγονώσεως του κάθε ασθενούς και να εξατομικεύεται η θεραπευτική στρατηγική, παρά να επιδιώκονται κάποιες προβλεπόμενες τιμές[55].

Οι ακριβείς δείκτες της ιστικής οξυγονώσεως, ήτοι ο προσδιορισμός της οξειδοαναγωγικής και της ενεργειακής καταστάσεως των κυττάρων[56] δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί στην κλινική πράξη. Εν τούτοις, η λειτουργικότητα των οργάνων –όπως ρυθμός διούρησης, επίπεδο συνειδήσεως, καρδιακός ρυθμός, περισταλτισμός του εντέρου– αποτελεί αρκετά αξιόπιστο δείκτη της αιμά-



Εικ 15. Σχηματική αναπαράσταση της σχέσης παροχή/ανάγκες οξυγόνου κατά το ARDS. α. Η μείωση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο αντιροπείται με αύξηση της καρδιακής παροχής. β. Η αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου απαιτεί αντίστοιχη αύξηση του μεταφερομένου οξυγόνου (καλυπτόμενη στο παράδειγμα μας με αύξηση της καρδιακής παροχής). Η αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης με τη χορήγηση αίματος, μπορεί και στις δύο περιπτώσεις να συνεισφέρει στην αύξηση του μεταφερόμενου οξυγόνου και να μειώσει το καρδιακό έργο.

τωσης των οργάνων και της οξυγόνωσης των ιστών τους[52]. Οι κλινικοί αυτοί δείκτες είναι διαθέσιμοι ανά πάσα στιγμή στο θεράποντα και θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς και να αξιολογούνται πολλές φορές την ημέρα, ώστε να αναπροσαρμόζεται καταλλήλως η αιμοδυναμική υποστήριξη. Σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, –οι οποίοι παρουσιάζουν το φαινόμενο της «παθολογικής εξάρτησης» της VO_2 από το DO_2– χρειάζεται ο κλινικός γιατρός επιπρόσθετες πληροφορίες για την εκτίμηση και τη διόρθωση της ιστικής οξυγονώσεως, όπως: α. τον προσδιορισμό της VO_2 και του DO_2, β. τη συνεχή παρακολούθηση του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος (SvO_2 monitoring), γ. τη μέτρηση των γαλακτικών του αίματος και δ. τον προσδιορισμό δεικτών περιοχικής οξυγονώσεως, όπως το γαστρικό ενδοβλεννογόνιο pH (pHi) [52,53,57].

Το μεταφερόμενο οξυγόνο εξαρτάται από την καρδιακή παροχή (CO, L/min), από τη συγκέντρωση και τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης (Hb gr% και SaO_2% αντίστοιχα) και από την μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2) (Εικ 15): $DO_2 = 10xCOx [(Hb \times SaO_2x1,39) + (PaO_2x0.0031)]$ mL/min. Κατά συνέπεια, η αύξηση του DO_2 μπορεί να επιτευχθεί με αύξηση α. της καρδιακής παροχής ή/και β. της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ή/και γ. του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης.

Συνιστάται η διατήρηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδο > 10,5 ή καλλίτερα γύρω στα 12 γρ. %, όπου συνδυάζονται ικανοποιητική μεταφορά O_2 και ρεολογική κατάσταση του αίματος[52]. Η χορήγηση αίματος αυξάνει όχι μόνον την αιμοσφαιρίνη αλλά και τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή. Ο όγκος παλμού και η καρδιακή παροχή μπορούν περαιτέρω να αυξηθούν με τη χορήγηση βιομηχανικών κολλοειδών και κρυσταλλοειδών διαλυμάτων ή –εφόσον έχει γίνει επαρκής αναπλήρωση υγρών– με τη χορήγηση κατεχολαμινών[52-55].

Την τρίτη παράμετρο του DO_2, την PaO_2 (και τον SaO_2) –η οποία στο ARDS παριστά το κλειδί του προβλήματος– μπορούμε να τη χειριστούμε μόνο με το μηχανικό αερισμό και τη βελτίωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης. Η συνεπεία του μηχανικού αερισμού ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς και καρδιαγγειακή καταστολή μπορεί (αν είναι σημαντικού βαθμού) να εξουδετερώσει το κέρδος που προσφέρει ο μηχανικός αερισμός στην οξυγόνωση του αίματος, –καθότι περιορίζει το DO_2 και κατ' ακολουθία την ιστική οξυγόνωση[52,58]. Η κατάσταση αυτή μπορεί να αντιρροπισθεί με τη χορήγηση Υγρών ή/και Ντοπαμίνης, ώστε να προσπορισθεί το μέγιστο όφελος του μηχανικού αερισμού[58]. Προς αποφυγή σημαντικών αρνητικών αλληλεπιδράσεων πνευμόνων-καρδιάς κατά τον μηχανικό αερισμό* απαιτείται αναπροσαρμογή των παραμέτρων του αναπνευστήρα στα εκάστοτε δεδομένα της μηχανικής των πνευμόνων και της αιμοδυναμικής του κάθε αρρώστου[40-42,45,59].

Η αποκατάσταση ικανοποιητικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης και καρδιακής παροχής και η αποδοχή μιας SaO_2 κατά τι μικρότερης του 90%, τουτέστι γύρω στο 88%, επιτρέπει τη μείωση της επεμβατικότητας του μηχανικού αερισμού και έτσι την προστασία της κυκλοφορίας των πνευμόνων από τη βλάβη εκ μηχ. αερισμού[31,32,59].

Η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνει το πνευμονικό οίδημα, προκαλεί δυσλειτουργία των κοιλιών και μπορεί να οδηγήσει σε κάμψη της δεξιάς, όταν είναι βαρειά (MPAP > 40 mmHg)[11,17-19]. Για την αντιμετώπιση της –και τη διευκόλυνση έτσι της λειτουργίας της δεξιάς και κατ' ακολουθία και της αριστεράς κοιλίας– χορηγούνται κατά την οξεία φάση του ARDS αγγειοδιασταλτικά, όπως η νιτρογλυκερίνη, η προστακυκλίνη ή η προσταγλανδίνη Ε1. Η θεραπευτική δράση των φαρμάκων αυτών είναι όμως συνυφασμένη με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα φάρμακα αυτά: α. αυξάνουν το αληθές shunt και επιδεινώνουν έτσι την υποξαιμία[60], β. προκαλούν συστηματική υπόταση, με τον κίνδυνο να ελαττωθεί η αιμάτωση των ζωτικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς[17]. Τα μειονεκτήματα αυτά παρακάμπτονται, αν αντι των παραπάνω φαρμάκων χρησιμοποιηθεί η εισπνοή Νιτρικού Οξειδίου (NO), το οποίο τελευταία έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών. Το εισπνεόμενο NO περιορίζει την πνευμονική υπέρταση, χωρίς να προκαλεί συστηματική αγγειοδιαστολή και υπόταση, διότι εξουδετερώνεται από την αιμοσφαιρίνη[61,62]. Το εισπνεόμενο NO έχει επιπλέον το μεγάλο πλεονέκτημα να προκαλεί εκλεκτική αγγειοδιαστολή στις αεριζόμενες κυψελίδες –γιατί μόνο σ' αυτές φθάνει– και να βελτιώνει έτσι τη σχέση αερισμού / αιμάτωσης, περιορίζοντας την υποξαιμία[61].

Παρόμοια δράση με αυτή του εισπνεομένου NO έχει η εισπνοή «αεροσόλ» αγγειοδιασταλτικών προστανοειδών, όπως το «αεροσόλ» της προστακυκλίνης και

** Το θέμα αυτό θα αναπτυχθεί λεπτομερέστερα στο επόμενο τεύχος*

αυτό της προσταγλανδίνης Ε1, –αλλά δεν έχει ακόμα μελετηθεί αρκετά[49].

