

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ**

**ΚΟΠΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ**

**(ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ
ΤΗΣ ΘΞΕΙΑΣ ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑΣ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ)**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ε. ΚΑΠΟΤΣΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ-ΦΥΜΑΤΙΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 29/4/2002

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 26/6/2002

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

ΡΟΥΣΣΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ , ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 31/7/2002

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:
28/1/2013

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ – ΜΕΛΕΤΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

ΡΟΥΣΣΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΠΑΠΙΡΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΚΑΛΟΜΕΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΜΕΝΤΖΕΛΟΠΟΥΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΚΑΤΣΑΟΥΝΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ Ε.Κ.Π.Α.

ΒΑΘΜΟΣ ΜΕ ΤΟΝ ΟΠΟΙΟ ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ Η ΔΙΑΤΡΙΒΗ:

ΑΡΙΣΤΑ

Στους Σεβαστούς Γονείς,

Στους Φωτισμένους Δασκάλους,

Στους Πιστούς Φίλους.

Στην υπομονετική Γυναίκα μου,

**Στο Μεγάλο Λευτεράκη, που από μικρός έμαθε να Αγωνίζεται για
αυτά που θεωρούμε δεδομένα και τα Κατάφερε...**

**Στον άλλο μου υιό, που άρχισε να μετράει τις μέρες
στον καινούργιο του Κόσμο!**

Ευχαριστώ,

το δάσκαλό μου, καθηγητή κ. **Σπύρο Ζακυνθινό** για την πολύτιμη συμβολή του στο σχεδιασμό της μελέτης αυτής καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, το ουσιαστικό του ενδιαφέρον και την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής αυτής,

τον καθηγητή μου κ. **Ρούσσο Χαράλαμπο** για τις θεμελιώδεις γνώσεις αλλά και για τις πολύτιμες αρχές που μου μετέδωσε, οι οποίες αποτέλεσαν σημαντικές αξίες στην πορεία μου ως επιστήμονα ιατρού,

τον καθηγητή κ. **Κουλούρη Νικόλαο** για την πολύτιμη συνδρομή του στην προαγωγή της φυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος, με τις βαρυσήμαντες εργασίες του στον τομέα αυτό.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : Γεώργιος Καπότσης
ΓΕΝΝΗΣΗ : Βόλος, 23/8/1972
ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ / ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ : Ελληνική
ΘΡΗΣΚΕΥΜΑ : Χριστιανός Ορθόδοξος
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : Έγγαμος, Πατέρας δύο αγοριών
ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ : Γαλλική (Certificat, Sorbonne I, Sorbonne II, Delf, Dalf)
Αγγλική (First Certificate)

ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ - ΤΙΤΛΟΙ

1991-1998 Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
1998 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ
2004 Τίτλος Ειδικότητας Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

5/98-8/98 Ειδικευόμενος ιατρός στο Ν.Γ.Νοσοκομείο Βόλου (τρίμηνη υποχρεωτική εκπαίδευση)
8/98-2/99 Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου (Π.Ι. Καναλιών, Κ.Υ. Βελεστίνου, Νοσοκομείο Βόλου)
11/99-08/04 Ειδικότητα Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας στην Κλινική Εντατικής Θεραπείας (ΚΕΘ/ΠΝ) του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Ο Ευαγγελισμός"
Διευθυντής ΚΕΘ: Καθηγητής Χαράλαμπος Ρούσσος
12/04 – Ιδιώτης πνευμονολόγος ιατρός στο Βόλο Μαγνησίας

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

A. Κεφάλαια σε τόμους πρακτικών, Άρθρα Ανασκόπησης, Δημοσιευμένες Εισηγήσεις

- 1. Γ.Ε.Καπότσης, Παράδοξη κινητικότητα των φωνητικών χορδών** Info Respiratory Medicine 2002; 22:4-5
- 2. Γ.Ε.Καπότσης, Βασίλειος Παπάς, Επαμεινώνδας Ζακυνθινός, Σπύρος Ζακυνθινός** Λειτουργία των αναπνευστικών μυών στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια στο βιβλίο "Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια". Τόμος εισηγήσεων σεμιναρίων Πνευμονολογικής Εταιρείας (2002)
- 3. Σ. Παπίρης, Ε. Χρυσικοπούλου, Γ. Καπότσης** Συμμετοχή των πνευμόνων στο σύνδρομο Sjögren στο βιβλίο "Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες". Τόμος εισηγήσεων σεμιναρίων Πνευμονολογικής Εταιρείας (2003)
- 4. Σ.Α.Παπίρης, Γ.Ε.Καπότσης** Νοσηλεία στο σπίτι για χρονίως πάσχοντες ασθενείς: ασθενείς με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια Ημέρες Παθολογίας 2003. Γ΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. Απρίλιος 2003
- 5. Σπύρος Α Παπίρης, Γ. Ε. Καπότσης** Τί νεώτερο στην πνευμονολογία. Τί νεώτερο στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες. Α. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) Β. Βρογχικό άσθμα Ιατρική (Μάρτιος 2005)

B. Ελληνικές Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις

1. **Γ.Ε. Καπότσης**, Κ.Ι.Γουργουλιάνης, Π.Α.Μολυβδάς **Καπνιστική συνήθεια και μονοξείδιο του άνθρακα στον εκπνεόμενο αέρα** Ιατρική 2000; 77(2):177-180

Γ. Κεφάλαια σε Ελληνικά Συγγράμματα

1. Σ. Παπίρης, **Γ. Καπότσης**, Χ. Ρούσσος, «**Διάχυτη κυψελική αιμορραγία**» στο σύγγραμμα «Εσωτερική Παθολογία»: Καθηγητής Σ. Ράπτης
2. Σ. Παπίρης, **Γ. Καπότσης**, Χ. Ρούσσος, «**Πνευμονικές εκδηλώσεις εξωπνευμονικών νόσων**» στο σύγγραμμα «Εσωτερική Παθολογία»: Καθηγητής Σ. Ράπτης
3. Θ. Βασιλακόπουλος, **Γ. Καπότσης**, Χ. Ρούσσος. «**Οξυγονοθεραπεία**» στο σύγγραμμα «Εσωτερική Παθολογία»: Καθηγητής Σ. Ράπτης
4. Σ. Παπίρης, **Γ. Καπότσης**, «**Διατροφική αντιμετώπιση νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος - Αναπνευστικό σύστημα**» στο σύγγραμμα «Κλινική Διαιτολογία»: Αντ. Ζαμπέλας
5. Σ. Παπίρης, **Γ. Καπότσης**, Κ. Μαλαγάρη, Ζ. Δανιήλ, Χ. Ρούσσος: «**Πνευμονεφρικά σύνδρομα**» στο σύγγραμμα «Κλινική Νεφρολογία»: Πάνος Ζηρογιάννης
6. **Γ.Ε.Καπότσης**, Σπύρος Ζακυνθινός «**Αερισμός αρνητικής πίεσης**» στο σύγγραμμα: «**Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: μηχανική υποστήριξη οργανικών συστημάτων**» Καθηγητής Γεώργιος Ι. Μπαλτόπουλος

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

A. Ξενόγλωσσες πρωτότυπες δημοσιεύσεις

1. **GE. Kapotsis**, Z. Daniil, Z. Sardelis, K. Staurakaki, G. Saroglou, V. Pappa, Ch. Roussos, SA. Papiris. **Fever, rigors and sweats in an immunocompromised man. *Eur Resp J* 2004; 23(1): 176-178.**
2. Z. Daniil, K. Malagari, EG. Zakyntinos, **GE. Kapotsis**, Ch. Roussos, SA. Papiris **An Unusual Cause of Dyspnea in a 77-Year-Old Man. *Pulmonary and Critical Care Pearl. Chest* 2004; 125(2): 770-774.**
3. **GE. Kapotsis**, Z. Daniil, K Malagari, C. Vamvouka, I. Kalomenidis G. Saroglou, Ch. Roussos, SA. Papiris. **A young male with chest pain, cough and fever. *Eur Resp J* 2004; 24(3): 506-509.**
4. **GE. Kapotsis**, Z. Daniil, S. Klimopoulos, K. Malagari, C. Roussos, D. Rontogianni, SA. Papiris **A painful and swollen right breast in a young male. *Eur Resp J* 2004; 24(6): 1066-1068.**
5. SA. Papiris, ZD. Daniil, K. Malagari, **GE. Kapotsis**, C. Sotiropoulou, J. Milic-Emili, Ch. Roussos **The Medical Research Council (MRC) dyspnea**

scale in the estimation of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2005; 99(6): 755-761.

6. I. Sigala, I. Kalomenidis, K. Malagari, D. Rontogianni, **GE. Kapotsis**, T. Vassilakopoulos, Ch. Roussos, SA. Papis **Dry cough and dyspnoea rapidly increasing to respiratory failure in a male smoker** *Eur Resp J* 2005; 25(6): 1122-1125.
7. Z. Daniil, P. Kitsanta, **GE. Kapotsis**, M. Mathioudaki, A. Kolintza, J. Milic-Emili, Ch. Roussos, SA. Papis **CD₈⁺ T lymphocytes in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis** *Respir Res* 2005; 24(6): 81.
8. S. Papis, A. Kolintza, P. Kitsanta, **G. Kapotsis**, M. Karatza, J. Milic-Emili, C. Roussos, Z. Daniil **Relationship of BAL and lung tissue CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes, and their ratio in idiopathic pulmonary fibrosis.** *Chest* 2005; 128(4): 2971-2979.
9. SA. Papis, I. Kalomenidis, K. Malagari, **GE. Kapotsis**, N. Harhalakis, ED. Manali, D. Rontogianni, Ch. Roussos, HM Moutsopoulos **Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung in Sjögren's syndrome patients: reappraisal of clinical, radiological and pathology findings** *Respir Med* 2007; 101(1): 84-92.
10. SA. Papis, ED. Manali, I. Kalomenidis, **GE. Kapotsis**, Karakatsani A., Ch. Roussos **Bench-to-bedside review: Pulmonary-renal syndromes - an update for the intensivist.** *Crit Care* 2007 May 2;11(3):213

B. Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Συνέδρια (Abstracts)

1. Z. Daniil, **G. Kapotsis**, P. Kitsanta, M. Karatza, N. Kolintza, J. Milic-Emili, C. Roussos, S. Papis **A comparison of T lymphocytes (TLS) subpopulations in lung tissue and in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).** 7th State of the Art, April 17-20,2003, Athens
2. Z. Daniil, **G. Kapotsis**, A. Malagari, Z. Sardelis, K. Stavrakaki, D. Zervakis, C. Roussos, S. Papis. Legionella Pneumophila (LP) pneumonia: clinical findings and computed tomography (CT) patterns (report on 4 cases) 7th State of the Art, April 17-20,2003, Athens
3. **G Kapotsis**, Z Daniil, S Klimopoulos, K Malagari, C Roussos, SA Papis **Chest wall actinomycosis in a 33-year-old man.** 8th State of the Art, 7-9 May 2004, Athens
4. **G Kapotsis**, Z Daniil, K Malagari, C Vamvouka, I Kalomenidis, C Roussos, SA Papis. **Acute pulmonary histoplasmosis in a young man.** 8th State of the Art, 7-9 May 2004, Athens
5. **George Kapotsis**, Zoe Daniil, Zaphiris Sardelis, Kristalia Stavrakaki, Giorgos Saroglou, Vassiliki Pappa, C Roussos, SA Papis. **Visceral leishmaniasis (Kala-Azar) in a patient with IPF.** 8th State of the Art, 7-9 May 2004, Athens
6. Z. Daniil, **G. Kapotsis**, P. Kitsanta, M. Mathioudaki, N. Kolintza, J. Milic-Emili, C. Roussos, S. Papis. **Immunohistochemical analysis of T**

Lymphocytes (TLs) in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) suggests potential role of CD₈₊ TLs in lung injury. ERS Glasgow congress 4-8 September 2004.

7. Z. Daniil, **G. Kapotsis**, P. Kitsanta M. Karatza N. Kolintza J. Milic-Emili C. Roussos S. Papiris. **A Comparison of T Lymphocytes (TLs) subpopulations in lung tissue and in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** ERS Glasgow congress 4-8 September 2004.
8. Z. Daniil, **G. Kapotsis**, P. Kitsanta M. Karatza N. Kolintza J. Milic-Emili C. Roussos S. Papiris. **CD₈₊CD₄ T Lymphocytes in Lung Tissue from Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis** ATS 2005 San Diego, California May 20-25
9. Manoulakas Efstratios, Makris Demosthenes, Stamatogiannis Nikos, Zygoulis Paris, Apostolopoulou Olympia, **Kapotsis George**, Germenis Anastasios, Speletas Mattheos, Zakinthinos Epaminontas. **The role of serum inflammatory markers in the detection of ventilation associated pneumonia (VAP)** ERS Annual Congress 2009, 12-16 September, Vienna, Austria

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12-13
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14-48
I. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ (WEANING): ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ (IMBALANCE) ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ .	16-34
<i><u>Αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων</u></i> Αυξημένο εισπνευστικό φορτίο, Αυξημένο ελαστικό φορτίο των πνευμόνων, Αυξημένο ελαστικό φορτίο του θωρακικού τοιχώματος, Αυξημένο φορτίο αντιστάσεων, Αυξημένος κατά λεπτό αερισμός, Αυξημένη μέση εισπνευστική ροή και εισπνευστικό κλάσμα του ολικού αναπνευστικού χρόνου (duty cycle), Μειωμένη απόδοση (Efficiency)	
<i><u>Μειωμένη δυνατότητα ανάπτυξης δύναμης (νευρομυική επάρκεια)</u></i> Μειωμένη διέγερση των μυών από το κέντρο της αναπνοής, Μειωμένη αγωγή του νευρικού ερεθίσματος μέσω των νευρών και της νευρομυικής σύναψης, Μυική αδυναμία, Μειωμένη προσφορά ενέργειας, Οξεία Υπερδιάταση	
II. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΩΣ ΕΜΠΟΔΙΟ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ	34-38
<i><u>Καρδιαγγειακή δυσλειτουργία</u></i>	
<i><u>Το φαινόμενο της υποκλοπής αίματος</u></i>	
III. ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ: ΚΟΠΩΣΗ/ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ/ ΔΥΣΠΝΟΙΑ/ ΑΓΧΟΣ/ ΠΟΛΥΟΡΓΑΝΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	39-42
IV. ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ: ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	43-48
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	49-95
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	52-61
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	62-63
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	63-69
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	69-95
Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	96-97
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην αναπνευστική ανεπάρκεια και την οξεία υπερκαπνία δεν είναι απολύτως κατανοητοί και πολλοί από αυτούς παραμένουν άγνωστοι. Τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη λειτουργία και την επίδραση των μηχανισμών αυτών προέρχονται συνήθως από πειραματικά μοντέλα, και αφορούν σε μετρήσεις που γίνονται σε πειραματόζωα ή σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι υποβάλλονται σε ελεγχόμενες δοκιμασίες και σε καθοδηγούμενα πειραματικά πρωτόκολλα στο εργαστήριο. Ένα τέτοιο όμως μοντέλο δεν μπορεί να συνδυάσει στον ίδιο βαθμό όλες εκείνες τις ραγδαίες παθοφυσιολογικές μεταβολές των παραμέτρων λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος, οι οποίες διαδραματίζονται στην οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και ως εκ τούτου δε θα μπορούσε να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικό για τη μελέτη των μηχανισμών της. Από την άλλη, και για λόγους τόσο υπολογιστικούς όσο και ηθικούς, είναι από αδύνατο έως ανήθικο στην καθημερινή κλινική πράξη να επιτύχουμε ακριβείς μετρήσεις κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο ασθενούς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που κινδυνεύει άμεσα η ζωή του, αφού η οποιαδήποτε καθυστέρηση στην άμεση θεραπευτική αντιμετώπισή του δεν υπόκειται στους κανόνες της ιατρικής δεοντολογίας. Μπορούμε όμως να πραγματοποιήσουμε ασφαλείς και ακριβείς μετρήσεις στους ασθενείς εκείνους που θα εμφανίσουν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη δοκιμασία αποδέσμευσή τους από το μηχανικό αερισμό (weaning). Έτσι, ο ασθενής αυτός που αποτυγχάνει να διατηρήσει την αυτόματη αναπνοή μετά την αποδέσμευσή του από τον αναπνευστήρα, αποτελεί ένα κλινικά ασφαλές και ερευνητικά αντιπροσωπευτικό μοντέλο για τη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Στις περισσότερες μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία σχετικά με το weaning, γίνεται μια συστηματική προσπάθεια διερεύνησης και καταγραφής όλων εκείνων των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν μια ομάδα ασθενών να αποτύχει κατά την προσπάθεια αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Ένα ποσοστό από τους ασθενείς αυτούς, το οποίο διαφέρει από μελέτη σε μελέτη, θα εμφανίσει υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ οι ασθενείς που θα ολοκληρώσουν τη δοκιμασία με επιτυχία, θα αποτελέσουν την ομάδα ελέγχου, η οποία χρησιμοποιείται συνήθως για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Στη μελέτη αυτή, εξετάσαμε 26

ασθενείς, με διαφορετικά νοσήματα και συνοδό αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίοι απέτυχαν κατά την προσπάθεια αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα. Με κύριο χαρακτηριστικό την υπερκαπνία, τους χωρίσαμε σε δύο ομάδες, χρησιμοποιώντας την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών για τη μελέτη των παθοφυσιολογικών της μηχανισμών και την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών ως την ομάδα ελέγχου για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μας. Κατά τη γνώμη μας και μετά από μια ενδελεχή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αυτή είναι η πρώτη φορά όπου επιχειρείται μια αποκλειστική διερεύνηση των μηχανισμών που σχετίζονται με την εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας σε ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning.

Αφού περιγράψουμε αρχικά στο γενικό μέρος τους φυσιολογικούς μηχανισμούς λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος, που το καθιστούν ένα άρτιο δομικά και λειτουργικά σύνολο, καθώς και τους λόγους εκείνους που θα μπορούσαν να διαταράξουν τη φυσιολογική ισορροπία του, θα προσπαθήσουμε στο ειδικό μέρος να διερευνήσουμε τα αίτια και να εντοπίσουμε τους παθοφυσιολογικούς εκείνους μηχανισμούς που σχετίζονται με την εμφάνιση της οξείας υπερκαπνίας κατά την αποτυχημένη προσπάθεια αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, αποσκοπώντας έτσι στο να κατανοήσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία της υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας.

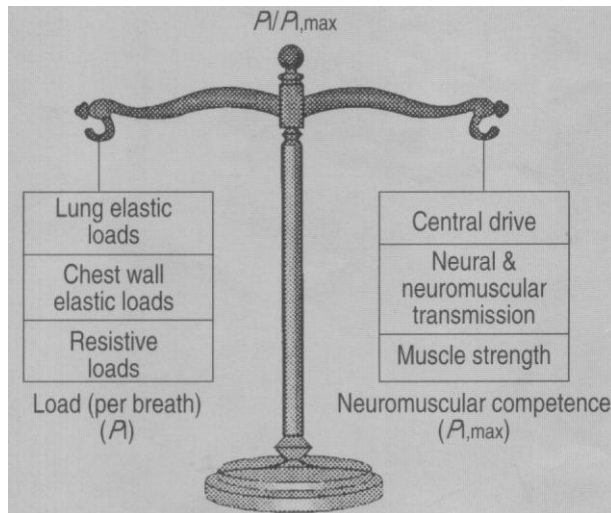
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Για τους περισσότερους ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό (ποσοστό που κυμαίνεται από 70-80% στις δημοσιευμένες μελέτες), η αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα επιτυγχάνεται σχετικά εύκολα και γρήγορα. Υπάρχει εντούτοις κι ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών (20-30%), οι οποίοι αποτυγχάνουν συστηματικά στις δοκιμασίες αποδέσμευσης (weaning trial) και ως εκ τούτου παραμένουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα εξαρτημένοι από τον αναπνευστήρα, με όλες τις αρνητικές επιπτώσεις που συνεπάγονται. Η αποτυχημένη δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, όπως και η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, μπορεί να οφείλεται τόσο στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του φορτίου των εισπνευστικών μυών και της ικανότητάς τους να αναπτύσσουν δύναμη (νευρομυική επάρκεια), όσο και στη μειωμένη προσφορά ενέργειας, η οποία δεν επαρκεί για να καλύψει τις ενεργειακές τους ανάγκες (1). Αν και από μια πρώτη άποψη οι παράγοντες αυτοί δε φαίνεται να σχετίζονται άμεσα μεταξύ τους, θα προσπαθήσουμε να διερευνήσουμε τη μεταξύ τους αλληλοεξάρτηση, κατά τη διάρκεια μιας αυτόματης αναπνοής, χρησιμοποιώντας έναν υποθετικό, σχηματικό μηχανικό μοντέλο, στο οποίο συνδυάζονται οι διάφορες παράμετροι της προσφερόμενης ενέργειας, των ενεργειακών απαιτήσεων, του αναπνευστικού φορτίου και της νευρομυικής επάρκειας των αναπνευστικών μυών. Όταν η σχέση μεταξύ όλων αυτών των παραμέτρων διαταράσσεται, τότε παρατηρείται αδυναμία συνέχισης της αυτόματης αναπνοής και τελικά αδυναμία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Η πολυπαραγοντική αιτιολογία του αποτυχημένου weaning είναι χαρακτηριστική στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), οι οποίοι, λόγω της δυναμικής υπερδιάτασης, επιβαρύνουν τους αναπνευστικούς τους μύες με αυξημένο αναπνευστικό φορτίο, ενώ η νευρομυική επάρκεια και η προσφορά ενέργειας προς αυτούς είναι μειωμένες, με αποτέλεσμα να υπάρχει μια παρατεταμένη εξάρτηση από τον αναπνευστήρα. Από την άλλη, υπάρχουν περιπτώσεις όπου μπορεί να ευθύνεται ένας μεμονωμένος παράγοντας, όπως στην περίπτωση των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση καρδιάς και οι οποίοι παραμένουν εξαρτημένοι από τον αναπνευστήρα λόγω αμφοτερόπλευρης βλάβης των φρενικών νεύρων. Επιπλέον, θα μπορούσε να αποδοθεί στην καρδιαγγειακή δυσλειτουργία που παρατηρείται κατά την άμεση μετάβαση από το μηχανικό αερισμό στην αυτόματη αναπνοή. Θα εξετάσουμε όλους τους γνωστούς

παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του φαινομένου αυτού και θα δείξουμε πως μπορεί να συσχετισθεί και με τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών.

Η κόπωση των αναπνευστικών μυών και η σχέση της με την αποτυχημένη δοκιμασία weaning παρουσιάζει εδώ και χρόνια μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον. Σε πειραματικό επίπεδο, η κόπωση μπορεί να εμφανιστεί σταδιακά, οποτεδήποτε οι ανάγκες λειτουργίας της αναπνευστικής αντλίας υπερβούν τη νευρομυική της επάρκεια. Στην κλινική πράξη όμως, δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο η αποτυχία του weaning οφείλεται στην κόπωση των αναπνευστικών μυών *per se* (περιφερική κόπωση), ή σε μια παλίνδρομη μείωση της αναπνευστικής ώσης, λόγω προσαρμογής της λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου, ώστε να προλάβει την επερχόμενη κόπωση (κεντρική κόπωση). Το πεδίο της έρευνας στο αντικείμενο αυτό είναι αρκετά περιορισμένο, εξαιτίας υπολογιστικών προβλημάτων στη συλλογή δεδομένων, τεχνικών δυσκολιών στην εκτέλεση των μετρήσεων και μη ειδικών πειραματικών μεθόδων, που καθιστούν την ύπαρξη της κόπωσης των αναπνευστικών μυών αμφίβολη. Όπως και να έχει, η κόπωση των αναπνευστικών μυών φαίνεται να συνεπάγεται ή να συμβάλει στη σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία απαιτεί την άμεση έναρξη του μηχανικού αερισμού.

Με βάση όλα τα παραπάνω, μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι η αποτυχημένη δοκιμασία weaning παρατηρείται οποτεδήποτε διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ του αναπνευστικού φορτίου και της νευροκαρδιοαναπνευστικής επάρκειας (Εικόνα Γ1). Στο γενικό μέρος θα αναλύσουμε σε βάθος την παθοφυσιολογία του αποτυχημένου weaning, ξεκινώντας αρχικά από την αναλυτική συζήτηση των διαφόρων παραμέτρων που την καθορίζουν, τόσο σε θεωρητικό επίπεδο, όσο και με βάση τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα. Στη συνέχεια θα δείξουμε πως αυτή η διαταραχή της ισορροπίας μπορεί να οδηγήσει στην κόπωση των αναπνευστικών μυών, την οξεία υπερκαπνία, τη δύσπνοια, το άγχος και την πολυοργανική δυσλειτουργία, που συνολικά καθορίζουν και συνιστούν την τελική κοινή οδό για την αποτυχημένη έκβαση του weaning και την αναπνευστική ανεπάρκεια.



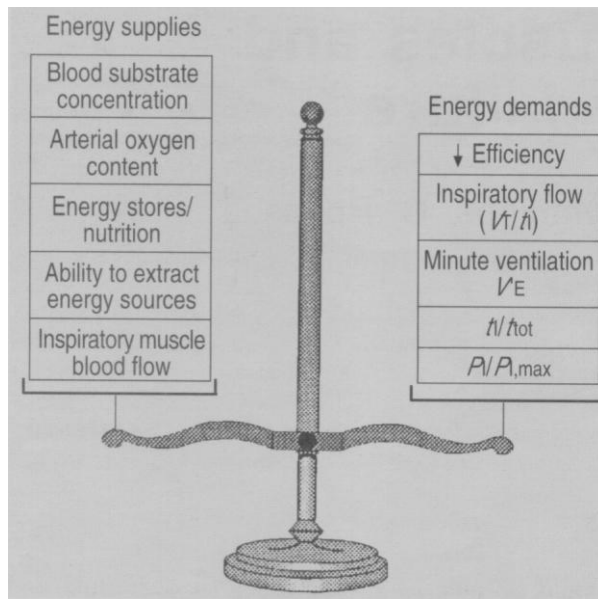
Εικόνα Γ1. Η ικανότητα να πάρουμε

μία αυτόματη αναπνοή καθορίζεται από τη σχέση ανάμεσα στο φορτίο (load) που καλείται να αντιμετωπίσει το αναπνευστικό σύστημα (μέση πίεση που παράγεται από τους εισπνευστικούς μύες ανά εισπνοή, P_I) και την νευρομυϊκή ικανότητα-εφεδρεία (neuromuscular competence) της αναπνευστικής αντλίας (μέγιστη εισπνευστική πίεση, $P_{I,max}$). Υπό φυσιολογικές συνθήκες η σχέση αυτή ευνοεί την νευρομυϊκή εφεδρεία, επιτρέποντας σημαντικές αυξήσεις στο φορτίο χωρίς πρόβλημα. Εντούτοις, εάν για οποιοδήποτε λόγο η νευρομυϊκή εφεδρεία ελαττωθεί κάτω από μία οριακή τιμή (π.χ., σε μωασθένεια *gravis* ή υπερβολική δόση φαρμάκων), τότε η ισορροπία θα γείρει προς τη μεριά του φορτίου, προκαλώντας ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας και αδυναμία της να επιτύχει επαρκή αερισμό των πνευμόνων. *Lung elastic loads*, ελαστικά φορτία του πνεύμονος; *Chest wall elastic loads*, ελαστικά φορτία του θωρακικού τοιχώματος; *Resistive loads*, φορτία αντίστασης; *Central drive*, διέγερση των αναπνευστικών κέντρων στο ΚΝΣ; *Neural and neuromuscular transmission*, αγωγή του νευρικού ερεθίσματος μέσω των νεύρων και της νευρομυϊκής σύναψης; *Muscle strength*, μυϊκή δύναμη.

I. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ (WEANING): ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΤΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ (IMBALANCE) ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η αναπνευστική αντλία αποτελείται από το θωρακικό τοίχωμα, τους αναπνευστικούς μύες, τα κέντρα της αναπνοής στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και τις

νευρομυικές τους συνδέσεις με τους αναπνευστικούς μύες μέσω του νωτιαίου μυελού και των περιφερικών νεύρων. Πριν αναλύσουμε τους μηχανισμούς που τελικά μπορούν να την οδηγήσουν στην αναπνευστική ανεπάρκεια, θα αναφερθούμε στις απαραίτητες εκείνες προϋποθέσεις, που πρέπει να πληρούνται για τη φυσιολογική λειτουργία της. Για να πάρουμε μια αναπνοή, θα πρέπει οι εισπνευστικοί μύες κατά τη σύσπασή τους να αναπτύξουν επαρκή δύναμη, ικανή να υπερνικήσει την ελαστική τάση επαναφοράς των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος (ελαστικά φορτία πνευμόνων και θωρακικού τοιχώματος), καθώς επίσης και τις αντιστάσεις των αεραγωγών και των ιστών (φορτία αντίστασης). Αυτό απαιτεί άρτια λειτουργικότητα του κέντρου της αναπνοής που ελέγχει τους αναπνευστικούς μύες, ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα των νεύρων που συνδέουν το κέντρο με τους μύες, απρόσκοπτη μεταβίβαση των νευρικών ώσεων στις νευρομυικές συνάψεις, ανατομικά ακέραιο θωρακικό τοίχωμα κι επαρκή μυική ισχύ. Τα παραπάνω θα μπορούσαν να αποδοθούν σχηματικά, κατά τη διάρκεια μιας αναπνοής, με ένα ζυγό, στα δύο άκρα του οποίου βρίσκονται το εισπνευστικό φορτίο (load) και η νευρομυική επάρκεια (neuromuscular competence or capacity) (Εικόνα Γ1). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ζυγός κλίνει προς τη μεριά της νευρομυικής ικανότητας, που σημαίνει ότι οι εφεδρείες είναι περισσότερες από τις ανάγκες κι επαρκούν για να αντιμετωπίσουν μια αιφνίδια αύξηση του φορτίου. Οι αναπνευστικοί μύες όμως καλούνται να αντιμετωπίσουν το εισπνευστικό φορτίο συνεχόμενα, όχι μόνο κατά τη διάρκεια μιας αναπνοής, αλλά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής και να προσαρμόζουν τον κατά λεπτό αερισμό ώστε η ανταλλαγή των αερίων να γίνεται φυσιολογικά. Η ικανότητα αυτή των αναπνευστικών μυών να αντιμετωπίζουν το εισπνευστικό φορτίο χωρίς ή μέχρι την εμφάνιση κόπωσης, ονομάζεται “αντοχή” και καθορίζεται από μια άλλη σχέση, η οποία αφορά στην προσφερόμενη ενέργεια (Energy supply, U_s) και τις ενεργειακές ανάγκες (Energy demands, U_d) των αναπνευστικών μυών. Η προσφερόμενη ενέργεια (U_s) εξαρτάται από τη ροή του αίματος στους εισπνευστικούς μύες, την περιεκτικότητά του σε απαραίτητες ουσίες για την παραγωγή ενέργειας (γλυκόζη, λίπη), την περιεκτικότητα του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, την ικανότητα των μυών να προσλαμβάνουν οξυγόνο από το αίμα, και τέλος τα ενεργειακά αποθέματα των μυών (γλυκαγόνο) (1, 2). Υπό φυσιολογικές συνθήκες η προσφερόμενη ενέργεια είναι αρκετή για να καλύψει τις ενεργειακές ανάγκες και μάλιστα υπάρχει μεγάλη ενεργειακή εφεδρεία (Εικόνα Γ2).



Εικόνα Γ2. Η αντοχή των

αναπνευστικών μυών καθορίζεται από τη σχέση ανάμεσα στην προσφορά ενέργειας (*energy supplies*, U_s) και τις ενεργειακές ανάγκες (*energy demands*, U_d) των αναπνευστικών μυών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η προσφορά ενέργειας καλύπτει τις ενεργειακές ανάγκες των αναπνευστικών μυών και μάλιστα υπάρχουν μεγάλες εφεδρείες. Όταν οι ενεργειακές ανάγκες υπερβαίνουν την προσφορά ενέργειας οι αναπνευστικοί μύες οδηγούνται στην κόπωση, με αποτέλεσμα αδυναμία διατήρησης της αυτόματης αναπνοής. *Blood substrate concentration*, περιεκτικότητα απαραίτητων ουσιών για την παραγωγή ενέργειας (γλυκόζη, λίπη) στο αίμα; *Arterial oxygen content*, περιεκτικότητα οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα; *Energy stores/nutrition*, ενεργειακά αποθέματα των μυών (γλυκαγόνο)/θρέψη; *Ability to extract energy sources*, ικανότητα των μυών να προσλαμβάνουν οξυγόνο και απαραίτητες ουσίες για την παραγωγή ενέργειας από το αίμα; *Inspiratory muscle blood flow*, αιματική ροή στους εισπνευστικούς μύες; *Efficiency*, απόδοση των μυών (ισούται με τον λόγο του παραγόμενου έργου προς την κατανάλωση ενέργειας από τους μύες); *Inspiratory flow*, μέση εισπνευστική ροή; V_T , αναπνεόμενος όγκος; T_I , χρόνος εισπνοής; *Minute ventilation* (V'_E), κατά λεπτό αερισμός; T_I/T_{tot} , κλάσμα του χρόνου εισπνοής προς τον ολικό χρόνο της αναπνοής; $P/P_{I,max}$, μέση εισπνευστική πίεση/ μέγιστη εισπνευστική πίεση; ↓, μείωση.

Οι ενεργειακές ανάγκες των μυών αυξάνονται ανάλογα 1) με τη μέση πίεση που παράγεται κατά τη σύσπασή τους στην εισπνοή (P_I), η οποία εκφράζεται ως το

κλάσμα της μέγιστης πίεσης ($P_I/P_{I,MAX}$), 2) τον κατά λεπτό αερισμό (V'_E), 3) το κλάσμα του χρόνου εισπνοής προς τον ολικό χρόνο της αναπνοής (T_I/T_{TOT}), και 4) την μέση εισπνευστική ροή (V_T/T_I), και αντιστρόφως ανάλογα με την απόδοση (Efficiency) των μυών (1, 2). Η κόπωση εμφανίζεται όταν ο μέσος ρυθμός αύξησης των ενεργειακών αναγκών (U_d) υπερβεί την αντίστοιχη μέση προσφορά ενέργειας (U_s), δηλαδή όταν η ισορροπία διαταραχθεί υπέρ των αναγκών ($U_d > U_s$).

Οι Bellemare και Grassino (3) πρότειναν ότι το γινόμενο των λόγων του χρόνου εισπνοής προς τον ολικό χρόνο (T_I/T_{TOT}) και της μέσης πίεσης που αναπτύσσει το διάφραγμα κατά την εισπνοή (P_{Di}), προς τη μέγιστη πίεση του διαφράγματος ($P_{Di}/P_{Di,MAX}$), ορίζει τον δείκτη “τάσης-χρόνου” του διαφράγματος (diaphragm tension-time index, TTI_{di}), ο οποίος σχετίζεται με το χρόνο αντοχής του διαφράγματος (endurance time), δηλαδή το χρόνο που το διάφραγμα μπορεί να διατηρήσει το εισπνευστικό φορτίο, χωρίς να εμφανίσει κόπωση. Όταν ο TTI_{di} είναι μικρότερος της οριακής τιμής 0.15, τότε το διάφραγμα μπορεί να συσπάται απεριόριστα, χωρίς να κουράζεται. Όταν ο TTI_{di} βρίσκεται εντός των οριακών τιμών 0.15-0.18, τότε το διάφραγμα μπορεί να διατηρήσει το συγκεκριμένο εισπνευστικό φορτίο για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα μέχρι να εμφανιστεί η κόπωση. Κατά τον ίδιο τρόπο, οι Zocchi και συν. υπολόγισαν το δείκτη “τάσης-χρόνου” των μυών του θωρακικού τοιχώματος (rib cage tension-time index, TTI_{rc}):

$$TTI_{rc} = P_{rI}/P_{rI,MAX} \cdot T_I/T_{TOT}$$

(όπου, P_{rI} είναι η μέση και $P_{rI,MAX}$ η μέγιστη υπεζωκοτική πίεση, που αναπτύσσονται κατά τη σύσπαση των μυών του θωρακικού τοιχώματος). Η οριακή τιμή του TTI_{rc} βρέθηκε να είναι 0.30 (4). Περαιτέρω, ο δείκτης TTI βρέθηκε να έχει εφαρμογή και για το σύνολο των εισπνευστικών μυών (5):

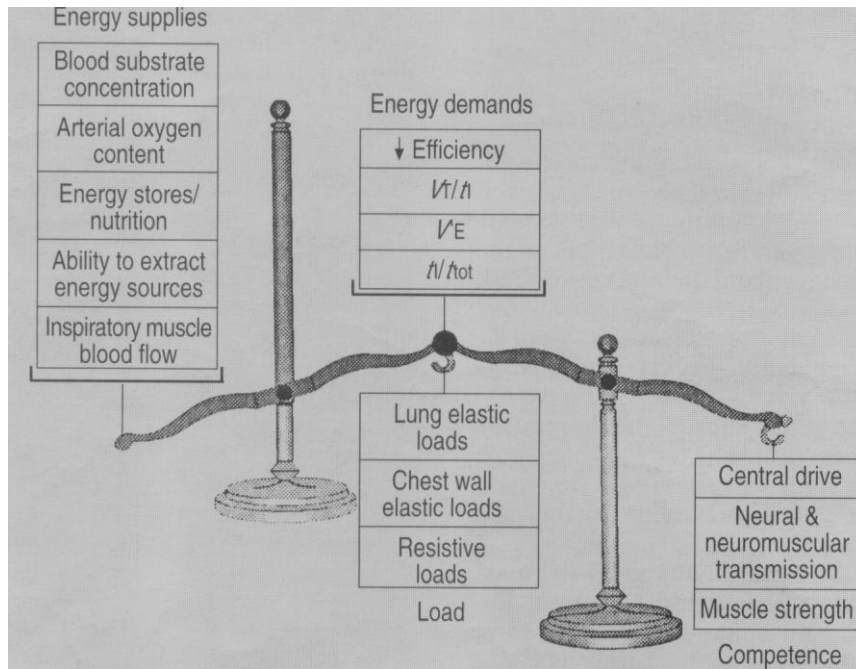
$$TTI = P_I/P_{I,MAX} \cdot T_I/T_{TOT}$$

(όπου, P_I είναι η μέση και $P_{I,MAX}$ η μέγιστη εισπνευστική πίεση ανά αναπνοή, που αναπτύσσονται κατά τη σύσπαση των εισπνευστικών μυών).

Έχοντας υπόψη ότι η αντοχή καθορίζεται από τη σχέση μεταξύ της προσφερόμενης ενέργειας (U_s) και των ενεργειακών αναγκών (U_d), τότε και ο δείκτης TTI των εισπνευστικών μυών θα πρέπει να εξαρτάται από τη σχέση αυτή. Πράγματι, όπως φαίνεται στην Εικόνα Γ2, οι παράγοντες $P_I/P_{I,MAX}$ και T_I/T_{TOT} , που συνιστούν τον δείκτη TTI, αποτελούν συνιστώσες και των ενεργειακών αναγκών. Αύξηση οποιουδήποτε από αυτούς τους παράγοντες, συνεπάγεται αύξηση της τιμής του δείκτη TTI και των ενεργειακών αναγκών και συνεπώς του εισπνευστικού φορτίου.

Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε κόπωση. Επιπρόσθετα, οι Roussos και συν. (6) έδειξαν πως υπάρχει άμεση συσχέτιση του λόγου $P_I/P_{I,MAX}$ με το χρόνο αντοχής και βρήκαν την οριακή του τιμή ίση με 0.60, υπολογισμένη στο επίπεδο της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (Functional Residual Capacity, FRC). Όταν η τιμή αυτή είναι μεγαλύτερη, τότε μπορεί να επέλθει κόπωση μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, που ονομάζεται χρόνος αντοχής. Στην περίπτωση που υπάρχει υπερδιάταση και η FRC έχει αυξηθεί κατά το 50% της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC), τότε η οριακή τιμή του κλάσματος $P_I/P_{I,MAX}$ πάνω από την οποία μπορεί να εμφανιστεί η κόπωση είναι σημαντικά μικρότερη και αντιστοιχεί περίπου στο 20–25% της $P_{I,MAX}$.

Από ποιους όμως παράγοντες καθορίζεται το κλάσμα $P_I/P_{I,MAX}$; Ο αριθμητής (P_I), η μέση εισπνευστική πίεση δηλαδή, καθορίζεται από τα ελαστικά φορτία και το φορτίο αντίστασης που αντιμετωπίζουν οι εισπνευστικοί μύες. Ο παρονομαστής ($P_{I,MAX}$) καθορίζεται από την νευρομυική επάρκεια, δηλαδή την μέγιστη πίεση που μπορούν να αναπτύξουν οι εισπνευστικοί μύες κατά τη μέγιστη δυνατή ενεργοποίησή τους. Επομένως, σύμφωνα με την Εικόνα Γ1, η τιμή του κλάσματος $P_I/P_{I,MAX}$ ορίζεται από τη σχέση ανάμεσα στο εισπνευστικό φορτίο και τη νευρομυική επάρκεια. Επίσης, σύμφωνα με την Εικόνα Γ2, το κλάσμα $P_I/P_{I,MAX}$ είναι ένας από τους παράγοντες που καθορίζουν τις ενεργειακές ανάγκες. Επομένως, στο σχηματικό μας μοντέλο δημιουργείται τώρα ένα ενιαίο σύστημα ζυγών, στο οποίο συνδέονται το φορτίο και η νευρομυική επάρκεια με τις ενεργειακές ανάγκες και την προσφερόμενη ενέργεια, όπως φαίνεται στην Εικόνα Γ3. Μπορεί κανείς βλέποντας την Εικόνα Γ3, να αντιληφθεί πως όταν η κεντρική σύνδεση του συστήματος βρίσκεται προς τα επάνω, τότε δημιουργούνται συνθήκες τέτοιες ώστε οι εφεδρείες να ξεπερνούν τις ανάγκες, με αποτέλεσμα η αυτόματη αναπνοή να συνεχίζεται χωρίς κανένα χρονικό περιορισμό. Η διατήρηση συνεπώς της αυτόματης αναπνοής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες καθώς και από τη μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η κεντρική σύνδεση του συστήματος βρίσκεται ψηλά προς τα επάνω, δημιουργώντας ένα πλεόνασμα σε αναπνευστικές εφεδρείες. Όταν η κεντρική σύνδεση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, μετακινηθεί προς τα κάτω και πιο χαμηλά από την οριζόντια θέση, τότε η σχέση μεταξύ των αναπνευστικών αναγκών και της νευροκαρδιοαναπνευστικής εφεδρείας διαταράσσεται και η αυτόματη αναπνοή δεν μπορεί να διατηρηθεί απεριόριστα.



Εικόνα Γ3.

Σχηματική παρουσίαση του συστήματος των δύο ζυγών, όπου εμπεριέχονται οι διάφοροι παράγοντες από τους οποίους εξαρτώνται το φορτίο, η νευρομυϊκή εφεδρεία, οι ενεργειακές ανάγκες και η προσφορά ενέργειας. Το κλάσμα $P/P_{b,MAX}$ που είναι ένας από τους παράγοντες που καθορίζουν τις ενεργειακές ανάγκες (εικόνα Γ2), αντικαθίσταται από το ισοδύναμό του, δηλαδή το ζυγό με το φορτίο και την νευρομυϊκή εφεδρεία (εικόνα Γ1). Όταν ο κεντρικός βραχίονας του συστήματος μετακινείται προς τα επάνω ή τουλάχιστον παραμένει σε οριζόντια θέση, τότε η σχέση ανάμεσα στις αναπνευστικές ανάγκες και την νευροαναπνευστική εφεδρεία είναι επαρκής και η αυτόματη αναπνοή μπορεί να συνεχίζεται χωρίς κανένα χρονικό περιορισμό. Σε υγιή άτομα, ο βραχίονας αυτός βρίσκεται ψηλά επάνω, δημιουργώντας μεγάλες αναπνευστικές εφεδρείες. Για διευκρίνιση των συντομεύσεων και ορισμούς, παρακαλώ ανατρέξτε στις λεζάντες των εικόνων Γ1 και Γ2.

Επιπλέον, η αναπνευστική αντλία συνδέεται με το καρδιαγγειακό σύστημα τόσο λειτουργικά, για τη μεταφορά του O_2 και του CO_2 , όσο και μηχανικά, λόγω της γειννιάσής τους μέσα στον ημιάκαμπτο θωρακικό κλωβό. Ως εκτούτου, τα δυο συστήματα θα πρέπει να λειτουργούν συγχρονισμένα και αρμονικά, προκειμένου να διατηρηθεί η αυτόματη αναπνοή. Αυτό σημαίνει ότι το καρδιαγγειακό σύστημα πρέπει να τροφοδοτεί τους πνεύμονες και τους αναπνευστικούς μύες με επαρκή ροή αίματος, ενώ ταυτόχρονα η αναπνευστική αντλία πρέπει να λειτουργεί χωρίς να

προκαλεί εμπόδιο στην καρδιακή λειτουργία και υποκλοπή αίματος και οξυγόνου από τους άλλους ιστούς, προς όφελος των αναπνευστικών μυών.

Από όλα τα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι κάθε προσπάθεια αποδέσμευσης του ασθενούς από τον αναπνευστήρα θα είναι επιτυχημένη οποτεδήποτε υπάρχει ισορροπία στη σχέση μεταξύ των αναπνευστικών απαιτήσεων και της νευροκαρδιοαναπνευστικής επάρκειας της αναπνευστικής αντλίας, ενώ οποτεδήποτε η ισορροπία αυτή διαταράσσεται, τότε η προσπάθεια αναμένεται να έχει αρνητική έκβαση. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί σε κάθε περίπτωση, στην οποία θα υπήρχε: 1) υπέρβαση των ενεργειακών απαιτήσεων, 2) ανεπάρκεια της προσφερόμενης ενέργειας στους αναπνευστικούς μύες, 3) έκπτωση της νευρομυϊκής ικανότητας 4) διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας και αντίσταση στην αιματική ροή, οφειλόμενη στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών και 5) οποιοσδήποτε συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων.

Αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων

Οι ενεργειακές απαιτήσεις, δηλαδή η ενέργεια που καταναλώνει το αναπνευστικό σύστημα για να εξασφαλίσει ένα φυσιολογικό επίπεδο αερισμού, είναι ένας όρος που εύκολα μπορεί να γίνει κατανοητός κατά την ποιοτική του έννοια, δύσκολα όμως μπορεί να προσδιοριστεί ποσοτικά. Εντούτοις, δεδομένου ότι στις περισσότερες καταστάσεις οι αναπνευστικοί μύες λειτουργούν υπό αερόβιες συνθήκες, η κατανάλωση οξυγόνου ($V_{O_{2,resp}}$) είναι ένας αξιόπιστος δείκτης των ενεργειακών αναγκών. Εάν εφαρμόσουμε στους αναπνευστικούς μύες την εξίσωση που αφορά στην ενέργεια που καταναλώνουν οι σκελετικοί μύες κατά τη σύσπασή τους (7, 8), προκύπτει ότι η $V_{O_{2,resp}}$ κατά τη διάρκεια μιας ήρεμης αναπνοής θα ισούται με

$$V_{O_{2,resp}} = K_1 A + K_2 \dot{W} + K_3 TTI$$

(όπου K_1 = η σταθερά που σχετίζεται με τη συχνότητα σύσπασης των μυών, A = η ενέργεια ενεργοποίησης, \dot{W} = το έργο στη μονάδα του χρόνου (ισχύς), TTI = ο δείκτης τάσης-χρόνου και K_2 και K_3 = σταθερές).

Η εξίσωση αυτή ισχύει στην περίπτωση εκείνη, στην οποία ο αναπνεόμενος όγκος αέρα παραμένει σταθερός, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον ακριβή υπολογισμό της $V_{O_{2,resp}}$ κάτω από όλες τις δυνατές συνθήκες αερισμού. Εντούτοις, αποτελεί μια χρήσιμη προσέγγιση, από την οποία φαίνεται ξεκάθαρα ότι οι ενεργειακές απαιτήσεις ($V_{O_{2,resp}}$) εξαρτώνται τόσο από την ισχύ (\dot{W}) όσο και από το δείκτη τάσης χρόνου

(ΤΤΙ). Όποιος παράγοντας από τους δύο και αν αυξηθεί, το τελικό αποτέλεσμα θα είναι η αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων.

Αυξημένο εισπνευστικό φορτίο Η αύξηση του εισπνευστικού φορτίου (ελαστικού ή/και αντιστάσεων) αυξάνει τις ενεργειακές απαιτήσεις γιατί σχετίζεται άμεσα με την ισχύ \dot{W} , καθώς και το δείκτη ΤΤΙ. Πράγματι:

$$\dot{W} = P_I \cdot V_T \cdot f_R$$

(όπου P_I = η μέση πίεση που αναπτύσσουν οι αναπνευστικοί μύες ανά αναπνοή, V_T = ο αναπνεόμενος όγκος αέρα και f_R = η αναπνευστική συχνότητα). Εφόσον η P_I εξαρτάται από το φορτίο που έχουν να υπερνικήσουν οι αναπνευστικοί μύες, συνεπάγεται ότι όλοι οι παράγοντες που προκαλούν αύξηση του αναπνευστικού φορτίου θα προκαλούν αύξηση και της ισχύος και συνεπώς και των ενεργειακών απαιτήσεων. Επιπλέον, από την εξίσωση $T_{TI} = P_I/P_{I,MAX} \cdot T_I/T_{TOT}$, φαίνεται ότι ο δείκτης τάσης χρόνου και συνεπώς η $V_{O2,resp}$, αυξάνονται όχι μόνο όταν αυξάνεται η μέση πίεση (P_I) αλλά και όταν μειώνεται η μέγιστη πίεση των εισπνευστικών μυών ($P_{I,MAX}$) σχετικά με την P_I , δηλαδή όταν η νευρομυική επάρκεια ελαττώνεται. Πράγματι, όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του κλάσματος $P_I/P_{I,MAX}$, τόσο μεγαλύτερες είναι και οι ενεργειακές ανάγκες. Φαίνεται λοιπόν ότι οι ενεργειακές απαιτήσεις ($V_{O2,resp}$) αυξάνονται κάθε φορά που διαταράσσεται η ισορροπία ανάμεσα στο εισπνευστικό φορτίο και τη νευρομυική ικανότητα.

Αυξημένο ελαστικό φορτίο των πνευμόνων Η αύξηση του ελαστικού φορτίου στους ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό λόγω υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας μπορεί να οφείλεται σε διάφορες καταστάσεις, όπως η ατελεκτασία, η πνευμονία, το πνευμονικό οίδημα και η φλεγμονή του διάμεσου ιστού, οι οποίες αυξάνουν την ελαστικότητα των πνευμόνων. Ένας άλλος σημαντικός λόγος είναι η παρουσία ενδογενούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (intrinsic positive end-expiratory pressure, PEEP_i). Ο όρος PEEP_i αναφέρεται στη θετική πίεση που υπάρχει στις κυψελίδες κατά το τέλος της εκπνοής, ενώ φυσιολογικά αυτή θα έπρεπε να είναι μηδενική, δηλαδή ίση με την ατμοσφαιρική πίεση. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΧΑΠ., τόσο η απόφραξη στη ροή του αέρα, όσο και η μειωμένη ελαστική επαναφορά των πνευμόνων, στην περίπτωση του εμφυσήματος, προκαλούν παράταση του χρόνου εκπνοής, η οποία για το λόγο αυτό δεν προλαβαίνει να ολοκληρωθεί πριν την έναρξη της επόμενης εισπνοής. Κατά συνέπεια, η εκπνοή τερματίζεται πριν το αναπνευστικό σύστημα προλάβει να επιστρέψει στην αρχική κατάσταση της ελαστικής του ισορροπίας (όγκος ηρεμίας, V_T), που βρίσκεται στο

επίπεδο της FRC, κι έτσι στις κυψελίδες εξακολουθεί να υπάρχει θετική πίεση. Στην περίπτωση αυτή, η σύσπαση των εισπνευστικών μυών δεν προκαλεί την ταυτόχρονη ροή αέρα, γιατί πρέπει πρώτα να υπερνικήσουν την PEEP_i, προκειμένου η κυψελιδική πίεση να γίνει αρνητική, δηλαδή μικρότερη της ατμοσφαιρικής. Έτσι, η PEEP_i αντιπροσωπεύει ουσιαστικά ένα εισπνευστικό (στατικό, ελαστικό) φορτίο-ουδό, που υποχρεωτικά πρέπει να υπερνικήσουν οι εισπνευστικοί μύες, ώστε να αρχίσει η εισπνευστική ροή του αέρα (9).

Αυξημένο ελαστικό φορτίο του θωρακικού τοιχώματος Το ελαστικό φορτίο του θωρακικού τοιχώματος μπορεί να είναι αυξημένο λόγω της ύπαρξης πλευριτικής συλλογής, παχυσαρκίας, ασκίτη ή λόγω αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης που εμποδίζει την προς τα κάτω μετατόπιση του διαφράγματος. Μπορεί επίσης να αυξάνεται λόγω διαφόρων νοσημάτων που προκαλούν μη αναστρέψιμη δυσμορφία του θωρακικού τοιχώματος, όπως η κυφοσκολίωση και η θωρακοπλαστική, καθώς και από νεοπλάσματα του θώρακα και του υπεζωκότα, που καθιστούν το θωρακικό τοίχωμα πιο άκαμπτο. Νευρομυικά νοσήματα,, όπως η αμφοτερόπλευρη παράλυση του διαφράγματος και η τετραπληγία, καθώς και ο ασταθής θώρακας αυξάνουν σημαντικά το ελαστικό φορτίο του θωρακικού τοιχώματος.

Αυξημένο φορτίο αντιστάσεων Το φορτίο των αντιστάσεων αυξάνεται οποτεδήποτε αυξάνεται η αντίσταση στη ροή του αέρα. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε βύσματα βλέννης, βρογχόσπασμο, κρίση βρογχικού άσθματος, οίδημα των αεραγωγών (λόγω φλεγμονής ή καρδιακής ανεπάρκειας), υπερπαραγωγή βρογχικών εκκρίσεων (ΧΑΠ, βρογχεκτασίες), ενσφήνωση ξένου σώματος ή ενδοβρογχικό όγκο. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν δυσκολία στο weaning, η μερική μηχανική υποστήριξη είναι απαραίτητη κατά τη σταδιακή μετάβαση στην αυτόματη αναπνοή (10). Μετά την αφαίρεση του ενδοτραχειακού σωλήνα, μπορεί να παρουσιασθεί απόφραξη των ανωτέρων αεραγωγών λόγω στενώσεως της τραχείας ή του λάρυγγα ή λόγω συνδρόμου ύπνου- άπνοιας, που οφείλεται σε μειωμένο τόνο των φαρυγγικών μυών. Τέλος, τόσο οι πνεύμονες όσο και το θωρακικό τοίχωμα παρουσιάζουν φυσιολογικά αντιστάσεις των ιστών, που οφείλονται στις ινωδοελαστικές τους ιδιότητες. Αυτές μπορεί να αυξηθούν σε περιοριστικά νοσήματα των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος, προκαλώντας αύξηση του φορτίου των αντιστάσεων.

Αυξημένος κατά λεπτό αερισμός (V'_E) Παράγοντες που προκαλούν αύξηση του ολικού αερισμού είναι η αυξημένη παραγωγή CO₂, η αύξηση του νεκρού χώρου και η αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου. Αυξημένη παραγωγή CO₂

μπορεί να οφείλεται σε υπερβολική χορήγηση θερμίδων με τη μορφή υδατανθράκων κατά την εντερική ή την παρεντερική διατροφή. Αυτό συμβαίνει επειδή το αναπνευστικό πηλίκιο (Respiratory Quotient, RQ) (VCO_2/VO_2) ποικίλει ανάλογα με την πηγή των θερμίδων. Οι υδατάνθρακες μεταβολίζονται με RQ ίσο με 1, ενώ τα λίπη έχουν ένα RQ ίσο με 0,7. Εάν λοιπόν η χορήγηση υδατανθράκων υπερβαίνει τις μεταβολικές ανάγκες, το πλεόνασμα των υδατανθράκων μετατρέπεται σε λίπος και αποθηκεύεται. Όμως, η διαδικασία της λιπογένεσης συνοδεύεται από RQ ίσο με 8, με αποτέλεσμα μεγάλη αύξηση της παραγωγής CO_2 . Σύμφωνα με δημοσιευμένες μελέτες, ασθενείς με διάφορα νοσήματα των πνευμόνων αναπτύσσουν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια υπερσιτισμού και παρουσιάζουν δυσκολίες κατά την προσπάθεια αποδέσμευσης από τη μηχανική αναπνοή (11,12). Βέβαια, λείπουν από τη βιβλιογραφία συστηματικές μελέτες που να διερευνούν την παραγωγή CO_2 σε ασθενείς που υποβάλλονται στη διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα.

Ο φυσιολογικός νεκρός χώρος αυξάνεται σε όλες σχεδόν τις παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν το πνευμονικό παρέγχυμα και την κατανομή του αερισμού (εμφύσημα, ARDS). Η αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου μπορεί να οφείλεται είτε σε αύξηση του ανατομικού νεκρού χώρου είτε σε αύξηση του κυψελιδικού νεκρού χώρου. Υπάρχει μια σειρά από αναστρέψιμους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν τον ανατομικό νεκρό χώρο και είναι: 1) ο ενδοτραχειακός σωλήνας, 2) το κύκλωμα του αναπνευστήρα με τις συνδέσεις του, 3) η αύξηση του τελοεκπνευστικού όγκου του πνεύμονα, δηλαδή της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, η οποία προκαλείται από την ενδογενή PEEP. Ο κυψελιδικός νεκρός χώρος αυξάνεται όταν μειώνεται εκλεκτικά η αιμάτωση του πνεύμονα στις περιοχές αυτές. Αυτό μπορεί να προκληθεί από: 1) απόφραξη του αγγειακού δικτύου, όπως π.χ. στην πνευμονική εμβολή, 2) υποογκαιμία και shock, τα οποία μειώνουν την αιμάτωση στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία, 3) διάταση των κυψελιδικών τοιχωμάτων με επακόλουθη συμπίεση των καλώς αεριζόμενων κυψελίδων κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού με υψηλές πιέσεις, κυρίως στους ασθενείς με ARDS. Τέλος, αύξηση του κατά λεπτό αερισμού μπορεί να προκληθεί όταν υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου, εξαιτίας της οποίας οι αναπνευστικοί μύες λειτουργούν υπό συνθήκες μεγάλης έντασης, που προδιαθέτει στην κόπωση. Πιθανές αιτίες υπεραερισμού είναι η διέγερση των J υποδοχέων, νευρολογικές βλάβες και το ψυχογενές stress. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι

ασθενείς που αποτυγχάνουν να αποδεσμευτούν από τον αναπνευστήρα έχουν αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου (13,14).

Αυξημένη μέση εισπνευστική ροή (V_T/T_I) και εισπνευστικό κλάσμα του ολικού αναπνευστικού χρόνου (T_I/T_{TOT} , duty cycle) Ο ρόλος της μέσης εισπνευστικής ροής (V_T/T_I) και του λόγου T_I/T_{TOT} στον καθορισμό του έργου και των ενεργειακών απαιτήσεων φαίνεται από τις εξισώσεις

$$V_{O_{2,resp}} = K_1 A + K_2 \dot{W} + K_3 TTI \text{ και}$$

$$\dot{W} = P_I \cdot V_T \cdot f_R = P_I \cdot V_T \cdot 1/T_{TOT} = P_I \cdot (V_T/T_I) \cdot (T_I/T_{TOT})$$

Οποιαδήποτε αύξηση στη V_T/T_I και/ή στο λόγο T_I/T_{TOT} θα προκαλέσει προφανώς αύξηση του έργου και των ενεργειακών απαιτήσεων. Επιπλέον, ο λόγος T_I/T_{TOT} συμμετέχει και στον καθορισμό του δείκτη τάσεως-χρόνου των εισπνευστικών μυών (TTI), ο οποίος εκφράζει την κατανάλωση οξυγόνου από τους μύες (15). Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι Clanton και συν. (16) έδειξαν ότι η οριακή τιμή του δείκτη TTI μειώθηκε από το 0,31 στο 0,16 όταν η εισπνευστική ροή αυξήθηκε από το 0,5 στα 2 L/s. Επιπλέον, οι McCool και συν. (17) μέτρησαν το δείκτη πίεσης-χρόνου του οισοφάγου (PTIoes), ο οποίος αντιπροσωπεύει την πίεση που αναπτύσσουν οι εισπνευστικοί μύες κι έδειξαν ότι με σταθερό το δείκτη T_I/T_{TOT} , ο χρόνος αντοχής ήταν αντιστρόφως ανάλογος της μέσης εισπνευστικής ροής (V_T/T_I). Θα μπορούσε να υποθεθεί ως εκ τούτου ότι η εισπνευστική ροή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καθορισμού της αντοχής και των ενεργειακών απαιτήσεων των αναπνευστικών μυών.

Μειωμένη απόδοση (Efficiency, E) των αναπνευστικών μυών Η απόδοση των αναπνευστικών μυών ισούται με τον λόγο της ισχύος (\dot{W}) προς την κατανάλωση οξυγόνου από τους αναπνευστικούς μύες ($V_{O_{2,resp}}$): $E = \dot{W}/V_{O_{2,resp}}$ και συνεπώς $V_{O_{2,resp}} = \dot{W}/E$. Από την τελευταία σχέση συμπεραίνουμε ότι οι ενεργειακές απαιτήσεις αυξάνουν όταν μειώνεται η απόδοση. Αυτό συμβαίνει όταν υπάρχουν αυξημένες εισπνευστικές αντιστάσεις, αυξημένο ελαστικό φορτίο και μεγάλοι πνευμονικοί όγκοι (1), το οποίο σημαίνει ότι το ελαστικό φορτίο και το φορτίο των αντιστάσεων αυξάνουν τις ανάγκες σε ενέργεια όχι μόνο λόγω αύξησης του έργου της αναπνοής αλλά και λόγω μείωσης της απόδοσης των αναπνευστικών μυών. Αυτό γίνεται εύκολα αντιληπτό στην περίπτωση του διαφράγματος, το οποίο συσπάται ισομετρικά όταν οι αντιστάσεις των αεραγωγών είναι υπερβολικά αυξημένες, καταναλώνοντας μεγάλη ενέργεια, χωρίς ταυτόχρονα να παράγει έργο. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι δεν υπάρχει μια απόλυτη τιμή για την απόδοση αλλά ένα εύρος τιμών, το οποίο εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (ελαστικό φορτίο και φορτίο αντιστάσεων,

ταχύτητα σύσπασης, σύσταση των μυϊκών ινών, ενδογενής ρυθμός υδρόλυσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης ATP), και μπορεί να κυμαίνεται από την τιμή μηδέν (π.χ. εισπνοή με κλειστούς αεραγωγούς) μέχρι μια μέγιστη τιμή, που φτάνει το 20-25%, όταν η αναπνοή γίνεται μέσα από εξωτερικό νεκρό χώρο στην ύπτια θέση.

Μειωμένη δυνατότητα ανάπτυξης δύναμης (νευρομυϊκή επάρκεια)

Μειωμένη διέγερση των μυών από το κέντρο της αναπνοής Αν και η διέγερση των μυών από το αναπνευστικό κέντρο στους περισσότερους ασθενείς κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα φαίνεται να είναι επαρκής και ίσως και μεγαλύτερη του φυσιολογικού, όπως αυτή μπορεί να εκτιμηθεί από ειδικούς δείκτες [πίεση σύγκλεισης των αεραγωγών το πρώτο δέκατο του δευτερολέπτου, (P_{01}), μέση εισπνευστική ροή (V_T/T_1)], μερικοί ασθενείς αποτυγχάνουν λόγω ανεπαρκούς διέγερσης της αναπνευστικής αντλίας (18,19). Η καταστολή του ΚΝΣ λόγω νευρολογικής βλάβης, τοξικής ή μεταβολικής εγκεφαλοπάθειας ή υπερδοσολογίας φαρμάκων (κατασταλτικά του ΚΝΣ, ναρκωτικά) αποτελεί την κύρια αιτία μειωμένης αναπνευστικής ώσης. Η μεταβολική αλκάλωση αποτελεί έναν άλλο δυνητικά επιβλαβή παράγοντα. Επιπλέον, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, και οι διαταραχές του ύπνου έχουν επίσης αναγνωρισθεί ως αιτίες που επηρεάζουν την αναπνευστική διέγερση (18). Δυσλειτουργία του αναπνευστικού κέντρου μπορούν επίσης να προκαλέσουν η πολυμυελίτιδα, η ανεπάρκεια της όξινης μαλτάσης και η μυοτονική δυστροφία. Μεταβολές στον κεντρικό έλεγχο της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να προκαλέσουν και νευρομυϊκές διαταραχές που δεν προσβάλλουν άμεσα τη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου, όπως ο υποαερισμός κατά τη διάρκεια του ύπνου στη μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne (20).

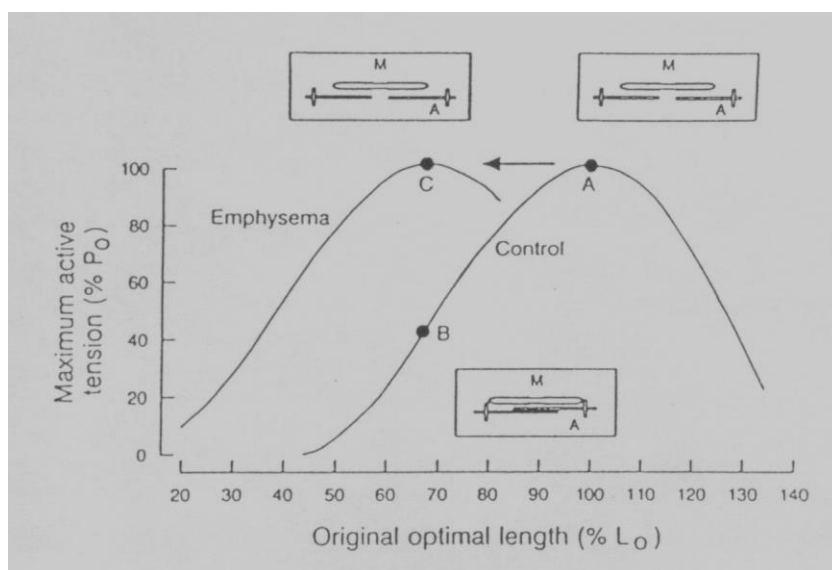
Διαταραχή της αγωγιμότητας του νευρικού ερεθίσματος μέσω των νεύρων και της νευρομυϊκής σύναψης Η μεταφορά της νευρικής ώσης στους αναπνευστικούς μύες μπορεί να διακοπεί λόγω διατομής του νωτιαίου μυελού ή του φρενικού νεύρου καθώς και λόγω άλλης βλάβης του φρενικού νεύρου, όπως θερμικής, υποξικής, ή κάκωσής του κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης. Διάφορα ανοσολογικά και απομυελινωτικά νοσήματα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, τοξικές βλάβες, όπως η διφθερίτιδα και νοσήματα του κινητικού νευρώνα, εκφυλιστικά (πλάγια μυοατροφική σκλήρυνση) ή/και φλεγμονώδη (πολυμυελίτιδα) μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αγωγιμότητα του νευρικού ερεθίσματος. Η

νευρομυική σύναψη αντίστοιχα μπορεί να επηρεασθεί από διάφορες τοξίνες (όπως π.χ. στην αλλαντίαση, όπου αναστέλλεται η προσυναπτική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης), τη μυασθένεια gravis και από διάφορα φάρμακα (δηλητηρίαση με οργανοφωσφορικά, αμινογλυκοσίδες και αποκλειστές της νευρομυικής ώσης). Επίσης, μερικές φορές οι ασθενείς που βρίσκονται σε παρατεταμένο μηχανικό αερισμό παρουσιάζουν μυϊκή αδυναμία, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε συγκεκριμένο αιτιολογικό παράγοντα (21).

Δυο κύριες κατηγορίες ασθενών παρουσιάζουν δυσκολία στο weaning που οφείλεται στη μεταφορά της νευρικής ώσης: 1) ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση παράκαμψης της στεφανιαίας αρτηρίας, σε ποσοστό 40-50%, λόγω μετεγχειρητικής βλάβης στο φρενικό νεύρο. Η, συνήθως, ετερόπλευρη παράλυση του διαφράγματος που ακολουθεί προκαλεί δυσκολία στο weaning τις πρώτες 2 με 3 μετεγχειρητικές μέρες. Ευτυχώς, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών αναπτύσσει αμφοτερόπλευρη παράλυση του διαφράγματος, η οποία απαιτεί μακροχρόνια εξάρτηση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα (22). 2) ασθενείς με πολυνευροπάθεια της Μ.Ε.Θ., ένα σύνδρομο παρατεταμένης μυϊκής αδυναμίας και παράλυσης, που επίσης εκδηλώνεται με αποτυχία στο weaning (23). Αν και η αιτιολογία του παραμένει άγνωστη, έχουν ενοχοποιηθεί καταστάσεις όπως η σήψη, η πολυοργανική ανεπάρκεια, η καταπληξία, η υποξαιμία και η παρατεταμένη χρήση αποκλειστών της νευρομυικής ώσης (24). Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει εκφυλιστικές ανωμαλίες του νευρικού άξονα (25). Η πολυνευροπάθεια της Μ.Ε.Θ. υποχωρεί παράλληλα με την κύρια νόσο, αλλά το weaning εξακολουθεί να παραμένει δύσκολο και η θνητότητα των ασθενών αυτών είναι εξαιρετικά υψηλή (23).

Μυϊκή αδυναμία Στους ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning οι αναπνευστικοί μύες είναι συνήθως αδύναμοι και αυτό οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως η υπερκαπνία, η υποξαιμία, η οξέωση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η θεραπεία με κορτικοειδή (26), ο υποσιτισμός (27), ο υπερθυρεοειδισμός, η χρήση αλκοόλ και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υποασβεστιαμία (28), η υποκαλσιαιμία (29) και η υποφωσφαταιμία, (30). Οι παραπάνω παράγοντες πιθανώς να επιδρούν αθροιστικά στην υπερκαπνία και την οξέωση, που παρατηρούνται στους περισσότερους από τους ασθενείς αυτούς και που επηρεάζουν την ισχύ των αναπνευστικών μυών (31, 32). Ένας επιπλέον λόγος που προκαλεί αδυναμία των μυών είναι η υπερδιάταση, λόγω της επακόλουθης ελάττωσης του μήκους λειτουργίας των μυϊκών ινών. Σύμφωνα με τη σχέση μήκους-τάσης των σκελετικών

μυών και για τον ίδιο βαθμό νευρομυικής διέγερσης, ελαττώνεται η ικανότητα ανάπτυξης μέγιστης δύναμης του διαφράγματος και των άλλων εισπνευστικών μυών. Όταν η υπερδιάταση είναι χρονία, όπως στο εμφύσημα, τότε οι εισπνευστικοί μύες έχουν το περιθώριο να προσαρμοστούν σταδιακά, μέσω της αποβολής σαρκομεριδίων από τις μυικές ίνες (33). Αυτό έχει αποδειχθεί πειραματικά στην περίπτωση του διαφράγματος ποντικών (34,35) και ασθενών με Χ.Α.Π (36). Με το μηχανισμό αυτό ο βαθμός αλληλοκάλυψης των ινιδίων παραμένει ο ίδιος και αποκαθίσταται η φυσιολογική σχέση μεταξύ του βέλτιστου μήκους (L_0) και του μήκους λειτουργίας των μυικών ινών του διαφράγματος, με συνέπεια να αποδίδουν τη μέγιστη δυνατή τάση (Εικόνα Γ4). Η επίδραση όμως της οξείας υπερδιάτασης στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω. Άλλες καταστάσεις, όπως η σήψη και η τοξική καταπληξία, έχουν φανεί από μελέτες σε πειραματόζωα (37,38), ότι επηρεάζουν την ικανότητα των αναπνευστικών μυών να συσπώνται, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, αφού ο μηχανικός αερισμός per se αυξάνει τον κίνδυνο για λοιμώξεις ή σήψη.



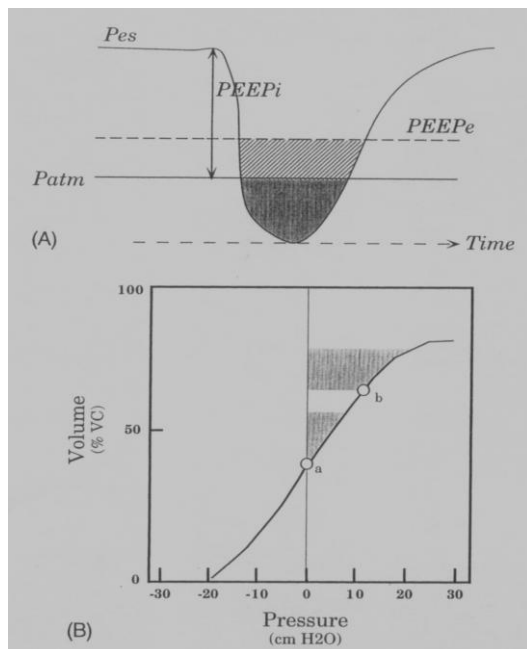
Εικόνα Γ4.

Μετατόπιση της καμπύλης μήκους-τάσης του διαφράγματος σε ινδικά χοιρίδια με εμφύσημα (*Emphysema*) σε σύγκριση με φυσιολογικά (*Control*). Αντί για την αναμενόμενη μετατόπιση από το A στο B, η καμπύλη στην πραγματικότητα μετατοπίζεται από το A στο C. Ο βαθμός της επικάλυψης των φύλλων της ακτίνης (A) και μυοσίνης (M), από την οποία εξαρτάται η ένταση της σύσπασης στα σημεία A, B και C φαίνεται στην εικόνα. Σημειώνεται ότι η επικάλυψη στα σημεία A και C είναι η ίδια L_0 , βέλτιστο μήκος

Μειωμένη προσφορά ενέργειας Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η προσφορά ενέργειας είναι αρκετή για να ανταποκριθεί στις ενεργειακές ανάγκες των μυών και συνήθως υπάρχει μεγάλη ενεργειακή εφεδρεία. Η προσφορά ενέργειας εξαρτάται από την περιεκτικότητα των απαραίτητων ουσιών για την παραγωγή ενέργειας στο αίμα (γλυκόζη, λίπη), τη συγκέντρωση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, την ικανότητα των μυών να προσλαμβάνουν το οξυγόνο από το αίμα, τα ενεργειακά αποθέματα των μυών (γλυκογόνο) και τέλος από τη ροή του αίματος. Συνεπώς, οποιαδήποτε μείωση στην προσφορά ενέργειας θα οφείλεται σε: 1) χαμηλή περιεκτικότητα των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών στο αίμα, όπως στην ασιτία, 2) χαμηλή συγκέντρωση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, η οποία μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (αναιμία), μειωμένη δεσμευτική ικανότητα και μεταφορά οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη (δηλητηρίαση με CO) και χαμηλό κορεσμό της αιμοσφαιρίνης (υποξαιμία), 3) αδυναμία των ιστών να εξάγουν από το αίμα και να χρησιμοποιήσουν την απαραίτητη ενέργεια, όπως συμβαίνει στη σήψη και τη δηλητηρίαση με κυανιούχα άλατα, 4) έλλειμμα ενεργειακών αποθεμάτων, όπως σε καταστάσεις αυξημένου καταβολισμού και 5) ανεπαρκή αιματική ροή στους εισπνευστικούς μύες. Κατά τη δυναμική εισπνοή, τα αγγεία που βρίσκονται μέσα στους αναπνευστικούς μύες συμπιέζονται κατά τη σύσπασή τους, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ροή του αίματος και την ανεπαρκή προσφορά των θρεπτικών συστατικών σε αυτούς. Το γεγονός αυτό μπορεί να εκφραστεί λειτουργικά από το δείκτη τάσης-χρόνου (TTI) (39,40). Οποιαδήποτε αύξηση του λόγου $P_I/P_{I,MAX}$ μπορεί προφανώς να επιδεινώσει την κατάσταση, αφού η μεγαλύτερη εισπνευστική πίεση (P_I) απαιτεί πιο έντονη μυική σύσπαση, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη συμπίεση των αγγείων των μυών. Αύξηση επίσης του λόγου T_I/T_{TOT} σημαίνει παράταση του χρόνου εισπνοής που απαιτείται για τη μυική σύσπαση. Αφού η ροή του αίματος στους εισπνευστικούς μύες γίνεται κυρίως στη φάση της χαλάρωσης, δηλαδή κατά την εκπνοή, οποιαδήποτε αύξηση του λόγου T_I/T_{TOT} θα παρατείνει το χρόνο της μυικής σύσπασης, μειώνοντας έτσι την αιματική ροή. Πράγματι, σε πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε τεχνητή καρδιογενή (41) ή σηπτική καταπληξία (38,42), όπου η καρδιακή παροχή ήταν μειωμένη, παρατηρήθηκε ότι ενώ η αιματική ροή προς τους εισπνευστικούς μύες ήταν αυξημένη συγκριτικά με τη συνολική καρδιακή παροχή, παρ' όλα αυτά, εξακολουθούσε να μην επαρκεί για τις απαιτούμενες ανάγκες, οδηγώντας τελικά στην κόπωση των αναπνευστικών μυών.

Οξεία υπερδιάταση Η υπερδιάταση και οι συνέπειες που έχει στη λειτουργία των εισπνευστικών μυών έχουν μελετηθεί εκτεταμένα. Κι ενώ μπορεί να υπάρχουν και κάποιες θετικές συνέπειες, όπως είναι η βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων και η ελάττωση των αντιστάσεων των αεραγωγών, το συνολικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι επιβλαβές (43). Στους ασθενείς αυτούς, όπως έχει ήδη αναφερθεί, το ελαστικό φορτίο που έχουν να αντιμετωπίσουν οι αναπνευστικοί μύες είναι αυξημένο. Συγκεκριμένα, η πίεση που πρέπει να αναπτύξουν οι αναπνευστικοί μύες κατά τη σύσπασή τους για να καταφέρουν να υπερνικήσουν τη αυξημένη ελαστικότητα είναι αυξημένη, προκειμένου να δημιουργηθεί αρνητική υπεζωκοτική πίεση και να ξεκινήσει η ροή του αέρα. Σε φυσιολογικά άτομα στην ηρεμία και στο επίπεδο της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), η ελαστική τάση επαναφοράς του πνεύμονα είναι ίση και αντίθετη με αυτή του θωρακικού τοιχώματος. Έτσι, η FRC αντιστοιχεί στον όγκο ελαστικής ισορροπίας και ηρεμίας του αναπνευστικού συστήματος (relaxation volume, V_r), δηλαδή στον όγκο στον οποίο η πίεση της ελαστικής επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος ($P_{st,rs}$) είναι μηδενική (44). Ως υπερδιάταση ορίζεται η αύξηση της FRC σε επίπεδα πάνω από τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές και μπορεί να συμβεί με δυο τρόπους. Πρώτον, όταν η ελαστική τάση επαναφοράς του πνεύμονα είναι μειωμένη, όπως στο εμφύσημα, όπου ναι μεν η FRC αυξάνεται αλλά η τιμή της $P_{st,rs}$ παραμένει μηδενική και η FRC εξακολουθεί να ταυτίζεται με τον όγκο ηρεμίας (V_r). Αυτή ονομάζεται στατική υπερδιάταση. Δεύτερον, όταν η διάρκεια της εκπνοής δεν επαρκεί για να ολοκληρωθεί η εκπνευστική ροή πριν την έναρξη της επόμενης εισπνοής. Σαν αποτέλεσμα, η $P_{st,rs}$ δεν είναι πλέον μηδενική, αλλά γίνεται θετική και η FRC είναι μεγαλύτερη από τον V_r . Η υπερδιάταση αυτή ονομάζεται δυναμική και οφείλεται στη μειωμένη εκπνευστική ροή, λόγω της αύξησης των αντιστάσεων ροής ή/και λόγω του μειωμένου χρόνου εκπνοής, με την απόλυτη ή τη σχετική έννοια (δηλ. ο χρόνος που διαρκεί η εκπνοή δε μειώνεται αλλά αυξάνεται το ποσόν του αέρα που πρέπει να εκπνευστεί στο χρόνο αυτό, λόγω αυξημένου αναπνεόμενου όγκου). Όταν η αναπνοή λόγω της δυναμικής υπερδιάτασης, πραγματοποιείται σε πνευμονικούς όγκους μεγαλύτερους του όγκου ηρεμίας V_r , τότε η $P_{st,rs}$ στο τέλος της εκπνοής είναι θετική και ονομάζεται ενδογενής θετική τελοεκπνευστική πίεση (intrinsic positive end-expiratory pressure, PEEPi). Στην περίπτωση αυτή, η σύσπαση των εισπνευστικών μυών προηγείται της εισπνευστικής ροής προκειμένου να υπερνικήσουν την PEEPi και η κυψελιδική πίεση να γίνει αρνητική (υποατμοσφαιρική) (εικόνα Γ5-Α). Έτσι, η

PEEPi στην ουσία αντιπροσωπεύει ένα πρόσθετο εισπνευστικό φορτίο των πνευμόνων, στατικό κι ελαστικό, που πρέπει υποχρεωτικά να υπερνικήσουν οι εισπνευστικοί μύες προκειμένου να ξεκινήσει η επόμενη εισπνοή.