Ισοζύγιο Υγρών

Η αρχική φόρτιση με υγρά είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και της αιματώσεως των οργάνων των βαρειά αρρώστων που παρουσιάζουν έναν ή περισσοτέρους προδιαθετικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ARDS (Πιν. 3)[52,53,59]. Ποιά υγρά θα χορηγηθούν δεν έχει ιδιαίτερη σημασία, εφ' όσον η κολλοειδοσμωτική πίεση του αίματος δεν κατέρχεται κάτω από το 50% της φυσιολογικής τιμής[59]. Κάτω από την τιμή αυτή όμως αυξάνει δραματικά η εξαγγείωση, με επακόλουθο την απώλεια υγρών στον τρίτο χώρο και την παραγωγή οιδήματος στους περισσοτέρους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του πνευμονικού, και επομένως επιβάλλεται η χορήγηση κολλοειδών[52,59].

Μετά την αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και ικανοποιητικής κυκλοφορίας, επιβάλλεται αυστηρό ισοζύγιο υγρών και διατήρηση των πιέσεων πληρώσεως των καρδιακών κοιλοτήτων σε χαμηλό επίπεδο. –τόσο, όσο επιτρέπει η διατήρηση ικανοποιητικής καρδιακής παροχής (PCWP: ~10-12 mmHg)[52,59,63]. Έτσι περιορίζεται ο ρυθμός σχηματισμού οιδήματος και αυξάνονται οι πιθανότητες επιβίωσης[63].

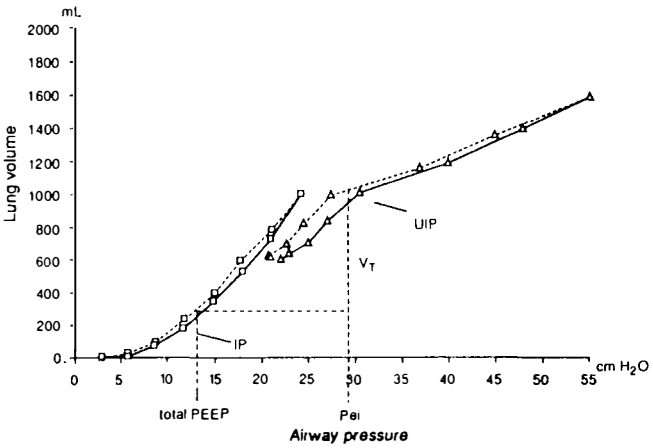
Βελτίωση της σχέσης αερισμού / αιμάτωσης

Η βελτίωση της σχέσης αερισμού / αιμάτωσης και κατ' ακολουθία της PaO_2 αποτελεί τη «λυδία λίθο» της θεραπείας του ARDS, δεδομένου ότι η θεμελιώδης διαταραχή, από την οποία προκύπτει η υποξαιμία στη νόσο αυτή, είναι η ανομοιογενής κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης, –εξαιτίας της συμπτώσεως των κυψελίδων των κατωφερέστερων περιοχών των πνευμόνων, οι οποίες, ενώ δεν αερίζονται, έχουν τη μεγαλύτερη αιμάτωση (Εικ. 4β και 8 κάτω)[11,13]. Κατά συνέπεια, η θεραπεία θα πρέπει να αποβλέπει στο να: α. ανοίξει και να κρατήσει ανοικτές τις ατελεκτασικές κυψελίδες[33-39,64], β. προστατεύσει τις υγιείς κυψελίδες από την υπερδιάταση[32], γ. μήν επηρεάσει την κυκλοφορία του αίματος[33,36,40,58], δ. περιορίσει την πνευμονική υπέρταση και να ανακατανείμει το αίμα της πνευμονικής κυκλοφορίας προς τις υγιείς κυψελίδες[49,61,62].

• *Βελτίωση της κατανομής του αερισμού*

1. Τιτλοποίηση της PEEP και του V_T

Οι κυψελίδες των κατωφερέστερων περιοχών συμπίπτουν, υφιστάμενες μία πίεση 7 έως 16 cm H_2O από τις υπερκείμενες δομές και κατ' ακολουθία χρειάζονται μία PEEP 7 έως 16 cm H_2O, για να μείνουν ανοικτές[11,14]. Η απαιτούμενη ολική (ενδογενής+εξωγενής) PEEP είναι ίση ή λίγο μεγαλύτερη από το κατώτερο «inflection point» της στατικής καμπύλης πιέσεως-όγκου (Εικ. 11)[15,34]. Ο V_T ρυθμίζεται τόσος, ώστε η τελοεισπνευστική πίεση να είναι ίση ή λίγο μικρώτερη από το ανώτερο «inflection point» της στατικής καμπύλης πιέσεως-όγκου και να αποφεύγεται έτσι η υπερδιάταση των κυψελίδων (Εικ. 16)[40,42,65]. Η επιστράτευση των κυψελίδων, μέσω της ιδανικής PEEP σε συνδυασμό με τον κατάλληλο περιορισμό του V_T συνεπάγονται διακίνηση του αναπνεομένου όγκου στο μεσαίο (ανερχόμενο) τμήμα της καμπύλης πιέσεως-όγκου, τουτέστι με την καλλίτερη πνευμονική ευενδοτότητα, ήτοι τη μικρώτερη δυνατή μεταβολή πίεσης για την εμφύσηση ενός ορισμένου όγκου (Εικ. 16)[66]. Μετά απ' αυτά, θα ρυθμισθεί ο κυψελιδικός αερισμός με την αύξηση της συχνότητας. Εάν δεν αυξηθεί η συχνότητα θα προκύψει υπερκαπνία[40,42,66,67]. Η τακτική αυτή συνε-



Εικ. 16. Τιτλοποίηση και ρύθμιση των παραμέτρων του μηχανικού αερισμού, βάσει της στατικής καμπύλης πιέσεως-όγκου του αναπνευστικού συστήματος. Η ολική PEEP ρυθμίζεται στο κατώτερο «inflection point» (IP), ώστε να διατηρεί τις ασταθείς κυψελίδες ανοικτές κατά το τέλος της εκπνοής, ενώ ο VT ρυθμίζεται τόσος, ώστε η τελοεισπνευστική πίεση να μήν υπερβαίνει το ανώτερο «inflection point» (UIP) και να αποφεύγεται έτσι η υπερδιάταση των υγιών κυψελίδων. Σημειώστε ότι με τις ρυθμίσεις αυτές το αναπνευστικό σύστημα διατηρεί την καλλίτερη του ευενδοτότητα και η κυψελιδική πίεση (Pei) παραμένει κάτω από το όριο αντοχής του κυψελιδικού τοιχώματος. Από Putensen C, Baum M, Hormann C: Selecting ventilator settings according to variables derived from the quasi-static pressure-volume relationship in patients with acute lung injury. Anesth Analg 77:436-447, 1993.

πάγεται μικρώτερη μέση ενδοπνευμονική πίεση και βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος[40,42], η υπερκαπνία καταλήγει όμως σε δυσαρμονία της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης, δηλ. αντίθετα από το σκοπό της θεραπείας, γιαυτό είναι καλλίτερα να αποφεύγεται[49]. Εν τούτοις, η υπερκαπνία είναι αναπόφευκτη στις περιπτώσεις που δεν μπορεί να αυξηθεί η συχνότητα, εξαιτίας αναπτύξεως ενδογενούς PEEP[42].

2. Παράταση του χρόνου εισπνοής

Την πίεση των υπερκειμένων δομών υφίστανται, εκτός από τις κυψελίδες και τα βρογχιόλια των κατωφερέστερων περιοχών, τα οποία, όπως και οι κυψελίδες, έχουν υποστεί επίσης βλάβη κατά την παθογενετική διαδικασία του ARDS και είναι στενωμένα και ευπίεστα. Κατά συνέπεια, τα βρογχιόλια αυτά συμπίπτουν ή έχουν περιορισμένο αυλό και αυξάνουν την αντίσταση ροής αέρα στις αντίστοιχες αναπνευστικές μονάδες. Έτσι, οι μονάδες αυτές παρουσιάζουν μεγάλη σταθερά χρόνου, τουτέστι χρειάζονται περισσότερο, απ' ό,τι οι φυσιολογικές, χρόνο για την είσοδο του αέρα κατά την εισπνοή και την έξοδό του κατά την εκπνοή. Κατ' ακολουθία, η παράταση του χρόνου εισπνοής, κατά τη μέθοδο IRV, ευνοεί τον αερισμό αυτών των μονάδων, ομοιογενοποιώντας την κατανομή του αερισμού και τη σχέση αερισμού / αιμάτωσης[44,45,49]. Η βράχυνση του χρόνου εκπνοής, εξάλλου, κατά τη μέθοδο αυτή, συνεπάγεται κατακράτηση αέρα και ανάπτυξη τοπικής ενδογενούς PEEP στις αναπνευστικές αυτές μονάδες, οι οποίες μ' αυτόν τον τρόπο, παραμένουν ανοικτές κατά το τέλος της εκπνοής[44,68].