Εικόνα Γ5. (Α) Σχηματική αναπαράσταση

διαγράμματος οισοφαγικής πίεσης (P_{es}) - χρόνου ($time$) με παρουσία δυναμικής υπερδιάτασης. Στο τέλος της εκπνοής, η οισοφαγική πίεση είναι μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική. Το αρχικό μέρος της εισπνοής χρησιμεύει μόνο στην εξισορρόπηση της κυψελδικής πίεσης με την ατμοσφαιρική, και αντιστοιχεί στην ενδογενή PEEP ($PEEPi$). Η σκιασμένη περιοχή αντιπροσωπεύει το τμήμα της επιφάνειας που περιλαμβάνεται μεταξύ του διαγράμματος της οισοφαγικής πίεσης και του χρόνου, δηλαδή το εισπνευστικό έργο της αναπνοής, το οποίο ουσιαστικά παράγει τον αναπνεόμενο όγκο.

(Β) Αναπαράσταση της στατικής καμπύλης πίεσης-όγκου ($Pressure-Volume$) του αναπνευστικού συστήματος παρουσία δυναμικής υπερδιάτασης. Όταν η εισπνοή αρχίζει από το σημείο b (αυξημένος τελοεκπνευστικός όγκος πνεύμονα, δηλαδή δυναμική υπερδιάταση), το ελαστικό έργο της αναπνοής (σκιασμένη περιοχή), το οποίο απαιτείται για την επίτευξη του ίδιου αναπνεόμενου όγκου είναι μεγαλύτερο από αυτό το οποίο απαιτείται όταν η αναπνοή αρχίζει φυσιολογικά από το σημείο a (όγκος ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος). Επιπλέον, στο σημείο αυτό, που αποτελεί ένα λιγότερο ενένδοτο τμήμα της καμπύλης, μεγάλη αύξηση της πίεσης (ΔP) επιφέρει μικρές μεταβολές του όγκου (ΔV), με αποτέλεσμα για το ίδιο έργο που δαπανάται, ο

αναπνεόμενος όγκος που επιτυγχάνεται να είναι μικρότερος. VC, ζωτική χωρητικότητα.

Επιπλέον, η σοβαρή υπερδιάταση μπορεί να αυξήσει και το ελαστικό φορτίο του θωρακικού τοιχώματος, λόγω του ότι οι ασθενείς αυτοί αναπνέουν σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους, όπου η καμπύλη πίεσης-όγκου του θωρακικού τοιχώματος εμφανίζει μια θετική (προς τα έξω) πίεση ελαστικής επαναφοράς (45). Στην περίπτωση αυτή, το κατώτερο πλάγιο θωρακικό τοίχωμα παρουσιάζει μια παράδοξη κινητικότητα προς τα έξω κατά τη σύσπαση του διαφράγματος. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι μυικές ίνες του διαφράγματος έχουν χάσει πλέον την καμπυλωτή τους κατανομή και την αξονική τους διάταξη, που είναι παράλληλη με το θωρακικό τοίχωμα και αποκτούν μια ακτινωτή διάταξη, κάθετη στις πλευρές, με αποτέλεσμα η σύσπασή τους να προκαλεί την προς τα έξω μετακίνηση του κατώτερου θωρακικού τοιχώματος στην εισπνοή (σημείο Hoover) (46).

Ταυτόχρονα με την αύξηση του φορτίου των αναπνευστικών μυών, παρατηρείται και μειωμένη απόδοση λόγω μυικής αδυναμίας και αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες. Πρώτον, η οξεία υπερδιάταση προκαλεί ελάττωση του μήκους του διαφράγματος και των άλλων εισπνευστικών μυών και συνεπώς, σύμφωνα με τη σχέση μήκους-τάσης των σκελετικών μυών, ελαττώνεται η ικανότητα ανάπτυξης μέγιστης δύναμης για τον ίδιο βαθμό νευρομυικής διέγερσης (47, 48). Δεύτερον, μεταβάλλεται η γεωμετρία του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος. Το διάφραγμα από θολωτό γίνεται επίπεδο και σύμφωνα με το νόμο του Laplace, η αυξημένη ακτίνα καμπυλότητας είναι λιγότερο αποτελεσματική σε ότι αφορά στη μετατροπή της ασκούμενης τάσης σε πίεση (49). Επιπλέον, η υπερδιάταση μειώνει την περιοχή επαφής του διαφράγματος με τις πλευρές (area of apposition), κι εφόσον η περιοχή αυτή παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκπτυξη του κατώτερου θωρακικού τοιχώματος, ελαττώνει την εισπνευστική δράση του διαφράγματος (50, 51). Τρίτον, επηρεάζεται η μηχανική αλληλεπίδραση των εισπνευστικών μυών. Σύμφωνα με τους Macklem και συν., όταν παρατηρείται υπερδιάταση, η φυσιολογική διάταξη των μυικών ινών των εισπνευστικών μυών αλλάζει και από παράλληλη μεταβάλλεται σε μια κατά σειρά διάταξη (51), γεγονός το οποίο πιθανότατα να επηρεάζει την ικανότητα ανάπτυξης δύναμης από το σύνολο των εισπνευστικών μυών.

Η οξεία υπερδιάταση συνεπώς έχει δύο σοβαρές άμεσες συνέπειες στη λειτουργία των εισπνευστικών μυών. Πρώτον, αυξάνει το αναπνευστικό έργο λόγω της PEEP_i, η

οποία προσθέτει ένα επιπλέον φορτίο στους εισπνευστικούς μύες και δεύτερον, μεταβάλλει τη φυσιολογική λειτουργία των εισπνευστικών μυών για τους λόγους που περιγράφηκαν παραπάνω. Συνέπεια όλων αυτών των καταστάσεων είναι η σοβαρή διαταραχή στη σχέση μεταξύ του φορτίου και της νευρομυικής ικανότητας των αναπνευστικών μυών, η οποία ευθύνεται για τον καθοριστικό ρόλο που παίζει η υπερδιάταση στην έκβαση του weaning.

II. Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΩΣ ΕΜΠΟΔΙΟ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗ ΡΟΗ

Καρδιοαγγειακή δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με δυσλειτουργία των κοιλιών της καρδιάς, συχνά έχουν αυξημένη πίεση ενσφηνώσεως και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως κατά την αποδέσμευσή τους από το μηχανικό αερισμό (52). Οι παράγοντες που συντελούν σε αυτό είναι ποικίλοι (53,54), ενώ ο κύριος μηχανισμός που ευθύνεται για την αποτυχία του weaning είναι ο εξής: κατά τη διάρκεια της αυτόματης ή της μερικώς υποβοηθούμενης αναπνοής, το αυξημένο φορτίο των αναπνευστικών μυών, καθώς και το άγχος και η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οδηγούν τον οργανισμό σε αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου και καρδιακής παροχής. Στην περίπτωση ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, αυτή δεν μπορεί να ανταποκριθεί στις αυξημένες απαιτήσεις του οργανισμού, με αποτέλεσμα την αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης και διάμεσο πνευμονικό οίδημα. Το οίδημα μειώνει την ευενδοτότητα του πνεύμονα, αυξάνει τις αντιστάσεις των αεραγωγών κι επιδεινώνει την ανομοιογένεια της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης, με αποτέλεσμα την υποξυγοναιμία. Οι ενεργειακές απαιτήσεις των αναπνευστικών μυών είναι αυξημένες, ενώ η προσφορά σε ενέργεια είτε είναι μικρή είτε δεν μπορεί να αυξηθεί επαρκώς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία διατήρησης της αυτόματης αναπνοής σε βαθμό που να αποτρέπει την κατακράτηση του CO₂, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαπνίας. Η διαταραχή των τιμών στα αέρια του αίματος συμβάλλει στη μειωμένη συσταλτικότητα της καρδιάς και στη δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών. Αυτό επιδεινώνει περαιτέρω τα αέρια του αίματος κι έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος, με επακόλουθη κατάληξη την ανεπιτυχή δοκιμασία weaning.

Ο ρόλος των αναπνευστικών μυών στην επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με τις μεταβολές της υπεζοκοτικής και της ενδοκοιλιακής πίεσης που προκαλούν. Κατά την αυτόματη εισπνοή μειώνεται η υπεζοκοτική και αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση, λόγω της συσπάσεως και της κάθετης μετατόπισης του διαφράγματος προς τα κάτω. Λόγω της αυξημένης αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης αυξάνεται η φλεβική επαναφορά του αίματος και το μεταφόρτιο των κοιλιών της καρδιάς, με επακόλουθη διάταση κυρίως της δεξιάς κοιλίας. Επειδή οι δυο κοιλίες περιβάλλονται από το ενιαίο περικάρδιο και χωρίζονται με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, οποιαδήποτε μεταβολή του όγκου της μιας κοιλίας επηρεάζει τη λειτουργία και της άλλης. Έτσι, η διάταση της δεξιάς κοιλίας εμποδίζει τη φυσιολογική πλήρωση της αριστερής κοιλίας λόγω της αυξημένης πίεσης στην περικαρδιακή κοιλότητα και της μετατόπισης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τα αριστερά. Η αντίσταση στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας είναι υπεύθυνη για το μειωμένο τελοδιαστολικό της όγκο, ενώ η αρνητική ενδοθωρακική πίεση για το αυξημένο της μεταφόρτιο. Ο συνδυασμός των γεγονότων αυτών προκαλεί αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και σχετίζεται με αποτυχημένη δοκιμασία weaning, βάση της αλληλουχίας των γεγονότων που περιγράφηκαν παραπάνω.

Αντιθέτως, ο ρόλος της ενδοκοιλιακής πίεσης δε θεωρείται τόσο σημαντικός, παρά το γεγονός ότι η ενδοκοιλιακή πίεση περιβάλλει το κοιλιακό φλεβικό σύστημα, από όπου διέρχονται τα δυο τρίτα της φλεβικής κυκλοφορίας (56). Συνεπώς, μια αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης θα μπορούσε θεωρητικά να προκαλέσει συμπίεση των φλεβικών αγγείων της κοιλίας, και να αυξήσει τη φλεβική επιστροφή προς τη δεξιά κοιλία (57). Προκειμένου να ερμηνεύσουν τα αντικρουόμενα ευρήματα της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση που έχει η μετατόπιση του διαφράγματος στη φλεβική επαναφορά, οι Takata και συν.(58,59) σκέφτηκαν να εφαρμόσουν τη θεωρία των αγγειακών ζωνών του πνεύμονα στο αγγειακό δίκτυο της κοιλίας. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, οποιαδήποτε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, θα μπορούσε να αυξήσει την επαναφορά του αίματος της κάτω κοίλης φλέβας, με την προϋπόθεση ότι η διατοιχωματική πίεση στο σημείο της εισόδου της στον θωρακικό κλωβό, θα είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την οριακή διατοιχωματική πίεση σύγκλεισης (αντιστοιχία με τη Ζώνη III του πνεύμονα). Κατά αντίστοιχο τρόπο θα μπορούσε να τη μειώσει, εάν η διατοιχωματική πίεση στο σημείο εισόδου της στο θωρακικό κλωβό, ήταν μικρότερη από την κριτική διατοιχωματική πίεση σύγκλεισης

(αντιστοιχία με τη Ζώνη II του πνεύμονα). Η εκδοχή αυτή, η οποία έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα, μπορεί να εξηγήσει επαρκώς τα αποτελέσματα των Lemaire και συν.(52) Στη μελέτη αυτή, μετρήθηκαν οι αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μετάβασης από το μηχανικό αερισμό στην αυτόματη αναπνοή σε 15 ασθενείς με ΧΑΠ και στεφανιαία νόσο. Κατά την αυτόματη αναπνοή, παρατηρήθηκε μια ταχεία αύξηση στο κλάσμα εξώθησης της καρδιάς, καθώς και στις πιέσεις πλήρωσεως των κοιλιών, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας, ενώ σύμφωνα με τους δείκτες πρόβλεψης του weaning αναμενόταν μια επιτυχημένη έκβαση. Η αύξηση της φλεβικής επαναφοράς και του κλάσματος εξώθησης ήταν αναμενόμενες, αφού η μείωση της υπεζοκοτικής πίεσης κατά την αυτόματη αναπνοή σχετίζεται με αυξημένη φλεβική επαναφορά. Εντούτοις, στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε σχετική αύξηση της πίεσης του δεξιού κόλπου, σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση, παρά την αρνητική ενδοθωρακική πίεση που τον περιέβαλλε. Η αύξηση λοιπόν της φλεβικής επαναφοράς θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μεγαλύτερης από αυτής του δεξιού κόλπου, ή σε μειωμένη αντίσταση στη φλεβική επαναφορά. Αν και κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε ενδείξεις αυξημένου ενδοαγγειακού όγκου, όλοι υποβλήθηκαν σε διούρηση για μια εβδομάδα, αποβάλλοντας κατά μέσο όρο 5 κιλά. Μετά τη διούρηση, 8 από τους 15 ασθενείς αποδεσμεύθηκαν με επιτυχία από τον αναπνευστήρα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν τώρα σχετικά τόσο με το κλάσμα εξώθησης της καρδιάς, όσο και με τις πιέσεις πλήρωσεως των κοιλιών κατά την αυτόματη αναπνοή τιμές σχεδόν παρόμοιες με αυτές που μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού.

Μια ενδιαφέρουσα ερμηνεία των ευρημάτων αυτών προκύπτει από την εφαρμογή του μοντέλου των αγγειακών πιέσεων ανά ζώνες, που περιγράψαμε παραπάνω (60). Πριν τη διούρηση, η ενδοκοιλιακή πίεση των ασθενών αυτών αντιστοιχούσε στη Ζώνη III: κατά την έναρξη της αυτόματης αναπνοής, η μέση ενδοκοιλιακή πίεση αυξήθηκε προκαλώντας μια απότομη αύξηση της φλεβικής επαναφοράς, η οποία σε συνδυασμό και με το αυξημένο μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας οδήγησαν σε καρδιακή και ακολούθως και σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Μετά τη διούρηση, η ενδοκοιλιακή πίεση των ασθενών αυτών μειώθηκε κατά αντιστοιχία με τη Ζώνη II, με αποτέλεσμα να μειωθεί και η φλεβική επαναφορά. Αν και τόσο το αναπνευστικό έργο όσο και το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας ήταν αρχικά αυξημένα, τελικά δεν παρατηρήθηκε

επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και οι ασθενείς αυτοί αποδεσμεύθηκαν επιτυχώς από τον αναπνευστήρα.

Το αυξημένο προφόρτιο και μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας, που αποδίδονται στη διαρκή λειτουργία των αναπνευστικών μυών κατά την αυτόματη αναπνοή, μπορεί να προκαλούν και ισχαιμία του μυοκαρδίου (61,62). Σύμφωνα με την άποψη αυτή, οι Rasanen και συν. (61) βρήκαν ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας σε 6 από 12 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι παρουσίασαν αναπνευστική ανεπάρκεια κατά την αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα. Επιπλέον, οι Hurford και συν. (62) παρατήρησαν περιοχές του μυοκαρδίου με μειωμένη πρόσληψη θαλίου ^{201}Tl και παροδική διάταση της αριστερής κοιλίας σε 7 από τους 15 ασθενείς που ελέγχθηκαν με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με ραδιοσημασμένο θάλιο (^{201}Tl) κατά την αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα. Τα ευρήματά τους συνηγορούν στο ότι οι αιμοδυναμικές και αναπνευστικές μεταβολές που σχετίζονται με την αυτόματη αναπνοή, μπορούν να αυξήσουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, στο βαθμό που τα στεφανιαία αγγεία δεν μπορούν να το αποδώσουν, είτε λόγω αθηροσκλήρωσης είτε λόγω αγγειόσπασμου, με αποτέλεσμα την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Ενδιαφέρον επίσης είναι το γεγονός ότι δεν κατάφεραν να διαπιστώσουν καμία μεταβολή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα που να είναι διαγνωστική ισχαιμίας του μυοκαρδίου, γεγονός που δηλώνει ότι τα διαγνωστικά κριτήρια δεν είναι αρκετά ευαίσθητα και ότι η υποψία της ισχαιμίας του μυοκαρδίου πρέπει να υπάρχει σε κάθε ασθενή που αποτυγχάνει κατά την αποδέσμευσή του από τον αναπνευστήρα.

Το φαινόμενο της υποκλοπής αίματος

Κατά την ήρεμη αναπνοή, το οξυγόνο που καταναλώνεται για κάθε αναπνοή ($V_{O_2,resp}$) αποτελεί ένα μικρό ποσοστό των ολικών απαιτήσεων που έχει ο οργανισμός σε οξυγόνο ($V_{O_2,tot}$). Στον ασθενή όμως που μεταβαίνει από τη μηχανική στην αυτόματη αναπνοή, οι απαιτήσεις σε οξυγόνο είναι σημαντικά αυξημένες, ενώ η προσφορά ενέργειας είναι μειωμένη. Καθώς ο αερισμός αυξάνεται, ένα μεγαλύτερο ποσοστό από το επιπλέον οξυγόνο που προσλαμβάνεται θα καταναλωθεί από τους αναπνευστικούς μύες, εις βάρος των μη αναπνευστικών απαιτήσεων του οργανισμού. Έτσι, θα επέλθει ένα οριακό σημείο, πέραν του οποίου η κατανάλωση οξυγόνου για την αναπνοή ($V_{O_2,resp}$) θα είναι μεγαλύτερη από αυτή των ολικών απαιτήσεων του οργανισμού σε οξυγόνο ($V_{O_2,tot}$), με αποτέλεσμα την περεταίρω αύξηση του

αερισμού. Στην περίπτωση αυτή, η $V_{O_{2,resp}}$ μπορεί να αυξάνεται σε τέτοιο επίπεδο που οι αναπνευστικοί μύες να "υποκλέπουν" αίμα και οξυγόνο από τους άλλους ιστούς.

Μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα επιβεβαιώνουν τη θεωρία της "υποκλοπής". Πειράματα σε σκύλους με σηπτική ή καρδιογενή καταπληξία, και σε μηχανικό αερισμό, έδειξαν ότι μόνο το 3% του κλάσματος εξώθησης της καρδιάς αφορούσε στους αναπνευστικούς μύες. Όταν οι ίδιοι σκύλοι πέρασαν στην αυτόματη αναπνοή, φάνηκε ότι οι αναπνευστικοί τους μύες κατανάλωσαν περισσότερο από το 20% του κλάσματος εξώθησης, "υποκλέποντας" κατά τον τρόπο αυτό αίμα από άλλα όργανα, όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ και άλλους μύες. Έχει επίσης αποδειχθεί σε πειραματόζωα, ότι η διέγερση μικρών προσαγωγών νευρικών ινών από τους αναπνευστικούς μύες που βρίσκονται σε έντονη σύσπαση, προκαλεί τη σύσπαση των αγγείων που τροφοδοτούν τα άλλα όργανα (63), μειώνοντας έτσι τη ροή θρεπτικών συστατικών προς αυτά και οδηγώντας τα σε επακόλουθη δυσλειτουργία. Για τον εγκέφαλο ειδικά, αυτό θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις και στη λειτουργία των ίδιων των αναπνευστικών μυών, επηρεάζοντας τη διέγερσή τους από το αναπνευστικό κέντρο. Πράγματι, οι Nava και Bellemare (64) έδειξαν ότι πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε καταπληξία, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ροή στην καρωτίδα, ύστερα από μια παροδική αύξηση, εμφάνισαν βαθμιαία έκπτωση της δύναμης (P_{Di}) και της ηλεκτρικής δραστηριότητας (E_{Di}) του διαφράγματος, με επακόλουθη άπνοια. Το ενδιαφέρον είναι ότι οι τιμές της P_{Di} που μετρήθηκαν με διέγερση του φρενικού νεύρου πριν την καταπληξία και αμέσως μετά την άπνοια δεν ήταν διαφορετικές, δηλώνοντας ότι η αναπνευστική ανεπάρκεια και η άπνοια ήταν αποτέλεσμα της ανεπαρκούς διέγερσης των αναπνευστικών μυών από το αναπνευστικό κέντρο (κεντρικού τύπου κόπωση) και όχι της κόπωσης του διαφράγματος (περιφερικού τύπου κόπωση).

Συνεπώς η υποκλοπή του αίματος από τα διάφορα όργανα και ιστούς που παρατηρείται κατά τη διάρκεια του weaning προς όφελος της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών, έχει ως αποτέλεσμα τη στέρηση των οργάνων αυτών από οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά και τελικά την αποτυχημένη έκβαση του weaning.

III. ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΑ: ΚΟΠΩΣΗ/ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ/ ΔΥΣΠΝΟΙΑ/ ΑΓΧΟΣ/ ΠΟΛΥΟΡΓΑΝΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Σύμφωνα με τη θεωρία της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των ενεργειακών αποθεμάτων και των απαιτήσεων των αναπνευστικών μυών που περιγράψαμε, η κόπωση των εισπνευστικών μυών φαίνεται να αποτελεί έναν κοινό τελικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, ο οποίος ευθύνεται για την αδυναμία συνέχισης της αυτόματης αναπνοής και συνεπώς και την αδυναμία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Τα πειραματικά δεδομένα που υπάρχουν αναφορικά με την υπόθεση αυτή είναι περιορισμένα κι επαρκείς αποδείξεις υπάρχουν μόνο σε πειραματόζωα που έχουν υποστεί καρδιογενή (41) ή σηπτική (42) καταπληξία. Στην περίπτωση αυτή, η κόπωση των αναπνευστικών μυών (όπως καταγράφηκε και με ηλεκτρομυογραφικά κριτήρια) τα οδήγησε προοδευτικά σε κυψελιδικό υποαερισμό, βραδύπνοια, και τελικά σε αναπνευστική παύλα. Στην κλινική όμως πράξη, υπάρχουνε πολλές διχογνωμίες σχετικά με τον ακριβή ρόλο που μπορεί να παίζει, οι οποίες οφείλονται εν μέρει και στο γεγονός ότι πρόκειται για μια κατάσταση συνεχόμενη και με προϊούσα εξέλιξη και όχι για ένα συμβάν που μπορεί να προκύψει αιφνιδίως (66, 67, 117). Επιπλέον, η κλινική της διάγνωση γίνεται πιο δύσκολη εξαιτίας της πρακτικής δυσκολίας που υπάρχει στο να μετρήσουμε κάποιες βασικές τιμές αναφοράς (baseline) πριν από την εμφάνισή της, καθώς και από την έλλειψη διεθνώς αναγνωρισμένων αντικειμενικών φυσιολογικών και κλινικών δοκιμασιών, που να αποτελούν αξιόπιστα κριτήρια κοπώσεως (68). Ταυτόχρονα όμως από την άλλη, υπάρχουν και κάποια δεδομένα που υποστηρίζουν σθεναρά την ύπαρξή της. Σε μια πρωτοποριακή μελέτη για την εποχή της και ίσως μιας από τις σημαντικότερες που έχουν γίνει στο συγκεκριμένο αντικείμενο, οι Coen και συν. (65) μελέτησαν 12 ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια μετά την αποδέσμευσή τους από το μηχανικό αερισμό, καταγράφοντας και αναλύοντας την ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα του διαφράγματος. Η σταθερή μείωση του λόγου των υψηλών προς τις χαμηλές συχνότητες (H/L) του ηλεκτρομυογραφήματος σε τιμές πολύ μικρότερες από το 80% της αρχικής τιμής εκλήφθηκε ως ενδεικτική της επερχόμενης κόπωσης του διαφράγματος. Σύμφωνα με τα ηλεκτρομυογραφικά αυτά κριτήρια, έξι ασθενείς παρουσίασαν κόπωση των αναπνευστικών μυών, η οποία συνοδεύονταν και από μια σειρά κλινικών εκδηλώσεων, όπως αυξημένη

αναπνευστική συχνότητα και μεταβολή της αναπνοής σε ταχεία και ρηχή, εναλλασσόμενη συμμετοχή στην εισπνοή μεταξύ του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος και παράδοση προς τα έξω κινητικότητα του ανωτέρου κοιλιακού τοιχώματος κατά την εισπνοή. Υπέθεσαν ότι οι μεταβολές αυτές, ιδιαίτερα όταν συνοδεύονται από ταχύπνοια και υπερκαπνία, μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστα κλινικά σημεία της επερχόμενης κόπωσης. Εντούτοις, δεν κατάφεραν να αποδείξουν κατά πόσο οι αλλαγές αυτές σχετίζονταν με την κόπωση των αναπνευστικών μυών *per se*, ή και με μια πιθανή μεταβολή της αναπνευστικής ώσης, λόγω προσαρμογής του αναπνευστικού κέντρου στο αυξημένο εισπνευστικό φορτίο. Μερικά χρόνια αργότερα, οι Goldstone και συν. μέτρησαν τη μέγιστη συχνότητα χαλάρωσης των αναπνευστικών μυών (Maximum Relaxation Rate, MRR) κατά τη διάρκεια του weaning και βρήκαν μια σημαντική επιβράδυνσή της στους ασθενείς που απέτυχαν, ενώ φάνηκε να μη μεταβάλλεται σημαντικά σε όσους κατάφεραν να αποδεσμευθούν με επιτυχία (69). Απέδωσαν τη μεταβολή αυτή στο γεγονός ότι, κατά τη διάρκεια της αποτυχημένης προσπάθειας, η κόπωση μπορεί να εμφανίζεται αρχικά στους αναπνευστικούς μύες (περιφερικού τύπου), ενώ η μείωση της MRR θα μπορούσε να σχετίζεται και με μια περαιτέρω αλλαγή στη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου, σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο (70). Χρησιμοποιώντας και πάλι ηλεκτρομυογραφικά κριτήρια για να καταγράψουν την κόπωση του διαφράγματος, οι Brochard και συν. βρήκαν ότι οι επτά από τους οκτώ ασθενείς, οι οποίοι απέτυχαν στη δοκιμασία παρότι αρχικά πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια για την έναρξή της, παρουσίασαν σημαντικά ευρήματα κόπωσης στο ΗΜΓ κατά τη μετάβασή τους στην αυτόματη αναπνοή, τα οποία συνοδεύτηκαν από μειωμένο αναπνεύσιμο όγκο (V_T), αυξημένη αναπνευστική συχνότητα (f_R) και υπερκαπνία (71). Οι ασθενείς αυτοί είχαν επίσης αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις, όπως αυτές υπολογίστηκαν με βάση την κατανάλωση οξυγόνου από τους αναπνευστικούς μύες ($V_{O_{2,resp}}$) και το αναπνευστικό έργο ανά μονάδα χρόνου (\dot{W}), το οποίο βρέθηκε σε όλους να είναι αυξημένο και μεγαλύτερο από τα 8-10 L/min. Όταν στη συνέχεια οι ασθενείς αυτοί επέστρεψαν στην υποβοηθούμενη αναπνοή, μειώνοντας έτσι το έργο των αναπνευστικών τους μυών, η κόπωση του διαφράγματος αναστράφηκε. Επηρεασμένη λειτουργία του διαφράγματος κατά τη διάρκεια του weaning διαπίστωσαν επίσης οι Pouggiat και συν. (72), οι οποίοι μελέτησαν τον τύπο της αναπνοής και τη λειτουργία του διαφράγματος σε ασθενείς με ΧΑΠ, που τέθηκαν σε μηχανικό αερισμό λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Διαπίστωσαν πως η μέση τιμή της P_{Di} ,

εκφρασμένης ως ποσοστό της μέγιστης P_{Di} ($P_{Di,MAX}$), ήταν περίπου 46% στους ασθενείς που απέτυχαν στη δοκιμασία, ενώ σύμφωνα με τους Roussos και Macklem, όταν η τιμή της $P_{Di}/P_{Di,MAX}$ είναι >40%, τότε το διάφραγμα μπορεί να συσπάται για περιορισμένο μόνο χρονικό διάστημα μέχρι να εμφανιστεί η κόπωση (73). Στους ασθενείς αυτούς μετρήθηκε επίσης και το φορτίο των εισπνευστικών μυών (P_I) σε σχέση με τη μυική τους δύναμη ($P_{I,MAX}$) και βρέθηκε ότι για μεγάλες τιμές της $P_I/P_{I,MAX}$, το weaning είχε αρνητική έκβαση. Επιπλέον, οι Zakynthinos και συν. έδειξαν ότι μια δυνητική ελάττωση του φορτίου των εισπνευστικών μυών σε συνδυασμό και με τη βελτίωση της νευρομυικής τους επάρκειας (όπως αυτή καταγράφεται από την ελάττωση της $P_I/P_{I,MAX}$) μπορεί να καταστήσει μια δοκιμασία weaning επιτυχημένη, σε ασθενείς με αρχικά δυσμενή πρόγνωση (74). Παρ' όλες τις σημαντικές αυτές ενδείξεις, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν οι πιο ακριβείς τεχνικές καταγραφής της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας του διαφράγματος, μέσω της συνεχούς μέτρησης της P_{Di} , κατόπιν μαγνητικού ερεθισμού αμφότερων των φρενικών νεύρων, φάνηκε ότι η αποτυχημένη προσπάθεια διακοπής του μηχανικού αερισμού δε συνοδεύεται από κόπωση του διαφράγματος, τουλάχιστον στις χαμηλές συχνότητες ερεθισμού (66). Εντούτοις, στη μελέτη αυτή δεν αποκλείστηκε η ύπαρξη ούτε κεντρικής κόπωσης ούτε κόπωσης υψηλών συχνοτήτων. Συνεπώς, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, φαίνεται ότι η κόπωση των εισπνευστικών μυών αποτελεί συχνά έναν κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, ο οποίος σε ένα τελικό στάδιο οδηγεί στην αδυναμία συνέχισης της αυτόματης αναπνοής και ως εκ τούτου στην επακόλουθη αποτυχία των ασθενών αυτών να αποδεσμευτούν από τον αναπνευστήρα.

Η εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας είναι μια άλλη παράμετρος, δυνητικά επιβλαβής για την έκβαση του weaning. Ένας ασθενής, στον οποίο η κεντρική διέγερση παραμένει για οποιοδήποτε λόγο μειωμένη, θα αναπτύξει αναπνευστική οξέωση κατά την αποδέσμευσή του από τον αναπνευστήρα, λόγω εμφάνισης κυψελιδικού υποαερισμού κι αυτός είναι ένας σημαντικός λόγος αποτυχίας του weaning. Ασθενείς με μυασθένεια gravis και Guillian-Barre, που έχουν μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες ($P_{I,MAX}$), λόγω της προϊούσης πορείας της νόσου τους, μπορεί να εμφανίσουν οξεία υπερκαπνία, ακόμη και όταν ο δείκτης τάσης-χρόνου του διαφράγματος (TTIdi) δεν ξεπερνά τον ουδό της κόπωσης, δηλώνοντας ότι στην περίπτωση αυτή δεν ευθύνεται η κόπωση του διαφράγματος για την αποτυχία στο weaning. Επιπλέον, η οξεία υπερκαπνία έχει άμεση επίδραση στη λειτουργία του διαφράγματος και σχετίζεται με

μειωμένη ικανότητα συσπάσεως, μικρότερο χρόνο αντοχής και κόπωση (31, 75). Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η κόπωση είναι διαφορετικός από αυτόν της κόπωσης που οφείλεται στην υπέρμετρη άσκηση και σχετίζεται κυρίως με την ελάττωση του ενδοκυττάριου pH, η οποία μειώνει την ικανότητα σύνδεσης των ιόντων Ca με την τροπονίνη και με τον τρόπο αυτό επηρεάζει τη λειτουργία των πρωτεϊνών της σύσπασης (76).

Η υπέρμετρη και προοδευτικά αυξανόμενη προσπάθεια που καταβάλλεται από τον ασθενή κατά την αποδέσμευσή του από τον αναπνευστήρα και κατά τη διάρκεια της αυτόματης αναπνοής, σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την έντονη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών και προκαλεί σημαντικό βαθμό δύσπνοια και άγχος στον ίδιο. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει μια περαιτέρω αύξηση του αναπνευστικού φορτίου των εισπνευστικών μυών και να μειώσει την απόδοσή τους, με αποτέλεσμα να απαιτείται ακόμα μεγαλύτερη δύναμη. Η μεγαλύτερη προσπάθεια όμως που καταβάλλεται αυξάνει περαιτέρω το άγχος του ασθενούς και τη δύσπνοια, και κατά αυτόν τον τρόπο δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος, με τελική έκβαση την αποτυχία του weaning.

Ο τελευταίος μηχανισμός που οδηγεί στην αποτυχία του weaning είναι η δυσλειτουργία των οργάνων. Σε ότι αφορά την καρδιακή δυσλειτουργία, αναφερθήκαμε λεπτομερώς στο προηγούμενο κεφάλαιο. Σε μια εργασία του Epstein (77), η εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας αναγνωρίστηκε ως αιτιολογικός παράγοντας, ενώ η μεταβολή του νοητικού επιπέδου φάνηκε να αποτελεί κοινή αιτία για την καθυστέρηση του απογαλακτισμού από το μηχανικό αερισμό (78). Από μελέτες σε πειραματόζωα, αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στους αναπνευστικούς μύες και την υποκλοπή αίματος και οξυγόνου από τον εγκέφαλο, που οδήγησε στη μεταβολή του νοητικού επιπέδου (64).

Φυσικά, για κανέναν από τους παραπάνω παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναπτύξαμε και οι οποίοι σχετίζονται με την αποτυχία του weaning, δε θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι θα μπορούσε να λειτουργήσει ως μεμονωμένος και ανεξάρτητος παράγοντας, αφού για παράδειγμα ένας ασθενής που εμφανίζει κόπωση, θα εμφανίσει επίσης και δύσπνοια και άγχος. Εντούτοις, ο κλινικός ιατρός έχοντας κατά νου τους μηχανισμούς αυτούς μπορεί να κατανοήσει την παθογένεια της αποτυχίας του weaning και να καταστρώσει τα κατάλληλα θεραπευτικά πλάνα για την αντιμετώπισή του.

IV. ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ: ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Υπάρχουν τρεις κύριες αιτίες ανεπάρκειας της αναπνευστικής αντλίας που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην υπερκαπνία:

1. Η ανεπαρκής διέγερση των κέντρων της αναπνοής, που ελέγχουν τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών. Στην περίπτωση αυτή το κεντρικό ερέθισμα που εκλύεται από τα αναπνευστικά κέντρα δεν είναι επαρκές για να ικανοποιήσει τις αναπνευστικές ανάγκες, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της γενικής αναισθησίας, με την υπερβολική δόση φαρμάκων που καταστέλλουν την αναπνευστική λειτουργία και με τις παθήσεις του προμήκη μυελού (αιμορραγία, τραύμα, εγκεφαλίτιδα).

2. Η ύπαρξη μηχανικού προβλήματος σε οποιοδήποτε επίπεδο λειτουργίας της αναπνευστικής αντλίας, δηλαδή στο θωρακικό τοίχωμα (ασταθής θώρακας), κατά μήκος των νεύρων (π.χ., σύνδρομο Guillain-Barre, διφθερίτις), στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού (π.χ., πολιομυελίτις) και στους σκελετικούς μύες (π.χ., μυοπάθειες, διαφραγματική παράλυση). Στα περισσότερα νευρομυικά νοσήματα που παρουσιάζουν οξεία έναρξη, η αδυναμία των αναπνευστικών μυών εμφανίζεται συχνά και οδηγεί σε οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Στις περιπτώσεις αυτές, τα φυσιολογικά μυϊκά κύτταρα που απομένουν είναι λιγοστά και δεν μπορούν να αναπτύξουν επαρκή δύναμη ώστε να διατηρήσουν ένα ικανοποιητικό επίπεδο κυψελιδικού αερισμού, με συνέπεια την εμφάνιση υπερκαπνίας.

3. Η κόπωση των αναπνευστικών μυών. Σύμφωνα με τη θεωρία της διαταραχής ισορροπίας μεταξύ των ενεργειακών αποθεμάτων και των απαιτήσεων των αναπνευστικών μυών που προαναφέρθηκε, η κόπωση των εισπνευστικών μυών αποτελεί συχνά ένα κοινό τελικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, που οδηγεί σε αδυναμία συνέχισης της αυτόματης αναπνοής και τελικά σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Αυτό σημαίνει ότι οι μύες δεν είναι πλέον αρκετά δυνατοί ώστε να επιτύχουν την κατάλληλη αρνητική υπεζοκοτική πίεση κατά τη σύσπασή τους, προκειμένου να ξεκινήσει η επόμενη εισπνοή, παρότι το κεντρικό ερέθισμα είναι επαρκές (περιφερική κόπωση).

Αν και σε κάθε παθολογική οντότητα η εμφάνιση της υπερκαπνίας ακολουθεί διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς δρόμους, κοινή συνιστώσα αποτελεί η μείωση του αναπνεόμενου όγκου (V_T), η οποία οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς. Οι βασικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την κατακράτηση του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) είναι ο υποαερισμός και η ανισοτιμία της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, οι οποίοι στις

περισσότερες παθήσεις συνυπάρχουν και αλληλοεπηρεάζονται και μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναπνευστική ανεπάρκεια. Όπως φαίνεται και από την τροποποιημένη εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού,

$$PCO_2 = k VCO_2 / V'_E \cdot (1 - V_D/V_T)$$

(όπου PCO_2 η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, k μια σταθερά, VCO_2 ο ρυθμός παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα, V'_E ο ολικός αερισμός, V_D ο νεκρός χώρος, V_T ο αναπνεόμενος όγκος αέρα), οι κύριοι παράγοντες που αυξάνουν την PCO_2 είναι η αυξημένη παραγωγή CO_2 , η αύξηση του νεκρού χώρου και η μείωση του αναπνεόμενου όγκου, όπως προκύπτει από το σχέση V_D/V_T , καθώς και η μείωση του ολικού αερισμού (V'_E). Η αυξημένη παραγωγή CO_2 , η οποία σχετίζεται με το ισοζύγιο των θερμίδων και το αναπνευστικό πηλίκιο (Respiratory Quotient, RQ) (VCO_2/VO_2), μπορεί να προκαλέσει αύξηση τόσο της PCO_2 όσο και του V'_E με τον ίδιο μηχανισμό κι έχει αναλυθεί λεπτομερώς στο γενικό μέρος.

Κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής η αναλογία V_D/V_T κυμαίνεται φυσιολογικά από 0,2 έως 0,35 και περιγράφεται από την εξίσωση του Bohr:

$$V_D/V_T = PaCO_2 - P_ECO_2 / PaCO_2$$

όπου $PaCO_2$ η μερική πίεση του CO_2 στο αρτηριακό αίμα και P_ECO_2 η μερική πίεση του CO_2 στον εκπνεόμενο αέρα. Η μέθοδος του Bohr μετρά τον όγκο των πνευμόνων που δε συμμετέχει λειτουργικά στην αποβολή του CO_2 και ονομάζεται φυσιολογικός (ολικός) νεκρός χώρος (V_D). Ο φυσιολογικός νεκρός χώρος, αυξάνεται σε όλες σχεδόν τις παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν το πνευμονικό παρέγχυμα και την κατανομή του αερισμού και της αιμάτωσης, ενώ η αύξησή του μπορεί να οφείλεται σε αύξηση τόσο του ανατομικού όσο και του κυψελιδικού νεκρού χώρου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο φυσιολογικός και ο ανατομικός νεκρός χώρος είναι περίπου ίσοι, αφού ο κυψελιδικός αερισμός διατηρείται σε επαρκή επίπεδα και ως εκ τούτου δεν υπάρχει μη λειτουργικός (νεκρός) κυψελιδικός χώρος.