3. Υποβοηθούμενος αερισμός

Ο αναπνεόμενος όγκος κατανέμεται κατά μεν την αυτόματη αναπνοή κατά προτίμηση στις κατωφερέστερες περιοχές, οι οποίες έχουν και την καλλίτερη αιμάτωση, κατά δε τον μηχ. αερισμό στις υπερκείμενες περιοχές, οι οποίες έχουν τη φτωχότερη αιμάτωση, με άλλα λόγια ο μηχ. αερισμός διαταράσει τη σχέση αερισμού/αιμάτωσης (Εικ. 13)[69]. Κατά συνέπεια, η μετάβαση από την πλήρη σε μερική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής συνεπάγεται βελτίωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης, η οποία λαμβάνει χώρα με αργό ρυθμό (~24 ώρες)[45,47,48,70]. Περαιτέρω, η συμμετοχή της αυτόματης αναπνοής, κατά τη μέθοδο BIPAP-APRV, συνεπάγεται αύξηση της καρδιακής παροχής και βελτίωση της σχέσης παροχή/ανάγκες οξυγόνου στους ιστούς, –ακόμη και άν η συμμετοχή αυτή αποτελεί μόνο το 10% του συνολικού αερισμού[45,48,70].

4. Πρηνής θέση

Η αλλαγή της θέσεως του ασθενούς από την ύπτια στην πρηνή ακολουθείται από διάνοιξη των ατελεκτασικών βρογχιολίων και κυψελίδων των κατωφερέστερων περιοχών (οι οποίες τώρα γίνονται υπερκείμενες περιοχές), αύξηση του ποσοστού του αεριζόμενου πνευμονικού ιστού και βελτίωση της κατανομής του αερισμού και της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης, ιδιαίτερα σε αρρώστους με βαρύ ARDS, που χρειάζονται υψηλά επίπεδα PEEP[71,72].

• ***Βελτίωση της κατανομής της αιματώσεως***

Προϋπόθεση για βελτίωση της κατανομής της αιματώσεως είναι η αιμοδυναμική σταθερότητα. Οι άρρωστοι με ARDS χρειάζονται κατά την οξεία φάση αυξημένη προφόρτιση και μεγαλύτερο DO_2[19-22]. Η προκαλούμενη από τον μηχ. αερισμό με PEEP (CPPV) μείωση της φλεβικής επαναφοράς είναι συνυφασμένη με δυσαρμονία της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης στους πνεύμονες και της σχέσης παροχή/ανάγκες οξυγόνου στους ιστούς και επιδείνωση έτσι της υποξαιμίας[20,33]. Κατά συνέπεια, ο προσπορισμός ωφέλειας από την επιστράτευση κυψελίδων, μέσω της κατάλληλης PEEP, –τουτέστι η μείωση του Shunt και η αύξηση του DO_2-, προϋποθέτει τη διατήρηση σταθερής καρδιακής παροχής, π.χ. με τη συνεχή στάγδην έγχυση ντοπαμίνης[58].

Η βελτίωση της πνευμονικής κυκλοφορίας με την ενδοφλέβια χορήγηση αγγειοδιασταλτικών, –όπως η νιτρογλυκερίνη, η προστακυκλίνη ή η προσταγλανδίνη E1-, συνοδεύεται από αύξηση του shunt και επιδείνωση της υποξαιμίας, εξαιτίας αυξήσεως της αιματώσεως των μή αεριζομένων κυψελίδων[60,73].

Εκλεκτική αύξηση της αιματώσεως των αεριζομένων κυψελίδων και έτσι βελτίωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης κατά την οξεία φάση του ARDS προκαλούν τα εισπνεόμενα αγγειοδιασταλτικά, όπως το NO, η προστακυκλίνη και η προσταγλανδίνη E1[49,61,62,74,75]. Το αποτέλεσμα της δράσης του NO εξαρτάται από το ύψος της PEEP: Εάν η PEEP είναι χαμηλή και δεν επιτυγχάνει επιστράτευση κυψελίδων, καθώς και εάν η PEEP είναι πολύ υψηλή και προκαλεί υπερδιάταση κυψελίδων, δεν βελτιώνεται η σχέση αερι-

σμού/αιμάτωσης με την εισπνοή NO («non responders»)[76]. Η εισπνοή NO μπορεί να αποκαταστήσει την προκαλούμενη από την υπερκαπνία και την αναπνευστική οξέωση διαταραχή της πνευμονικής κυκλοφορίας, κατά την εφαρμογή της μεθόδου της «αποδεκτής υπερκαπνίας» σε αρρώστους με βαρύ ARDS[42,75].

Περαιτέρω βελτίωση της σχέσης αερισμού / αιμάτωσης μπορεί να επιτευχθεί με τη συνδυασμένη χορήγηση NO δι' εισπνοής (αγγειοδιασταλτικού) και αλμιτρίνης (αγγειοσυσπαστικού) ενδοφλεβίως[75,76]: Η αλμιτρίνη προκαλεί σε μικρές δόσεις εκλεκτική αγγειοσύσπαση σε υποαεριζόμενες περιοχές, όπου δεν έχει αναπτυχθεί η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, μιμούμενη το αντανακλαστικό αυτό. Έτσι, η προκαλούμενη από την αλμιτρίνη αγγειοσύσπαση υποκλέπτει το αίμα από τις υποαεριζόμενες και το εκτρέπει προς τις καλά αεριζόμενες περιοχές, – όπου το NO έχει προκαλέσει αγγειοδιαστολή. Κατ' ακολουθία, ο συνδυασμός εισπνεομένου NO και ενδοφλεβίου εγχύσεως αλμιτρίνης φαίνεται να αποτελεί τον ιδανικό τρόπο για βελτίωση της κατανομής της αιματώσεως και της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης στους πνεύμονες. Αυτό όμως δεν είναι ακόμη βέβαιο,

α. εν όψει μάλιστα της κυτταροτοξικότητας του NO και

β. της εξάρτησης της δράσης της αλμιτρίνης από τη δοσολογία της (σε μεγαλύτερη δόση προκαλεί γενικευμένη αγγειοσύσπαση στην πνευμονική κυκλοφορία) και από την προϋπάρχουσα κατάσταση της πνευμονικής κυκλοφορίας (αν προϋπάρχει υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση την αναστέλλει)[75].

Η παραγωγή μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος είναι αυξημένη κατά την οξεία φάση του ARDS (Εικ. 1). Τα μεταβολικά παράγωγα της κυκλοοξυγονάσης, όπως η προστακυκλίνη, προκαλούν αγγειοδιαστολή και αύξηση της αιματώσεως των μή αεριζομένων ή υποαεριζομένων περιοχών, – ανταγωνιζόμενα το αντανακλαστικό της υποξικής πνευμονικής αγγειοσυσπάσεως και επιδεινώνοντας τη δυσαρμονία της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης στους πνεύμονες. Η εξωγενής χορήγηση αναστολέων της κυκλοοξυγονάσης, όπως η ασπιρίνη και η ινδομεθακίνη, συνεπάγεται βελτίωση της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης, επαναενεργοποιώντας το αντανακλαστικό της υποξικής πνευμονικής αγγειοσυσπάσεως[75,78].

Πρόληψη και Θεραπεία των Λοιμώξεων

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις είναι συχνές στους αρρώστους υπο μηχ. αερισμό, – τόσο συχνότερες όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της ενδοτραχειακής διασωληνώσεως και η βαρύτητα της υφισταμένης πνευμονικής βλάβης[28,59]. Πρόκειται για λοιμώξεις των αναπν. οδών ή του πνευμονικού παρεγχύματος-πνευμονίες.

Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται συνήθως σε ανθεκτικά αρνητικά(-) κατά Grain μικρόβια που προέρχονται από το ανώτερο πεπτικό και εποικίζουν τον στοματοφάρυγγα, – απ' όπου «εισροφώνται» στις αναπν. οδούς, παρά την ύπαρξη cuff[2,79]. Η ανάπτυξη των μικροοργανισμών αυτών στο ανώτερο πεπτικό ευνοείται, όταν χορηγούνται «προληπτικώς» Η2-ανταγωνιστές, αντιόξινα, αλκαλική εντερική διατροφή και αντιβιοτικά ευρέως φάσματος[2,30,59,79,80].

Ο εποικισμός του τραχειοσωλήνα και του λοιπού εξοπλισμού με σταφυλόκοκκο ή ψευδομονάδα αποτελεί επίσης προδιαθετικό παράγοντα για την ανάπτυξη λοίμωξης[2,59]. Ως εκ τούτου, επιβάλλεται η αυστηρή τήρηση των κανόνων υγιεινής και η συχνή αλλαγή του τραχειοσωλήνα και των λοιπών σωλήνων[59].

Η ανάπτυξη πνευμονίας διαγιγνώσκεται από τα κλινικά σημεία της λοίμωξης, συνοδευόμενα από επιδείνωση της υποξαιμίας και εμφάνιση νέων σκιάσεων στην ακτινογραφία θώρακος, ενώ σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει η βρογχοκυψελιδική έκπλυση (Bronchoalveolar Lavage, BAL)[79,80]. Η τελευταία εξέταση επιτρέπει την εντόπιση του παθογόνου και την χορήγηση του σωστού αντιβιοτικού τοπικά[29]. Έτσι, μπορεί να αποφευχθεί η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος και συνδυασμών αντιβιοτικών.

Τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και οι συνδυασμοί αντιβιοτικών καταστρέφουν την οικολογική ισορροπία των μικροβιακών πληθυσμών του εντέρου, και προωθούν την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών και νοσοκομειακών υπερλοιμώξεων[59,79,80]. Η επακόλουθη ανάπτυξη σήψης και ανεπάρκειας πολλών οργάνων περιορίζει την πιθανότητα επιβίωσης, αποτελώντας την συχνότερη αιτία θανάτου των αρρώστων με ARDS[80,81]. Από τα δεδομένα αυτά εξυπακούεται ότι όχι μόνον δεν έχει θέση στη θεραπευτική του ARDS η προφυλακτική χορήγηση (δηλ. επί απουσίας λοιμώξεως) αντιβιοτικών συστηματικά και τοπικά στο έντερο (SDD), αλλά μπορεί και να περιορίσει την πιθανότητα επιβίωσης[30,79,80].

Φάρμακα

Η φαρμακευτική αγωγή αποσκοπεί στην αναστολή παθογενετικών μηχανισμών ή/και τη διόρθωση παθοφυσιολογικών διαταραχών του συνδρόμου, βασιζόμενη στα ευρήματα της πρόσφατης εντατικής έρευνας του ARDS. Δυστυχώς, κανένα φάρμακο δεν έχει αποδειχθεί τόσο αποτελεσματικό, όσο υπόσχονται η θεωρία και τα πειραματικά δεδομένα, ώστε να καθιερωθεί στη θεραπευτική του ARDS. Εν πάσει περιπτώσει, η βασική αγωγή κατά το πλήρως αναπτυγμένο σύνδρομο είναι η υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών και τα φάρμακα αποτελούν μόνο συμπληρωματική αγωγή.

1. Κορτικοστεροειδή

Η λογική για την χορήγηση κορτικοστεροειδών βασίζεται στην φαρμακολογική τους ιδιότητα να περιορίζουν τη φλεγμονή, η οποία αποτελεί το παθογενετικό υπόβαθρο του ARDS και της Σήψης. Εν τούτοις, η χορήγηση υψηλών δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης στις αρχικές φάσεις του ARDS και της Σήψης δεν αύξησε την επιβίωση των αρρώστων μιάς πολυκεντρικής μελέτης[82]. Σήμερα συνιστάται η χορήγηση 2-4 mg πρεδνιζόνης/Kg Β.Σ. για 1-2 βδομάδες κατά την παραγωγική φάση του ARDS (7η-14η ημέρα μετά την έναρξη), για τον περιορισμό της ίνωσης[30], καθώς και επί ανευρέσεως εωσινοφιλίας στο αίμα και το BAL[29,30].

2. Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη και Κετοκοναζόλη

Τα προστανοειδή, οι λευκοτριένες και άλλα παράγωγα του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του ARDS (Εικ. 1)[4,25]. Τα ένζυμα-κλειδιά στον παθογενετικό αυτό δρόμο είναι η κυκλοοξυγονάση και η λιποοξυγονάση. Υπάρχουν πειραματικά και μεμονωμένα κλινικά ευρήματα ότι η ιβουπροφένη και η ινδομεθακίνη, αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης (και έτσι του σχηματισμού εικοσανοειδών), πέραν της βελτιώσεως της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης, περιορίζουν την παραγωγή TNF και τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού και αυξάνουν την επιβίωση[78]. Εν τούτοις, σε ευρείες κλινικές μελέτες δεν βελτιώθηκε η έκβαση των ασθενών, – εξ ού και δεν συνιστώνται σαν θεραπεία ρουτίνας στους αρρώστους με ARDS[30].

Η Κετοκοναζόλη, αναστολέας του σχηματισμού θρομβοξάνης και λευκοτριενών, βρέθηκε σε πρόδρομες μελέτες να προστατεύει ασθενείς με σήψη ή τραύμα (προδιαθετικούς παράγοντες) από την ανάπτυξη δευτεροπαθούς ARDS[83]. Κατά συνέπεια, είναι πιθανόν να αποκτήσει θέση στην θεραπευτική του ARDS, άν η αποτελεσματικότητα της επιβεβαιωθεί και με ευρείες κλινικές μελέτες[30].

3. Εξωγενές Surfactant

Η προταθείσα από τον Lachmann εξωγενής ενστάλαξη Surfactant στις αναπνευστικές οδούς ασθενών με ARDS, αν και θεωρητικά υπόσχεται πολλά, δεν απέδωσε ακόμη τα επιθυμητά αποτελέσματα[84], αντίθετα με την επιτυχία που είχε το θεραπευτικό αυτό μέτρο στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών και ως εκ τούτου δεν συνιστάται σαν θεραπεία ρουτίνας[30].

4. Αντιοξειδωτικά

Τα φάρμακα αυτά, όπως η ακετυλοκυστείνη (θειόλη), οι βιταμίνες Ε, Α και C, η μαννιτόλη, η δεσφερριοξαμίνη, το σελήνιο και ορισμένα νεότερα βιομηχανικά παράγωγα εξουδετερώνουν τους τοξικούς μεταβολίτες του οξυγόνου, οι οποίοι διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη βλάβη του ενδοθηλίου και την παθογένεση του ARDS (Εικ. 1)[25,85-87]. Κατά συνέπεια, οι δεσμευτές των τοξικών μεταβολιτών του οξυγόνου θα μπορούσαν, τροποποιώντας την κλιμακωτή αντίδραση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, να δράσουν θεραπευτικά, – αν χορηγηθούν κατά την αρχική φάση της παθογενέσεως[86,87]. Υπάρχουν πολλά πειραματικά δεδομένα, καθώς και σημαντικές, αλλά μεμονωμένες, κλινικές μελέτες που επιβεβαιώνουν τη θεραπευτική δράση ορισμένων από τα φάρμακα αυτά[87,88]. Η ισχυροποίηση των παραπάνω ευρημάτων και η επιβεβαίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας των παραγόντων αυτών αναμένεται από ευρείες κλινικές μελέτες[30,86].

5. Πεντοξυφυλλίνη και Προσταγλανδίνες

Η Πεντοξυφυλλίνη, ένας αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, αναστέλλει την χημειοταξία και την ενεργοποίηση των πολυμορφοπυρήνων και περιορίζει την παραγωγή TNF και τον σχηματισμό μικροθρόμβων. Κατά συνέπεια, θα μπορούσε να προστατεύσει το ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών των επιρρεπών στην ανάπτυξη ARDS αρρώστων από την κυτταροτοξικότητα των πολυμορφοπυρήνων και των κυτοκινών[89,90]. Η επιβεβαίωση της κλινικής αποτελεσματικότητας του φαρμάκου αναμένεται από ευρείες κλινικές

μελέτες[30].