Ο ανατομικός νεκρός χώρος, που είναι ο όγκος που καταλαμβάνουν οι αεραγωγοί, ισούται με 150 ml, αυξάνεται κατά τη βαθιά εισπνοή και η χωρητικότητά του εξαρτάται από τη σωματική διάπλαση και τη θέση του εξεταζόμενου. Μια σειρά από αναστρέψιμους παράγοντες, όπως είναι ο ενδοτραχειακός σωλήνας και το κύκλωμα του αναπνευστήρα με τις συνδέσεις του, μπορούν να αυξήσουν τον ανατομικό νεκρό χώρο. Μπορεί επίσης να αυξηθεί σε καταστάσεις που συνοδεύονται από δυναμική υπερδιάταση, λόγω αύξησης του τελοεκπνευστικού όγκου και της ενδογενούς PEEP, καθώς και κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού με υψηλές πιέσεις, όπως

συμβαίνει στους ασθενείς με ARDS. Η διάταξη των κυψελιδικών τοιχωμάτων που προκαλείται στην περίπτωση αυτή, έχει σαν αποτέλεσμα τη συμπίεση και την επακόλουθη σύμπτωση των καλώς αεριζόμενων κυψελίδων και των πνευμονικών τριχοειδών.

Όπως προκύπτει από τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης, ο κυψελιδικός νεκρός χώρος ($V_{D_{alv}}$) αυξάνεται όταν μειώνεται εκλεκτικά η αιμάτωση του πνεύμονα στις περιοχές αυτές. Αυτό μπορεί να παρατηρηθεί στις καταστάσεις εκείνες που προκαλούν απόφραξη του αγγειακού δικτύου, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην πνευμονική εμβολή, την υποογκαιμία και την κυκλοφορική καταπληξία, στις οποίες ελαττώνεται η αιμάτωση στα μέσα και τα άνω πνευμονικά πεδία. Σε πολλές επίσης οξείες και χρόνιες πνευμονοπάθειες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ανισοτιμία της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (V/Q), όπως είναι η Χ.Α.Π. και το βρογχικό άσθμα, παρατηρείται ανεπαρκής ανταλλαγή των αερίων, με επακόλουθη εμφάνιση υποξαιμίας και υπερκαπνίας. Κάποιοι ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην αύξηση της PCO_2 , θα ανταποκριθούν στα ερεθίσματα των περιφερικών χημειοδοχέων, αυξάνοντας τη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου και τον V'_E . Συνεπώς, κάθε προσπάθεια διατήρησης της PCO_2 στα φυσιολογικά επίπεδα επιτυγχάνεται με τίμημα τον αυξημένο V'_E , ο οποίος όμως αφορά στις πνευμονικές εκείνες μονάδες οι οποίες παρουσιάζουν τη βέλτιστη σχέση αερισμού-αιμάτωσης και οι οποίες αποτυγχάνουν να αποβάλλουν το CO_2 ικανοποιητικά. Και σε αυτή την περίπτωση, οι μονάδες αυτές αποτελούν κυψελιδικό νεκρό χώρο, ο οποίος προστίθεται στον ανατομικό νεκρό χώρο, προκαλώντας έτσι αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου (V_D) κι επακόλουθη επιδείνωση της σχέσης V_D/V_T . Επιπλέον, από άποψη κατανάλωσης ενέργειας, ο επιπρόσθετος αερισμός, πέραν από αυτόν που απαιτείται υπό φυσιολογικές συνθήκες, στην ουσία επιβαρύνει τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος, αφού αυξάνει τις ενεργειακές απαιτήσεις χωρίς να προσφέρει σημαντικό όφελος.

Μια σημαντική παράμετρος της ανομειογένειας της σχέσης αερισμού - αιμάτωσης (V/Q) που σχετίζεται με τον κυψελιδικό αερισμό είναι η σταθερά του χρόνου $t=RC$, όπου R η αντίσταση των αεραγωγών και C η ευενδοτότητα των πνευμόνων. Σύμφωνα με τη σχέση αυτή, στις πνευμονικές μονάδες που παρουσιάζουν αυξημένη χρονική σταθερά, όπως συμβαίνει στη χρόνια βρογχίτιδα (λόγω αύξησης της R) και το εμφύσημα (λόγω αύξησης της C), ιδιαίτερα σε μεγάλες αναπνευστικές συχνότητες, κατευθύνεται μικρό μόνο μέρος του V'_E . Αυτό συνεπάγεται κυψελιδικό υποερισμό

των συγκεκριμένων μονάδων και κατακράτηση CO₂, παρότι ο ολικός αερισμός μπορεί να παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα ή ακόμη και να αυξάνεται.

Στην αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στην οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια κάτω από συνθήκες υπέρμετρης μηχανικής φόρτισης του αναπνευστικού συστήματος, όπως ακριβώς συμβαίνει και κατά την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει η λειτουργία ενός μηχανισμού, σκοπός του οποίου είναι η ταυτόχρονη διατήρηση του κυψελιδικού αερισμού και η προστασία της αναπνευστικής αντλίας από την εξάντληση. Ο πολύπλοκος αυτός προστατευτικός μηχανισμός αποτελείται από τρία στοιχεία: 1) τις ενδογενείς ιδιότητες των αναπνευστικών μυών, οι οποίες καθορίζουν τη δύναμη και την αντοχή τους, 2) τα αντανάκλαστικά που εκλύονται από τη διέγερση των υποδοχέων των αεραγωγών, του παρεγχύματος και των μυών και 3) διάφορους συμπεριφορικούς και ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες που καθορίζονται από ανώτερα κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες, που ελέγχονται από τη συνείδηση, εμπλέκονται κατά την αυτόματη αναπνοή και σχετίζονται με την αντίληψη της υπέρμετρης προσπάθειας που απαιτείται για τον επαρκή αερισμό, υπό συνθήκες αυξημένου αναπνευστικού φορτίου. Ο ρόλος που παίζει το αναπνευστικό κέντρο γίνεται καλύτερα κατανοητός, αν θεωρήσουμε το κεντρικό σύστημα ελέγχου ως ένα διάσπαρτο δίκτυο νευρώνων με λειτουργικές διασυνδέσεις στον προμήκη, τη γέφυρα και τον εγκεφαλικό φλοιό, στο οποίο καταφθάνουν κεντρομόλα ερεθίσματα από την περιφέρεια (αναπνευστικούς μύες, πνεύμονες), άλλοτε διεγερτικά και άλλοτε παλίνδρομα και ανασταλτικά, και από το οποίο φεύγουν νευρικές ώσεις, άλλοτε ευοδωτικές και άλλοτε κατασταλτικές για τον έλεγχο του ρυθμού και του "βάθους" της αναπνοής, ανάλογα με τις ικανότητες και τις εφεδρείες του αναπνευστικού συστήματος. Έτσι, οι δυνατές επιλογές είναι δύο. Εάν η κεντρική επιλογή είναι η ευόδωση της αναπνευστικής ώσης προκειμένου να υποστηρίξει τον αερισμό, τότε η κόπωση των ήδη αδύναμων αναπνευστικών μυών αποτελεί ένα αναπόφευκτο γεγονός. Εναλλακτικά, και σύμφωνα με την υπόθεση της "κεντρικής σοφίας", η ανεπάρκεια των αναπνευστικών μυών ίσως ενεργοποιεί παλίνδρομους μηχανισμούς που μειώνουν το κεντρικό αναπνευστικό ερέθισμα, σαν απάντηση σε προσαγωγά ερεθίσματα από τους κουρασμένους μύες, τα οποία φθάνουν στο κέντρο της αναπνοής με τις μικρές ίνες τύπου III και IV. Στη ρύθμιση αυτή πιθανώς να συμβάλλει η παρέμβαση του πνευμοταξικού κέντρου, το οποίο μειώνει τη διάρκεια της εισπνοής (T_I) και συνεπώς και τον αναπνεόμενο όγκο. Ένα σημαντικό μέρος της

έκπτωσης της μυϊκής ισχύος μπορεί να αποδοθεί σε μια τέτοια προσαρμογή του αναπνευστικού κέντρου (κεντρική κόπωση) και αντανακλά ένα προστατευτικό μηχανισμό που ανακουφίζει από τη δύσπνοια και προλαμβάνει μια μόνιμη βλάβη των μυϊκών ινών, η οποία θα αποτελούσε αναμφίβολα ένα τελικό γεγονός με καταστροφικές συνέπειες για τον οργανισμό. Παρόλα αυτά, η μείωση του αναπνεόμενου όγκου (V_T) και του κυψελιδικού αερισμού (V'_E) που συνεπάγεται η στρατηγική αυτή, συνοδεύεται από την εμφάνιση υπερκαπνίας.

Σύμφωνα με τον Roussos (79), η ακολουθία των γεγονότων που οδηγούν στην υπερκαπνία κάτω από τις συνθήκες αυτές έχει ως εξής: οι ασθενείς με αδύναμους αναπνευστικούς μύες λόγω αυξημένου φορτίου, προσπαθώντας να μειώσουν τη μέση εισπνευστική πίεση (P_I) και την ενέργεια που καταναλώνουν ανά αναπνοή, όπως αυτή εκφράζεται από το δείκτη πίεσης- χρόνου (PTI), μειώνουν το χρόνο εισπνοής (T_I), και συνεπώς και τον αναπνεόμενο όγκο (V_T). Αρχικά υπάρχει κάποιου βαθμού αντιρρόπηση, η οποία επιτυγχάνεται με την αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας, προκειμένου να διατηρηθεί ο ολικός αερισμός, παρ' όλα αυτά όμως το κλάσμα V_D/V_T αυξάνεται, με επακόλουθη άνοδο της PCO_2 . Επιπλέον, λόγω της ταχύπνοιας και της επίδρασης της ίδιας της υπερκαπνίας στους αναπνευστικούς μύες δημιουργείται περαιτέρω αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων. Στην προσπάθειά του να τις περιορίσει ο οργανισμός μειώνει περαιτέρω τον αναπνεόμενο όγκο (V_T), με συνέπεια την ακόμη μεγαλύτερη επιδείνωση της σχέσης f_R/V_T και της σχέσης V_D/V_T και συνεπώς την οξεία υπερκαπνία. Σε ένα τελικό στάδιο, όπου οι μύες έχουν εξαντληθεί και με τη μεσολάβηση μηχανισμών που σχετίζονται με το αναπνευστικό κέντρο, γίνεται προσπάθεια να αυξηθεί και πάλι ο T_I , με βαθμιαία μείωση της συχνότητας (βραδύπνοια), με συνέπεια αυτή τη φορά τη μείωση του ολικού αερισμού. Επιπλέον, και η ίδια η ένταση της αναπνευστικής ώσης μειώνεται, προκαλώντας μείωση του V_T και της μέσης εισπνευστικής πίεσης (P_I), που μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια και αναπνευστική παύλα.

Η προοδευτική μείωση του αναπνεόμενου όγκου (V_T), που αποτελεί και το κυρίαρχο φαινόμενο της προϊούσας επιδείνωσης της υπερκαπνίας, φαίνεται να σχετίζεται με την ενεργοποίηση του συστήματος των ενδογενών οπιοειδών ουσιών (ενδορφίνες) από τον εγκέφαλο. Σε μια εργασία τους σε πειραματόζωα οι Edelman και συν. (80) έδειξαν ότι η αναπνοή υπό συνθήκες μηχανικής φόρτισης (π.χ. μέσα από αυξημένες αντιστάσεις) ενεργοποιεί το σύστημα αυτό, προκαλώντας επακόλουθη μείωση του αναπνεόμενου όγκου. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε από το γεγονός ότι η συγκεκριμένη

αυτή ανταπόκριση αίρεται μετά από χορήγηση ναλοξόνης, ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων των οπιοειδών στον εγκέφαλο. Για να επιβεβαιώσουν την υπόθεση αυτή και στον ανθρώπινο οργανισμό (81), έδειξαν ότι σε ασθενείς με Χ.Α.Π η χορήγηση της ναλοξόνης μπορούσε να καταργήσει το αντανακλαστικό αντιρρόπησης του αναπνευστικού συστήματος και να επαναφέρει τη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου στο επίπεδο του αυξημένου μηχανικού φορτίου. Υπόθεσή τους ήταν ότι η αύξηση των ενδογενών οπιοειδών στους ασθενείς αυτούς αποτελούσε μια χρόνια απάντηση στην προοδευτική αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών, που λειτουργούσε πιθανώς ως μηχανισμός ελάττωσης της δύσπνοιας. Επιπλέον, σε ασθενείς με άσθμα, η χορήγηση ναλοξόνης συγκριτικά με τη χορήγηση φυσιολογικού ορού πριν από τη δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη, που προκαλούσε σημαντική μείωση του FEV₁, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας και της μέσης εισπνευστικής ροής. Παρόλα αυτά στο άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς ο ακριβής ρόλος που παίζουν οι ενδορφίνες σε ότι αφορά την κεντρική κόπωση.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο γενικό μέρος περιγράψαμε τους φυσιολογικούς μηχανισμούς λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος και αναλύσαμε τους λόγους που θα μπορούσαν να διαταράξουν την ισορροπία του και να το οδηγήσουν στην αναπνευστική ανεπάρκεια, κάνοντας μια συνολική εκτίμηση της αποτυχημένης προσπάθειας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Περιγράψαμε επίσης τα αίτια και τους γνωστούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την υπερκαπνία. Στο ειδικό μέρος θα προσπαθήσουμε να διερευνήσουμε τους μηχανισμούς εκείνους που οδηγούν μερικούς από τους ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning να εμφανίσουν οξεία υπερκαπνία, αποσκοπώντας έτσι να κατανοήσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία της. Επίσης, θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε στο ερώτημα εάν οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν κόπωση του διαφράγματος και των λοιπών αναπνευστικών μυών.

Βασικό ερώτημα στο οποίο θα προσπαθήσει να απαντήσει η μελέτη αυτή είναι γιατί κάποιοι ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια κατακρατούν CO₂ ενώ κάποιοι άλλοι όχι. Υπό την έννοια αυτή φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών σε ότι αφορά στον τρόπο λειτουργίας του αναπνευστικού τους κέντρου σε σχέση με την αύξηση του αναπνευστικού φορτίου, οι οποίες θα μπορούσαν να σχετίζονται με την εμφάνιση υπερκαπνίας. Έτσι, οι ασθενείς που απαντούν έντονα, αυξάνοντας τον ολικό αερισμό, εμφανίζουν μεγαλύτερη δυσφορία λόγω της δύσπνοιας, ενώ εκείνοι που απαντούν σχετικά πιο ήπια μπορεί να καταλήξουν σε αναπνευστική ανεπάρκεια και υπερκαπνία. Η αντίληψη που επικρατούσε παλαιότερα, ήταν αυτή της "κεντρικής σοφίας", σύμφωνα με την οποία η οξεία υπερκαπνία στους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια ήταν αποτέλεσμα της μειωμένης αναπνευστικής διέγερσης και του υποερισμού, προκειμένου να αποφευχθεί η κόπωση των αναπνευστικών μυών (κεντρική κόπωση). Πολλές όμως μεταγενέστερες μελέτες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, καθώς επίσης και σε ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning, έδειξαν ακριβώς το αντίθετο, ότι δηλαδή η αναπνευστική ώση δεν είναι μειωμένη αλλά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς αυτούς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αναπτύσσουν μεγάλες πιέσεις των αναπνευστικών μυών, γεγονός που δηλώνει ότι το αναπνευστικό κέντρο "αγωνίζεται" για να διατηρήσει τον κυψελιδικό αερισμό σε

φυσιολογικά επίπεδα, με πιθανό κόστος την επακόλουθη εξάντληση της αναπνευστικής αντλίας και την εμφάνιση υπερκαπνίας. Για να γίνει όμως διάκριση μεταξύ των ασθενών εκείνων που "δεν θέλουν" (won't breath) κι εκείνων που "δεν μπορούν" (can't breath) να αναπνεύσουν θα πρέπει να μελετηθούν οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και να μετρηθεί το μηχανικό έργο της αναπνοής. Για να επιτευχθεί αυτό, πρέπει να καταγραφούν οι εισπνευστικές πιέσεις ταυτόχρονα με τον αναπνεόμενο όγκο, ή με το χρόνο εισπνοής. Έτσι, από το εμβαδό της καμπύλης πίεσης-όγκου μπορούμε να υπολογίσουμε το εισπνευστικό έργο (W), ενώ από το εμβαδό της καμπύλης πίεσης-χρόνου, το παράγωγο της πίεσης με το χρόνο (PTP) αντίστοιχα, τα οποία αποτελούν μια χρήσιμη εκτίμηση της εισπνευστικής προσπάθειας και του κεντρικού νευρικού ερεθίσματος.

Σε μια προοπτική μελέτη με σκοπό να διερευνήσουν τους μηχανισμούς που σχετίζονται με την κατακράτηση του CO₂ σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (82), οι Begin και Grassino βρήκαν αυξημένο το PTP, γεγονός που σχετίζεται με την έντονη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών και συνεπώς και του αναπνευστικού κέντρου. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι υπερκαπνία εμφάνισαν οι ασθενείς εκείνοι που ανέπτυξαν πιέσεις μεγαλύτερες από το ένα τρίτο της μέγιστης εισπνευστικής τους πίεσης, λόγω της επιδεινωμένης μηχανικής των πνευμόνων και κυρίως της ολικής πνευμονικής αντίστασης. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υπερκαπνία αποτελεί τη μοναδική επιλογή των ασθενών αυτών, λόγω του αυξημένου αναπνευστικού φορτίου και της εκσεσημασμένης μυικής αδυναμίας, σε συνδυασμό με μια μεταβολή στη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου, το οποίο επιλέγει τον κυψελιδικό υποαερισμό, προκειμένου να αποφύγει την υπέρμετρη καταπόνηση των εισπνευστικών μυών και την επακόλουθη κόπωση. Τα πιο ακριβή και λεπτομερή όμως δεδομένα σχετικά με την επίδραση του μηχανικού φορτίου της αναπνοής και την ανταπόκριση του αναπνευστικού κέντρου σε αυτό προέρχονται από την εργασία των Jubran και Tobin, με σκοπό να διερευνήσουν τα παθοφυσιολογικά αίτια της αναπνευστικής ανεπάρκειας (83). Στην εργασία τους αυτή, συγκρίνανε 17 ασθενείς με Χ.Α.Π., οι οποίοι εμφάνισαν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια κατά την αποτυχημένη προσπάθεια weaning, και 14 ασθενείς με Χ.Α.Π., οι οποίοι ανέχθηκαν τη δοκιμασία ικανοποιητικά και τελικά αποδεσμεύθηκαν από τον αναπνευστήρα. Στους ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία, η μέση εισπνευστική πίεση των εισπνευστικών μυών μεταξύ της έναρξης και της ολοκλήρωσης της δοκιμασίας αυξήθηκε σε ένα ποσοστό >40%, γεγονός που δεν δύναται να εξηγηθεί ούτε με τη

θεωρία της περιφερικής κόπωσης ούτε με την υπόθεση της ‘‘κεντρικής σοφίας’’. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς, αμέσως μετά την αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα, παρουσίασαν ταχεία και ρηχή αναπνοή, καθώς και μια προοδευτική επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων [αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις (R_L), αυξημένη ελαστικότητα ($E_{DYN,L}$) και αυξημένη ενδογενή θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEPi)]. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτός ο συνδυασμός της ταχείας κι επιπόλαιας αναπνοής με την επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα ήταν υπεύθυνος για την αποτυχημένη αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα, καθώς και για την εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας σε 13 από τους 17 ασθενείς που απέτυχαν στο weaning. Σημαντικό επίσης εύρημα στη μελέτη αυτή ήταν ότι οι βασικές μετρήσεις μεταξύ των υπερκαπνικών και των μη υπερκαπνικών ασθενών που απέτυχαν στο weaning δεν παρουσίαζαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Τέλος, άλλοι πιθανοί μηχανισμοί, όπως μια πρωτοπαθής βλάβη του κεντρικού συστήματος ελέγχου και διάφοροι συμπεριφορικοί και ιδιοσυγκρασιακοί παράγοντες που θα μπορούσαν να καταλήξουν σε μια υπέρμετρη ψυχογενή αντίδραση σχετίστηκαν επίσης με την εμφάνιση υπερκαπνίας (2 από τους 13 ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαπνία δεν παρουσίασαν καμία επιδείνωση στις μηχανικές τους ιδιότητες και τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών). Στη μελέτη των Laghi και συν. (66), όπου χρησιμοποιήθηκε απευθείας διέγερση του φρενικού νεύρου με μαγνητικό ερεθισμό, δεν καταγράφηκε κόπωση του διαφράγματος, παρότι το αναπνευστικό φορτίο βρέθηκε αυξημένο, κάτι το οποίο αποδόθηκε εν μέρει και στην επιστράτευση των εκπνευστικών μυών. Παρά το γεγονός ότι η ενέργεια αυτή συνοδεύεται συνήθως από έντονη δύσπνοια, φαίνεται ότι αποτελεί μια βασική επιλογή του κέντρου της αναπνοής, τόσο σε ασθενείς (84) όσο και σε υγιείς εθελοντές (85) στους οποίους παρατηρείται αύξηση του αναπνευστικού φορτίου και μυική αδυναμία του διαφράγματος. Και σε αυτή τη μελέτη, η υπερκαπνία που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που απέτυχαν στο weaning αποδόθηκε στη σημαντική επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων.

Φαίνεται λοιπόν ότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την αναπνευστική ανεπάρκεια και την υπερκαπνία είναι ποικίλοι, ο ακριβής όμως ρόλος που παίζει ο καθένας από αυτούς δεν είναι πλήρως κατανοητός. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning εμφανίζουν συχνά υπερκαπνία, η οποία οφείλεται στο μειωμένο αναπνεόμενο όγκο, λόγω μιας μεταβολής στον τρόπο λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου, παρά σε μια πρωτογενή μείωση της

αναπνευστικής ώσης (86). Η αλλαγή αυτή στον τρόπο της αναπνοής φαίνεται να οφείλεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του αναπνευστικού φορτίου και της νευρομυϊκής ισχύος, με τελικό αποτέλεσμα το μειωμένο V_T . Ιδιαίτερα στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η ισορροπία αυτή επηρεάζεται δραματικά από τη δυναμική υπερδιάταση και την επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων κατά την αυτόματη αναπνοή, ο μηχανισμός όμως της ραγδαίας αυτής επιδείνωσης παραμένει άγνωστος (87).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης μας είναι να διερευνήσουμε:

A) Εάν η αδυναμία ή η κόπωση του διαφράγματος και των αναπνευστικών μυών στο σύνολό τους σχετίζονται με την εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας κατά την αποτυχημένη προσπάθεια αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Υπόθεσή μας είναι ότι δεν αποτελούν υπεύθυνους μηχανισμούς της οξείας υπερκαπνίας, ούτε της αποτυχίας του weaning στους ασθενείς αυτούς.

B) Τα αίτια και τους παθοφυσιολογικούς εκείνους μηχανισμούς που προδιαθέτουν μερικούς από τους ασθενείς που αποτυγχάνουν στη δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα να εμφανίσουν οξεία υπερκαπνία, επιδιώκοντας έτσι να κατανοήσουμε καλύτερα την παθοφυσιολογία της. Υπόθεσή μας είναι ότι οι υπερκαπνικοί ασθενείς παρουσιάζουν μια υψηλού βαθμού διέγερση του αναπνευστικού τους κέντρου με αποτέλεσμα την έντονη δραστηριότητα των αναπνευστικών τους μυών, χωρίς όμως να καταφέρνουν τελικά να επιτύχουν ικανοποιητικά επίπεδα κυψελιδικού αερισμού συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς ασθενείς, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας. Η οξεία υπερκαπνία μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ενός φαύλου κύκλου, στον οποίο εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί, ωθώντας την αναπνευστική αντλία σε οριακά επίπεδα λειτουργίας, με αποτέλεσμα την οριστική της εξάντληση και την ανεπάρκεια.

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Μελετήσαμε διαδοχικά 26 ασθενείς (17 άνδρες και 9 γυναίκες), οι οποίοι εισήχθησαν στη Μ.Ε.Θ. για την αντιμετώπιση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, οφειλόμενης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου και σε όλες τις

περιπτώσεις απαιτήθηκε η ενυπόγραφη συγκατάβαση από τους συγγενείς ή από το θεράποντα ιατρό, σε απουσία συγγενικού περιβάλλοντος. Τα νοσήματα που τους οδήγησαν στην εμφάνιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας αφορούσαν: παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Χ.Α.Π., 10 ασθενείς), σηψαιμία και σηπτική καταπληξία (8 ασθενείς), πνευμονία (6 ασθενείς) και διάφορα άλλα νοσήματα, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ARDS, TB, ενώ στους περισσότερους ασθενείς και των δύο ομάδων συνυπήρχαν περισσότερα του ενός νοσήματα (Πίνακας 1). Όλοι οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι με στοματοτραχειακούς σωλήνες (portex, εσωτερικής διαμέτρου 7-10 mm, κομμένοι σε μήκος 26 mm), ή με σωλήνες τραχειοστομίας (εσωτερικής διαμέτρου 7-10 mm). Οι ασθενείς βρίσκονταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για χρονικό διάστημα από 2 έως 60 ημέρες πριν τη μελέτη, ενώ σύμφωνα με τη γνώμη του θεράποντα ιατρού, παρέμειναν σταθεροποιημένοι μηχανικά τουλάχιστον 12 ώρες πριν τη μελέτη.

Πειραματικό πρωτόκολλο

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην ύπτια θέση, ενώ πριν την κάθε μέτρηση έγινε σχολαστική ενδοτραχειακή αναρρόφηση των εκκρίσεων. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, ένας ιατρός που δεν συμμετείχε στη μελέτη ήταν πάντα παρών για να επιβλέπει και να φροντίζει τον ασθενή, οποτεδήποτε αυτό ήταν απαραίτητο. Όλα τα κατασταλτικά και τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα είχαν διακοπεί τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την έναρξη της μελέτης και η δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα και μετάβασης στην αυτόματη αναπνοή ξεκινούσε μέσω ενός κυκλώματος T-piece, διατηρώντας την ίδια κλασματική εισπνευστική συγκέντρωση οξυγόνου που χορηγούσαμε και κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήσαμε a priori για να ορίσουμε την αποτυχημένη δοκιμασία αποδέσμευσης ήταν τα καθιερωμένα κλινικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη στις Μ.Ε.Θ., δηλαδή ταχύπνοια, υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες, ενδείξεις επίτασης της αναπνευστικής προσπάθειας (παράδοξη κινητικότητα του κοιλιακού τοιχώματος, εναλλαγή στη συμμετοχή του θώρακα και της κοιλιάς κατά την αναπνευστική προσπάθεια) και κυάνωση. Μετά τη συμπλήρωση 7 έως 120 λεπτών από την αρχή της δοκιμασίας κανένας από τους ασθενείς που μελετήσαμε δεν ήταν σε θέση να διατηρήσει την αυτόματη αναπνοή και απαιτήθηκε η επανέναρξη του μηχανικού αερισμού. Με την έναρξη του ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού (CMV mode), οι ασθενείς ετίθεντο σε καταστολή (midazolam) και μερικοί

απ' αυτούς σε μυοχάλαση (pancuronium bromide), ώστε να εξαλειφτεί οποιαδήποτε δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών. Η απουσία της μυϊκής δραστηριότητας αξιολογούταν τόσο κλινικά όσο και ηλεκτρονικά, με βάση την κυματομορφή της πίεσης των αεραγωγών και της ροής του αέρα, οι οποίες παρουσίαζαν την αντιπροσωπευτική μορφολογία της παθητικής εισπνοής. Τόσο κατά την έναρξη όσο και στο τέλος της δοκιμασίας συλλέξαμε δείγματα αρτηριακού αίματος για ανάλυση αερίων αίματος και οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, υπερκαπνικούς (H) (n=20) και μη υπερκαπνικούς (NH) (n=6) (Πίνακας 1). Τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί ένας ασθενής σαν υπερκαπνικός (H) ήταν τα εξής: PaCO₂ στο Q₄ > 45 mmHg, διαφορά PaCO₂ στο Q₄ - PaCO₂ στο Q₁ (ΔPaCO₂) ≥ 10% και pH στο Q₄ < 7.35. Τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί ένας ασθενής σαν μη υπερκαπνικός (NH) ήταν τα εξής: PaCO₂ στο Q₄ ≤ 45 mmHg, διαφορά PaCO₂ στο Q₄ - PaCO₂ στο Q₁ (ΔPaCO₂) < 10% και pH στο Q₄ ≥ 7.35.

Μετρήσεις

Η ροή (V') μετρήθηκε με ένα θερμαινόμενο πνευμοταχογράφο ροής (Fleish no2 , Lausanne, Switzerland), τοποθετημένο ανάμεσα στον ενδοτραχειακό σωλήνα και στο Y-piece του αναπνευστήρα. Ο νεκρός χώρος του κυκλώματος, μη συμπεριλαμβανομένου του ενδοτραχειακού σωλήνα ήταν 75ml. Η πτώση της πίεσης ανάμεσα στα δύο άκρα του πνευμοταχογράφου μετριόταν με ένα μετατροπέα διαφορικής πίεσης (Validyne MP 45+2cm H₂O, Northridge, California), και ήταν ίση με τη διαπνευμονική πίεση (transpulmonary pressure, P_{tp}). Πριν από κάθε μέτρηση, ο πνευμοταχογράφος και ο μετατροπέας της πίεσης υποβάλλονταν σε ρύθμιση (calibration). Οι μεταβολές του αναπνεόμενου όγκου (tidal volume, V_T) λαμβάνονταν με αριθμητική ολοκλήρωση του σήματος της ροής. Η πίεση των αεραγωγών (airway pressure, P_{aw}) λαμβάνονταν από μια πλάγια θυρίδα του προσαρμογέα του ενδοτραχειακού σωλήνα που συνδέονταν μέσω ενός άκαμπτου σωλήνα σε ένα μετατροπέα διαφορικής πίεσης (Validyne MP 45+2cm H₂O, Northridge, California). Για τις μετρήσεις των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων και της πίεσης του διαφράγματος κατά την αυτόματη αναπνοή χρησιμοποιήσαμε ένα σύστημα με δύο μπαλόνια συνδεδεμένα σε ρινογαστρικό καθετήρα, τα οποία τοποθετούσαμε μέσα στον οισοφάγο (88). Σύμφωνα αυτή τη μέθοδο, με το πρώτο λεπτό μπαλόνι όγκου 0,5ml, που ήταν τοποθετημένο στον οισοφάγο, μετρούσαμε την πίεση του οισοφάγου (P_{es}), η οποία αντιστοιχούσε στην υπεζοκοτική πίεση (P_{pl}). Κατά αντίστοιχο τρόπο,

με το δεύτερο λεπτό μπαλόνι όγκου 1-2 ml, που ήταν τοποθετημένο στο στόμαχο, μετρούσαμε την πίεση του στομάχου, που αντιστοιχούσε στην ενδοκοιλιακή πίεση (Pga). Κάθε ένα μπαλόνι ήταν συνδεδεμένο με ένα μετατροπέα διαφορικής πίεσης. Από την αριθμητική διαφορά τους υπολογίζαμε την πίεση που αναπτύσσεται λόγω της μυικής σύσπασης του διαφράγματος (διαδιαφραγματική πίεση $P_{di} = P_{ga} - P_{es}$).

Παράμετροι του αερισμού κατά την αυτόματη αναπνοή Ο εισπνευστικός χρόνος (T_I), ο εκπνευστικός χρόνος (T_E) και ο συνολικός αναπνευστικός χρόνος (T_{TOT}) υπολογίστηκαν από τα αναλογικά σήματα της ροής (V') και τις μεταβολές της P_{es} . Η αναπνευστική συχνότητα κατά την αυτόματη αναπνοή (f_R) υπολογίστηκε με βάση τις θετικές μεταβολές που παρουσίασε η P_{di} κατά τη διάρκεια μιας 5λεπτης καταγραφής της, με βάση ένα φυσιολογικό αναπνευστικό πρότυπο. Ο ολικός αερισμός (V_E) υπολογίστηκε από το γινόμενο του V_T και της αναπνευστικής συχνότητας (f_R). Η μέση εισπνευστική ροή (V_T/T_I), το εισπνευστικό κλάσμα σχετικά με τον συνολικό χρόνο αναπνοής (duty cycle, T_I/T_{TOT}) μετρήθηκαν από τα σήματα της ροής και του όγκου.

Όλες αυτές οι μεταβλητές καταγράφονταν συνεχώς σε ένα πολυκαταγραφικό, ηλεκτροστατικό αναλυτή 8 καναλιών (Gould ES 1000; Gould Instruments, Cleveland, OH), με ταχύτητα εγγραφής 25mm/sec. Η συνεχής ψηφιοποίηση των σημάτων γινόταν με μια συχνότητα 200 Hz, χρησιμοποιώντας ένα μετατροπέα του αναλογικού σήματος σε ψηφιακό, συνδεδεμένο σε ένα προσωπικό υπολογιστή και αποθηκεύονταν προκειμένου να αναλυθούν αργότερα. Για να περιορίσουμε την επίδραση της ενδοτικότητας και της αντίστασης του κυκλώματος που συνέδεε τους ασθενείς με τον αναπνευστήρα στις μετρήσεις των μηχανικών παραμέτρων του αναπνευστικού συστήματος, χρησιμοποιήσαμε ένα σωλήνα χαμηλής ενδοτικότητας (2cm εσωτερική διάμετρος και 60cm μήκος) και αφαιρέσαμε τον υγραντήρα από το εισπνευστικό κύκλωμα. Ειδική φροντίδα ελήφθη ώστε να αποφευχθούν οι διαρροές αέρα στο κύκλωμα και γύρω από τον αεροθάλαμο του τραχειακού σωλήνα. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η καρδιακή συχνότητα, η συστηματική αρτηριακή πίεση και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης καταγράφονταν συνεχώς κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.

Ενδογενής θετική τέλοεκπνευστική πίεση (PEEPi) Η ενδογενής θετική τέλοεκπνευστική πίεση (PEEPi) μετρήθηκε με δύο τρόπους: υπό στατικές συνθήκες, διακόπτοντας την αναπνοή με την τεχνική της σύγκλεισης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και υπό δυναμικές συνθήκες, χωρίς δηλαδή τη

διακοπή της αναπνοής, με ταυτόχρονη καταγραφή της ροής (V') και της οισοφάγειας πίεσης (Pes). Με τον πρώτο τρόπο υπολογίστηκε η στατική PEEPi (PEEPi,st) κατά τη μηχανική αναπνοή και χρησιμοποιώντας το end-expiratory hold button του αναπνευστήρα στο τέλος της εκπνοής. Με το δεύτερο τρόπο, υπολογίστηκε η δυναμική PEEPi (PEEPi,dyn) κατά τη διάρκεια της αυτόματης αναπνοής, από τη μεταβολή της Pes κατά την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας (απότομη αύξηση της καμπύλης καταγραφής της Pes) και μέχρι την έναρξη της εισπνευστικής ροής. Η PEEPi,dyn είναι γενικά μικρότερη από την PEEPi,st, λόγω της επίδρασης που έχει στον υπολογισμό της η ανομοιογένεια στην κατανομή του αερισμού των πνευμόνων (89). Η PEEPi,dyn που υπολογίζεται με αυτήν τη μέθοδο μέτρησης μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστη, υπό την προϋπόθεση ότι οι εκπνευστικοί μύες βρίσκονται σε πλήρη χάλαση στο τέλος της εκπνοής (90). Διαφορετικά μπορεί να βρεθεί ψευδώς αυξημένη, διότι η απότομη μεταβολή της Pes κατά την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας δεν οφείλεται μονάχα την σύσπαση των εισπνευστικών μυών αλλά και στη χάλαση των εκπνευστικών μυών (Εικόνα E1). Η διάκριση αυτή είναι εξαιρετικά σημαντική και απαραίτητη να γίνει και για το σκοπό αυτό απαιτείται η τοποθέτηση ενός γαστρικού μπαλονιού για τον υπολογισμό της ενδοκοιλιακής πίεσης (Pga) (91,92). Υποθέσαμε ως εκ τούτου, ότι η οποιαδήποτε αύξηση της Pga , από την έναρξη της εκπνευστικής ροής και μέχρι την απότομη πτώση της Pes ($Pga,exp.rise$) οφείλεται στη σύγχρονη και συνολική δραστηριότητα όλων των εκπνευστικών μυών (κοιλιακών κι εκπνευστικών μυών του θωρακικού τοιχώματος), η οποία μεταφέρεται καθολικά στην κοιλιακή κοιλότητα. Έτσι, προκειμένου να υπολογίσουμε την πραγματική τιμή της PEEPi,dyn, η οποία οφείλεται στην ελαστική τάση επαναφοράς του συστήματος λόγω της δυναμικής υπερδιάτασης και του αυξημένου τελο-εκπνευστικού όγκου, προβήκαμε στην αναγκαία διόρθωσή της, αφαιρώντας την τιμή της $Pga,exp.rise$ από τη μεταβολή της Pes , σύμφωνα με τους Zakynthinos και συν. (91) και τους Lessard και συν. (92). Στην Εικόνα E1 φαίνεται μια αντιπροσωπευτική καταγραφή ενός ασθενούς με υπερκαπνία στην αρχή και στο τέλος της δοκιμασίας, λίγο πριν επανασυνδεθεί στον αναπνευστήρα.

Μέγιστες εισπνευστικές πιέσεις ($MIP, P_{I,MAX}, P_{Di,MAX}$) Πριν από την έναρξη της δοκιμασίας, κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, οι ασθενείς αποδεσμεύονταν περιοδικά από τον αναπνευστήρα και υποβάλλονταν σε μέγιστες εισπνευστικές προσπάθειες ενάντια σε κλειστό αεραγωγό, από το επίπεδο της λειτουργικής

υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), χρησιμοποιώντας το end-expiratory occlusion button του αναπνευστήρα, διάρκειας τουλάχιστον 20 sec (93). Έτσι, οι ασθενείς επαναλάμβαναν τις εισπνευστικές προσπάθειες κατά τη διάρκεια των 20 sec που διαρκούσε το κλείσιμο των αεραγωγών. Ως μέγιστη εισπνευστική πίεση (MIP) καταγραφόταν η πιο αρνητική πίεση στη διάρκεια των 20 sec και αυτή την τιμή χρησιμοποιούσαμε στη μελέτη (Πίνακας 1). Η μέγιστη δύναμη που μπορούσαν να αναπτύξουν οι εισπνευστικοί μύες ($P_{I,MAX}$) υπολογιζόταν από το άθροισμα της μετρούμενης με τον παραπάνω τρόπο MIP και της ενδογενούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEPi). Η μέγιστη δύναμη του διαφράγματος ($P_{Di,MAX}$) υπολογιζόταν κατά τη διάρκεια της ίδιας προσπάθειας των 20 sec, σαν τη μέγιστη τιμή της P_{Di} κατά τη διάρκεια του κλεισίματος των αεραγωγών. Όπως πάντα, η τιμή της P_{Di} ισούται με την ηλεκτρική διαφορά Pga-Pes. Στο τέλος της αποτυχημένης προσπάθειας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα και αμέσως πριν ξαναρχίσει ο μηχανικός αερισμός, τόσο η $P_{I,MAX}$ όσο και η $P_{Di,MAX}$, μετρούνταν με επανάληψη της προηγούμενης δοκιμασίας. Λόγω του ότι οι ασθενείς σε αυτή τη φάση εμφάνιζαν έντονη δύσπνοια και μερικοί από αυτούς και υποξυγοναιμία, η διάρκεια της δοκιμασίας μπορούσε να περιοριστεί στα 15 ή και 10 sec. Πράγματι, σε όλες τις περιπτώσεις, η $P_{I,MAX}$ και η $P_{Di,MAX}$ έφταναν το μέγιστο στα πρώτα 5 sec.