Οι Προσταγλανδίνες Ε1 και Ε2 και η Προστακυκλίνη, πέραν της αγγειοδιαστολής που προκαλούν, αναστέλλουν την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και μπλοκάρουν τον σχηματισμό μικροθρόμβων και την φλεγμονή[73,91]. Τα αποτελέσματα των διαθέσιμων κλινικών μελετών είναι αλληλοσυγκρουόμενα[30,91].

6. β-αδρενεργικοί αγωνιστές

Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές επιταχύνουν την απορρόφηση του κυψελιδικού οιδήματος[90]. Παρ' όλο που η δυνατότητα αυτή παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον, δεν έχει ακόμα ελεγχθεί σε ασθενείς με ARDS.

7. Μονοκλωνικά Αντισώματα

Η δέσμευση των μεσολαβητών της φλεγμονής με τα αντίστοιχα Μονοκλωνικά Αντισώματα (MoAb) θα μπορούσε να περιορίσει την έκταση της φλεγμονής και της πνευμονικής βλάβης. Η δυνατότητα αυτή παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον και έχει ισχυροποιηθεί με πολλές πειραματικές μελέτες. Σε μία προγραμματισμένη διπλή-τυφλή μελέτη με τυχαιοποιημένη κατανομή των αρρώστων με δευτεροπαθές-σηπτικό ARDS σε δύο ομάδες, βρέθηκε κλινικά αποτελεσματική η θεραπεία με το MoAb HA-1A κατά της ενδοτοξίνης[92]. Σε μία επίσης προγραμματισμένη μελέτη σε αρρώστους με σήψη βρέθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων των κυτοκινών με MoAb κατά του TNF[93]. Από την άλλη, δεν σημαίνει όμως ότι η ελάττωση των επιπέδων των κυτοκινών βελτιώνει οπωσδήποτε την πρόγνωση[92,93], αντίθετα μάλιστα μπορεί να την χειροτερεύσει[94].

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν εύχρηστες παρακλινικές δοκιμασίες που να προσδιορίζουν τη χρονική στιγμή, κατά την οποία κάποιος από τους μεσολαβητές της φλεγμονής βρίσκεται σε υψηλή-ζημιογόνο συγκέντρωση, ώστε να χορηγηθεί το ειδικό αντίδοτο την κατάλληλη στιγμή. Έτσι, δεν είναι δυνατόν να ελεγχθεί άμεσα και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών στην καθημέρα κλινική πράξη.

Επίσης, ενώ είναι γνωστό ότι η φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού κατά τη σήψη και το ARDS είναι υπερβολική και αυτοκαταστροφική, δεν είναι γνωστό «πόσος βαθμός φλεγμονής» είναι απαραίτητος για να αντιδράσει ο οργανισμός στην προσβολή που υπέστη. Κατ' ακολουθία, κάθε παρέμβαση σε θεμελιώδεις διαδικασίες του οργανισμού, όπως είναι οι ανοσοβιολογικές, οφείλει να είναι ορθολογική και «καλοζυγισμένη».

Η «εμπνευσμένη», δηλ. η χωρίς τεκμηρίωση, χορήγηση κάποιου πανάκριβου αντιδότου με σκοπό τη δέσμευση κάποιου μεσολαβητού, – ο οποίος «πιθανόν είναι ζημιογόνος» τη στιγμή που εμείς αποφασίσαμε να τον δεσμεύσομε και επομένως «κατα πάσα πιθανότητα θα βοηθήσομε τον άρρωστο», αποδεικνύοντας έτσι ότι «δεν χρειάζεται να φειδόμαστε οικονομικών πόρων» – μπορεί τελικά να βλάψει θανάσιμα τον ασθενή μας. Οι ίδιοι οι ερευνηταί του θέματος αυτού χαρακτήρισαν την κλινική εφαρμογή μονοκλωνικών αντισωμάτων για θεραπεία της σήψης ως «τρίγωνο των Βερμούδων» ή «μαύρη τρύπα», όπου κάθε διερχόμενος οικονομικός πόρος εξαφανίζεται, χωρίς επιστροφή[95].

Ασυνήθεις ή υπο εξέλιξη τεχνικές οξυγονώσεως

- «ECMO»*

Η μέθοδος της εξωσωματικής οξυγόνωσης δια μεμβάνης (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) εφαρμόζεται σε νεογνά με RDS και παιδιά ή ενήλικες με ARDS τελικού σταδίου, που χρειάζονται $FIO_2 > 0,6$-1, ενώ οι αναπτυσσόμενες στις αεροφόρους οδούς και τους πνεύμονες πιέσεις ξεπερνούν τις επιτρεπόμενες. Οι ασθενείς αυτοί κινδυνεύουν υπ' αυτές τις συνθήκες της «μέγιστης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής», αφ' ενός μεν από την τοξικότητα του οξυγόνου και αφ' ετέρου από το βαροτραύμα.

Η μέθοδος συνίσταται σε εγκατάσταση πολυήμερης εξωσωματικής κυκλοφορίας δια μέσου οξυγονωτού, στην ειδική μεμβράνη του οποίου γίνεται κατά το μεγαλύτερο μέρος της η ανταλλαγή των αερίων και έτσι μπορεί να περιορισθεί σημαντικά ο μηχανικός αερισμός. Η απαιτούμενη για ικανοποιητική ανταλλαγή αερίων ροή αίματος δια της μεμβάνης-τεχνητού πνεύμονος («Membrane Lung») ανέρχεται στα 1,3 L/min/m2, όντας υπερδιπλάσια αυτής που χρειάζεται κατά την $ECCO_2R$-LFPPV[96]. Η θνησιμότητα είναι πολύ υψηλή, μέχρι και 90% ή και περισσότερο, όχι εξαιτίας της μεθόδου, αλλά μάλλον εξαιτίας της επιλογής των βαρύτερων περιπτώσεων ARDS, για την εφαρμογή της[96].

** Η αναγραφή ξενικών όρων σε ελληνικά κείμενα του παρόντος περιοδικού οφείλεται αφ' ενός στην έλλειψη ομόφωνα αποδεκτής ορολογίας και αφ' ετέρου στο ότι οι όροι αυτοί χρησιμοποιούνται ευρύτατα διεθνώς.*

• «IVOX»

Η μέθοδος αυτή αποβλέπει στον ίδιο στόχο, όπως και η προηγούμενη, δηλ. στην –μέσω τεχνητού πνεύμονα– επίτευξη ικανοποιητικής ανταλλαγής αερίων σε αρρώστους με βαρύ ARDS, με ένα λιγώτερο επεμβατικό τρόπο. Η συσκευή «IVOX» (Intravascular Oxygenator) εισάγεται στην κάτω κοίλη φλέβα, (με καθετηριασμό της μηριαίας φλέβας), όπου μπορεί να παραμείνει μέχρι 29 ημέρες[96,97].

• «TGI»

Η μέθοδος αυτή προτείνεται ως συμπλήρωμα των νεότερων μεθόδων μηχανικού αερισμού, οι οποίες – έχοντας ως βασικό στόχο την προστασία των πνευμόνων από την βλάβη εκ μηχανικού αερισμού– συνεπάγονται υπερκαπνία. Η υπερκαπνία είναι αποδεκτή μόνο, όταν ο άρρωστος δεν έχει εγκεφαλικό οίδημα και είναι καρδιαγγειακά σταθερός, με ικανοποιητική νεφρική λειτουργία. Όταν όμως ο άρρωστος έχει μία ή περισσότερες από τις καταστάσεις αυτές, η υπερκαπνία, πέραν της επιδεινώσεως της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης στους πνεύμονες, θα προκαλέσει δυσλειτουργία ζωτικών οργάνων. Η εν λόγω μέθοδος συνίσταται σε χορήγηση αέρα ή οξυγόνου απ' ευθείας στην τραχεία, μέσω ενός λεπτού καθετήρα του οποίου η κορυφή προβάλλει δια του τραχειοσωλήνα στο ύψος της καρίνας (Tracheal Gas Insufflation). Ο στροβιλισμός και στη συνέχεια η αναστροφή της πορείας του αερίου προς τα έξω συνεπάγονται βελτίωση της μίξης των αερίων στους πνεύμονες και κάθαρση της τραχείας από το διοξείδιο του άνθρακος, το οποίο, συμπαρασυρόμενο προς τα έξω, δεν επανεισπνέεται. Ο νεκρός χώρος μειώνεται κατ' αυτόν τον τρόπο σημαντικά.