Εκτίμηση της επάρκειας του αναπνευστικού κέντρου, μέσω της P_{01} Η μέτρηση της πίεσης που αναπτύσσουν οι αεραγωγοί ένα δέκατο του δευτερολέπτου (0.1 sec) μετά την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας έναντι ενός κλειστού αεραγωγού δεν επηρεάζεται σημαντικά από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε σαν μέτρο της επάρκειας του αναπνευστικού κέντρου. Στους ασθενείς σε αυτόματη αναπνοή, η P_{01} μετριέται με τη βοήθεια μιας δίστομης βαλβίδας, που κλείνει για ελάχιστο χρονικό διάστημα κατά την εισπνοή κι ενός μετατροπέα διαφορικής πίεσης (88, 94). Στη μελέτη μας, που αφορούσε διασωληνωμένους ασθενείς που ανέπνεαν αυτόματα μέσω T- piece, σαν μέτρο της P_{01} μετρήσαμε την πτώση της Pes στην αρχή της εισπνοής και στη διάρκεια 0.1 sec.

Έργο της αναπνοής (work of breathing, WOB) Δεν υπάρχει καμία μέθοδος για τον άμεσο υπολογισμό του ολικού έργου που επιτελείται κατά τη διάρκεια της αυτόματης αναπνοής, ενώ η τεχνική του οισοφάγειου μπαλονιού είναι η πλέον κοινή μέθοδος για τη μέτρηση ταυτόχρονων μεταβολών στους πνευμονικούς όγκους. Με τον τρόπο αυτό, το έργο που επιτελείται από τους εισπνευστικούς μύες κατά τη

διάρκεια ενός αναπνευστικού κύκλου παριστάνεται από το εμβαδόν της περιοχής που περικλείεται από την καμπύλη πίεσης-όγκου και ισούται με το άθροισμα του ελαστικού έργου και του έργου ενάντια στις αντιστάσεις ροής των πνευμόνων και του θώρακα. Οι μετρήσεις για τον υπολογισμό τόσο του ελαστικού έργου όσο και του έργου των αντιστάσεων ροής του θώρακα είναι πολύπλοκες και απαιτούν να γνωρίζουμε την καμπύλη διατασιμότητας του θωρακικού τοιχώματος. Για να την προσεγγίσουμε με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια, στηριχθήκαμε στο διάγραμμα του Campbell, στην τεταγμένη του οποίου καταγράφονται οι μεταβολές του όγκου (%Vc) και στην τετμημένη οι μεταβολές της υπεζοκοτικής πίεσης (Ppl ή Pes). Έτσι, υπό στατικές συνθήκες, χωρίς δηλαδή την παρουσία ροής αέρα, καταγράψαμε τις μεταβολές της Pes σε δεδομένους, σταθερούς πνευμονικούς όγκους, με παθητικό αερισμό στη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και με τον ασθενή σε πλήρη καταστολή, ώστε να επιτύχουμε την πλήρη χαλάρωση των αναπνευστικών μυών. Στην περίπτωση αυτή η Pes ισούται με την ελαστική πίεση του θωρακικού τοιχώματος (Pst,cw), και καταγράφεται η χαρακτηριστική καμπύλη πίεσης-όγκου του χαλαρωμένου θωρακικού τοιχώματος, ενώ για λόγους απλούστευσης, υποθέσαμε ότι η καμπύλη αυτή είναι γραμμική (95). Το διάγραμμα του Campbell, το οποίο επιτυγχάνεται με τον ασθενή σε πλήρη χαλάρωση, προϋποθέτει ότι δεν υπάρχει καμία παραμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος, υποεκτιμώντας κατά τον τρόπο αυτό το πραγματικό έργο των εισπνευστικών μυών, ιδιαίτερα σε υψηλούς όγκους και σε αυξημένα επίπεδα αερισμού, όπου η παραμόρφωση είναι έντονη (96-98). Με τη μέτρηση των πιέσεων σε διαφορετικούς όγκους με την γλωττίδα ανοικτή, οι μεταβολές της Pes αντιστοιχούν στην ελαστική πίεση των πνευμόνων (Pst,l) και καταγράφουν την ελαστική καμπύλη πίεσης-όγκου των πνευμόνων. Οι δύο καμπύλες έχουν αντίθετη κατεύθυνση, με την Pst,l να βρίσκεται αριστερά της Pst,cw και τέμνονται στο σημείο που αντιπροσωπεύει την ίση και αντίθετη ελαστική τάση επαναφοράς των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος, δηλαδή στην FRC. Στην Εικόνα E2-A, η οριζόντια σκιασμένη περιοχή μεταξύ της Pst,l και της Pst,cw αντιστοιχεί στο ελαστικό έργο των εισπνευστικών μυών, δηλαδή το έργο που παράγουν για να αντιμετωπίσουν την ελαστική τάση επαναφοράς των πνευμόνων (Wel,l). Για το ελαστικό έργο του φυσιολογικού θωρακικού τοιχώματος (Wel,cw, μικρές κουκίδες), ενέργεια δαπανάται κυρίως σε αυξημένα επίπεδα αερισμού, όταν πλέον η ελαστική τάση επαναφοράς του τοιχώματος έχει την ίδια φορά με αυτή των πνευμόνων, δηλ. προς τα έσω. Μέχρι όμως τον όγκο εκείνο παρατηρείται η έκπτωση

του τοιχώματος, η οποία βοηθάει τους εισπνευστικούς μύες στο έργο τους. Κατά τη διάρκεια όμως της αυτόματης αναπνοής χρειάζεται επιπλέον έργο για την υπερνίκηση της ολικής πνευμονική αντίστασης (W_{res}), δηλαδή των αντιστάσεων ροής των αεραγωγών καθώς και των ιστικών αντιστάσεων. Το έργο που καταναλώνεται για την υπερνίκηση των αντιστάσεων ροής των πνευμόνων περικλείεται από την $P_{st,l}$ και την $P_{dyn,l}$ και αντιστοιχεί στην περιοχή με τις κάθετες γραμμές ενώ το έργο που καταναλώνεται για τις αντιστάσεις ροής από του θωρακικού τοιχώματος αντιστοιχεί στην περιοχή με τις λοξές γραμμές που περικλείεται μεταξύ των $P_{st,cw}$ και την $P_{dyn,cw}$. Ο υπολογισμός του ολικού εισπνευστικού έργου λοιπόν ανά εισπνοή ($W_{i,tot}$) ξεκινάει από το επίπεδο του όγκου ηρεμίας του αναπνευστικού συστήματος (V_r), περικλείεται από την $P_{dyn,l}$ και την $P_{dyn,cw}$ και ισούται με το άθροισμα του ελαστικού έργου και του έργου των αντιστάσεων ροής του αναπνευστικού συστήματος (πνευμόνων και θωρακικού τοιχώματος). Στην περίπτωση που υπάρχει δυναμική υπερδιάταση υπολογίζουμε κι ένα επιπλέον στατικό ελαστικό έργο, αυτό της ενδογενούς PEEP (W_{PEEPi}) το οποίο καταναλώνεται μέχρι να επανέλθει ο όγκος ηρεμίας του αναπνευστικού συστήματος στο επίπεδο της FRC και να ξεκινήσει η ροή του αέρα (Εικόνα E3-A). Το έργο αυτό σκιαγραφείται στο τρίγωνο που περικλείεται μεταξύ της $P_{st,cw}$, της $P_{st,l}$, η οποία τώρα βρίσκεται δεξιά της $P_{st,cw}$ και του V_r . Βέβαια, μέρος του εμβαδού του τριγώνου αυτού καταλαμβάνει και το έργο των εκπνευστικών μυών, οι οποίοι κατά τη χαλάρωσή τους (επιμήκυνση) παράγουν αρνητικό έργο, το οποίο "αφαιρεί" φορτίο από τους εισπνευστικούς μύες (διακεκομμένη γραμμή). Κατά την ήρεμη εκπνοή, η ελαστικότητα των πνευμόνων (και του θωρακικού τοιχώματος σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους), που έχει μεταφερθεί στο αναπνευστικό σύστημα αρκεί για να υπερνικηθούν οι αντιστάσεις ροής τόσο από τους πνεύμονες όσο και από το θωρακικό τοίχωμα και να το επαναφέρει στον όγκο ηρεμίας και την FRC. Το έργο αυτό για τους πνεύμονες περιλαμβάνεται μεταξύ της $P_{st,l}$ και την $P_{dyn,l}$, ενώ για το θωρακικό τοίχωμα μεταξύ της $P_{st,cw}$ και την $P_{dyn,cw}$. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι το έργο αυτό βρίσκεται επί τα εντός των ορίων του τριγώνου που σχηματίζουν οι $P_{st,l}$ και η $P_{st,cw}$ (Εικόνα E2-B). Η περιοχή με την οριζόντια διαγράμμιση αντιστοιχεί στο αρνητικό έργο των εισπνευστικών μυών (λόγω επιμήκυνσής τους), που μετατρέπεται σε θερμότητα. Όταν υπάρχει δυναμική υπερδιάταση, η καμπύλη της $P_{dyn,l}$ βγαίνει εκτός του τριγώνου, και το εμβαδόν αυτό αντιστοιχεί στο έργο των εκπνευστικών μυών (Εικόνα E3-B).

Το μέσο έργο ανά αναπνοή και ο αναπνεόμενος όγκος (V_T) υπολογίστηκαν από δέκα συνεχόμενες αναπνοές, ενώ το έργο ανά λεπτό (ισχύς) υπολογίστηκε από το γινόμενο του μέσου έργου ανά αναπνοή και της αναπνευστικής συχνότητας και ξεχωριστά για κάθε επιμέρους συστατικό του: ελαστικό πνευμόνων ($\dot{W}_{el,L}$), ελαστικό θωρακικού τοιχώματος ($\dot{W}_{el,w}$), ελαστικό της PEEPi (\dot{W}_{PEEPi}), αντιστάσεων ροής (\dot{W}_{res}), ολικό εισπνευστικό ($\dot{W}_{i,tot}$) και εκπνευστικό έργο (\dot{W}_{exp}). Το έργο ανά λίτρο αερισμού (V'_E) εκφρασμένο σε Joules per liter ($\dot{W}_{i,tot}/V$) υπολογίστηκε από το ολικό εισπνευστικό έργο ($\dot{W}_{i,tot}$) διαιρεμένο με τον ολικό αερισμό (V'_E).

Το παράγωγο της πίεσης με το χρόνο (pressure time product, PTP) Η ποσοτική εκτίμηση της προσπάθειας που καταβάλλεται από τους αναπνευστικούς μύες κατά την αυτόματη αναπνοή εκφράστηκε επιπλέον χρησιμοποιώντας το παράγωγο της πίεσης με το χρόνο ανά αναπνοή (pressure time product, PTP) από το ολοκλήρωμα των μεταβολών της P_{es} με το χρόνο που αυτή εφαρμόζεται. Η έναρξη της δραστηριότητας των εισπνευστικών μυών αναγνωρίστηκε από το διάγραμμα καταγραφής των μεταβολών της πίεσης, ως το σημείο της απότομης αύξησης της P_{es} , η οποία μερικές φορές προηγούνταν της έναρξης της εισπνευστικής ροής κατά 50 με 100 ms, όπως φαίνεται και σε μια αντιπροσωπευτική καταγραφή της μελέτης μας (Εικόνα E4). Φυσιολογικά, η μεταβολή αυτή πραγματοποιείται ταυτόχρονα με την αλλαγή της ροής του αέρα (V') από εκπνευστική σε εισπνευστική ($V'=0$, Εικόνα E4) (99). Η ύπαρξη συνεπώς οποιασδήποτε χρονικής φάσης από τη στιγμή της απότομης αύξησης της P_{es} και μέχρι να μηδενιστεί η ροή, το οποίο σημαίνει ουσιαστικά ότι παραμένει στην εκπνευστική φάση, δηλώνει την παρουσία μιας δυναμικής ενδογενούς PEEP (PEEPi,dyn). Ο υπολογισμός αυτής της PEEPi,dyn, όπως αναφέραμε ήδη, προϋποθέτει την τοποθέτηση ενδογαστρικού μπαλονιού για τη μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (P_{ga}), κάτι το οποίο εφαρμόσαμε στη μελέτη μας. Το ολικό εισπνευστικό PTP (PTPi,tot) υπολογίστηκε ως το ολοκλήρωμα του χρόνου στην περιοχή που περικλείεται από τη μεταβολή της P_{es} , από την έναρξη της δραστηριότητας των εισπνευστικών μυών μέχρι τον τερματισμό της εισπνευστικής ροής. Η δραστηριότητα των εισπνευστικών μυών επιμερίστηκε περαιτέρω σε τρία βασικά στοιχεία (82). Η PEEPi υπολογίστηκε από τη μεταβολή της P_{es} , από την έναρξη της δραστηριότητας των εισπνευστικών μυών μέχρι την έναρξη της εισπνευστικής ροής, ενώ το PTP που οφείλεται στην PEEPi (PTP_{PEEPi}) από το ολοκλήρωμα της πίεσης με το χρόνο, ξεκινώντας από τη στιγμή της απότομης μεταβολής της P_{es} και μέχρι το τέλος της εισπνοής. Το PTP που οφείλεται στις

ελαστικές αντιστάσεις των πνευμόνων ($PTP_{el,L}$), εκτός από αυτές που οφείλονται στην $PEEP_i$, υπολογίστηκε από το ολοκλήρωμα της P_{es} , υποθέτοντας ότι η πίεση για το ελαστικό φορτίο των πνευμόνων (P_{el}) αυξήθηκε με ένα σταθερό ρυθμό, από την έναρξη μέχρι την ολοκλήρωση της εισπνευστικής ροής. Κάθε επιπρόσθετη πίεση που αναπτύχθηκε κατά την εισπνοή, αποδόθηκε στην αντιμετώπιση των αντιστάσεων ροής (δηλαδή των αεραγωγών και των ιστικών αντιστάσεων) και το παράγωγό της με το χρόνο (PTP_{res}) υπολογίστηκε σαν το ολοκλήρωμα της διαφοράς πίεσης μεταξύ της P_{es} και της $P_{el,l}$ (P_{res}), από την έναρξη μέχρι το τέλος της εισπνευστικής ροής. Τέλος, το παράγωγο που αντιστοιχεί στις ελαστικές αντιστάσεις του θωρακικού τοιχώματος ($PTP_{el,w}$) υπολογίστηκε από το ολοκλήρωμα της P_{es} , από την απότομη πτώση της μέχρι την έναρξη της εισπνευστικής ροής. Με την ίδια μέθοδο υπολογίσαμε το παράγωγο της διαδιαφραγματικής πίεσης (PTP_{di}) και των εκπνευστικών μυών (PTP_{exp}), χωρίς όμως να προβούμε στον περαιτέρω επιμερισμό τους.

Εισπνευστικές πιέσεις Η μέση εισπνευστική (P_I) και η μέση διαδιαφραγματική (P_{Di}) πίεση ανά αναπνοή υπολογίστηκαν αντίστοιχα από το λόγο του ολικού εισπνευστικού PTP ($PTP_{i,tot}$) και του PTP της διαδιαφραγματικής πίεσης (PTP_{di}) ως προς το χρόνο εισπνοής (T_I). Η διακύμανση (excursion) της οισοφάγειας πίεσης P_{es} (ΔP_{es}) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της πίεσης που αναπτύσσεται από όλους τους εισπνευστικούς μύες συνολικά κατά την εισπνοή. Η μέτρησή της έγινε από την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας μέχρι την ολοκλήρωσή της στη μεγαλύτερη (πιο αρνητική) τιμή. Η διακύμανση της γαστρικής πίεσης P_{ga} (ΔP_{ga}) κατά την εισπνοή υπολογίστηκε από την έναρξη της προσπάθειας μέχρι τη μέγιστη δυνατή μεταβολή της. Στις περιπτώσεις εκείνες που υπήρξε δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών, αυτή θα μπορούσε να επηρεάσει τις τιμές και των δύο πιέσεων με αποτέλεσμα να οδηγηθούμε σε υποκειμενικά μεγαλύτερες τιμές και συνεπώς στην υπερεκτίμησή τους. Για να αποφύγουμε μια τέτοια λανθασμένη αύξηση, που θα μπορούσε να σχετίζεται με τη χαλάρωση των εκπνευστικών μυών, αφαιρέσαμε την οποιαδήποτε αύξηση παρουσίασε η P_{ga} κατά την προηγούμενη εκπνοή ($P_{ga, exp rise}$) τόσο από την ΔP_{es} όσο και από την ΔP_{ga} (Εικόνα E1). Έτσι, οι τιμές που υπολογίσαμε ήταν διορθωμένες ως προς τη σύσπαση των εκπνευστικών μυών και θεωρούμε ότι αντιπροσωπεύουν αντικειμενικά τη συνολική εισπνευστική προσπάθεια (ΔP_{es}) και τη δραστηριότητα του διαφράγματος (ΔP_{ga}) κατά την εισπνοή αντίστοιχα.

Ο δείκτης πίεσης - χρόνου των εισπνευστικών μυών (PTI) Ο δείκτης αυτός αποτελεί χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του συνολικού αναπνευστικού φορτίου και υπολογίστηκε από το γινόμενο του κλάσματος της μέσης εισπνευστικής πίεσης (P_I) προς τη μέγιστη εισπνευστική πίεση ($P_{I,MAX}$) και του κλασματικού εισπνευστικού χρόνου T_I/T_{TOT} : $PTI = P_I/P_{I,MAX} \cdot T_I/T_{TOT}$ (3, 100). Με τον ίδιο τρόπο, και ο δείκτης πίεσης - χρόνου του διαφράγματος (PTI_{Di}) υπολογίστηκε από το γινόμενο του λόγου της μέσης εισπνευστικής πίεσης του διαφράγματος (P_{Di}) προς τη μέγιστη εισπνευστική πίεση ($P_{Di,MAX}$) και του κλασματικού εισπνευστικού χρόνου (T_I/T_{TOT}): $(PTI_{Di}) = P_{Di}/P_{Di,MAX} \cdot T_I/T_{TOT}$.

Η ολική πνευμονική αντίσταση (R_L) και η δυναμική ελαστικότητα των πνευμόνων ($E_{DYN,L}$) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο των ίσων όγκων των Frank and Mead μετά από πέντε αντιπροσωπευτικούς αναπνευστικούς κύκλους (101).

2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η σύγκριση των τιμών των σωματομετρικών και λοιπών βασικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων (υπερκαπνικοί, H και μη υπερκαπνικοί, NH) έγινε με την εφαρμογή του student t-test. Οι τιμές των μετρήσεων αναφέρονται στις μέσες τιμές \pm το σταθερό σφάλμα (SE), ενώ το επίπεδο του $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντικό.

Η συνολική διάρκεια της αυτόματης αναπνοής χωρίστηκε σε τρεις περιόδους, ενώ η συλλογή και η καταγραφή των δεδομένων έγινε σε τέσσερις διαδοχικές χρονικές στιγμές και συγκεκριμένα κατά το δεύτερο (Q_1) και το τελευταίο λεπτό (Q_4) της δοκιμασίας και κατά το ένα τρίτο (Q_2) και τα δύο τρίτα (Q_3) της συνολικής της διάρκειας. Οι συγκρίσεις των δεδομένων κατά τη συνολική διάρκεια της δοκιμασίας (Q_1 - Q_4) για τις δύο ομάδες των ασθενών έγιναν με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας ανάλυσης μεταβλητότητας δύο δρόμων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (two-way ANOVA for repeated measures). Ο ένας παράγοντας στην ανάλυση αυτή ήταν ο χρόνος, που είχε το επαναλαμβανόμενο χαρακτηριστικό (δηλ. Q_1 - Q_4) και ο άλλος παράγοντας ήταν η ομάδα (H ή NH). Εφόσον η ανωτέρω στατιστική ανάλυση έδειχνε στατιστική σημαντικότητα, προχωρούσαμε σε περαιτέρω διερεύνηση της ύπαρξης στατιστικής σημαντικότητας των επιμέρους χαρακτηριστικών (post-hoc analysis) με τη χρήση του LSD test.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το λογισμικό πρόγραμμα Statistica for windows release 5, stat soft incorporation, Tulsa, U.S.A.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά από ένα χρονικό διάστημα 7 έως 120 λεπτών από την έναρξη της δοκιμασίας (Πίνακας 1), κανένας από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δεν κατάφερε να διατηρήσει την αυτόματη αναπνοή και η επανέναρξη του μηχανικού αερισμού κρίθηκε σε όλους αναγκαία. Η εμφάνιση της υπερκαπνίας δε φάνηκε να επηρεάστηκε από τα αρχικά νοσήματα που οδήγησαν τους ασθενείς στην αναπνευστική ανεπάρκεια, τα οποία ήταν διαφορετικής αιτιολογίας (ΧΑΠ, ARDS, πνευμονία, σήψη, καρδιακή ανεπάρκεια κ.ά, Πίνακας 1) και τα οποία αφορούσαν και στις δύο ομάδες των ασθενών, χωρίς κάποια επιλεκτική κατανομή.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Στον Πίνακα 2 καταγράφονται οι μεταβολές στις παραμέτρους λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος. Κατά την έναρξη της αυτόματης αναπνοής (Q_1), οι τιμές του αναπνεόμενου όγκου V_T (294 ± 25 ml έναντι 461 ± 15 ml), του ολικού αερισμού V'_E (10.5 ± 1.1 l/min έναντι 12.2 ± 1.1 l/min), του εισπνευστικού χρόνου T_I (0.59 ± 0.04 s έναντι 0.80 ± 0.04 s), του εκπνευστικού χρόνου T_E (1.28 ± 0.11 s έναντι 1.61 ± 0.16 s) και της μέσης εισπνευστικής ροής V_T/T_I (544 ± 52 ml/s έναντι 637 ± 51 ml/s) βρέθηκαν να είναι σημαντικά μικρότερες στους υπερκαπνικούς ασθενείς συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές των μη υπερκαπνικών ασθενών ($p < 0.05$), ενώ οι τιμές της αναπνευστικής συχνότητας f_R (35.3 ± 2.3 breaths/min έναντι 26.2 ± 2.2 breaths/min) και του λόγου f_R/V_T , ενός δείκτη της ταχείας και ρηχής αναπνοής (133 ± 14 breaths/min/L έναντι 58 ± 7 breaths/min/L), βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες ($p < 0.05$). Στη συνέχεια της δοκιμασίας και σε κάθε μια φάση της μελέτης ξεχωριστά (Q_2, Q_3, Q_4), οι υπερκαπνικοί ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά μικρότερες τιμές του V_T (Εικόνα E6-A), του V'_E , του T_I και του εισπνευστικού κύκλου (duty cycle, T_I/T_{TOT}) ($p < 0.05$) και μεγαλύτερες τιμές της f_R (Εικόνα E6-B) και του λόγου f_R/V_T (Εικόνα E6-Γ) ($p < 0.05$), συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές των μη υπερκαπνικών ασθενών.

Στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών και συγκριτικά με την αρχική φάση Q_1 αυξήθηκαν σημαντικά οι τιμές του V_T (από τα 294 ± 25 ml στα 347 ± 28 ml, $p < 0.05$) του V'_E (από τα 10.5 ± 1.1 l/min στα 11.9 ± 0.9 l/min, $p < 0.05$) και της V_T/T_I (από τα 544 ± 52 ml/s στα 676 ± 44 ml/s, $p < 0.05$), ενώ μειώθηκαν σημαντικά οι τιμές του T_I (από τα 0.59 ± 0.04 s στα 0.52 ± 0.02 s, $p < 0.05$) και του T_I/T_{TOT} (από 0.32 στο 0.30, $p < 0.05$). Στην ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών αντίστοιχα σημαντική αύξηση παρουσίασαν οι τιμές της f_R (από τις 26.2 ± 2.2 breaths/min στις 31.3 ± 1.3 breaths/min, $p < 0.05$), και σημαντική μείωση οι τιμές του T_I (από τα 0.80 ± 0.04 s στα 0.69 ± 0.04 s, $p < 0.05$) και του T_E (από τα 1.61 ± 0.16 s στα 1.29 ± 0.16 s, $p < 0.05$).

Κατά τη συνολική διάρκεια της δοκιμασίας, ο V_T , αν και παρουσίασε αυξητική τάση, παρέμεινε σε χαμηλότερα επίπεδα στους υπερκαπνικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς ($p = 0.01$) (Εικόνα Ε6-Α), ο T_I παρέμεινε βραχύτερος ($p = 0.002$), παρουσιάζοντας μια περαιτέρω προοδευτική μείωση και ο λόγος f_R/V_T παρέμεινε σταθερά μεγαλύτερος ($p = 0.02$) (Εικόνα Ε6-Γ). Οι υπόλοιπες παράμετροι (f_R , V'_E , T_E , V_T/T_I , και T_I/T_{TOT}) δεν παρουσίασαν καμία σημαντική μεταβολή συνολικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p > 0.05$).

ΙΣΧΥΣ (ΕΡΓΟ ΑΝΑ ΜΟΝΑΔΑ ΧΡΟΝΟΥ, \dot{W}) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟ ΠΙΕΣΗΣ-ΧΡΟΝΟΥ (PTR) ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Η ανάλυση του συνολικού έργου των αναπνευστικών μυών, εκφρασμένου σε έργο ανά λεπτό (ισχύς), σε κάθε συστατικό του ξεχωριστά (Πίνακας 3), δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων εκτός από το έργο των εκπνευστικών μυών (\dot{W}_{exp}), που βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών, από την αρχή και καθ' όλη τη διάρκεια της αυτόματης αναπνοής ($p = 0.02$). Πιο συγκεκριμένα, και στις δύο ομάδες των ασθενών αυξήθηκε προοδευτικά συγκριτικά με τη φάση Q_1 , από 1.3 ± 0.4 J/min έως 3.0 ± 0.6 J/min ($p < 0.05$), στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 0.5 ± 0.3 J/min έως 1.1 ± 0.5 J/min ($p > 0.05$), στους μη υπερκαπνικούς (Εικόνα Ε7-Γ).

Το ολικό έργο των εισπνευστικών μυών ($\dot{W}_{i,tot}$) αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.05$) και στις δύο ομάδες συγκριτικά με την αρχική φάση Q_1 (από 17.8 ± 1.7 J/min έως 26.9 ± 1.8 J/min στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 17.4 ± 1.6 J/min έως 30.4 ± 2.1 J/min στους μη υπερκαπνικούς), χωρίς να παρουσιάσει σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p = 0.55$), (Εικόνα Ε7-Α). Το ίδιο παρατηρήθηκε με το έργο των εισπνευστικών

μυών που δαπανήθηκε στις ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (\dot{W}_{res}), στις ελαστικές ιδιότητες των πνευμόνων ($\dot{W}_{el,L}$) και του θωρακικού τοιχώματος ($\dot{W}_{el,w}$), καθώς και με το ολικό εισπνευστικό έργο ανά λίτρο αερισμού ($\dot{W}_{i,tot}/V$) ($p>0.05$), ενώ το έργο για την υπερνίκηση της PEEPi (\dot{W}_{PEEPi}) αυξήθηκε συγκριτικά με τη φάση Q₁ μόνο στην ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών ($p<0.05$) (Εικόνα E7-B).

Το ολικό παράγωγο της πίεσης των εισπνευστικών μυών ανά αναπνοή σε συνάρτηση με το χρόνο εισπνοής (PTPi,tot) (Πίνακας 4), αυξήθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες συγκριτικά με την έναρξη της δοκιμασίας (από 257 ± 24 cmH₂O·s/min έως 350 ± 30 cmH₂O·s/min $p<0.05$, στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 229 ± 25 cmH₂O·s/min έως 367 ± 32 cmH₂O·s/min $p<0.05$, στους μη υπερκαπνικούς), χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0.55$), (Εικόνα E8-A). Το ίδιο παρατηρήθηκε και με το παράγωγο της πίεσης του διαφράγματος με το χρόνο εισπνοής (PTPdi), το οποίο αυξήθηκε και στις δύο ομάδες (από 270 ± 29 cmH₂O·s/min έως 356 ± 41 cmH₂O·s/min $p<0.05$, στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 236 ± 28 cmH₂O·s/min έως 358 ± 38 cmH₂O·s/min $p<0.05$, στους μη υπερκαπνικούς), χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0.67$), (Εικόνα E8-B). Επιπλέον, και τα επιμέρους συστατικά του PTPi,tot [ελαστικό PTP των πνευμόνων (PTPel,L), των ολικών πνευμονικών αντιστάσεων (PTPres) και του του θωρακικού τοιχώματος (PTPel,w)] αυξήθηκαν σημαντικά και στις δύο ομάδες συγκριτικά με την αρχική φάση Q₁, χωρίς όμως να παρουσιάσουν σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

Το παράγωγο της πίεσης των εκπνευστικών μυών με το χρόνο (PTPexp) των ασθενών με υπερκαπνία αυξήθηκε και στις δύο ομάδες (από 31 ± 9 cmH₂O·s/min έως 90 ± 19 cmH₂O·s/min, $p<0.05$ στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 11 ± 6 cmH₂O·s/min έως 43 ± 11 cmH₂O·s/min, $p<0.05$ στους μη υπερκαπνικούς), βρέθηκε όμως σημαντικά μεγαλύτερο, τόσο σε κάθε φάση της δοκιμασίας ξεχωριστά (Q₁-Q₄) όσο και συνολικά στην πρώτη ομάδα συγκριτικά με τη δεύτερη ($p=0.03$) (Εικόνα E8-Γ).

ΠΙΕΣΕΙΣ, ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ-ΧΡΟΝΟΥ (PTI) ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Στον Πίνακα 5 καταγράφηκαν οι διακυμάνσεις των πιέσεων (excursion), η μέση και η μέγιστη τιμή τους καθώς και ο δείκτης πίεσης-χρόνου (PTI) των εισπνευστικών μυών κατά την αυτόματη αναπνοή. Η τιμή της Pga,exp.rise, η οποία σχετίζεται με τη σύσπαση των εκπνευστικών μυών, βρέθηκε στατιστικά μεγαλύτερη στους

υπερκαπνικούς ασθενείς κατά τη συνολική διάρκεια της αυτόματης αναπνοής ($p=0.002$). Αν και στην αρχή της δοκιμασίας δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (3.4 ± 0.6 cmH₂O έναντι 1.2 ± 0.7 cmH₂O), στους υπερκαπνικούς ασθενείς αυξήθηκε προοδευτικά μέχρι τα 8.5 ± 1.2 cmH₂O ($p<0.05$), σε αντίθεση με την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών, όπου παρέμεινε χαμηλή και στατιστικά αμετάβλητη μέχρι το τέλος της δοκιμασίας (2.6 ± 0.8 cmH₂O). Η διακύμανση (excursion) της πίεσης των εισπνευστικών μυών (ΔP_{es}), όπως αυτή καταγράφηκε από τη μεταβολή της διοισοφάγειας πίεσης κατά την εισπνοή, διορθωμένης ως προς την αύξηση της P_{es} που οφείλεται στη χαλάρωση των εκπνευστικών μυών, αυξήθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες ($p<0.05$) από την αρχή προς το τέλος της δοκιμασίας (από 17.2 ± 1.5 cmH₂O έως 22.8 ± 1.70 cmH₂O στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 12.5 ± 1.9 cmH₂O έως 16.8 ± 2.40 cmH₂O στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς). Επιπλέον, και για κάθε μια φάση ξεχωριστά (Q_1 - Q_4), η ΔP_{es} βρέθηκε να είναι σημαντικά μεγαλύτερη στην πρώτη ομάδα συγκριτικά με τη δεύτερη (17.2 ± 1.5 cmH₂O έναντι 12.5 ± 1.9 cmH₂O στη φάση Q_1 και 22.8 ± 1.7 cmH₂O έναντι 16.8 ± 2.4 cmH₂O στη φάση Q_4) ($p<0.05$). Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη μεταβολή της P_{es} μεταξύ των δύο ομάδων συνολικά. Κατά τον ίδιο τρόπο, και η μεταβολή της διαδιαφραγματικής πίεσεως (ΔP_{Di}) αυξήθηκε σημαντικά από την αρχή προς το τέλος της δοκιμασίας στην κάθε ομάδα ($p<0.05$), ενώ μεταξύ των δύο ομάδων και για κάθε μια από τις φάσεις (Q_1 - Q_4) ξεχωριστά παρέμεινε σημαντικά μεγαλύτερη στην πρώτη ομάδα (17.6 ± 1.7 cmH₂O έναντι 12.9 ± 2.1 cmH₂O στη φάση Q_1 και 22.3 ± 1.6 cmH₂O έναντι 17.3 ± 1.7 cmH₂O στη φάση Q_4). Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη μεταβολή της P_{Di} μεταξύ των δύο ομάδων συνολικά. Η μεταβολή της κοιλιακής πίεσεως (ΔP_{ga}) δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε μεταξύ των δύο ομάδων, ούτε και στην κάθε ομάδα ξεχωριστά, από την αρχή προς το τέλος της δοκιμασίας.

Η μέση εισπνευστική πίεση (P_I) αυξήθηκε από την αρχή ως το τέλος και στις δύο ομάδες, από 11.8 ± 1.0 cmH₂O έως 16.1 ± 1.4 cmH₂O στους υπερκαπνικούς ασθενείς ($p<0.05$) και από 8.7 ± 2.4 cmH₂O έως 12.8 ± 2.8 cmH₂O στους μη υπερκαπνικούς ($p<0.05$). Αν και συνολικά δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ τους, στις φάσεις Q_2 - Q_4 η P_I παρέμεινε σημαντικά μεγαλύτερη στους υπερκαπνικούς ασθενείς ($p<0.05$) (Εικόνα E9-A). Η μέση πίεση του διαφράγματος (P_{Di}) αυξήθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική φάση Q_1 μόνο στους υπερκαπνικούς ασθενείς (από 11.0 ± 1.0 cmH₂O έως 14.0 ± 1.5 cmH₂O, $p<0.05$), χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική

διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Εικόνα Ε9-Β). Η μέγιστη εισπνευστική πίεση ($P_{I,MAX}$, Εικόνα Ε5-Α) και η μέγιστη πίεση του διαφράγματος ($P_{Di,MAX}$, Εικόνα Ε5-Β) δεν παρουσίασαν καμία σημαντική μεταβολή ούτε συγκριτικά με την αρχική φάση ούτε συνολικά μεταξύ των δύο ομάδων. Ο λόγος της μέσης προς τη μέγιστη εισπνευστική πίεση ($P_I/P_{I,MAX}$) αυξήθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες (από 0.33 ± 0.03 έως 0.45 ± 0.03 $p < 0.05$, στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 0.18 ± 0.03 έως 0.31 ± 0.06 $p < 0.05$, στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς) και παρέμεινε σημαντικά μεγαλύτερος στην πρώτη ομάδα καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας ($p = 0.01$) (Εικόνα Ε9-Γ). Ο λόγος της μέσης προς τη μέγιστη πίεση του διαφράγματος ($P_{Di}/P_{Di,MAX}$) αυξήθηκε μόνο στην πρώτη ομάδα, συγκριτικά με την αρχική φάση (από 0.31 ± 0.03 στο 0.39 ± 0.03 , $p < 0.05$) και βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος συνολικά, συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα ($p = 0.01$) (Εικόνα Ε9-Δ).

Ο δείκτης πίεσης-χρόνου των εισπνευστικών μυών (PTI_{insp}) αυξήθηκε και στις δύο ομάδες (από 0.10 ± 0.01 έως 0.13 ± 0.01 στους υπερκαπνικούς ασθενείς, $p < 0.05$ και από 0.06 ± 0.01 έως 0.11 ± 0.02 στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς, $p < 0.05$), βρέθηκε όμως σημαντικά μεγαλύτερος στους υπερκαπνικούς συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς ασθενείς κατά τη συνολική διάρκεια της δοκιμασίας ($p = 0.03$) (Εικόνα Ε9-Ε). Ο δείκτης πίεσης-χρόνου του διαφράγματος (PTI_{Di}) αυξήθηκε σημαντικά μόνο στους υπερκαπνικούς ασθενείς (από 0.13 ± 0.02 έως 0.15 ± 0.01 , $p < 0.05$) και βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας ($p = 0.04$) (Εικόνα Ε9-Ζ).

ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΙΠΝΟΗΣ

Στον Πίνακα 6 καταγράφονται οι μεταβολές των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος. Σε ότι αφορά στη δυναμική $PEEP_i$ ($PEEP_i, dyn$), τη διορθωμένη ως προς τη σύσπαση των εκπνευστικών μυών, αυξήθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες από την αρχή προς το τέλος της δοκιμασίας (από 4.53 ± 0.8 cmH_2O έως 5.16 ± 0.96 cmH_2O $p < 0.05$, στους υπερκαπνικούς ασθενείς και από 4.24 ± 2.79 cmH_2O έως 5.80 ± 2.96 cmH_2O $p < 0.05$, στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς), χωρίς συνολικά να παρουσιάσει σημαντική μεταξύ τους διαφορά ($p = 0.12$). Η στατική $PEEP_i$ ($PEEP_i, st$), η υπολογισμένη με την τεχνική της σύγκλεισης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, δεν παρουσίασε καμία σημαντική

μεταβολή ούτε συνολικά μεταξύ των δύο ομάδων ούτε συγκριτικά με την αρχική φάση στην κάθε ομάδα.

Η πίεση των αεραγωγών στο ένα δέκατο του δευτερολέπτου (0.1s) μετά την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας έναντι ενός κλειστού αεραγωγού (P_{01}) αυξήθηκε στους υπερκαπνικούς ασθενείς (6.50 ± 0.76 cmH₂O έως 9.32 ± 0.87 cmH₂O, $p < 0.05$), ενώ παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη στους μη υπερκαπνικούς (3.12 ± 0.59 cmH₂O έως 3.50 ± 0.64 cmH₂O), χωρίς όμως να παρουσιάσει διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0.06$).

Στην αρχή της δοκιμασίας, η δυναμική ελαστικότητα των πνευμόνων ($E_{DYN,L}$) ήταν μεγαλύτερη στους υπερκαπνικούς ασθενείς (19.21 ± 3.96 cmH₂O l⁻¹ έναντι 9.14 ± 1.31 cmH₂O l⁻¹, $p < 0.05$), ενώ στο τέλος αυξήθηκε στο 31.55 ± 5.82 cmH₂O l⁻¹ στους υπερκαπνικούς ($p < 0.05$) και στο 13.08 ± 2.35 cmH₂O l⁻¹ στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς, παρουσιάζοντας καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας μεγαλύτερες τιμές στην πρώτη ομάδα συγκριτικά με τη δεύτερη ($p = 0.003$).

Η ολική πνευμονική αντίσταση (R_L) στην αρχή της δοκιμασίας δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (14.58 ± 4.19 cmH₂O l⁻¹s στους υπερκαπνικούς έναντι 12.67 ± 3.84 cmH₂O l⁻¹s στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς). Στο τέλος της δοκιμασίας, η R_L αυξήθηκε και βρέθηκε μεγαλύτερη στους υπερκαπνικούς ασθενείς (22.82 ± 4.83 cmH₂O l⁻¹s έναντι 14.76 ± 3.23 cmH₂O l⁻¹s, $p < 0.05$). Επιπλέον, οι τιμές που παρουσίασε η R_L καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες στους υπερκαπνικούς ασθενείς ($p = 0.04$).

Στον Πίνακα 6 καταγράφεται επίσης το ελαστικό φορτίο του θωρακικού τοιχώματος, το οποίο υπολογίσαμε υπό στατικές συνθήκες ($E_{ST,CW}$) και το οποίο δε βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων (6.84 ± 0.85 cmH₂O l⁻¹ στους υπερκαπνικούς ασθενείς και 5.94 ± 0.06 cmH₂O l⁻¹ στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς).

ΑΡΘΗΡΙΑΚΑ ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Στον Πίνακα 7 καταγράφεται η στατιστικά σημαντική αύξηση που παρουσίασε η τιμή της μερικής πίεσεως του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) ($p < 0.0001$) στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών (από 47 ± 2 mmHg στα 69 ± 3 mmHg) συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας των μη υπερκαπνικών ασθενών (από 37 ± 2 mmHg στα 40 ± 1 mmHg), από την αρχή έως το τέλος της δοκιμασίας. Σημαντική επίσης ήταν και

η οφειλόμενη στην υπερκαπνία μείωση του pHa (από 7.40 ± 0.02 στο 7.26 ± 0.02), συγκριτικά με τη σταθερή τιμή του pHa στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν υπερκαπνία ($p=0.002$). Σε ότι αφορά στην τιμή της μερικής πίεσεως του οξυγόνου (PaO_2), εκφρασμένης ως ποσοστό της κλασματικής της συγκέντρωσης στον εισπνεόμενο αέρα (PaO_2/FiO_2), αυτή μειώθηκε και στις δύο ομάδες χωρίς να παρουσιάσει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0.68$). Στο τέλος της δοκιμασίας βρέθηκε σημαντικά μικρότερη στους υπερκαπνικούς ασθενείς, τόσο συγκριτικά με την αρχική της τιμή (168 ± 24 mmHg στο Q_4 έναντι 238 ± 23 mmHg στο Q_1 , $p<0.05$) όσο και συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας των μη υπερκαπνικών ασθενών (168 ± 24 mmHg έναντι 253 ± 58 mmHg, $p<0.05$).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο εύρημα της μελέτης αυτής, που αποτελεί και το βασικό μηχανισμό της οξείας υπερκαπνίας, είναι η απρόσφορη λειτουργία των εισπνευστικών μυών, εξ' αιτίας της οποίας οι υπερκαπνικοί ασθενείς δεν κατάφεραν να αυξήσουν τον αναπνεόμενο όγκο αέρα (V_T) σε φυσιολογικές τιμές και να επιτύχουν επαρκή επίπεδα ολικού αερισμού (V'_E) συγκριτικά με την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών, παρά την υψηλού βαθμού διεγερσιμότητά τους από το αναπνευστικό κέντρο και τις μεγάλες πιέσεις που ανέπτυξαν. Άλλα αξιολογικά ευρήματα στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών, τα οποία θα μπορούσαν να σχετίζονται με την οξεία υπερκαπνία, είναι τα εξής: 1) η ταχεία και ρηχή αναπνοή, λόγω της μεγάλης αναπνευστικής συχνότητας (f_R) και της αδυναμίας του V_T να αυξηθεί ικανοποιητικά, η οποία δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών, 2) το μεγαλύτερο αναπνευστικό φορτίο, το οποίο θα μπορούσε να προκαλέσει κόπωση των εισπνευστικών τους μυών μετά από κάποιο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, 3) η προοδευτική επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων, η οποία θα μπορούσε να σχετίζεται και με την αδυναμία αύξησης του V_T , 4) η πιο έντονη λειτουργία των εκπνευστικών τους μυών και 5) η αλληλεπίδραση όλων των παραπάνω παραγόντων σε ένα φαύλο κύκλο, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων και την υπέρβαση των εφεδρειών της αναπνευστικής αντλίας, που συντέλεσαν στην επιδείνωση της υπερκαπνίας και την αναπνευστική ανεπάρκεια.

Αερισμός των πνευμόνων και Πρότυπο της αναπνοής

Αερισμός των πνευμόνων Ο κύριος λόγος της οξείας κατακράτησης του CO₂ ήταν ο χαμηλός V_T, ο οποίος αν και αυξήθηκε σημαντικά, δεν κατάφερε τελικά να φτάσει στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την επιδείνωση της σχέσης V_D/V_T, η οποία σε συνδυασμό και με την ταυτόχρονη αδυναμία αύξησης του V'_E σε επαρκή επίπεδα, προκάλεσε τον αυξημένο αερισμό του νεκρού χώρου και τη μείωση του κυψελιδικού αερισμού, με συνέπεια την εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας, σύμφωνα με την εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού: $PCO_2 = k \cdot VCO_2 / V'_E \cdot (1 - V_D/V_T)$. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών η PaCO₂ αυξήθηκε προοδευτικά, από τα 47±2 mmHg στα 69±3 mmHg (p<0.05), παρά τη στατιστικώς σημαντική αύξηση που παρουσίασαν ταυτόχρονα ο V_T και ο V'_E. Όπως φαίνεται στην Εικόνα Ε6-Α, ενώ ο V_T αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, εντούτοις, καθ' όλη τη διάρκειά της παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα και σημαντικά μικρότερος από τον αντίστοιχο V_T των μη υπερκαπνικών ασθενών (p=0.01). Το ίδιο παρατηρήθηκε και με τον V'_E, ο οποίος αυξήθηκε συνολικά, σε κάθε φάση όμως της δοκιμασίας παρέμεινε μικρότερος συγκριτικά με την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών (p<0.05) και δεν κατάφερε να φτάσει στα επίπεδα εκείνα που απαιτούνται για την αποτελεσματική αποβολή του CO₂. Υπό φυσιολογικές συνθήκες λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος και για φυσιολογικές τιμές της PaO₂, το αναπνευστικό κέντρο μπορεί να αυξήσει τον V'_E έως και 2-3 l/min για κάθε αντίστοιχη αύξηση της PaCO₂ κατά 1 mmHg. Αυτό σημαίνει ότι ο V'_E θα έπρεπε να έχει αυξηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό, προκειμένου η PaCO₂ να καταφέρει να διατηρηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα. Πέραν τούτου, σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες μεταβάλλουν τη μηχανική των πνευμόνων, όπως οι παθήσεις που προσβάλλουν το αγγειακό δίκτυο και το πνευμονικό παρέγχυμα, ο κυψελιδικός νεκρός χώρος αυξάνεται, ενώ λόγω της συνυπάρχουσας δυναμικής υπερδιάτασης μπορεί να αυξηθεί και ο ανατομικός νεκρός χώρος, με αποτέλεσμα την αύξηση του φυσιολογικού (ολικού) νεκρού χώρου (V_D). Έτσι, το γεγονός ότι ο V'_E αυξήθηκε σε σημαντικό βαθμό, χωρίς όμως να επιτύχει την κάθαρση του CO₂, θα μπορούσε να οφείλεται στον αυξημένο αερισμό του νεκρού χώρου. Στην περίπτωση αυτή, το αναπνευστικό σύστημα επιβαρύνεται και από άποψη κατανάλωσης ενέργειας, αφού η οποιαδήποτε αύξηση του V'_E αυξάνει τις ενεργειακές του απαιτήσεις, χωρίς να προσφέρει κάποιο ουσιαστικό όφελος στη λειτουργία του.

Η προοδευτική επιδείνωση της PaCO₂, παρά την ταυτόχρονη αύξηση του V_T και του V_E, θα μπορούσε να αποδοθεί, εν μέρει τουλάχιστον και στην αυξημένη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα (VCO₂). Αν και δεν το αποδείξαμε πειραματικά, αφού στη μεθοδολογία μας δεν συμπεριλάβαμε τη μέτρηση της κατανάλωσης οξυγόνου (V_{O₂,resp}) και τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την παραγωγή CO₂ κατά την αποδέσμευση ασθενών από τον αναπνευστήρα είναι περιορισμένα, εντούτοις τόσο η έντονη προσπάθεια των εισπνευστικών μυών, όπως αυτή καταγράφηκε από το δείκτη ΡΤΙ, όσο και το αυξημένο έργο της αναπνοής, λόγω και της έντονης συμμετοχής των εκπνευστικών μυών σε αυτό, είναι δύο παράμετροι που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην υπέρμετρη αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων και της V_{O₂,resp} και συνεπώς και στην αυξημένη παραγωγή CO₂. Εξάλλου, αν και η αυξημένη VCO₂ προδιαθέτει στην αύξηση της PaCO₂, σπάνια μπορεί να αποτελέσει τη μοναδική αιτία της υπερκαπνίας.

Πρότυπο της αναπνοής Το αποτέλεσμα που είχε ο συνδυασμός της αυξημένης f_R και του μικρού V_T ήταν να επικρατήσει το πρότυπο της ταχείας και ρηχής αναπνοής στους υπερκαπνικούς ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια τη δοκιμασίας, όπως αυτό εκφράστηκε από τις σημαντικά μεγαλύτερες τιμές του δείκτη f_R/V_T συγκριτικά με την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών (p=0.02). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, αυτός ο τρόπος της αναπνοής είναι χαρακτηριστικός στους ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (102) κι εμφανίζεται στις καταστάσεις εκείνες που χαρακτηρίζονται από αυξημένο αναπνευστικό φορτίο. Οι Roussos και Macklem (1) και οι Coen και συν. (65) αρχικά τον είχαν συσχετίσει αιτιολογικά με την κόπωση των αναπνευστικών μυών, θεωρώντας ότι αποτελεί μια πρώιμη κλινική εκδήλωση της κόπωσης στους ασθενείς που αποτυγχάνουν στη δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Λίγο αργότερα, οι Tobin και συν. έδειξαν για πρώτη φορά στους ασθενείς αυτούς, ότι η μεταβολή της αναπνοής σε ταχεία και ρηχή εμφανιζόταν αμέσως μετά την διακοπή της μηχανικής αναπνοής και ήταν υπεύθυνη για το 81% της αύξησης που παρουσίασε η PaCO₂ κατά την αυτόματη αναπνοή (13). Δεδομένου ότι το πρότυπο αυτό δεν επιδεινώθηκε περαιτέρω κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, όπως θα αναμένονταν στην περίπτωση που είχε σχέση με την προϊούσα κόπωση των αναπνευστικών μυών, θεώρησαν ότι θα έπρεπε να σχετίζεται περισσότερο με το αυξημένο αναπνευστικό φορτίο παρά με την κόπωση per se. Τα επόμενα χρόνια, πολλές ομάδες ερευνητών που επικεντρώθηκαν στη μελέτη του weaning, έδειξαν ότι το πρότυπο της ταχείας και ρηχής αναπνοής

αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα στους ασθενείς που αποτυγχάνουν στη δοκιμασία, καθώς κι έναν από τους κυριότερους μηχανισμούς της οξείας υπερκαπνίας. Οι Torres και συν. έδειξαν ότι η ταχεία και ρηχή αναπνοή ευθύνεται βασικά για τη διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και την εμφάνιση υπερκαπνίας στους ασθενείς αυτούς (103), το οποίο επιβεβαιώθηκε λίγο αργότερα από τους Beydon και συν. (104). Σχεδόν μια δεκαετία αργότερα από την αρχική μελέτη των Tobin και συν., οι Jubran και Tobin (83) παρατήρησαν ότι οι 15 από τους 17 ασθενείς που απέτυχαν στο weaning εμφάνισαν ταχεία και ρηχή αναπνοή αμέσως μετά την αποδέσμευσή τους από τον αναπνευστήρα, η οποία σε συνδυασμό και με την επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων, θεωρήθηκε υπεύθυνη για την οξεία υπερκαπνία.

Ο χαρακτηριστικός αυτός τρόπος της αναπνοής, οφείλεται συνήθως σε μια μεταβολή στη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου, η οποία περιλαμβάνει μεταβολές στο ρυθμό πυροδότησης της αναπνευστικής ώσης από τα κέντρα της αναπνοής, που συνεπάγονται σημαντικές μεταβολές στο χρόνο εισπνοής (T_I) και τον αναπνεόμενο όγκο (V_T) (79). Έτσι, σύμφωνα με τους Zakynthinos και Roussos (105), βασικό στοιχείο της στρατηγικής αυτής είναι ο βραχύτερος T_I , με σκοπό τη μείωση του V_T , διατηρώντας σταθερή την εισπνευστική ροή (V_T/T_I), ενώ η οποιαδήποτε προσπάθεια αντιρρόπησης του V'_E γίνεται συνήθως με την αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας (f_R). Πράγματι, ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης μας στους ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαπνία ήταν ο βραχύτερος T_I ($p=0.002$), ο οποίος μειώθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και ο οποίος θα μπορούσε να αποδοθεί στη συγκεκριμένη στρατηγική. Εντούτοις όμως, η μείωση του T_I δε συνοδεύτηκε από αντίστοιχη μείωση του V_T , αλλά από μια σημαντική αύξησή του, η οποία επιβεβαιώνεται και από τη σημαντική αύξηση της εισπνευστικής ροής (Πίνακας 2). Συνεπώς, θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε την άποψη ότι βασική αιτία της ταχείας και ρηχής αναπνοής στη μελέτη μας ήταν η μεγάλη αναπνευστική συχνότητα και ο μικρός V_T , λόγω της αποτυχίας των αναπνευστικών μυών να τον αυξήσουν σε επαρκή επίπεδα, παρά την έντονη προσπάθεια που κατέβαλλαν και όχι η μεταβολή της λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου, λόγω προσαρμογής του στο μεγάλο αναπνευστικό φορτίο. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν υπερκαπνία, αν και παρουσίασαν μια προοδευτικά επιδεινούμενη ταχύπνοια, η οποία σύμφωνα και με τα αρχικά μας κριτήρια πιθανώς να αποτέλεσε και την αιτία διακοπής της δοκιμασίας, εντούτοις δεν ανέπτυξαν ρηχή αναπνοή, αφού κατάφεραν να διατηρήσουν το V_T σε φυσιολογικά επίπεδα (>450 ml). Το αποτέλεσμα ήταν ο

δείκτης f_R/V_T να παραμείνει σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας σημαντικά μικρότερος συγκριτικά με την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών και να μην ξεπεράσει την τιμή 72 στο τέλος της δοκιμασίας. Με βάση τα δεδομένα αυτά, θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι η εμφάνιση της ταχείας και ρηχής αναπνοής πιθανώς να μην αποτελεί για όλους τους ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning μια σταθερή και προκαθορισμένη απάντηση του αναπνευστικού κέντρου στο μεγάλο αναπνευστικό φορτίο, αλλά να εξαρτάται από την ικανότητα της αναπνευστικής αντλίας να διατηρήσει τον αναπνεόμενο όγκο αέρα φυσιολογικό.

Αν και, σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη, κάθε προσπάθεια αντιρρόπησης του αναπνευστικού κέντρου, προκειμένου ο V'_E να παραμείνει φυσιολογικός ή και να αυξηθεί, βασίζεται κυρίως στην αύξηση της f_R , στη μελέτη μας, η ήδη υψηλή f_R που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με υπερκαπνία δεν αυξήθηκε περαιτέρω κατά τη δοκιμασία, ενώ αντιθέτως παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση του V_T . Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως μια αναγκαία επιλογή του αναπνευστικού κέντρου ώστε να μειωθούν οι συνολικές ενεργειακές απαιτήσεις του συστήματος. Όπως έχει αποδειχθεί, η μεγάλη αναπνευστική συχνότητα δεν μπορεί να διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, αφού για τον ίδιο βαθμό ολικού αερισμού, οι ενεργειακές ανάγκες αυξάνονται υπέρμετρα. Πράγματι, σύμφωνα με το μοντέλο των Otis και συν. (106), κάθε προσπάθεια αντιρρόπησης του χαμηλού V_T με αύξηση της f_R προκαλεί την υπέρμετρη αύξηση του ολικού έργου της αναπνοής, λόγω της εκθετικής επίδρασης του δείκτη f_R/V_T στον τύπο: WOB (work of breathing) = $4,035e^{0.0017 f_R/V_T}$, $r=0.90$. Έτσι, η μείωση που παρουσίασε ο δείκτης f_R/V_T στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών συγκριτικά με την αρχική φάση Q_1 (από τις 133 ± 14 breaths/min/L στις 117 ± 12 breaths/min/L, $p < 0.05$) θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια προσπάθεια του κέντρου να μειώσει τις υπερβολικές ενεργειακές δαπάνες, αυξάνοντας το V_T και διατηρώντας την f_R σταθερή. Εντούτοις, η ταχεία και ρηχή αναπνοή, όπως εκφράστηκε από το σταθερά μεγαλύτερο δείκτη f_R/V_T , θα αποτέλεσε αναμφίβολα ένα σημαντικό παράγοντα επιδείνωσης του έργου της αναπνοής για τους υπερκαπνικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς, ο οποίος θα μπορούσε να οδηγήσει στην διαταραχή της ισορροπίας κι έμμεσα να συντελέσει στην εμφάνιση της οξείας υπερκαπνίας.

Το γεγονός ότι οι μη υπερκαπνικοί ασθενείς δεν ανέπτυξαν ταχεία και ρηχή αναπνοή, παρουσιάζει κι ένα ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον, δεδομένου ότι ο f_R/V_T αποτελεί έναν από τους πιο αξιόπιστους δείκτες πρόγνωσης του weaning, ο οποίος έχει πλέον

καθιερωθεί για την εκτίμηση των ασθενών που πρόκειται να αποδεσμευθούν από το μηχανικό αερισμό. Ο δείκτης αυτός προτάθηκε αρχικά από τους Yang και Tobin (107) και σχετίζεται κλινικά με το βαθμό της ταχείας και ρηχής αναπνοής. Οι Vassilakopoulos και συν. (108) έδειξαν ότι ο f_R/V_T αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παθοφυσιολογικούς δείκτες, που καθορίζουν την έκβαση του weaning. Έτσι, όταν η τιμή του δεν υπερβαίνει την οριακή τιμή 105, τότε η θετική προγνωστική του αξία ως προς την επιτυχημένη έκβαση του weaning φτάνει το 80% για ασθενείς κάτω των 70 ετών. Επιπλέον, σε μια πιο πρόσφατη εργασία τους (109), πρότειναν ότι ο συνδυασμός του δείκτη f_R/V_T με το κλάσμα της $P_I/P_{I,MAX}$, ο οποίος στην ουσία συνδυάζει τους δύο δείκτες σε έναν, υπερέχει σε ότι αφορά στην προγνωστική του αξία ως προς την έκβαση του weaning συγκριτικά με τον καθένα δείκτη ξεχωριστά. Αυτό συμβαίνει γιατί ενώ ο κάθε δείκτης από μόνος του αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης του weaning, ο οποίος σχετίζεται με το μεγάλο αναπνευστικό φορτίο, ο συνδυασμός τους μπορεί να βοηθήσει και στην εκτίμηση του χρόνου αντοχής. Οι τιμές που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του συνδυασμένου δείκτη είναι οι οριακές τιμές του κάθε επιμέρους δείκτη, δηλαδή $f_R/V_T > 105$ breaths/min/L και $P_I/P_{I,MAX} > 40$. Αν και το βασικό του πλεονέκτημα είναι η αυξημένη του ευαισθησία, εντούτοις οι ασθενείς της μελέτης μας που απέτυχαν στη δοκιμασία χωρίς να εμφανίσουν υπερκαπνία, είχαν τιμές που προέβλεπαν μια δυνητικά επιτυχημένη αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα. Πράγματι, οι τιμές των δεικτών αυτών, ακόμη και αμέσως πριν από την επανασύνδεσή τους στον αναπνευστήρα, παρέμειναν πολύ μικρότερες από τις αναφερόμενες οριακές τιμές, οι οποίες προβλέπουν την αποτυχημένη έκβαση του weaning ($f_R/V_T = 72 \pm 8$ breaths/min/L και $P_I/P_{I,MAX} = 31 \pm 0.06$). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι μελέτες στις οποίες προσδιορίστηκαν οι οριακές τιμές των δεικτών αφορούσαν στη σύγκριση μεταξύ των ασθενών που αποτυγχάνουν και αυτών που ολοκληρώνουν τη δοκιμασία με επιτυχία, χωρίς να έχει γίνει διαχωρισμός των ασθενών σε υπερκαπνικούς και μη υπερκαπνικούς. Πιθανώς η υπερκαπνία να αποτελεί ένα βασικό παράγοντα που σχετίζεται με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του αποτυχημένου weaning και ως εκ τούτου να επηρεάζει και τις οριακές τιμές των δεικτών. Αυτό όμως είναι κάτι που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση και περισσότερες συστηματικές μελέτες, οι οποίες να συγκρίνουν τους δείκτες αυτούς μεταξύ υπερκαπνικών και μη υπερκαπνικών ασθενών που αποτυγχάνουν στο weaning.

Εκτίμηση της αναπνευστικής διέγερσης Αν και η ύπαρξη ενός χαμηλού και ανεπαρκούς επιπέδου αναπνευστικής διέγερσης σχετίζεται με την εμφάνιση υπερκαπνίας και αναπνευστικής οξέωσης λόγω του επακόλουθου υποαερισμού, η υπερβολικά μεγάλη αναπνευστική ώση μπορεί να θέσει την αναπνευστική αντλία σε ένα οριακό και ανώφελο έντονο επίπεδο λειτουργίας, που θα μπορούσε να την οδηγήσει στην εξάντλησή της. Στη μελέτη μας, όπως συνήθως συμβαίνει στους ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning, η ανταπόκριση του αναπνευστικού κέντρου βρέθηκε δυναμική και στις δύο ομάδες των ασθενών, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε και από τις μεγάλες τιμές της V_T/T_I . Βρέθηκε όμως ακόμα πιο έντονη στους ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαπνία, λόγω τόσο των μεγαλύτερων τιμών όσο και της προοδευτικής αύξησης που παρουσίασε η P_{01} στην ομάδα αυτή.

Η P_{01} αποτελεί μια ανεξάρτητη παράμετρο εκτίμησης της αναπνευστικής διέγερσης, που μπορεί με ικανοποιητική ακρίβεια να προβλέψει την έκβαση του weaning (125-127), αν και για κάποιους ερευνητές η διαγνωστική της αξία αμφισβητείται λόγω των τεχνικών δυσκολιών στη μέτρησή της, της αυξημένης μεταβλητότητας που παρουσιάζει και της εξάρτησής της από τον τελοεκπνευστικό όγκο (125). Οι Herrera και συν. (126) βρήκαν ότι σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, τιμές της P_{01} μεγαλύτερες από 4.2 cmH₂O είχαν ευαισθησία 78% και ειδικότητα 100% στην πρόγνωση του αποτυχημένου weaning. Επιπλέον, οι Sassoon και Mahutte (127) έδειξαν ότι η προγνωστική της αξία σε ασθενείς με διάφορα νοσήματα και αναπνευστική ανεπάρκεια, που απέτυχαν στο weaning, ήταν σχεδόν παρόμοια με αυτή του δείκτη f_R/V_T και του παράγωγου της f_R/V_T με την P_{01} ($f_R/V_T \cdot P_{01}$). Στη δική μας μελέτη, μόνο οι ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαπνία είχαν από την αρχή ακόμη της δοκιμασίας P_{01} μεγαλύτερη από την οριακή τιμή 4.5 cmH₂O, η οποία σύμφωνα με πολλούς ερευνητές σχετίζεται με αυξημένη αδυναμία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Η μεγάλη P_{01} στην περίπτωση αυτή, θα μπορούσε να επιβεβαιώσει την έντονη προσπάθεια του αναπνευστικού κέντρου να διατηρήσει σταθερή την PaCO₂, προσπαθώντας με κάθε κόστος να επιτύχει επαρκή αερισμό, εξ' αιτίας της απρόσφορης λειτουργίας της αναπνευστικής αντλίας, ωθώντας την κατά τον τρόπο αυτό σε εξουθενωτικά επίπεδα λειτουργίας, με τελικό αποτέλεσμα την επιδείνωση της υπερκαπνίας.

Λειτουργία των εισπνευστικών μυών και Αναπνευστικό φορτίο

Λειτουργία των εισπνευστικών μυών Οι ασθενείς με ΧΑΠ και συνοδό αναπνευστική ανεπάρκεια (110, 111), όπως επίσης και οι ασθενείς που αποτυγχάνουν κατά τη δοκιμασία του weaning (66, 83), συνήθως εμφανίζουν οξεία υπερκαπνία, ενώ η αναπνευστική ώση παραμένει αυξημένη. Σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες, είναι φανερό ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν να αντιμετωπίσουν ένα εξαιρετικά μεγάλο αναπνευστικό φορτίο, το οποίο προκαλεί μια διαρκή ενεργοποίηση και μια δυναμική ανταπόκριση του αναπνευστικού τους κέντρου (9, 13, 66, 83, 108, 109). Σε πολλές από τις μελέτες αυτές, αποδεικνύεται ότι η έντονη αναπνευστική ώση συνεπάγεται την έντονη λειτουργία των αναπνευστικών τους μυών, όπως αυτή καταγράφεται από τις μεγάλες μεταβολές που παρουσιάζουν οι πιέσεις των εισπνευστικών τους μυών και του διαφράγματος κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Σε μια μελέτη τους για την αποτελεσματικότητα του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε εννέα ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, οι Brochard και συν. κατέγραψαν μεγάλες τιμές της ΔP_{Di} (19 ± 2 cmH₂O) (111). Παρά τη σημαντικά αυξημένη εισπνευστική προσπάθεια που κατέβαλλαν, ο V_T παρέμεινε χαμηλός (289 ± 35 ml) και οι ασθενείς αυτοί δεν κατάφεραν να επιτύχουν ικανοποιητικό κυψελιδικό αερισμό, με αποτέλεσμα να εμφανίσουν οξεία υπερκαπνία. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τις σημαντικά μικρότερες τιμές της ΔP_{Di} (9 ± 1 cmH₂O) και τις σημαντικά μεγαλύτερες τιμές του V_T (699 ± 54 ml) που κατέγραψαν οι Laghi και συν. σε 15 κλινικά σταθερούς ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ (117).

Όπως φαίνεται στις εικόνες E9-A και E9-B, η μέση πίεση των εισπνευστικών μυών (P_I) και του διαφράγματος (P_{Di}) αντίστοιχα αυξήθηκαν και στις δυο ομάδες των ασθενών, χωρίς να παρουσιάσουν σημαντική διαφορά μεταξύ τους, εντούτοις όμως, σε κάθε φάση της δοκιμασίας (Q_1 - Q_4), βρέθηκαν να είναι μεγαλύτερες στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών. Το ίδιο παρατηρήθηκε και με τις διακυμάνσεις που παρουσίασαν οι αντίστοιχες πιέσεις κατά την εισπνευστική προσπάθεια (ΔP_{es} και ΔP_{Di}). Επιπλέον όμως φάνηκε ότι, παρά τις μεγαλύτερες πιέσεις που ανέπτυξαν σε κάθε φάση της δοκιμασίας οι υπερκαπνικοί ασθενείς, ο αντίστοιχος V_T , αν και αυξήθηκε σημαντικά συγκριτικά με την έναρξη της δοκιμασίας, εντούτοις παρέμεινε χαμηλός (<350 ml) και σημαντικά μικρότερος συγκριτικά με την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών. Στην Εικόνα 10-A, ο λόγος του V_T προς την $P_I/P_{I,MAX}$, ο οποίος εκφράζει την αποτελεσματικότητα της λειτουργίας των εισπνευστικών μυών,

παρέμεινε κατά τη συνολική διάρκεια της δοκιμασίας σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς ασθενείς ($p < 0.001$), που σημαίνει ότι για να επιτευχθούν μικρές τιμές του όγκου χρειάστηκε μεγάλη πίεση, ως ποσοστό της νευρομυϊκής ισχύος. Αυτή η έλλειψη αντιστοιχίας μεταξύ της λειτουργίας των εισπνευστικών μυών και του αναπνεόμενου όγκου, θα μπορούσε να αποδοθεί στην ύπαρξη ενός νευρομηχανικού διαχωρισμού, εξαιτίας του οποίου η έντονη και διαρκώς αυξανόμενη εισπνευστική προσπάθεια, η οποία αντανακλά και την μεγάλου βαθμού ένταση του νευρογενούς ερεθίσματος, δεν κατάφερε να επιφέρει τον αναμενόμενο αερισμό. Δεδομένου ότι η συμβολή της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών στην αναπνοή συνίσταται στην ιδιότητα που έχουν να αναπτύσσουν πίεση και να μεταβάλλουν τον όγκο των πνευμόνων, η χαρακτηριστική αυτή αποτυχία τους να αυξήσουν τον V_T , παρά την έντονη προσπάθεια που κατέβαλλαν, φανερώνει ένα λειτουργικό μειονέκτημα, το οποίο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ο υπεύθυνος μηχανισμός της οξείας υπερκαπνίας. Η απόκλιση αυτή στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών μεταξύ των δύο ομάδων φαίνεται καλύτερα εάν διαιρέσουμε την προηγούμενη σχέση με την $PaCO_2$ (Εικόνα 10-B). Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι, ο νευρομηχανικός διαχωρισμός, θα μπορούσε να είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός για την αποτυχία του συστήματος να λειτουργήσει αποτελεσματικά και να αποβάλλει το CO_2 , και κατά συνέπεια υπεύθυνος και για το φαύλο κύκλο, στον οποίο η απρόσφορη λειτουργία της αντλίας και η επακόλουθη υπερκαπνία συντελούν στην εντονότερη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου, την ολοένα και πιο εντατική λειτουργία των εισπνευστικών μυών, την υπέρμετρη αύξηση των ενεργειακών τους απαιτήσεων, με τελική κατάληξη την υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Φορτίο πίεσης Το συνολικό φορτίο της αναπνοής θα μπορούσαμε να το διακρίνουμε σε φορτίο όγκου, που καθορίζεται από τις ανάγκες του αερισμού, όπως έχουμε ήδη περιγράψει, και σε φορτίο πίεσης, που μπορεί να εκφραστεί σε συνάρτηση τόσο με τη μεταβολή του όγκου που προκαλεί (έργο της αναπνοής, $WOB = SPdV$) όσο και με το χρόνο που αυτή εφαρμόζεται (παράγωγο της πίεσης με το χρόνο, $PTP = SPdt$). Από την έναρξη της δοκιμασίας, αμέσως μετά την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, και κατά τη διάρκεια αυτής, το ολικό έργο των εισπνευστικών μυών στη μονάδα του χρόνου ($\dot{W}_{i,tot}$) αυξήθηκε σημαντικά και στις δυο ομάδες, χωρίς να υπάρξει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Αυτό επιβεβαιώνει προηγούμενες μελέτες, στις οποίες το έργο των εισπνευστικών μυών παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκβαση του weaning και βρίσκεται αυξημένο στους

ασθενείς εκείνους που αποτυγχάνουν στη δοκιμασία, λόγω του μεγάλου αναπνευστικού φορτίου. Επιπλέον όμως, το γεγονός ότι το $\dot{W}_{i,tot}$ δεν παρουσίασε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ οι αναπνευστικές πιέσεις στην κάθε φάση της μελέτης βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες στους ασθενείς με υπερκαπνία, οφείλεται εξ' ορισμού στο μικρότερο V_T . Κατά συνέπεια, η εμφάνιση υπερκαπνίας μόνο στην ομάδα αυτή, επιβεβαιώνει τη μικρή αποτελεσματικότητα της λειτουργίας των εισπνευστικών τους μυών, οι οποίοι, αν και κατέβαλλαν σημαντικά μεγαλύτερη προσπάθεια, δεν κατάφεραν να επιτύχουν τελικά φυσιολογικό αερισμό. Ένας λόγος που θα μπορούσε να ευθύνεται για αυτό είναι η ύπαρξη δυναμικής υπερδιάτασης. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα Γ5-B, όταν υπάρχει δυναμική υπερδιάταση, ο τελοεκπνευστικός όγκος του πνεύμονα είναι αυξημένος, με αποτέλεσμα η εισπνοή να λαμβάνει χώρα σε ένα τμήμα της καμπύλης πίεσης-όγκου, το οποίο είναι περισσότερο επιπεδωμένο και ως εκ τούτου λιγότερο ευένδοτο και στο οποίο απαιτούνται μεγάλες μεταβολές της πίεσης για να επιτύχουν μικρές μεταβολές του όγκου. Το αποτέλεσμα είναι να παράγεται το ίδιο έργο, το οποίο όμως στην ουσία δαπανάται άσκοπα, αφού ο αναπνεόμενος όγκος που τελικά επιτυγχάνεται, είναι μικρότερος.

Ένας πιο άμεσος τρόπος να υπολογίσουμε τις ενεργειακές δαπάνες των εισπνευστικών μυών είναι το παράγωγο της πίεσης με το χρόνο ($PTP_{i,tot}$), το οποίο δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από το αποτέλεσμα της μυικής τους σύσπασης, δηλ. τη μεταβολή του όγκου και ως εκ τούτου βρίσκει εφαρμογή τόσο κατά τη δυναμική όσο και κατά την ισομετρική φάση της αναπνοής (μεταβολικό έργο). Τόσο το $PTP_{i,tot}$, όσο και το PTP_{di} αυξήθηκαν σημαντικά και στις δυο ομάδες, χωρίς να διαφέρουν μεταξύ τους. Αυτό θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από το χρόνο που διήρκησε η εισπνευστική προσπάθεια (T_I) και η οποία ήταν πολύ πιο σύντομη στους υπερκαπνικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς ($0.59 \pm 0.04s$ έναντι $0.80 \pm 0.04s$, $p < 0.05$ στην αρχή και $0.53 \pm 0.02s$ έναντι $0.72 \pm 0.03s$, $p < 0.05$ στο τέλος της δοκιμασίας). Σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες, υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της αναπνευστικής προσπάθειας και της $PaCO_2$, δηλαδή όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές του PTP τόσο μικρότερες αναμένονται οι τιμές της $PaCO_2$. Πιο συγκεκριμένα, οι Jubran και Tobin (83) πρότειναν ότι το παράγωγο του PTP και της $PaCO_2$ ισούται με μια σταθερά k , η οποία αντιπροσωπεύει την αποτελεσματικότητα της αντλίας ως προς την αποβολή του CO_2 . Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της k τόσο μικρότερη είναι η αποτελεσματικότητα της αντλίας. Στη

μελέτη τους αυτή (83), το PTP παρουσίασε μια αύξηση >40% από την αρχή ως το τέλος της δοκιμασίας, εντούτοις όμως η τιμή της σταθεράς k βρέθηκε πολύ μεγαλύτερη από την οριακή της τιμή στους 13 από τους 17 ασθενείς που απέτυχαν στο weaning κι εμφάνισαν υπερκαπνία. Απέδωσαν την κατακράτηση του CO₂ στην επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων και υπέθεσαν ότι εάν το PTP είχε αυξηθεί ακόμη περισσότερο, θα μπορούσε να είχε αποτρέψει την εμφάνιση της υπερκαπνίας. Πράγματι, σε μια μεταγενέστερη μελέτη τους (66), ο μικρότερος αριθμός των ασθενών με υπερκαπνία (3 από τους 8 ασθενείς που απέτυχαν στο weaning) αποδόθηκε εν μέρει και στην πιο έντονη αναπνευστική προσπάθεια που κατέβαλλαν, όπως αυτή καταγράφηκε από τις μεγαλύτερες τιμές του PTP (538±42 cmH₂O·s/min έναντι 388±68 cmH₂O·s/min).

Στη μελέτη μας, το PTP των εισπνευστικών μυών από την έναρξη της δοκιμασίας βρέθηκε και στις δύο ομάδες μεγαλύτερο, συγκριτικά με τις φυσιολογικές του τιμές [257±24 cmH₂O·s/min στους υπερκαπνικούς και 229±25 cmH₂O·s/min στους μη υπερκαπνικούς ασθενείς έναντι 94±12 cmH₂O·s/min που είναι οι φυσιολογικές τιμές (112)], ενώ σημαντικά αυξημένες βρέθηκαν οι τιμές και στις δύο ομάδες στο τέλος της δοκιμασίας, επιβεβαιώνοντας και προηγούμενες μελέτες σχετικά με την έντονη μυική προσπάθεια που καταβάλλουν οι ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning. Ωστόσο όμως, το γεγονός ότι το PTP στο τέλος της δοκιμασίας βρέθηκε να είναι σχεδόν ίδιο και στις δύο ομάδες (350±30 cmH₂O·s/min έναντι 367±32 cmH₂O·s/min p=0.55) ενώ η PaCO₂ αυξήθηκε μόνο στην πρώτη, αποδεικνύει ότι η κατακράτηση του CO₂ δε θα μπορούσε να οφείλεται αποκλειστικά στο μικρό PTP. Συνεπώς, το γεγονός ότι για τον ίδιο βαθμό μυικής προσπάθειας, όπως αυτή καταγράφηκε από το PTP, η PaCO₂ αυξήθηκε μόνο στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών, ενισχύει την άποψη ότι ο επικρατέστερος μηχανισμός της υπερκαπνίας στην ομάδα αυτή είναι η απρόσφορη λειτουργία των εισπνευστικών τους μυών.

Αναπνευστικό φορτίο και νευρομυική επάρκεια των εισπνευστικών μυών Για να γίνει όμως μια πιο αντικειμενική προσέγγιση της προσπάθειας που καταβάλλουν οι ασθενείς κατά τη δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, θα πρέπει το αναπνευστικό φορτίο που έχουν να αντιμετωπίσουν, να εκτιμηθεί σε συνάρτηση και με τη νευρομυική τους ικανότητα. Για την εκτίμηση αυτή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ο δείκτης πίεσης-χρόνου (PTI), ο οποίος συνδυάζει τρία στοιχεία καθοριστικά για τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών: 1) τη μέση εισπνευστική πίεση (P_I), η οποία εξαρτάται από το ελαστικό φορτίο και από το φορτίο των

αντιστάσεων, 2) τη μέγιστη πίεση των εισπνευστικών μυών ($P_{I,MAX}$), η οποία εξαρτάται από τη νευρομυϊκή επάρκεια και από τη δυναμική υπερδιάταση και 3) τον κλασματικό χρόνο εισπνοής, δηλαδή τη διάρκεια της εισπνευστικής προσπάθειας ως προς τη συνολική διάρκεια της αναπνοής (duty cycle, T_I/T_{TOT}). Προκειμένου να εκτιμήσουμε αντικειμενικά την επάρκεια των αναπνευστικών εφεδρειών και να μην την υποεκτιμήσουμε, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες υπήρχε δυναμική υπερδιάταση, υπολογίσαμε τη μέγιστη πίεση που μπορούν να αναπτύξουν οι εισπνευστικοί μύες ($P_{I,MAX}$) με βάση τον τύπο: $P_{I,MAX}=MIP+PEEP_i$. Ο υπολογισμός της $P_{I,MAX}$ από τον τύπο αυτό βασίζεται στο γεγονός ότι η MIP αντιπροσωπεύει τη μέγιστη εισπνευστική πίεση, η οποία αναπτύσσεται από το επίπεδο της FRC και η οποία προκαλεί έναρξη της εισπνευστικής ροής. Στις περιπτώσεις όμως εκείνες, στις οποίες υπάρχει δυναμική υπερδιάταση, απαιτείται από τους εισπνευστικούς μύες να καταβάλλουν μια επιπρόσθετη δύναμη, προκειμένου να ξεκινήσει η εισπνευστική ροή και η οποία είναι ίση με το στατικό-ελαστικό φορτίο που προσθέτει η $PEEP_i$. Φαίνεται λοιπόν από τον τύπο αυτό, ότι η $P_{I,MAX}$ επηρεάζεται σημαντικά από το βαθμό της δυναμικής υπερδιάτασης, με αποτέλεσμα η τιμή της να αντιπροσωπεύει ένα εύρος πιέσεων, από την καθαρή πίεση που ευθύνεται για την εισπνευστική ροή μέχρι τη μέγιστη πίεση που αναπτύσσεται κατά την ισομετρική σύσπαση των μυών. Αυτό σημαίνει ότι η τιμή της θα μπορούσε να προσεγγίσει με ακρίβεια την επάρκεια των εφεδρειών της αναπνευστικής αντλίας, όχι όμως και την αποτελεσματικότητα της λειτουργίας της. Στη μελέτη μας, σε αντίθεση με πολλές μελέτες, τόσο η μέγιστη πίεση των εισπνευστικών μυών ($P_{I,MAX}$) όσο και του διαφράγματος ($P_{Di,MAX}$) παρέμειναν σχεδόν σταθερές και στις δύο ομάδες, από την αρχή και μέχρι το τέλος της δοκιμασίας, χωρίς να παρατηρηθεί κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Εντούτοις, οι τιμές της $P_I/P_{I,MAX}$ ($p=0.01$) και της $P_{Di}/P_{Di,MAX}$ ($p=0.01$) στους ασθενείς με υπερκαπνία βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Το αποτέλεσμα ήταν οι δείκτες πίεσης-χρόνου των εισπνευστικών μυών (PTI_{insp}) και του διαφράγματος (PTI_{Di}) να βρεθούν μεγαλύτεροι στην πρώτη ομάδα συγκριτικά με τη δεύτερη ($p=0.03$ και $p=0.04$ αντίστοιχα), το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί κατά κύριο λόγο στην επίδραση του αυξημένου αναπνευστικού φορτίου. Επιπλέον, υποθέσαμε ότι το παράγωγο του PTI_{insp} , ως εκφραστή της ενέργειας που δαπανάται για τη λειτουργία των εισπνευστικών μυών και της $PaCO_2$, θα μπορούσε να εκφράσει την αποτελεσματικότητα της λειτουργίας τους ως προς την κάθαρση του CO_2 . Όπως

φαίνεται και στην Εικόνα 10-Γ, ο δείκτης $PTI_{insp} \times PaCO_2$ βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος στους υπερκαπνικούς ασθενείς κατά την έναρξη και το τέλος της δοκιμασίας ($p=0.001$) και μεγαλύτερος από μια οριακή τιμή, η υπέρβαση της οποίας θα μπορούσε να προβλέψει την αδυναμία της αντλίας να αποβάλλει το CO_2 και να εμφανίσει υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Όπως αναφέραμε και στο γενικό μέρος, οι Bellemare και Grassino (3) έχουν προτείνει ότι για το διάφραγμα υπάρχει μια οριακή τιμή του PTI ίση με 0,15, κάτω από την οποία μπορεί να συσπάται για απεριόριστο χρονικό διάστημα. Αντιθέτως, όταν ο PTI υπερβαίνει την οριακή αυτή τιμή και βρίσκεται μεταξύ των τιμών 0,15-0,18, τότε το διάφραγμα μπορεί να συσπάται για περιορισμένο μόνο χρόνο μέχρι να εμφανιστεί η κόπωση. Σύμφωνα με τους Roussos και συν. (6), όταν υπάρχει δυναμική υπερδιάταση, τότε η οριακή τιμή της $P_I/P_{I,MAX}$ πάνω από την οποία μπορεί να επέλθει κόπωση μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα σε υγιείς εθελοντές, μπορεί να μειωθεί από το 0.50-0.70 στο 0.25-0.35, ανάλογα με το βαθμό της υπερδιάτασης. Με βάση τα δεδομένα που καταγράψαμε στους υπερκαπνικούς ασθενείς, όπως η εκσεσημασμένη ταχύπνοια, ο μικρότερος χρόνος εκπνοής (T_E) (13), οι αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις και οι αυξημένες τιμές της $E_{DYN,L}$ και της διορθωμένης $PEEP_{i,dyn}$, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι υπήρξε κάποιου σημαντικού βαθμού δυναμική υπερδιάταση, χωρίς όμως να μπορούμε να εκτιμήσουμε τον πραγματικό της βαθμό. Επιπλέον, στους βαριά πάσχοντες, η οριακή αυτή τιμή μπορεί να καθίσταται ακόμα μικρότερη, λόγω της επίδρασης και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων στην ισορροπία της σχέσης φορτίου-επάρκειας, όπως η υποάρδευση των αναπνευστικών μυών, οι παρενέργειες των φαρμάκων, η σήψη και η μεγάλη εισπνευστική ροή (V_T/T_I). Πράγματι, οι Clanton και συν. (16) έδειξαν ότι η αύξηση της V_T/T_I , θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά την οριακή τιμή της $P_I/P_{I,MAX}$, ακόμη και σε υγιείς εθελοντές: αύξηση της V_T/T_I κατά 0.5-1l συνεπάγεται μείωση της οριακής τιμής της $P_I/P_{I,MAX}$ κατά 20%. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψιν και τη σημαντική αύξηση που παρουσίασε η V_T/T_I , θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι οι τιμές της $P_I/P_{I,MAX}$ και της $P_{Di}/P_{Di,MAX}$ που καταγράφηκαν στους υπερκαπνικούς ασθενείς, ιδιαίτερα στο τέλος της δοκιμασίας (0,45 και 0,39 αντίστοιχα), ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των μη υπερκαπνικών, αλλά και από τις οριακές τους τιμές, οι οποίες προδιαθέτουν στην εμφάνιση της κόπωσης.