Η χορήγηση οξυγόνου 0,5-2 L/min μ' αυτή τη μέθοδο ακολουθείται από αύξηση της PaO_2 και μείωση της $PaCO_2$[98]. Σε μεγαλύτερες ροές (2-15 L/min) μπορεί να προκύψει υπερδιάταση των πνευμόνων, βλάβη του βρογχικού βλεννογόνου και κατακράτηση εκκρίσεων.

• «Partial Liquid Ventilation»

Η επαναστατική αυτή μέθοδος συνίσταται σε μηχ. αερισμό με τους πνεύμονες και τους αεραγωγούς γεμάτους υγρό από υπερφθοριοάνθρακες, (perfluorocarbons, PFC), οι οποίοι –κατέχοντας υψηλό συντελεστή διαλυτότητας των αναπνευστικών αερίων και μικρή επιφανειακή τάση-, διευκολύνουν τη διαπνευμονική μεταφορά οξυγόνου (bubble oxygenation) και κρατούν ανοικτές τις κυψελίδες[84]. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα, καθώς και περιορισμένη κλινική εμπειρία σε πρόωρα νεογνά με βαρειά διαταραχή της ανταλλαγής αερίων, που υποστηρίζουν ότι η μέθοδος αυτή είναι κλινικά εφαρμόσιμη.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ARDS ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Από τότε που πρωτοπεριγράφηκε (Ashbaugh 1967) είναι γνωστό ότι το εν λόγω σύνδρομο προκύπτει από ποικίλες κλινικές καταστάσεις και παρουσιάζει διάφορα στάδια βαρύτητας και υψηλή θνησιμότητα, εξαρτώμενη όχι μόνο από την οξεία πνευμονική βλάβη, αλλά, σε σημαντικό βαθμό, και από την πρωτοπαθή νόσο. Έτσι η συλλογή ομοιογενούς δείγματος ασθενών ήταν πάντα δύσκολη, με επακόλουθο οι κλινικές μελέτες να γίνονται με περιορισμένο αριθμό ασθενών μεμονωμένων κέντρων. Παρά το ότι καθορίσθηκαν σε συνδιασκέψεις κριτήρια για τη διάγνωση του ARDS, δεν υπάρχει ομοφωνία, ως προς τα κριτήρια αυτά, τον ορισμό του συνδρόμου και την επιδημιολογία του[1,99]. Έχει προταθεί μάλιστα η κατάργηση του ονόματος και της ενιαιότητας του συνδρόμου και η διάκριση σε οντότητες οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, περιγραφόμενες μαζί με το γενεσιουργό αίτιο[100]. Εν τούτοις, ο κοινός παθογενετικός δρόμος[2,25,30] που καταλήγει σε κοινές παθοφυσιολογικές διαταραχές και κοινή κλινική εικόνα, ανεξαρτήτως της γενεσιουργού αιτίας, μας κατευθύνει στην αναγνώριση ενός ενιαίου συνδρόμου, προερχόμενου από διάφορα πρωτοπαθή αίτια[1,99,101].

Η πρόσφατη ευρύτερη θεώρηση του ARDS και η εισαγωγή του όρου ALI, ο οποίος περιλαμβάνει και περιπτώσεις με ηπιώτερου βαθμού οξεία πνευμονική βλάβη, απ' ό,τι αυτή του κλασσικού ARDS[1,25,101], συνεπάγεται την ανάγκη για νέες εκτιμήσεις της νοσηρότητας και της θνησιμότητας του συνδρόμου[99].

Η θνησιμότητα του ARDS, σύμφωνα με τις μελέτες, που έγιναν από το 1979 έως και το 1994 και στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν τα κλασσικά κριτήρια για τη διάγνωση του ARDS, κυμαίνεται από 23 έως 90%[28,81,82,91]. Η πλειονότητα των μελετών αυτών δίνει όμως ένα ποσοστό 50-70%. Σύμφωνα με τη συνδιάσκεψη ομοφωνίας του 1994, –όπου έγινε ευρύτερη θεώ-

ρηση του συνδρόμου και αποδοχή νέου ορισμού, κατά τον οποίο το ARDS παριστά μία βαρειά μορφή ALI – η διακύμανση της θνησιμότητας διευρύνεται σε 10-90%[1]. Η πρόγνωση εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο και τις λειτουργικές εφεδρείες του ασθενούς: Είναι βαρύτερη επί ARDS που προέκυψε, συνεπεία σήψης και χειροτερεύει παράλληλα με την έκπτωση της λειτουργικότητας άλλων οργάνων[28,81,99]. Η συχνότερη αιτία θανάτου από ARDS είναι σήμερα οι λοιμώξεις και η ανάπτυξη σήψης και MOFS σε έδαφος ARDS και όχι η υποξαιμία, όπως συνέβαινε στο παρελθόν[81]. Οι περισσότεροι από τους μή επιβιώνοντες καταλήγουν μέσα στις πρώτες 2 βδομάδες.

Το πνευμονικό οίδημα υποχωρεί κατά κανόνα σε 7-10 ημέρες[5]. Η παραμονή πυκνώσεων στην ακτινογραφία θώρακος σημαίνει εστίες βρογχοπνευμονίας ή συνδετικού ιστού[5,9] . Η υποξαιμία υποχωρεί στους επιβιώντες επίσης μετά 7-10 ημέρες σε τέτοιο βαθμό ώστε να μπορεί να ελαττωθεί το FIO_2 στο ή κάτω από το επίπεδο του 40% και η PEEP στα 8-5 cm H_2O[102]. Εάν οι μειώσεις των παραμέτρων αυτών γίνουν καλά ανεκτές, είναι συνήθως δυνατόν να μειωθεί από κεί και πέρα προοδευτικά η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Εν τούτοις, δεν επιτρέπεται η απότομη άρση της μέσης και της θετικής τελοεκπνευστικής πιέσεως, διότι πολλές κυψελίδες εξακολουθούν να είναι ασταθείς και συμπίπτουν εύκολα, με επακόλουθο νέα πτώση της πνευμονικής ευενδοτότητας και νέα επεισόδια υποξαιμίας. Συνιστάται η κατά 2-3 cm H_2O κάθε 12 ώρες ελάττωση της μέσης πίεσης των αεροφόρων οδών[39,46,102].

Η προοδευτική μετάβαση από την πλήρη μηχανική υποστήριξη (FVS) σε μερική (PVS), δηλ. η ανάθεση όλο και μεγαλύτερου μέρους του αναπνευστικού έργου στον ίδιο τον άρρωστο, μπορεί συνήθως να λάβει χώρα με γρήγορο ρυθμό. Η γενικά συνιστώμενη σήμερα στρατηγική μηχ. αερισμού είναι πολύ λιγώτερο επιθετική σε σύγκριση με αυτή του παρελθόντος, – αποβλέποντας περισσότερο στην προστασία των πνευμόνων και της κυκλοφορίας από τις δυσμενείς επιδράσεις του μηχ. αερισμού, παρά στη διατήρηση κυψελιδικού αερισμού ίσου με αυτόν των φυσιολογικών ατόμων[30-32,38-51]. Έτσι, προτιμούνται οι μικροί αναπν. όγκοι και η πρώιμη μετάβαση σε μερική υποστήριξη, ήτοι σε μεθόδους που ενισχύουν, παρά ελέγχουν πλήρως την αναπνοή του αρρώστου.