Συνεπώς, οι αυξημένες τιμές του PTI, της $P_I/P_{I,MAX}$ και της $P_{Di}/P_{Di,MAX}$ σε επίπεδα που φτάνουν ή/και που υπερβαίνουν τις μέγιστες οριακές τους τιμές, δηλώνουν μια

υπέρμετρη αύξηση του αναπνευστικού φορτίου σε σχέση με τη νευρομυϊκή επάρκεια, η οποία θεωρητικά θα μπορούσε να οδηγήσει τους υπερκαπνικούς ασθενείς στην κόπωση μετά από κάποιο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, που ονομάζεται χρόνος αντοχής. Ο χρόνος αυτός, κατά τη διάρκεια του οποίου οι μύες μπορούν να λειτουργούν υπό την επίδραση ενός συγκεκριμένου φορτίου μέχρι την οριστική τους εξάντληση (task failure), είναι αντιστρόφως ανάλογος με τον PTI κι εκφράζεται από τη σχέση: $\text{χρόνος αντοχής} = 0,1 \cdot (\text{PTI})^{-3,6}$ (3). Αυτό σημαίνει ότι όσο μεγαλύτερο είναι το αναπνευστικό φορτίο που έχουν να αντιμετωπίσουν οι εισπνευστικοί μύες τόσο συντομότερος είναι ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την οριστική τους εξάντληση. Συνεπώς, η κόπωση, ακόμη και αν δεν αποδείχθηκε μεθοδολογικά στη μελέτη αυτή, φαίνεται πολύ πιθανή, λόγω του μεγάλου αναπνευστικού φορτίου που είχαν να αντιμετωπίσουν οι ασθενείς με υπερκαπνία, το οποίο θα μπορούσε να τους υποβάλλει αναμφίβολα σε μια προιούσα "διαδικασία κόπωσης".

Κόπωση των αναπνευστικών μυών Αν και η κόπωση των αναπνευστικών μυών παραμένει μια από τις πιο σημαντικές και πιθανές αιτίες αποτυχίας του weaning και της υπερκαπνίας, μέχρι σήμερα δεν έχει τεκμηριωθεί με στοιχεία που να θεωρούνται αδιαμφισβήτητα και για το λόγο αυτό εξακολουθούν να υφίστανται διάφορες αντικρουόμενες απόψεις. Όπως περιγράψαμε και στο γενικό μέρος, πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η κόπωση αποτελεί την τελική κοινή οδό που ακολουθεί την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα, η οποία πιθανώς να ευθύνεται για την αποτυχημένη έκβασή της, καθώς και για την εμφάνιση της οξείας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (65, 69-72). Υπάρχουν ωστόσο και άλλες μελέτες που δεν υποστηρίζουν τη θεωρία αυτή (66, 83, 123). Οι Swartz and Marino σε εννέα ασθενείς που απέτυχαν στη δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα διαπίστωσαν μια προοδευτική αύξηση της διαδιαφραγματικής πίεσης (P_{Di}) κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας (123). Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αποτυχημένη έκβαση του weaning και η υπερκαπνία δε θα μπορούσαν να αποδοθούν στην κόπωση και την επακόλουθη αδυναμία του διαφράγματος να συσπάται και να παράγει επαρκή εισπνευστική πίεση. Στη μοναδική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ακριβείς τεχνικές καταγραφής της ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας του διαφράγματος, μέσω της συνεχούς μέτρησης της P_{Di} κατόπιν μαγνητικού ερεθισμού αμφοτέρων των φρενικών νεύρων (66), οι Laghi και συν. δεν κατάφεραν να καταγράψουν κόπωση, τουλάχιστον στις χαμηλές συχνότητες ερεθισμού, σε κανέναν από τους 8 ασθενείς που απέτυχαν στο weaning, ενώ με βάση το σχεδιασμό της μελέτης δεν ήταν δυνατό

να αποκλειστούν ούτε η κεντρική κόπωση ούτε και η κόπωση που εμφανίζεται στις υψηλές συχνότητες. Η υπερκαπνία που εμφανίστηκε σε 3 από τους 8 ασθενείς αποδόθηκε στο συνδυασμό της ταχείας και ρηχής αναπνοής και της επιδείνωσης των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων.

Στη μελέτη μας, το αναπνευστικό φορτίο που έπρεπε να αντιμετωπίσουν οι ασθενείς με υπερκαπνία, προκειμένου να διατηρήσουν την αυτόματη αναπνοή και να επιτύχουν επαρκή αερισμό των πνευμόνων, ήταν υπερβολικά μεγάλο κι εντός του εύρους των τιμών που θεωρητικά σχετίζονται με την εμφάνιση κόπωσης των αναπνευστικών μυών μετά από ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα λειτουργίας τους. Η αυξητική τάση που παρουσίασε ο V_T ταυτόχρονα με την αύξηση της $PaCO_2$ δε θα μπορούσε να τεκμηριώσει την κόπωση κεντρικού τύπου ως υπεύθυνο μηχανισμό της υπερκαπνίας, η οποία στην περίπτωση αυτή οφείλεται στον υποαερισμό. Επιπλέον, και παρά το γεγονός ότι στη μεθοδολογία μας δε χρησιμοποιήσαμε μεθόδους απευθείας ερεθισμού των φρενικών νεύρων, όπως ο ηλεκτρικός και ο μαγνητικός ερεθισμός, θα μπορούσαμε να αποκλείσουμε μια κόπωση περιφερικού τύπου, δεδομένου ότι οι μέγιστες πιέσεις των εισπνευστικών μυών, που δηλώνουν τη νευρομυική τους επάρκεια, ήταν ίδιες στις δυο ομάδες από την αρχή της δοκιμασίας και παρέμειναν σταθερές μέχρι το τέλος της. Λαμβάνοντας υπ' όψιν το γεγονός ότι η κόπωση δεν είναι ένα συμβάν του τύπου "όλον ή ουδέν", το οποίο θα μπορούσε να εμφανισθεί ξαφνικά, αλλά παρουσιάζει μια προϊούσα εξέλιξη, με συνεχή επίδραση στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών (68, 117), αυτό σημαίνει ότι πιθανώς να είχε ξεκινήσει μια "διαδικασία κόπωσης", η οποία όμως δεν πρόλαβε να επηρεάσει δραματικά τη συσταλτική ικανότητα των μυών, μέχρι του σημείου της οριστικής τους αδυναμίας τους να αναπτύσσουν πίεση (task failure). Ένας λόγος που θα μπορούσε να έχει συμβεί αυτό είναι ότι ο ορισμός της αποτυχίας του weaning και η διακοπή της δοκιμασίας έγιναν με βάση κάποια κλινικά κριτήρια και όχι με τα αέρια του αίματος. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα η επανασύνδεση των ασθενών στον αναπνευστήρα να γίνει πριν από την οριστική εξάντληση των αναπνευστικών τους μυών, αξιολογώντας κάποια συμπτώματα και κλινικά σημεία, τα οποία χαρακτηρίζουν την κόπωση και τα οποία συνήθως προηγούνται της εμφάνισής της. Πιθανότατα η κόπωση στους ασθενείς αυτούς να αποτελούσε ένα τελικό και αναπόφευκτο γεγονός, εάν τους αφήναμε στην αυτόματη αναπνοή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, χωρίς να αξιολογήσουμε επαρκώς τα κλινικά μας κριτήρια.

Ένα άλλο θέμα για το οποίο υπάρχουν αντικρουόμενες βιβλιογραφικές αναφορές και το οποίο θα μπορούσε να έχει διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην εξέλιξη του φαύλου κύκλου της υπερκαπνίας είναι η επίδραση της ίδιας της οξείας υπερκαπνίας στη λειτουργία των εισπνευστικών μυών. Όπως αναφέραμε και στο γενικό μέρος, μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η υπερκαπνία που εμφανίζεται οξέως μπορεί να έχει άμεση επίδραση στη λειτουργία του διαφράγματος και να ευθύνεται για τη μειωμένη ικανότητα συσπάσεως, το μικρότερο χρόνο αντοχής και την κόπωση, με έναν τρόπο όμως διαφορετικό από αυτόν που επιδρούν το μεγάλο αναπνευστικό φορτίο και η άσκηση. Πράγματι, οι Juan και συν. (31) διαπίστωσαν ότι υπό την επίδραση της οξείας υπερκαπνίας και για τον ίδιο βαθμό ηλεκτρικής διέγερσης, η μέση διαφραγματική πίεση (P_{Di}) μειώθηκε, αποδίδοντας τη μείωση αυτή σε μια αντίστοιχη επιδείνωση της συσταλτικής του ικανότητας. Ο Fitts (75) απέδωσε την επίδραση αυτή στη συνοδό οξέωση και την ελάττωση του ενδοκυττάριου pH, η οποία μειώνει την ικανότητα σύνδεσης των ιόντων Ca με την τροπονίνη, επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργία των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη μυϊκή σύσπαση, ενώ οι Johnson και συν. (76) τη συσχέτισαν με την πρόσληψη από το διάφραγμα ιόντων γαλακτικού οξέως, το οποίο παράγεται από την εντατική λειτουργία των μυών των κάτω άκρων. Αντιθέτως, οι Mador και συν. (132) βρήκαν ότι η μέτρια οξεία υπερκαπνία ($PaCO_2=60.1\pm 0.5$ mmHg) μπορεί να προκαλέσει ήπια μεταβολή στη συσταλτική ικανότητα των μυών των κάτω άκρων, καμία όμως σημαντική μεταβολή στη συσταλτική ικανότητα του διαφράγματος, ενώ οι McKenzie και συν. (133), σε υγιείς εθελοντές που ανέπνεαν υπό την επίδραση ενός εξωτερικού και τεχνητά αυξανόμενου φορτίου αντιστάσεων, παρατήρησαν ότι η σοβαρή υπερκαπνία δεν είχε προκαλέσει κόπωση του διαφράγματος, τουλάχιστον μέχρι τη στιγμή που χρειάστηκε να διακοπεί η δοκιμασία. Στη μελέτη μας, η δραστηριότητα των εισπνευστικών μυών και του διαφράγματος, βρέθηκαν να αυξάνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και ταυτόχρονα με την επιδείνωση της οξείας υπερκαπνίας, όπως καταγράφηκε από την προοδευτική αύξηση των μέσων πιέσεων (P_I και P_{Di} αντίστοιχα). Εντούτοις όμως, χωρίς να έχουμε μετρήσει πιέσεις μετά από μονήρη ερεθισμό των νεύρων (P_{tw}), δεν μπορούμε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της οξείας υπερκαπνίας στη συσταλτική τους ικανότητα και τη συμβολή της στην εμφάνιση υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων και Δυναμική υπερδιάταση

Μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων Το αυξημένο αναπνευστικό φορτίο των ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι ένας παράγοντας που σχετίζεται με την επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων (121), όπως επιβεβαιώνεται και σε προηγούμενες μελέτες, οι οποίες επικεντρώθηκαν στη διερεύνηση των μηχανισμών αποτυχίας του weaning. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν στη δοκιμασία της αυτόματης αναπνοής παρουσίασαν μεγαλύτερη πνευμονική αντίσταση (R_L) κατά 30-50% (83), μεγαλύτερη δυναμική ελαστικότητα των πνευμόνων ($E_{DYN,L}$) κατά 100% (83) και μεγαλύτερη ενδογενή PEEP ($PEEP_i$) κατά 100-200% (66) συγκριτικά με τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία με επιτυχία. Επιπλέον, η εκσεσημασμένη αυτή επιδείνωση, σχετίστηκε με την εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας σε μερικούς από τους ασθενείς που απέτυχαν. Ωστόσο, οι ερευνητές δεν παρατήρησαν καμία διαφορά στις αρχικές τιμές των συγκεκριμένων παραμέτρων (R_L , $E_{DYN,L}$, $PEEP_i$) μεταξύ των υπερκαπνικών και των μη υπερκαπνικών ασθενών που απέτυχαν στο weaning.

Στη δική μας μελέτη η $E_{DYN,L}$ βρέθηκε από την αρχή ακόμη της δοκιμασίας μεγαλύτερη στην ομάδα που εμφάνισε υπερκαπνία, ενώ αυξήθηκε περαιτέρω και παρέμεινε σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας ($p=0.003$). Η αυξημένη τιμή της $E_{DYN,L}$ από την αρχή της δοκιμασίας, θα μπορούσε να οφείλεται στην αυξημένη αναπνευστική συχνότητα, από την οποία επηρεάζεται κι εξαρτάται (122). Θα μπορούσε επίσης να οφείλεται στην ύπαρξη μικροατελεκτασιών, οι οποίες εμφανίζονται συχνά, αμέσως μετά την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα (123). Σε ότι αφορά στην περαιτέρω επιδείνωσή της, αυτή θα μπορούσε να σχετίζεται με την πιθανή εμφάνιση διάμεσου πνευμονικού οιδήματος. Τόσο οι ασθενείς μας με καρδιολογικά προβλήματα όσο και οι ασθενείς με ΧΑΠ, διατρέχουν έναν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, ο οποίος σε συνδυασμό με την υπέρμετρη καταπόνηση του μυοκαρδίου και το αυξημένο stress στο οποίο υποβάλλονται κατά τη διάρκεια του weaning θα μπορούσαν να οδηγήσουν την αριστερή καρδιά σε οξεία ανεπάρκεια και διάμεσο πνευμονικό οίδημα, μειώνοντας έτσι τη διατασιμότητα των πνευμόνων. Ένας άλλος πιθανός λόγος αύξησης της $E_{DYN,L}$ είναι η αύξηση του τελοεκπνευστικού όγκου (EELV), η οποία θα μπορούσε να οφείλεται στη δυναμική υπερδιάταση. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με

αποφρακτικά νοσήματα των αεραγωγών, η αύξηση του EELV θα μπορούσε επίσης να οφείλεται και στην επιστράτευση των εκπνευστικών μυών, η οποία τελικά φαίνεται να επιβαρύνει τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος, όπως θα δείξουμε και στη συνέχεια.

Παρά το γεγονός ότι πριν από την κάθε καταγραφή πραγματοποιήθηκε σχολαστική ενδοτραχειακή αναρρόφηση των εκκρίσεων, η πνευμονική αντίσταση (R_L) βρέθηκε από την αρχή της δοκιμασίας αυξημένη, αν και όχι σημαντικά, στους ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαπνία. Αυτό θα μπορούσε πιθανώς να οφείλεται στην απόφραξη των αεραγωγών λόγω της χρόνιας φλεγμονής, όπως συμβαίνει στους ασθενείς με ΧΑΠ, στο βρογχόσπασμο, ή στην ύπαρξη παχύρευστων εκκρίσεων και βυσμάτων βλέννης (mucus plug) που δεν κατάφεραν να αναρροφηθούν πλήρως. Στους υπερκαπνικούς ασθενείς όμως παρουσίασε και μια περαιτέρω σημαντική αύξηση κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, με αποτέλεσμα καθ' όλη τη διάρκειά της να βρεθεί σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με τους μη υπερκαπνικούς ($p=0.04$). Ένας λόγος που σχετίζεται με την αύξηση των αντιστάσεων είναι ο ελαττωμένος όγκος των πνευμόνων, λόγω της μικρότερης έλξης που ασκεί το παρέγχυμα στο τοίχωμα των αεραγωγών. Κάτι τέτοιο όμως δε θα μπορούσε να έχει συμβεί στη μελέτη μας, στην οποία παρατηρήθηκε αυξημένος τελοεκπνευστικός όγκος κι ενδογενής PEEP, η οποία γενικά έχει θετική επίδραση στη μείωση των αντιστάσεων. Ένας άλλος λόγος είναι η μεγάλη V_T/T_I , η οποία αν και αυξήθηκε προοδευτικά στην πρώτη ομάδα, δε βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ώστε να θεωρηθεί υπεύθυνη για τη μεγαλύτερη R_L . Έτσι, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η επιδείνωση που παρουσίασε η R_L , πιθανώς να σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή εκκρίσεων, καθώς επίσης και με την ύπαρξη κάποιου βαθμού περιβρογχικού οιδήματος, το οποίο προκάλεσε επιδείνωση του βρογχόσπασμου, λόγω διέγερσης των ενδοβρογχικών και των ενδοπνευμονικών υποδοχέων. Επιπλέον, στους ασθενείς με ΧΑΠ, η επιστράτευση των εκπνευστικών μυών που καταγράψαμε και κυρίως αυτών του θωρακικού τοιχώματος, συνεπάγεται τη βίαιη και δυναμική εκπνοή, η οποία μπορεί να επιδεινώσει την απόφραξη που προκαλεί η χρόνια φλεγμονή, λόγω της δυναμικής επίδρασης του θωρακικού τοιχώματος και της πρόωρης σύγκλεισης των μικρών αεραγωγών.

Άμεση συνέπεια της μεγάλης R_L , σύμφωνα με τη σχέση $P_I=V_T/T_I \cdot R_L$ και δεδομένου ότι η V_T/T_I δε βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ήταν οι μεγαλύτερες πιέσεις που ανέπτυξαν οι εισπνευστικοί μύες των υπερκαπνικών

ασθενών. Έτσι, η R_L θα μπορούσε να θεωρηθεί αναμφίβολα ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες αύξησης του μηχανικού φορτίου στους ασθενείς με υπερκαπνία. Από δεκαετίες πριν, υπήρχε η ευρεία πεποίθηση ότι η σοβαρή στένωση των αεραγωγών μπορεί να οδηγήσει στην κόπωση των αναπνευστικών μυών και την αναπνευστική ανεπάρκεια (6, 16, 134). Προηγούμενες μελέτες, στις οποίες αναλύθηκαν οι ηλεκτρομυογραφικές μεταβολές των δυναμικών του διαφράγματος, έδειξαν πως όταν το φορτίο των αντιστάσεων ξεπεράσει μια οριακή τιμή, τότε εμφανίζεται οξεία υπερκαπνία, η οποία σχετίζεται με την κόπωση των αναπνευστικών μυών (100, 134). Έχει ωστόσο αποδειχθεί, ότι η προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών μπορεί και από μόνη της να αποτελέσει ανεξάρτητη αιτία της υπερκαπνίας σε ασθενείς με ΧΑΠ, παρά την έντονη αναπνευστική διέγερση και τις μεγάλες πιέσεις που αναπτύσσουν οι εισπνευστικοί μύες. Οι Begin και Grassino, στη μελέτη τους για τη διερεύνηση των μηχανισμών που σχετίζονται με την κατακράτηση του CO_2 σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ (82), χρησιμοποιώντας το συντελεστή πολλαπλής συσχέτισης της $PaCO_2$ με όλες τις σχετικές παραμέτρους του αερισμού, των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος και του αναπνευστικού φορτίου, βρήκαν ισχυρή συσχέτιση με τον αερισμό του νεκρού χώρου (V_D/V_T , $r=0.48$) και τις πνευμονικές αντιστάσεις (R_L , $r=0.53$). Τη μεγαλύτερη όμως συσχέτιση με την $PaCO_2$ την είχε ένας τροποποιημένος δείκτης εκτίμησης του εισπνευστικού φορτίου ($R_L/P_{I,MAX}$, $r=0.57$), στον οποίο τον καθοριστικό παράγοντα αύξησης του φορτίου τον αποτελούσε η R_L , η οποία και παρουσίασε την καλύτερη συσχέτιση με την P_I ($r=0.85$). Πιο πρόσφατες μελέτες σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής κατά την εκπνοή μέσα από αντιστάσεις τύπου Starling, είχε ως αποτέλεσμα να περιοριστεί σημαντικά η ικανότητά τους για άσκηση και αποτέλεσε τη μοναδική αιτία αύξησης της $PaCO_2$ και της οξείας αναπνευστικής οξέωσης (135). Έτσι, σύμφωνα με τον P. Macklem σχετικά με την επίδραση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων στην αναπνοή, τον πρωτεύοντα ρόλο στην εμφάνιση της οξείας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας δεν τον έχει η κόπωση αλλά η δυναμική υπερδιάταση και η αύξηση του αναπνευστικού φορτίου, οι οποίες οφείλονται κυρίως στην απόφραξη των αεραγωγών (136), καθιστώντας έτσι την R_L ως έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες εμφάνισης της υπερκαπνίας. Με βάση τα δεδομένα αυτά, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η βαθμιαία επιδείνωση που παρουσίασε η R_L στη μελέτη μας πιθανώς να αποτέλεσε έναν από τους βασικούς

μηχανισμούς της οξείας υπερκαπνίας, λόγω της άμεσης επίδρασης που είχε στην αύξηση του μηχανικού φορτίου και στη δυναμική υπερδιάταση.

Ένας άλλος επιβαρυντικός παράγοντας της αναπνευστικής λειτουργίας, ο οποίος θα μπορούσε να έχει συμβάλλει σημαντικά στην αποτυχημένη έκβαση του weaning και στην εμφάνιση της υπερκαπνίας, είναι η δυναμική PEEP_i (PEEP_{i,dyn}). Η PEEP_{i,dyn} αποτελεί για τους εισπνευστικούς μύες ένα επιπλέον φορτίο, στατικό-ελαστικό, εξαιτίας του οποίου η σύσπασή τους δεν επιφέρει καμία μεταβολή του όγκου ή της εισπνευστικής ροής, καθιστώντας την αντίσταση ουσιαστικά άπειρη και την απόδοσή τους μηδενική. Την επίδραση της PEEP_i στην αύξηση του αναπνευστικού φορτίου και το ρόλο που μπορεί να παίζει στην έκβαση του weaning έχουν επιβεβαιώσει και σε προηγούμενη μελέτη τους οι Zakynthinos και συν., κατά την αποτυχημένη προσπάθεια αποδέσμευσης ασθενών από τον αναπνευστήρα (9). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια βρέθηκε να έχουν κάποιου βαθμού PEEP_i κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσής τους από το μηχανικό αερισμό. Ενδιαφέρον εύρημα αποτέλεσε το γεγονός ότι ακόμη και ασθενείς με νοσήματα εκτός της ΧΑΠ, όπως αυτοί με ARDS, καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, θωρακικό τραύμα ή πνευμονία, εμφάνισαν PEEP_i, η οποία προσέθεσε ένα επιπλέον ελαστικό φορτίο στους αναπνευστικούς μύες. Στη μελέτη αυτή η PEEP_i υπολογίστηκε υπό στατικές συνθήκες (PEEP_{i,st}), κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, με αποτέλεσμα η τιμή της να βρεθεί μεγαλύτερη από την τιμή που θα είχε καταγραφεί, εάν η μέτρησή της είχε γίνει υπό δυναμικές συνθήκες (PEEP_{i,dyn}). Η τιμή αυτή θα μπορούσε επίσης να θεωρηθεί και ως πιο αξιόπιστη από την αντίστοιχη της PEEP_{i,dyn}, δεδομένου ότι η PEEP_{i,st} εξαρτάται καθαρά και μόνο από τη δυναμική υπερδιάταση και κατά συνέπεια προσεγγίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την πραγματική τελοεκπνευστική πίεση των κυψελίδων. Εντούτοις όμως, το επιπλέον ελαστικό φορτίο, το οποίο επιβαρύνει τους εισπνευστικούς μύες υπό τις δυναμικές εκείνες συνθήκες, οι οποίες επικρατούν κατά την αυτόματη αναπνοή προκειμένου να ξεκινήσει η ροή του αέρα, προσδιορίζεται πιο αντικειμενικά από τη δυναμική PEEP_i (PEEP_{i,dyn}).

Στη μελέτη μας υπολογίστηκε η PEEP_{i,dyn}, η οποία αυξήθηκε προοδευτικά και στις δύο ομάδες, χωρίς όμως να παρουσιάσει καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των υπερκαπνικών και των μη υπερκαπνικών ασθενών που απέτυχαν στο weaning. Βαθμιαία αύξηση της PEEP_{i,dyn} έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες, σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια (83, 110). Στις μελέτες αυτές, η αύξηση που καταγράφηκε αφορούσε στην τιμή της ολικής PEEP_i, η οποία οφείλεται τόσο στη

δυναμική υπερδιάταση όσο και στη σύσπαση των εκπνευστικών μυών, με αποτέλεσμα να έχει υπερεκτιμηθεί σε κάποιο βαθμό το καθαρό ελαστικό φορτίο που επιβαρύνει τους εισπνευστικούς μύες. Πράγματι, η σύσπαση των εκπνευστικών μυών, κυρίως των κοιλιακών, είναι ιδιαίτερα συχνή κι έντονη στις καταστάσεις εκείνες που συνοδεύονται από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και υπερκαπνία (116) και αποτελεί ένα στοιχείο που πρέπει να λαμβάνεται σημαντικά υπ' όψιν στον υπολογισμό της $PEEP_{i,dyn}$ (90, 92, 124). Από μηχανικής άποψης, η εκπνευστική δραστηριότητα των κοιλιακών μυών ελαττώνει την προσθιοπίσθια διάμετρο του κοιλιακού τοιχώματος και αυξάνει την ενδοκοιλιακή πίεση. Η μεταφορά αυτής της πίεσης στον ενδοπεζοκωτικό χώρο, μέσω του διαφράγματος που βρίσκεται σε φάση χάλασης κατά την εκπνοή, αυξάνει την κυψελιδική πίεση και ως εκ τούτου δημιουργεί μια θετική τελο-εκπνευστική πίεση, που μπορεί ψευδώς να εκληφθεί ως ενδογενής PEEP (90, 116). Για να αποφύγουμε την υπερεκτίμηση του πραγματικού μεγέθους της δυναμικής υπερδιάτασης που επιβαρύνει το αναπνευστικό φορτίο, λόγω της επίδρασης των εκπνευστικών μυών, η οποία αποδείχθηκε ιδιαίτερα έντονη στη μελέτη μας, θεωρήσαμε πρωταρχικής σημασίας να τη διορθώσαμε ως προς τη σύσπαση των εκπνευστικών μυών, με τη μέθοδο που περιγράψαμε (91, 92). Υποθέσαμε λοιπόν ότι η διορθωμένη $PEEP_{i,dyn}$, την οποία υπολογίσαμε με τη συγκεκριμένη μέθοδο, θα μπορούσε να προσεγγίσει τη δυναμική υπερδιάταση κατά τον πιο αξιόπιστο τρόπο. Εντούτοις όμως, ακόμη και μετά από τη διόρθωση αυτή, διάφοροι παράγοντες, όπως οι ινωδοελαστικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, η λειτουργία των εισπνευστικών μυών και μετά από την ολοκλήρωση της εισπνευστικής φάσης καθώς και η επίδραση των εκπνευστικών μυών του θωρακικού τοιχώματος στον υπολογισμό της P_{es} καθιστούν δύσκολη την πραγματική συμβολή της δυναμικής υπερδιάτασης στην $PEEP_{i,dyn}$. Παρά το γεγονός ότι η τιμή της δε βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων, δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η παρουσία της $PEEP_{i,dyn}$ στους υπερκαπνικούς ασθενείς αποτέλεσε ένα επιπλέον ελαστικό φορτίο, το οποίο προστέθηκε στο ήδη μεγαλύτερο εισπνευστικό φορτίο ελαστικότητας ($E_{DYN,L}$) και αντίστασης (R_L) των πνευμόνων, αυξάνοντας τις ολικές ενεργειακές απαιτήσεις του συστήματος και διαταράσσοντας την οριακή του ισορροπία.

Δυναμική υπερδιάταση Όπως αναφέραμε και στο γενικό μέρος, η δυναμική υπερδιάταση αποτελεί έναν επιβαρυντικό παράγοντα της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών, ο οποίος θα μπορούσε να έχει παίξει σημαντικό ρόλο τόσο

στην αποτυχημένη έκβαση του weaning όσο και στην εμφάνιση υπερκαπνίας στους ασθενείς που μελετήσαμε. Από προηγούμενες μελέτες γνωρίζουμε ότι η παρουσία της είναι συχνή στους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που αποτυγχάνουν στο weaning (9, 66, 83, 119). Για τον ασθενή όμως που αναπνέει αυτόματα δεν υπάρχει άμεση μέθοδος εκτίμησης της δυναμικής υπερδιάτασης και ως εκ τούτου δεν είναι εύκολο να γνωρίζουμε τον ακριβή βαθμό της. Αυτό θα μπορούσε να γίνει κατά τη διάρκεια της μηχανικής αναπνοής, αποσυνδέοντας περιοδικά τον ασθενή από τον αναπνευστήρα μετά από μια πλήρη εμφύσηση αέρα και αφήνοντάς τον να εκπνεύσει, μέχρι το αναπνευστικό του σύστημα να επανέλθει στην αρχική του ισοροπία. Στην περίπτωση που βρεθεί διαφορά μεταξύ του όγκου αέρα που εμφυσήθηκε και του εκπνεόμενου όγκου αέρα, τότε αυτή ισούται με τη δυναμική αύξηση της FRC (DFRC), η οποία οφείλεται στη δυναμική υπερδιάταση. Κατά συνέπεια, δεδομένου ότι στη μεθοδολογία μας δεν συμπεριλάβαμε μέτρηση της DFRC, η οποία θα μπορούσε να τεκμηριώσει την παρουσία και το βαθμό της δυναμικής υπερδιάτασης στην κάθε ομάδα, θεωρούμε πολύ πιθανή την ύπαρξή της, βάσει των μεγάλων τιμών της διορθωμένης PEEP_{i,dyn} που καταγράψαμε, χωρίς όμως να μπορούμε να γνωρίζουμε την πραγματική της επίδραση στην κάθε ομάδα.

Συνέπεια της δυναμικής υπερδιάτασης στη μηχανική των πνευμόνων, εκτός από την αύξηση της τελοεκπνευστικής πίεσης των κυψελίδων (PEEP_{i,dyn}), είναι και η αύξηση του τελοεκπνευστικού όγκου (EELV), εξαιτίας του οποίου η αναπνοή λαμβάνει χώρα σε μεγάλους πνευμονικούς όγκους, με αποτέλεσμα ο V_T να παραμένει ουσιαστικά "εγκλωβισμένος" μεταξύ του αυξημένου EELV και της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC), ώστε να μην έχει περιθώριο να αυξηθεί σημαντικά, παρά την έντονη αναπνευστική προσπάθεια που μπορεί να καταβάλλεται. Έτσι, εκτός από τις δυσμενείς επιπτώσεις, τις οποίες γνωρίζουμε ότι μπορεί να έχει στη λειτουργία των εισπνευστικών μυών, λόγω της αύξησης του ελαστικού φορτίου και της αρνητικής επίδρασής της στην ικανότητα ανάπτυξης μέγιστης δύναμης, θα μπορούσε επίσης να σχετίζεται και με το νευρομηχανικό διαχωρισμό, εξ' αιτίας του οποίου οι μεγάλες εισπνευστικές πιέσεις δεν απέδωσαν τον αναμενόμενο αναπνεύσιμο όγκο. Δεδομένου ότι ο μηχανισμός αυτός αποδείχτηκε να είναι ο κύριος μηχανισμός της υπερκαπνίας στη μελέτη μας, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η δυναμική υπερδιάταση θα μπορούσε να έχει παίξει ένα βασικό ρόλο στη μειωμένη λειτουργική αποτελεσματικότητα των εισπνευστικών μυών και συνεπώς και στην εμφάνιση της οξείας υπερκαπνίας.

Η δυναμική υπερδιάταση θα μπορούσε επίσης να σχετίζεται και με το δυσάρεστο αίσθημα της δύσπνοιας, η οποία και αυτή θα μπορούσε να επηρεάσει την υπερκαπνία, μέσω της επίδρασής της στη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου. Σύμφωνα με τους Killian και συν. (128), η αύξηση του EELV αποτελεί ένα επιπλέον φορτίο όγκου, το οποίο σχετίζεται με μια πιο έντονη αντίληψη της εισπνευστικής προσπάθειας και της δύσπνοιας. Οι Chen και Yan έδειξαν σε υγιείς εθελοντές, ότι και το ελαστικό φορτίο πίεσης, που αντιπροσωπεύει η PEEP_{i,dyn}, μπορεί επίσης να επηρεάσει τη δύσπνοια, πιθανώς και σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό από αυτόν που την επηρεάζει ο EELV (129). Σύμφωνα με τους Manning και Schwartzstein και για ένα δεδομένο βαθμό νευρικού ερεθίσματος, η δύσπνοια είναι αποτέλεσμα της διαφοράς που υπάρχει μεταξύ των πληροφοριών που καταφτάνουν μέσω παλίνδρομων ώσεων από τους περιφερικούς μηχανοποδοχείς στο κέντρο της αναπνοής, οι οποίες αφορούν σε πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολές του όγκου, της ροής του αέρα και του μήκους της μυϊκής ίνας και οι οποίες συνήθως δεν πληρούνε τις απαιτήσεις του, δημιουργώντας έτσι ένα συναίσθημα ανεκπλήρωτης ικανοποίησης (130). Οι O'Donnell και συν. (137, 138) είχαν αποδώσει στο νευρομηχανικό διαχωρισμό τη δύσπνοια που αισθάνονται οι ασθενείς με ΧΑΠ κατά την έντονη άσκηση, ο οποίος ευθύνεται για την έλλειψη αντιστοιχίας μεταξύ του νευρογενούς ερεθίσματος και του αποτελέσματος που επιφέρει η αναπνευστική προσπάθεια. Καθώς η άσκηση εξελισσόταν προοδευτικά, παρατηρήθηκε ότι η ολοένα εντεινόμενη προσπάθεια των εισπνευστικών τους μυών αδυνατούσε να εκπληρώσει τις απαιτήσεις του κέντρου για αερισμό. Κύριο εύρημα της μελέτης τους ήταν ότι την καλύτερη συσχέτιση με την κλίμακα Borg την είχε ο δείκτης $\Delta P_{es}/P_{L,MAX} \cdot V_T/V_C$ ($r=0.86$, $p<0.001$), ο οποίος εκφράζει και την αποτελεσματικότητα της λειτουργίας της αναπνευστικής αντλίας. Την αιτία του μηχανισμού αυτού την απέδωσαν στη δυναμική υπερδιάταση (137, 138). Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει ένας κοινός μηχανισμός που ευθύνεται για την εμφάνιση της οξείας υπερκαπνίας και της δύσπνοιας, ο οποίος σχετίζεται με τη δυναμική υπερδιάταση και ο οποίος ευθύνεται για τη μεταξύ τους αλληλεπίδραση, δεδομένου ότι η υπερκαπνία εντείνει το συναίσθημα της δύσπνοιας, ενώ η δύσπνοια, μέσω της επίδρασής της στο αναπνευστικό κέντρο και στα ανώτερα κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού θα μπορούσε να επηρεάσει την αναπνοή σε επίπεδο ακούσιο κι εκούσιο (μέσω συμπεριφορικών και ιδιοσυγκρασιακών παραγόντων που καθορίζουν την αναπνοή) και να συμμετάσχει στην επιδείνωση της υπερκαπνίας (131).

Επιστράτευση των εκπνευστικών μυών

Μια άλλη συνέπεια της οξείας υπερκαπνίας στη λειτουργία της αναπνευστικής αντλίας, είναι και η επιστράτευση των εκπνευστικών μυών. Πράγματι, ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης μας ήταν η πιο έντονη δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών, όπως αυτή καταγράφηκε από: 1) τη μεγαλύτερη αύξηση της P_{ga} στο τέλος της εκπνοής ($P_{ga,exp.rise}$, $p=0.002$), 2) το μεγαλύτερο έργο των εκπνευστικών μυών στη μονάδα του χρόνου (\dot{W}_{exp} , $p=0.02$) και 3) το μεγαλύτερο παράγωγο της μέσης πίεσης των εκπνευστικών μυών με το χρόνο (PTP_{exp} , $p=0.03$). Αν και στην αρχή της δοκιμασίας δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην $P_{ga,exp.rise}$ μεταξύ των δύο ομάδων ($3.4\pm 0.6\text{cmH}_2\text{O}$ έναντι $1.2\pm 0.7\text{cmH}_2\text{O}$, $p>0.05$), φαίνεται ότι η λειτουργία των εκπνευστικών μυών παρουσίασε μια δραματική αύξηση από την αρχή και μέχρι το τέλος της δοκιμασίας στην πρώτη ομάδα (από $3.4\pm 0.6\text{cmH}_2\text{O}$ μέχρι $8.5\pm 1.2\text{cmH}_2\text{O}$, $p<0.05$), ενώ δε μεταβλήθηκε σημαντικά στη δεύτερη ομάδα (από $1.2\pm 0.7\text{cmH}_2\text{O}$ μέχρι $2.6\pm 0.8\text{cmH}_2\text{O}$, $p>0.05$), φανερώνοντας έτσι τη σαφώς πιο εντατική λειτουργία τους στην πρώτη ομάδα. Επιπλέον, η προοδευτική επιστράτευσή τους ακολούθησε τη βαθμιαία αύξηση της P_{aCO_2} , κάνοντας εμφανή τη συσχέτισή τους με την υπερκαπνία.