Ένας βαθμός χρόνιας υποξαιμίας παραμένει για 0,5-1 έτος σε ένα σημαντικό ποσοστό αυτών που επιβιώνουν, αλλά μόνο σε λίγους παραμένει μόνιμα[2,5]. Σε αμερικανική στατιστική μελέτη βρέθηκαν 1.000.000 επιβιώσαντες του ARDS, χωρίς ιδιαίτερες υπολειμματικές βλάβες[103]. Το γεγονός αυτό δείχνει πόσο σημαντική είναι η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή αντιμετώπιση του ενδιαφέροντος αυτού συνδρόμου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 149: 818-824, 1994
2. Rinaldo E. Jean: Adult Respiratory Distress Syndrome: In W.C. Shoemaker et al., «Text Book of Critical Care» (second edition). W.B. Saunders Company, London-Philadelphia-Toronto-Sydney-Tokyo, pp:500-501, 1989
3. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al: Adult respiratory distress syndrome: risks with common predispositions. Ann Intern Med 589: 593-597, 1983.
4. Antonelli M., Vivino G., Gasparetto A: Mediators of ARDS: A «Magic» Funnel. In J.L. Vincent, «Update in Intensive Care and Emergency Medicin» 14. Springer Verlag Berlin, pp 198-205, 1991
5. Meduri U.G: Pathophysiology of late ARDS. The role of a protracted inflammatory response. In N. J. Mutz, W. Koller and H. Benzer (Eds) «7th European Congress On Intensive Care Medicine», Monduzzi Editore Bolognia, pp 237-244, 1994.
6. Robbins R., Russ W., Rasmussen J., Clayton M: Activation of the complement system in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Resp Dis 135:651-658, 1987
7. Suter PM., Suter S., Girardin E., et al: High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleucin 1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome

after trauma, shock, or sepsis. Am Rev Resp Dis 145:1016-1022, 1992

8. Ognibene FP., Martin SE., Parker MM., et al: Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. N Engl J Med 315:547, 1986
9. Martin A., Soloway H., Simmons R: Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma. J Trauma 8:687, 1968
10. Maunder RJ, Schuman WP, McHugh JW, et al: Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. JAMA 255:2463-2465, 1986
11. Gattinoni L., Pesenti A., Bombino M., et al: Relationship between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. Anesthesiology 69:824-832, 1988
12. Suter PM., Schlobohm RM: Determination of functional residual capacity during mechanical ventilation. Anesthesiology 41:605-607, 1974
13. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, et al: Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 120:1039-1052, 1979
14. Gattinoni L, Manscheroni D, Toressin R, et al: Morphological response to positive end-expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. Intensive Care Med 12:137-142, 1986
15. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, et al: Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis 136:730-736, 1987
16. Bernasconi M., Ploysongsang «, Gottfried SB, Milic-Emili J, Rossi A: Respiratory compliance and resistance in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med 14: 547-553, 1988
17. Zapol WM, Snider MT, Rie MA, et al: Pulmonary circulation during adult pulmonary distress syndrome. In Zapol WM., Falke KJ (eds) «Acute respiratory failure», vol 24, Dekker, New «ork. pp 241-273, 1985
18. Leeman M: Pulmonary Hypertension in ARDS. In J.L. Vincent (Ed), «Update in Intensive Care and Emergency Medicin» 10, Springer Verlag Berlin. pp 277-28, 1990
19. Sibbald WJ, Driedger AA, Meyers ML, et al: Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. Chest 84: 126-134, 1983
20. Russel JA, Ronco JJ, Lockhat D, et al: Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in nonsurvivors of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 141: 659-665, 1990
21. Steltzer H, Krafft P, Petcold R, et al: The relationship between right ventricular function and oxygen kinetics in patients with severe ARDS. Intensive Care Med 18 (supl 2): 101-106, 1992
22. Steltzer H, Krafft P, Hammerle AF: Influence of Right Ventricular Function on Oxygen Delivery in ARDS. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»:406-412. Springer Verlag Berlin, 1993
23. Russel JA: Oxygen Delivery and Consumption in Adult Respiratory Distress Syndrome and Sepsis. In J.L. Vincent (Ed), «Update in Intensive Care and Emergency Medicin» 14, Springer Verlag Berlin. pp 175-181, 1991
24. Danek SJ, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR: The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 122: 387-395, 1980
25. Lamy M, Deby-Dupont G, Faymonville. Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Systemic Disease?. In J.L. Vincent (Ed), «Update in Intensive Care and Emergency Medicin» 10:40-49. Springer Verlag Berlin, 1990
26. Ronco JJ, Phang PT, Wally KR, et al: Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 143: 1267-1273, 1991
27. Sibbald JW, Cunningham RD, Chin ND: Non-cardiac or Cardiac Pulmonary Edema? A Practical Approach to Clinical Differentiation in Critically ill Patients. Chest 84: 452-461, 1983
28. Fowler AA, Hamman RF, Zerbe GO, et al: Adult respiratory distress syndrome: Prognosis after onset. Am Rev Respir Dis 132: 472-478, 1985
29. Λέγκας Α: Πνευμονικές Λοιμώξεις-Πνευμονοπάθειες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Δυνατότητες ενδοσκοπικής-διαγνω-

στικής-θεραπευτικής προσπέλασης). Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Κ. και Γ. Ζερμπίνη, Αθήνα 1993.
30. Kollef MH, Schuster DP: The Acute Respiratory Distress Syndrome (review article). N Engl J Med 332(1): 27-37, 1995
31. Slutsky AS: Consensus conference on mechanical ventilation – January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Intensive Care Med 20 (1): 64-79, 1993
32. Kirkpatrick AW, Meade MO, Stewart TE: Lung Protective Ventilatory Strategies in ARDS. In J.L. Vincent (ed) «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1996»:398-410. Springer Verlag Berlin / Heidelberg / New «ork / London / Paris / Tokyo / Hong Kong / Barcelona / Budapest, 1996
33. Suter PM., Fairlay HB., Isenberg MD: Optimum end-exspiratory airway pressure in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 292: 284-289, 1975
34. Matamis D, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al: Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. Chest 86: 58-66, 1984
35. Beydon L, Lemaire F, Johnson B: Lung mechanics in ARDS: compliance and pressure-volume curves. In WM Zapol, F Lemaire (Eds) «Adult respiratory distress syndrome»:139-161. Marcel Dekker, New «ork, 1991
36. Brun-Buisson C, Abrouk F, Ben Lakhal S, Lemaire F: Reduction of venous admixture with PEEP during human ARF. Respective role of alveolar recruitment vs decrease in blood flow. Am Rev Respir Dis 135(S): A6, 1987
37. Parker JC, Hernandez IA, Peevy KJ: Mechanisms of ventilator-induced lung injury. Crit Care Med 21:131-143, 1993
38. Marini JJ: Lung mechanics in the adult respiratory distress syndrome: recent conceptual advances and implications for management. Clin Chest Med 11: 673-690, 1990
39. Stoller JK., Kacmarek RM: Ventilatory strategies in the management of the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 11: 755-772, 1990
40. Kiiski R., Takala J., Kari A., Milic Emili J: Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 146: 1131-1135, 1992
41. Eberhard L., Guttmann J., Wolf G., et al: Intrinsic PEEP monitored in the ventilated ARDS patient with a mathematical method. J Appl Physiol 73: 479-485, 1992
42. Hickling KG., Henderson Sj., Jackson R: Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 16: 372-377, 1990
43. Gattinoni L., Pesenti A., Manscheroni D., et al: Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. JAMA 256: 881-886, 1986
44. Marcy TW, Marini JJ: Inverse ratio ventilation in ARDS: rationale and implementation. Chest 100: 494-504, 1991
45. Burchardi H: Inverse ratio ventilation and pressure controlled ventilation. In N. J. Mutz, W. Koller and H. Benzer (Eds) «7th European Congress On Intensive Care Medicine», Monduzzi Editore Bolognia. pp 207-213, 1994
46. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure:physiologic determinants and clinical importance. Part 2:Clinical implications. Crit Care Med 20:1604-1616, 1992
47. Stock MC, Downs JB, Frohlicher DA: Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support. Crit Care Med 15: 459-461, 1987
48. Baum M., Benzer H., Putensen C., et al: Biphasic Positive Airway Pressure (BIPAP)-eine neue Form der augmentierenden beatmung. Anaesthesist 38: 452-458, 1989
49. Putensen C: Methods to improve matching between ventilation and perfusion during ventilatory support in ARDS. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 420-433. Springer Verlag Berlin, 1996
50. Ruby JJ, Ameur MB, Lawish D: Continuous positive airway pressure (CPAP) vs. intermittend mandatory pressure release ventilation (IMPRV) in patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med 18: 69-75, 1992
51. Vilar J., Winston B., Slutsky AS: Non-conventional techniques of ventilatory support. Crit Care Clin 6:

579-603, 1990

52. Ortiz L., Gutierrez G: The Adult Respiratory Distress Syndrome. In Edwards JD., Shoemaker WC., Vincent JL. (Eds) « Oxygen Transport: Principles and Practice», W.B. Saunders Company Ltd, London-Philadelphia-Toronto-Sydney-Tokyo. pp: 294-321, 1993
53. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supernormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 94:1176-1186, 1988
54. Hayes MA, Timmins AC, «au EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 330:1717-1722, 1994
55. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of a goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. N Engl J Med 333:1025-1032, 1995
56. Dantzker DR: Physiological and Biochemical Indicators of Impaired Tissue Oxygenation. In K. Reinhart– K. Eyrich (Eds) «Clinical Aspects of O2 Transport and Tissue Oxygenation»:182-194. Springer-Verlag, Berlin-New «ork, 1989
57. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, et al: Combined measurements of blood lactate levels and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. Crit Care Med 23:1184-1193, 1995
58. Matamis D, Lemaire F, Harf A, et al: Redistribution of pulmonary blood flow induced by positive end– expiratory pressure and dopamine infusion in acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 129: 39-44, 1984
59. Suter PM., Pugin J., Romand J-A., Lavrri'ere: Nonventilatory Management of ARDS. In K. Reinhart– K. Eyrich (Eds) «Clinical Aspects of O2 Transport and Tissue Oxygenation», Springer-Verlag, Berlin-New «ork. pp: 243-250, 1989
60. Rademacher P, Santak B, Becker H, Falke KJ: Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure by worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. Anesthesiology 70: 601-606, 1989
61. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al: Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 328:399-405, 1993
62. Pappert D, Rossaint R, Veit S, Keh D, Falke KJ: Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. In N. J. Mutz, W. Koller and H. Benzer (Eds) «7th European Congress On Intensive Care Medicine», Monduzzi Editore Bolognia 1994. pp 245-251, 1994
63. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, et al: Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. Chest 97: 1176-1180, 1990
64. Lachmann B: Open up the lung and keep the lung open. Intensive Care Med 18:319-321, 1992
65. Putensen C, Baum M, Hormann C: Selecting ventilator settings according to variables derived from the quasi-static pressure-volume relationship in patients with acute lung injury. Anesth Analg 77:436-447,1993
66. Ranieri VM, Mascia L, Giuliani R: Positive end– expiratory pressure and permissive hypercapnia in ARDS. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 411-419. Springer Verlag Berlin, 1996
67. Rupie E, Damprosio M, Servilo G, et al: Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 152:121-128, 1995
68. Baum M., Hormann C, Putensen C: Inverse ratio ventilation (IRV): Only another form of PEEP. In E. Ruegheimer (Ed) «Respiratorische Therapie nach operativen Eingriffen»:147-155. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,New «ork, 1995
69. Froese AB, Bryan AC: Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. Anesthesiology41: 242-255, 1974
70. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, et al: Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume controlled inverse ratio ventilation. Am J Respir Crit Care Med 149:1550-1556, 1994
71. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, et al: Body position changes redistribute lung computed tomographic density, in patients with acute respiratory failure. Anesthesiology 74:15 –23, 1991
72. Pappert D, Rossaint R, Slama K, et al: Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. Chest

106:1511-1516, 1994

73. Rademacher P, Santak B, Wust HJ, et al: Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: Effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. Anesthesiology 72:238 –244, 1990
74. Walmrath D, Schneider T, Pilch J, et al: Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. Lancet 342:961-962, 1993
75. Puybasset L, Ruby JJ: Pharmacologic approach of hypoxemia in ARDS patients. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 434-465. Springer Verlag Berlin, 1996
76. Putensen C, R{symbol 132 \f «MS LineDraw» \s 10}s{symbol 132 \f «MS LineDraw» \s 10}nen J, Lopez FA, Downs JB: Continoous positive airway pressure modulates effect of inhaled nitric oxide on the ventilation-perfusion distribution in canine lung injury. Chest 106:1563-1569, 1994
77. Wysocki M, Delclaux C, Rupie E, et al: Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenus almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 20: 254-259, 1994
78. Steinberg SM; Rodriguez JL, Bitzer LG, et al: Indomethacin treatment of human adult respiratory distress syndrome. Circ Shock 30:375-384, 1990
79. Marshall JC; Christou NV, Meakins JL: The Gastrointestinal Tract the «Undrained Abscess» of Multiple Organ Failure. Annals of Surgery 218:111-119, 1993
80. Deitch EA: Multiple Organ Failure: Pathophysiology and Potential Future Therapy. Annals of Surgery 216:117-134, 1992
81. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al: Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 132: 485-489, 1985
82. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al: Early methylprednizolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. Chest 92: 1032-1036, 1987
83. «u M, Tomasa G: A duble-blind, prospective, randomized trial of ketokonazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 21:1635-1642, 1993
84. So KL, Lachmann B: Surfactant therapy in respiratory failure. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 52-58. Springer Verlag Berlin, 1995
85. Richard C, Lemonnier F, Thibault M, et al: Vitamin E defficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 18:4-9, 1990
86. Eddleston JM, Sharer NM: Antioxidant therapy in critical illness. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 96-104. Springer Verlag Berlin, 1996
87. Χατζηνικολάου Κ: Η επίδραση της υπεροξίας στον καρδιακό μύ και τους γραμμωτούς μύες. Διδακτορική διατριβή, χειρουργικός τομέας του τμήματος ιατρικής της σχολής επιστημών υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 1992
88. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Lavrri'ere, et al: N-acetylcysteine enchances recovery from acute lung injury in man: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Chest 105:190-194, 1994
89. Montravers P, Fagon JY. Gilbert C, et al: Pilot study of cardiopulmonary risk from pentoxifylline in adult respiratory distress syndrome. Chest 103:1017-1022, 1993
90. Albert RK: New ideas in treatment of ARDS. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 135-147. Springer Verlag Berlin, 1993
91. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al: Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandine E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Chest 96:114-119, 1989
92. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al: Treatment of gram negative bacterenia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. N Engl J Med 324: 429-436, 1991
93. Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut JF, et al: Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal

antibody on cytokine levels in patients with sepsis. Crit Care Med 21: 318-327, 1993

94. Luger A, Graf H, Schwarz HP, et al: Decreased serum interleukin 1 activity and monocyte interleukin 1 production in patients with fatal sepsis. Crit Care Med 14: 458-461, 1986
95. Opal SM: Clinical trials of novel therapeutic agents: why did they fail?. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 425-435. Springer Verlag Berlin, 1995
96. Kolobow T, Tsuno K: Extracorporeal membrane oxygenation and intravascular membrane oxygenation. In MJ Tobin «Principles and practice of mechanical ventilation»:461-481. McGraw-Hill,Inc, 1994
97. Mortensen JD: Conceptual and design features of a practical, clinically effective intravenus mechanical blood oxygen/carbon dioxide exchange device (IVOX). Int J Artf Organs 12:384-389,1989
98. Nahum A, Marini JJ: Tracheal gas insufflation as an adjunct to conventional ventilation. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 511-523. Springer Verlag Berlin, 1995
99. Schuster DP: What is the mortality of ARDS?. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 59-68. Springer Verlag Berlin, 1995
100. Effros RM, Mason GR: An end to «ARDS». Chest 89:162-163, 1986
101. Ricou B: A Broader View of ARDS. In J.L. Vincent, «Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicin»: 375-388. Springer Verlag Berlin, 1996
102. Schuster DP: A physiologic approach to initiating, maintaining and withdrawing mechanical ventilatory support during acute respiratory failure. Am J Med 88: 268-278, 1990
103. Alberts WM, Priest GR, Moser KM: The Outlook for Survivors of ARDS. Chest 84: 272-274, 1983