Η έντονη δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών αντιπροσωπεύει ένα σταθερό στοιχείο μιας αυτοματοποιημένης αντίδρασης του αναπνευστικού κέντρου, η οποία οφείλεται στην επίδραση του μεγάλου αναπνευστικού φορτίου και της οξείας υπερκαπνίας. Αυτό έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες, σχετικά με τη δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών σε υγιείς εθελοντές (84, 85), σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (114-117) καθώς και σε ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning (66, 119). Η αντίδραση αυτή σχετίζεται με την υψηλού βαθμού διέγερση του αναπνευστικού κέντρου, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνεται και από τη θετική συσχέτιση που παρουσιάζει ο βαθμός ενεργοποίησης των εκπνευστικών μυών με την ένταση της αναπνευστικής ώσης: $r=0.5$, $p=0.02$ (118, 119). Οι ασθενείς με ΧΑΠ κατά την ήρεμη αναπνοή επιστρατεύουν τους εκπνευστικούς τους μύες, με σκοπό να ενισχύσουν τη λειτουργία του αδύναμου διαφράγματος στην αντιμετώπιση του μεγάλου αναπνευστικού φορτίου (113, 114). Σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση, ο σημαντικότερος ίσως από τους εκπνευστικούς μύες, ο

εγκάρσιος κοιλιακός, παρουσιάζει μια σημαντική ενεργό δράση κατά την ήρεμη αναπνοή, ενώ η συνοδός αύξηση της κοιλιακής πίεσης που συνεπάγεται η σύσπασή του συντελεί στην εμφάνιση ενδογενούς PEEP (115, 116). Όσο το φορτίο συνεχίζει να αυξάνεται, οδηγώντας τις εφεδρείες της αναπνευστικής αντλίας σε επίπεδα εξάντλησης και στην εμφάνιση υπερκαπνίας, παρατηρείται μια πιο εκσεσημασμένη επιστράτευση των εκπνευστικών μυών, προκειμένου να αποτρέψουν την επικείμενη κόπωση του διαφράγματος (114, 117). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί τόσο σε υγιείς εθελοντές (84, 116) όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ (114, 115) ότι η ενεργοποίηση των εκπνευστικών μυών παρουσιάζει μια σχετική καθυστέρηση, η οποία συνηγορεί στην ύπαρξη μιας συγκεκριμένης ιεραρχίας στην επιστράτευση των εξωδιαφραγματικών μυών. Οι Parthasarathy και συν. (119) διαπίστωσαν ότι η ιεραρχία αυτή, η οποία παρατηρείται και στους ασθενείς που αποτυγχάνουν στο weaning, ξεκινάει με την επιστράτευση των εισπνευστικών μυών του θωρακικού τοιχώματος, συνεχίζει με τους στερνομαστοειδείς μύες, για να ολοκληρωθεί με τους εκπνευστικούς μύες. Πιο συγκεκριμένα, διαπίστωσαν ότι οι εκπνευστικοί μύες είναι οι τελευταίοι που επιστρατεύτηκαν, παρουσιάζοντας το μέγιστο βαθμό της δραστηριότητάς τους σε μια πιο καθυστερημένη φάση, προς το τέλος της αναπνευστικής δοκιμασίας. Δεδομένου ότι η συμμετοχή των εκπνευστικών μυών βρέθηκε αμελητέα στους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία με επιτυχία και ότι κανένας από τους ασθενείς που απέτυχαν στο weaning δεν εμφάνισε υπερκαπνία, απέδωσαν τη δραστηριότητάς τους στο μεγάλο αναπνευστικό φορτίο και τη συσχέτισαν με την αύξηση του ενεργειακού κόστους της αναπνοής και την αποτυχία του weaning. Και στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε κάποιου βαθμού δραστηριότητα των εκπνευστικών μυών σε όλους τους ασθενείς που απέτυχαν στο weaning, η οποία πιθανώς να συνέβαλε στην αποτυχημένη έκβασή του, βρέθηκε όμως να είναι πολύ πιο έντονη στους ασθενείς με υπερκαπνία. Επιπλέον, ο μέγιστος βαθμός της λειτουργίας τους εμφανίστηκε σχετικά πιο γρήγορα, συγκριτικά με τη μελέτη των Parthasarathy και συν., αφού από τη δεύτερη φάση της δοκιμασίας (Q_2) η $P_{ga, exp}$ είχε ήδη αυξηθεί $>100\%$ (από τα 3.4 ± 0.6 cmH₂O στη φάση Q_1 στα 6.9 ± 1.0 cmH₂O στη φάση Q_2). Σύμφωνα λοιπόν και με τα όσα αναφέραμε προηγουμένως, θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι παρά την όποια επίδραση του αναπνευστικού φορτίου στην κινητοποίηση των εκπνευστικών μυών, η σημαντικά πιο έντονη και πιο γρήγορη εμφάνιση της δράσης τους στην ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών, θα μπορούσε να οφείλεται στην οξεία υπερκαπνία.

Ποια όμως θα μπορούσε να είναι η σημασία αυτής της αυτοματοποιημένης αντίδρασης του αναπνευστικού κέντρου και ποιες οι συνέπειές της σχετικά με την έκβαση του weaning και την υπερκαπνία; Ένας λόγος που θα μπορούσε να εξηγήσει την επιλογή αυτή είναι η υποστήριξη και η βελτίωση της λειτουργίας των εισπνευστικών μυών και κυρίως του διαφράγματος, μέσω της μείωσης του τελοεκπνευστικού όγκου των πνευμόνων (EELV) (120). Κάτι τέτοιο έχει παρατηρηθεί τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία οφείλεται σε νοσήματα που δεν χαρακτηρίζονται από περιορισμό της ροής του αέρα, όπως για παράδειγμα το ARDS. Στις περιπτώσεις αυτές, η ενεργοποίησή των εκπνευστικών μυών βοηθάει την εισπνευστική προσπάθεια που ακολουθεί την εκπνοή, γιατί με την ενεργητική μείωση του EELV που προκαλούν, αποθηκεύεται ελαστική ενέργεια στο διάφραγμα και την κοιλιακή κοιλότητα. Στο τέλος της εκπνοής, όταν οι εκπνευστικοί μύες χαλαρώσουν, η απελευθέρωση της αποθηκευμένης ενέργειας προκαλεί τη γρήγορη πτώση της οισοφαγικής πίεσης (Pes) και την έναρξη της εισπνευστικής ροής, πριν ακόμη το διάφραγμα αρχίσει να συσπάται. Στους ασθενείς όμως με αποφρακτικά νοσήματα των αεραγωγών, μια τέτοια στρατηγική έχει μικρή μόνο επίδραση στη βελτίωση της εκπνευστικής ροής. Πράγματι, ο σημαντικός περιορισμός της εκπνευστικής ροής του αέρα, που παρατηρείται σε ένα ποσοστό > 60% των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ, δεν επιτρέπει στους εκπνευστικούς μύες να μειώσουν τον EELV και ως εκ τούτου οι ασθενείς αυτοί δεν μπορούν να επωφεληθούν από τη θεωρητικά ευεργετική τους δράση. Αντιθέτως, η κινητοποίησή τους μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη μηχανική των πνευμόνων, όπως είναι η επιδείνωση της απόφραξης των αεραγωγών, η πρόωρη σύγκλειση των μικρών αεραγωγών και τελικώς η αύξηση του EELV, με αποτέλεσμα την αύξηση της R_L , της $E_{DYN,L}$ και της PEEP_i. Πράγματι, στη μελέτη των Parthasarathy και συν. (119), ο EELV αυξήθηκε λόγω της επιστράτευσης των εκπνευστικών μυών, ενώ και στη μελέτη μας, η λειτουργία τους θα μπορούσε να σχετίζεται σε ένα σημαντικό βαθμό με την προϊούσα επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα στους ασθενείς με υπερκαπνία, δεδομένου ότι πολλοί από αυτούς είχαν ΧΑΠ, είτε αποκλειστικά είτε σε συνδυασμό με κάποιο άλλο νόσημα. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η όποια θετική επίδραση προσφέρουν στην εισπνευστική προσπάθεια είναι σημαντική όταν ο ασθενής βρίσκεται κυρίως στην όρθια θέση, ενώ δε φαίνεται να προσφέρουν κάποια σημαντική βοήθεια στους ασθενείς που βρίσκονται κατακεκλιμένοι ή σε ημικαθεστικά θέση (121).

Σε οποιαδήποτε από τις περιπτώσεις αυτές, ακόμη και όταν αναμένεται κάποιο σχετικό όφελος από τη σύσπαση των εκπνευστικών μυών, όπως είναι η διευκόλυνση της λειτουργίας των εισπνευστικών μυών, αυτό αντισταθμίζεται από το αυξημένο ενεργειακό κόστος της αναπνοής. Ιδιαίτερα όμως στην περίπτωση εκείνη, στην οποία η δραστηριότητά τους δεν επιφέρει κανένα όφελος, παρά μόνο επιβαρύνει την αναπνευστική λειτουργία, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των ασθενών με αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων, τότε η επιστράτευσή τους θα μπορούσε να αποδειχθεί καταστροφική, με εξαιρετικά δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία της αναπνευστικής αντλίας. Όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, το φορτίο πίεσης των εκπνευστικών μυών των ασθενών με υπερκαπνία σε σχέση με τον αναπνεύσιμο όγκο (\dot{V}_{exp}) και το χρόνο (PTP_{exp}) αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με την αρχική φάση της δοκιμασίας και βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερο συγκριτικά με την ομάδα των μη υπερκαπνικών ασθενών ($p=0.02$ και $p=0.03$ αντίστοιχα). Το φορτίο αυτό ουσιαστικά προστέθηκε στο φορτίο των εισπνευστικών τους μυών, επιβαρύνοντας αθροιστικά το συνολικό έργο της αναπνοής (WOB) και αυξάνοντας τις ενεργειακές δαπάνες του αναπνευστικού συστήματος, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αναπνευστικών απαιτήσεων και των εφεδρειών του. Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι η δυναμική λειτουργία των εκπνευστικών μυών λόγω του αυξημένου αναπνευστικού φορτίου και της υπερκαπνίας, θα μπορούσε να συντελέσει στην αύξηση του ενεργειακού κόστους της αναπνοής και στην επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΧΑΠ και ως εκ τούτου να αποτελέσει μέρος του φαύλου κύκλου της υπερκαπνίας, που οδήγησε στην υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάσαμε 26 ασθενείς που απέτυχαν κατά τη δοκιμασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα. Οι 20 από τους ασθενείς αυτούς εμφάνισαν οξεία υπερκαπνία, για την οποία έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις σχετικά με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της. Κύριο εύρημα της μελέτης αποτελεί η απρόσφορη λειτουργία των αναπνευστικών τους μυών, εξαιτίας της οποίας δεν κατάφεραν να επιτύχουν φυσιολογικές τιμές αναπνεόμενου όγκου αέρα, παρά τις μεγάλες πιέσεις που ανέπτυξαν, επιβεβαιώνοντας έτσι την αρχική μας υπόθεση. Η διαφορά αυτή μεταξύ του έντονου νευρογενούς ερεθίσματος, που έχει συνέπεια την ανάπτυξη μεγάλων εισπνευστικών πιέσεων και της αποτυχίας των αναπνευστικών μυών να επιτύχουν επαρκή κυψελιδικό αερισμό, καταδεικνύει την ύπαρξη ενός νευρομηχανικού διαχωρισμού, ο οποίος θα μπορούσε να οφείλεται στο συνδυασμό του αυξημένου ελαστικού φορτίου των πνευμόνων, των αυξημένων εισπνευστικών αντιστάσεων και των μεγάλων πνευμονικών όγκων, λόγω της επιδείνωσης των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων και της δυναμικής υπερδιάτασης. Η επίδραση της οξείας υπερκαπνίας στην αναπνευστική αντλία είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός φαύλου κύκλου, στον οποίο εμπλέκονται η ταχεία και ρηχή αναπνοή, η επιστράτευση των εκπνευστικών μυών και η δύσπνοια, με τελικό αποτέλεσμα τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των ενεργειακών απαιτήσεων και των εφεδρειών της. Η παρουσία της κόπωσης δεν φαίνεται να έχει αποτελέσει υπεύθυνο μηχανισμό της οξείας υπερκαπνίας, ούτε της αποτυχίας του weaning σε καμία από τις δύο ομάδες, δεδομένου ότι οι μέγιστες πιέσεις των εισπνευστικών μυών ήταν ίδιες στις δυο ομάδες και παρέμειναν σταθερές στο τέλος της δοκιμασίας σε σχέση με την αρχή της. Τέλος, η αύξηση που παρουσίασε ο V_T , η μέση εισπνευστική ροή και η $P_{0.1}$ (η οποία σημειωτέον ήταν σταθερά μεγαλύτερη από αυτήν των μη υπερκαπνικών) κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας αυτόματης αναπνοής στους υπερκαπνικούς ταυτόχρονα με την αύξηση της $PaCO_2$ δε θα μπορούσαν να υποδείξουν ως υπεύθυνους μηχανισμούς της υπερκαπνίας την κόπωση κεντρικού τύπου και την πρωτογενή διαταραχή της λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου, οι οποίες προκαλούν υποαερισμό λόγω μείωσης του νευρογενούς ερεθίσματος.

Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αυτής είναι ότι σημαντικοί και καθιερωμένοι δείκτες που χρησιμοποιούνται για την πρόγνωση της έκβασης του weaning, όπως είναι ο

f_R/V_T και ο PPI κατάφεραν να προβλέψουν την αποτυχημένη έκβασή του μόνο στους ασθενείς που εμφάνισαν υπερκαπνία. Αντιθέτως, στους ασθενείς εκείνους που απέτυχαν στη δοκιμασία χωρίς να εμφανίσουν υπερκαπνία, βρέθηκαν φυσιολογικοί και σημαντικά μικρότεροι από τις οριακές τους τιμές στην αρχή της δοκιμασίας. Το ενδεχόμενο η υπερκαπνία να αποτελεί το βασικό εκείνο παράγοντα που επηρεάζει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του αποτυχημένου weaning και ως εκ τούτου και τις τιμές των δεικτών αυτών είναι μια υπόθεση που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Ο ασθενής που αναπνέει αυτόματα και αποτυγχάνει στη δοκιμασία του weaning προσομοιάζει σε ένα μεγάλο βαθμό τις κλινικές συνθήκες της αναπνευστικής ανεπάρκειας, που τον οδήγησαν στη μηχανική αναπνοή και για το λόγο αυτό αποτελεί ένα αξιόπιστο και αντιπροσωπευτικό μοντέλο μελέτης των μηχανισμών της. Η μελέτη μας αφορούσε σε διαφορετικά νοσήματα, τα οποία οδήγησαν τους ασθενείς στην αναπνευστική ανεπάρκεια, την αποτυχία του weaning και την εμφάνιση οξείας υπερκαπνίας. Ως εκ τούτου, τα συμπεράσματά μας σχετικά με τους μηχανισμούς της υπερκαπνίας στο αποτυχημένο weaning θα μπορούσαν να επεκταθούν σε όλες εκείνες τις καταστάσεις που συνοδεύονται από οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια και να συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Roussos Ch. Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-797.
- 2) Macklem PT. Respiratory muscle dysfunction. *Hosp Pract* 1986; 21(3): 83-96.
- 3) Bellemare F. Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53(5): 1190-1195.
- 4) Zocchi L. Fitting JW. Majani U. Fracchia C. Rampulla C. Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human rib cage muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 857-864.
- 5) Millic-Emili J. Is weaning an art or a science? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1107-1108.
- 6) Roussos Ch. Fixley D. Gross D. Macklem PT. Fatigue of inspiratory muscles and their synergic behavior. *J Appl Physiol* 1979; 46: 897-904.
- 7) Roussos Ch. Zakyntinos S. Respiratory muscle energetics. In: Roussos Ch, ed. *The Thorax*. 2nd Edn. New York, Marcel Dekker, 1995; pp. 681-749.
- 8) Dodd DS. Collet PW. Engle LA. Influence of inspiratory flow rate and frequency on O₂ cost of resistive breathing in humans. *J Appl Physiol* 1988; 65: 760-766.
- 9) Zakyntinos S. Vassilakopoulos T. Roussos Ch. The load of inspiratory muscles in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1248-1255.
- 10) Sassoon SH. Lodia R. Rheeman CH. Kuei JH. Light RW. Mahutte K. Inspiratory muscle work of breathing during flow-by, demand-flow and continuous-flow systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1219-1222.
- 11) Covelli H. Black J. Olsen M. et al. Respiratory failure precipitated by high carbohydrate loads. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 579-581.
- 12) Dark D. Pingleton S. Kerby G. Hypercapnia during weaning: A complication of nutritional support. *Chest*. 1985; 88: 141-143.
- 13) Tobin M. Perez W. Guenther S. The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1111-1118.

- 14) Sasson C. Te T. Mahutte C. Light R. Airway occlusion pressure: an important indicator for successful weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 107-113.
- 15) Field S. Samci S. Grassino A. Respiratory oxygen consumption estimated by the diaphragm pressure-time index. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1984; 57: 44-51.
- 16) Clanton TL. Ameredes BT. Thomson DB. Julian MV. Sustainable inspiratory pressures over varying flows, volumes, and duty cycles. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1875-1882.
- 17) McCool FD. McCann DR. Leith DE. Hoppin FG. Pressure-flow effects on endurance of inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 1986; 60: 299-303.
- 18) Marini JJ. The physiologic determinants of ventilator dependence. *Respir Care* 1986; 31: 271-282.
- 19) Maher J. Rutledge F. Remtulla H. Parkes A. Bernardi L. Bolton CF. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995; 21: 737-743.
- 20) Smith PEM. Calverly PMA. Edwards RHT. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137: 884-888.
- 21) Coakley JH. Nagendran K. Ormerod IEC. Ferguson CN. Hinds CJ. Prolonged neurogenic, weakness in patients requiring mechanical ventilation for acute airflow limitation. *Chest* 1992; 101: 1413-1416.
- 22) Abd AG. Braun NMT. Baskin MI. O'Sullivan NM. Alkaitis DA. Diaphragmatic dysfunction after open heart surgery: treatment with a rocking bed. *Ann Intern Med* 1989; 111: 881-886.
- 23) Bolton CF. Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med* 1993; 19: S58-S63.
- 24) Witt NJ. Zochodne DW. Bolton CF. et al. Peripheral nerves function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99: 176-184.
- 25) Spitzer AR. Giacarlo T. Maher L. Awerbuch G. Bowles A. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve* 1992; 15: 682-686.
- 26) Decramer M. Stas M. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with COPD or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 800-802.
- 27) Driver AG. LeBrun M. Iatrogenic malnutrition in patients receiving ventilatory support. *JAMA* 1980; 244: 2195-2196.

- 28) Aubier M. Viires N. Piquet J. et al. Effects of hypocalcemia on diaphragmatic strength generation. *J Appl Physiol* 1985; 58: 2054-2061.
- 29) Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72: 521-533.
- 30) Aubier M. Murciano D. Lecocguic Y. et al. Effect of hypophosphatemia. on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 323: 420-424.
- 31) Juan G. Calverley P. Talamo C. Schnader J. Roussos Ch. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984; 310: 874-879.
- 32) Schnader J. Howel S. Fitzgerald R. Roussos C. Interaction of fatigue and hypercapnia in the canine diaphragm. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1636-1643.
- 33) Farkas GA. Roussos C. Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomere adaptability. *J Appl Physiol* 1983; 54:1635-1640.
- 34) Goldspink G. Tabary C. Tabary JC. Tardiou G. Tardiou C. Effects of denervation on the adaptation of sarcomere number and muscle extensibility to the functional length of the muscle. *J Physiol (Lond)* 1974; 236:733-742.
- 35) Farkas GA. Roussos CS. Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. *J Appl Physiol* 1982; 53:1263-1272.
- 36) Similowski T. Yan S. Gauthier AP. Macklem PT. Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991; 325: 917-923.
- 37) Boczkowski J. Dureuil B. Branger C. et al. Effects of sepsis on diaphragm function in rats. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 260-265.
- 38) Hussain SNA. Roussos Ch. Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1802-1808.
- 39) Bellemare F. Wight D. Lavigne C. Grassino A. Effect of tension and timing of contraction on the blood flow of the diaphragm. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1983; 54: 1597-1606.
- 40) Comptois A. Rochester DF. Respiratory muscle blood flow. In: Roussos Ch, ed. *The Thorax*. Second Edn. New York. Marcel Dekker 1995, pp. 633-661.
- 41) Aubier M. Trippenbach T. Roussos Ch. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1981; 51(2): 499-508.

- 42) Hussain SNA. Simcus G. Roussos Ch. Respiratory muscle fatigue: a cause of ventilatory failure in septic shock. *J Appl Physiol* 1985; 58: 2033-2040.
- 43) Macklem PT. Hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:1-2.
- 44) Rossi A. Polese G. Brandi G. Dynamic hyperinflation. In: Marini JJ, Roussos C, eds. *Ventilatory Failure*. Berlin: Springer-Verlag, 1991:199-218.
- 45) Gilmartin JJ. Gibson GJ. Mechanisms of paradoxical rib cage in motion in patients with obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:683-687.
- 46) Kimball WR. Leith DE. Robins AG. Dynamic hyperinflation and ventilator dependence in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 991-995.
- 47) Decramer M. De Troyer A. Kelly S. Macklem PT. Mechanical arrangement of costal and crural diaphragms in dogs. *J Appl Physiol* 1984; 56:1484-1490.
- 48) Road J. Leivers AM. Effect of lung inflation on diaphragmatic shortening. *J Appl Physiol* 1988; 65:2383-2389.
- 49) Minh V. Dolan GF. Korropka RF. Moser KM. Effect of hyperinflation on inspiratory function of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1976; 40:67-73.
- 50) Mead J. Loring SH. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol* 1982; 53:750-755.
- 51) Macklem PT. Macklem DM. De Troyer A. A model of inspiratory muscle mechanics. *J Appl Physiol* 1983; 55:547-557.
- 52) Lemaire F. Teboul JL. Cinotti L. et al. Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1988; 69: 171-179.
- 53) Lemaire F. Difficult weaning. *Intensive Care Med* 1993; 19: 69-73.
- 54) Richard Ch. Teboul JL. Archanbaud F. Herbert JL. Michaut P. Auzepy P. Left ventricular function during weaning of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 1994; 20: 181-186.
- 55) Biondi JW. Schulman DS. Matthay RA. Effects of mechanical ventilation on right and left ventricular function. *Clin Chest Med* 1988; 9: 55-74.
- 56) Robotham JL. Becker LC. The cardiovascular effects of weaning: stratifying, patient populations. *Intensive Care Med* 1994; 20: 171-172.
- 57) Permutt S. Circulatory effects of weaning from mechanical ventilation: the importance of transdiaphragmatic pressure. *Anesthesiology* 1988; 69: 157-160.

- 58) Takata M. Robotham JL. Effects of inspiratory diaphragmatic descent on inferior vena cava venous return. *J Appl Physiol* 1992; 72: 597-607.
- 59) Takata M. Wise RA. Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1961-1972.
- 60) Fessler HE. Permutt S. Interaction between the circulatory and ventilatory pumps. In: Roussos Ch, ed. *The Thorax*. 2nd Edn. New York, Marcel Dekker, 1995; pp. 1621-1640.
- 61) Rasanen J. Nikki P. Heikkila J. Acute myocardial infarction complicated by respiratory failure. The effects of mechanical ventilation. *Chest* 1984; 85: 21-28.
- 62) Hurford WE. Lynch KE. Strauss WH. Lowenstein E. Zapol WM. Myocardial perfusion as assessed by thallium 201 scintigraphy during the discontinuation of mechanical ventilation in ventilator-dependent patients. *Anesthesiology* 1991; 74: 1007-1016.
- 63) Hussain SNA. Chatillon A. Comptois A. Roussos CH. Magder S. Chemical activation of thin-fiber phrenic afferents: two cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 1991; 70: 77- 86.
- 64) Nava S. Bellemare F. Cardiovascular failure and apnea in shock. *J Appl Physiol* 1989; 66(1): 184-189.
- 65) Cohen CA. Zigelbaum G. Gross D. Roussos Ch, Macklem DT. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. *Am J Med* 1982; 73: 308-316.
- 66) Laghi F. Cattapan SE. Jubran A. Parthasarathy S. et al. Is weaning failure caused by Low-Frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 120-127.
- 67) Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation. Part 2. *Intensive Care Med* 1994; 20: 150-162.
- 68) NHLB1 Workshop. Respiratory muscle fatigue: report of the respiratory muscle fatigue workshop group. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 474-480.
- 69) Goldstone JC. Green M. Moxham J. Maximum relaxation rate of the diaphragm during weaning from mechanical ventilation. *Thorax* 1994; 49: 54-60.
- 70) Bigland-Ritchie B. Donovan EF. Roussos Ch. Conduction velocity and EMG power spectrum changes in fatigue of sustained maximal efforts. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1981; 51: 1300-1305.

- 71) Brochard L. Hart A. Lorini H. Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 513-521.
- 72) Pourriat JL. Lamberto Ch. Hoang Ph. Fournier JL. Vasseur B. Diaphragmatic fatigue and breathing pattern during weaning from mechanical ventilation in COPD patients. *Chest* 1986; 90: 703-707.
- 73) Roussos Ch. Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1977; 43: 189-197.
- 74) Zakynthinos S. Vassilakopoulos T. Zakynthinos E. Perreas K. Daniil Z. Roussos Ch. The load of the inspiratory muscles in patients during acute respiratory failure and recovery. *Intensive Care Med* 1995; 21: 60S.
- 75) Fitts R. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994; 74: 49-94.
- 76) Johnson BD. Babcock MA. Suman OE. Dempsey JA. Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol (London)* 1993; 460: 385-405.
- 77) Epstein SK. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 545-549.
- 78) Kelly BJ. Matthay MA. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients. *Chest* 1993; 104: 1818-1924.
- 79) Roussos C. Ventilatory muscles fatigue governs breathing frequency. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20(5):445-451.
- 80) Scardella AT. Ravisi RA. Phair DK. Santiago TV. Edelman NH. The role of endogenous opioids in the ventilatory response to acute flow resistive loads. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 26-31.
- 81) Petrozino JJ. Scardella AT. Santiago TV. Edelman NH. Dichloroacetate blocks endogenous opioid effects during inspiratory flow-resistive loading. *J Appl Physiol* 1992; 72: 590-596.
- 82) Begin P. Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 905-912.
- 83) Jubran A. Tobin M. Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 906-915

- 84) Yan S. Lichros I. Zakynthinos S. Maclem PT. Effect of diaphragmatic fatigue on control of respiratory muscles and ventilation during CO₂ rebreathing. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1364-1370.
- 85) Yan S. Sliwinski P. Gauthier AP. Lichros I. Zakynthinos S. Maclem PT. Effect of global inspiratory muscle fatigue on ventilatory and respiratory muscle responses to CO₂. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1371-1377.
- 86) Tobin M. Jubran A. Hines E Jr. Pathophysiology of failure to wean from mechanical ventilation. *Scheiz Med Wochenschr.* 1994; 124: 2139-2145.
- 87) Tobin MJ. Remembrance of weaning past: the seminal papers. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1485-1493.
- 88) ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 518-624.
- 89) Maltais F. Reissmann H. Navalesi P. Hernandez P. Gursahaney A. Ranieri VM. Sovilij M. Gottfried SB. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1318-1324.
- 90) Ninane V. Yernault JC. De Troyer A. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of expiratory muscles. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1037-1042.
- 91) Zakynthinos S. Vassilakopoulos T. Zakynthinos E. Roussos Ch. Accurate measurement of intrinsic positive end-expiratory pressure: How to detect and correct for expiratory muscle activity. *Eur Respir J* 1997; 10: 522-529.
- 92) Lessard MR. Lofaso F. Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:562-569.
- 93) Marini JJ. Smith TC. Lamb V. Estimation of inspiratory muscle strength in mechanically ventilated patients: the measurement of maximal inspiratory pressure. *J Crit Care* 1986; 1:32-38.
- 94) Whitelaw WA. Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993; 74:1475-1483.
- 95) Jubran A. Van de Graaff. Tobin M. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 129-136.

- 96) Roussos C. Campbell EJM. Respiratory muscle energetics. In: Macklem PT. Mead J. editors. Handbook of physiology. Vol. 3: The respiratory system, Part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1986. p. 481-509.
- 97) Banner MJ. Kirby RR. Blanch PB. Differentiating total work of breathing into its component parts. *Chest* 1996; 109:1141–1143.
- 98) Goldman MD. Grimby G. Mead J. Mechanical work of breathing derived from rib cage and abdominal V-P partitioning 1976; 41:752-763.
- 99) Sassoon CSH. Light RW. Lodia R. Sieck GC. Mahutte CK. Pressure–time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:469-475.
- 100) Bellemare F. Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1196-1206.
- 101) Frank N. Mead J Ferris BG. The mechanical behavior of the lungs in healthy elderly persons. *J Clin Invest* 1957; 36: 1680-1687.
- 102) N. Del Rosario. C.S.H. Sassoon. Chetty K.G. Gruer S.E. Mahutte C. Breathing pattern during acute respiratory failure and recovery. *Eur Respir J* 1997; 10:2560-2565.
- 103) Torres A. Reyes A. Roca J. Wagner PD. Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1246-1250.
- 104) Beydon L. Cinotti L. Rekik N et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991; 75: 730-738.
- 105) Zakyntinos S. Roussos C. Respiratory muscle fatigue. In: Derenne JP. Whitelaw WA. Similowski T. eds *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. Lung Biology in Health and Disease* New York, NY, Marcel Dekker Inc., 1996; pp. 79-127.
- 106) Otis AB. Fenn WO. Rahn H. Mechanics of breathing man. *J Appl Physiol* 1950; 2: 592-607.
- 107) Yang K. Tobin M. Jubran A. A prospective study of indexes predicting the outcome or trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; 324: 1445-1450.

- 108) Vassilakopoulos T. Zakyntinos S. Roussos Ch. The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 378-385.
- 109) Vassilakopoulos T. Routsis C. Sotiropoulou C, Bitsakou C, Roussos C, Zakyntinos S. The combination of the load/force balance and the frequency/tidal volume can predict weaning outcome. *Intensive Care Med* 2006; 32(5): 684-91.
- 110) Purro A. Appendini L. Polilo C. Musso G et al. Mechanical determinants of early acute ventilatory failure in COPD patients: a physiologic study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 639-647.
- 111) Brochard L. Isabey D. Piquet J. Amaro P. Mancebo J. Messadi A. Lemaire F. Harf A. Reversal of acute exacerbations of COPD by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323: 1523-1530.
- 112) Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1986-1996.
- 113) Martinez F. Couser J. Celli B. Factors influencing ventilator muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 276-282.
- 114) Yan S. Kaminski D, Sliwinski P. Inspiratory muscles mechanics of patients with COPD during incremental exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 807-813.
- 115) Montes D. Rassulo J. Celli B. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1284-1289.
- 116) Ninane V. Rypens F. Yernault JC. De Troyer A. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 16-21.
- 117) Laghi F. Topeli A. Tobin M. Does resistive loading decrease diaphragmatic contractility before task failure? *J Appl Physiol* 1998; 85(3): 1103-1112.
- 118) Leung P. Jubran A. Tobin MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1940-1948.
- 119) Parthasarathy S. Jubran A. Laghi F. Tobin M. Sternomastoid, rib cage and expiratory muscle activity during weaning failure. *J Appl Physiol* 2007; 103: 140-147.
- 120) Laghi F. Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 10-48.

- 121) Tobin MJ, Laghi F, Brochard L. Role of the respiratory muscles in acute respiratory failure of COPD: lessons from weaning failure. *J Appl Physiol* 2009; 107: 962-970.
- 122) Woolcock A, Vincent N, Macklem P. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J. Clin. Invest.* 1969; 48: 1097-1106.
- 123) Swartz M, Marino P. Diaphragmatic strength during weaning from mechanical ventilation. *Chest* 1985; 88: 736-740
- 124) Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1069-1076.
- 125) Fernandez R, Blanch L, Artigas A. Respiratory center activity during mechanical ventilation. *J. Crit.Care* 1991; 6:102-111.
- 126) Herrera M, Blasco J, Venegas R, Marquez F. Mouth occlusion pressure in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1985; 11: 134-139.
- 127) Sassoon CS, Mahutte CK. Airway occlusion pressure and breathing pattern as predictors of weaning outcome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:860-866.
- 128) Killian KJ., Gandevia E., Summers E., Campell JM. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort and tension. *J Appl Physiol* 1984; 57: 686-691.
- 129) Chen RC. and Yan S. Perceived inspiratory difficulty during inspiratory threshold and hyperinflationary loadings. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 720-727.
- 130) Manning HL., Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333: 1547-1553.
- 131) Killian KJ. Dyspnea. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1013-1014.
- 132) Mador MJ, Wendel T, Kufel TJ. . Effect of acute hypercapnia on diaphragmatic and limb muscle contractility. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1590-1595.
- 133) McKenzie DK, Allen GM, Butler JE, Gandevia SC. Task failure with lack of diaphragm fatigue during inspiratory resistive loading in human subjects. *J Appl Physiol* 1997; 82(6): 2011-2019.
- 134) Gross D, Grassino A, Ross W, Macklem PT. Electromyographic pattern of diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol* 1979; 46: 1-7.

- 135) Kayser B, Slinwinski P, Yan S, Tobiasz M, Macklem P.T. Respiratory effort sensation during exercise with induced expiratory flow-limitation in healthy humans. *J. Appl. Physiol.* 1997; 83:936–947.
- 136) Macklem PT. The Mechanics of Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:88-94.
- 137) O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109-115.
- 138) O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(2):180-184.

ΠΙΝΑΚΕΣ - ΕΙΚΟΝΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

	Ασθενής N ^ο	Ηλικία, (έτη)/ Φύλο	Ημέρες MV	MIP (cmH ₂ O)	Διάρκεια αυτόματης αναπνοής (min)	Διάγνωση
Υπερκαπνικοί ασθενείς (H)	1	72/M	13	-40	120	Παρόξυνση ΧΑΠ
	2	74/M	16	-25	120	ΧΑΠ, απόφραξη ανώτερων αεραγωγών
	3	70/M	7	-50	40	ΧΑΠ, παχυσαρκία, πνευμονία
	4	76/M	8	-70	35	ΧΑΠ πνευμονία
	6	78/M	33	-40	40	ΧΑΠ, Καρδιακή ανεπάρκεια
	7	54/F	25	-50	30	Παρόξυνση ΧΑΠ
	8	54/F	7	-55	30	Παρόξυνση ΧΑΠ
	9	73/F	3	-39	40	Πνευμονία, σηπτική καταπληξία
	11	70/F	10	-44	90	MVR, Καρδιακή ανεπάρκεια
	13	70/M	6	-25	30	CABG, MI, πάρεση διαφράγματος
	14	25/M	6	-38	90	N. Crohn, σηπτική καταπληξία
	16	77/M	7	-30	30	Μηνιγγίτιδα, σήψη, MOF
	17	65/M	40	-20	7	Πνευμονία, σηπτική καταπληξία, MOF
	18	76/M	16	-20	10	TB ίνωση, λοβεκτομή
	19	77/F	4	-60	22	Παρόξυνση ΧΑΠ, παχυσαρκία
	20	73/F	60	-22	23	Εγκεφαλικό επεισόδιο, σήψη
	21	58/M	5	-60	15	CABG, ασταθής θώρακας, ARDS
22	76/F	21	-28	60	Περιτονίτις, σήψη	
23	68/F	18	-20	7,5	Καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονία	
24	71/M	5	-25	100	Ρευματοειδής αρθρίτις, σήψη	
Μη υπερκαπνικοί ασθενείς (NH)	12	68/M	9	-47	30	CABG, MI, καρδιακή ανεπάρκεια
	5	72M	4	-50	120	Πνευμονία, εντερορραγία
	10	78/F	2	-50	60	Παρόξυνση ΧΑΠ
	15	62/M	14	-30	120	CABG, πάρεση διαφράγματος
	25	70/M	9	-30	50	ΧΑΠ, πνευμονική καρδιά
	26	56/M	20	-50	120	Πολυτραυματίας, σήψη

Ορισμός συντμήσεων: MV=μηχανικός αερισμός (mechanical ventilation); MIP= μέγιστη εισπνευστική πίεση (maximum inspiratory pressure); M=άρρεν (male); F= θήλυ (female); COPD= ΧΑΠ (chronic obstructive pulmonary disease); CABG=παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας (coronary artery bypass graft); MVR=αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας (mitral valve replacement); TB= φυματίωση (tuberculosis); MOF=πολυοργανική ανεπάρκεια (multiple organ failure); CHF=συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (congestive heart failure); MI=ισχαιμία μυοκαρδίου (myocardial ischemia); ARDS=σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (acute respiratory distress syndrome).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ *

		Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	p Value [†]
V _T , mL	H	294 ± 25	342 ± 28 §	347 ± 28 §	339 ± 31 §	0.01
	NH	461 ± 15 ‡	479 ± 14 ‡	483 ± 20 ‡	442 ± 20 ‡	
f _R , breaths/min	H	35.3 ± 2.3	34.3 ± 1.6	35.1 ± 1.3	34.3 ± 1.5	0.09
	NH	26.2 ± 2.2 ‡	28.3 ± 1.1 ‡	30.1 ± 1.2 ‡	31.3 ± 1.3 §	
V _E , L/min	H	10.5 ± 1.1	11.5 ± 1.0	11.9 ± 0.9 §	11.4 ± 1.0	0.63
	NH	12.2 ± 1.1 ‡	13.5 ± 1.0 ‡	14.5 ± 1.1 §‡	13.9 ± 1.1 ‡	
T _I , s	H	0.59 ± 0.04	0.55 ± 0.03	0.52 ± 0.02 §	0.53 ± 0.02 §	0.002
	NH	0.80 ± 0.04 ‡	0.75 ± 0.04 ‡	0.69 ± 0.04 §‡	0.72 ± 0.03 ‡	
T _E , s	H	1.28 ± 0.11	1.27 ± 0.07	1.25 ± 0.07	1.31 ± 0.09	0.28
	NH	1.61 ± 0.16 ‡	1.49 ± 0.13	1.48 ± 0.17	1.29 ± 0.16 §	
V _T /T _I , mL/s	H	544 ± 52	633 ± 46 §	676 ± 44 §	630 ± 43 §	0.62
	NH	637 ± 51 ‡	675 ± 50	710 ± 43	642 ± 75	
T _I /T _{TOT}	H	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.30 ± 0.01 §	0.30 ± 0.01 §	0.12
	NH	0.34 ± 0.01	0.34 ± 0.01 ‡	0.34 ± 0.01 ‡	0.36 ± 0.02 ‡	
f _R /V _T , breaths/min/L	H	133 ± 14	120 ± 15	117 ± 12 §	128 ± 17	0.02
	NH	58 ± 7 ‡	60 ± 7 ‡	62 ± 9 ‡	72 ± 8 ‡	

Ορισμός συντημήσεων: Q₁= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας, Q₂= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το ένα τρίτο της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₃=δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τα δύο τρίτα της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₄= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τελευταίο λεπτό της δοκιμασίας, H= ομάδα υπερκαπνικών ασθενών, NH= ομάδα μη υπερκαπνικών ασθενών, V_T=αναπνεόμενος όγκος αέρα, f_R=αναπνευστική συχνότητα, V_E=κατά λεπτόν (ολικός) αερισμός, T_I=εισπνευστικός χρόνος, T_E=εκπνευστικός χρόνος, V_T/T_I=μέση εισπνευστική ροή, T_I/T_{TOT}=κλασματικός χρόνος εισπνοής, f_R/V_T=δείκτης ταχείας και ρηχής αναπνοής.

* Οι τιμές αφορούν στους μέσους όρους ± το σταθερό σφάλμα (SE).

†p Οι τιμές αφορούν στο αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων με την ανάλυση μεταβλητότητας δύο δρόμων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (two-way ANOVA).

‡ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών (H) (p<0.05).

§ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την περίοδο Q₁ (p<0.05).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
ΕΠΙΜΕΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΙΣΧΥΟΣ (ΕΡΓΟ ΑΝΑ ΜΟΝΑΔΑ ΧΡΟΝΟΥ, \dot{W})
ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ *

		Q_1	Q_2	Q_3	Q_4	p Value [†]
$\dot{W}_{el,w}$	H	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.3 §	1.4 ± 0.3 §	1.2 ± 0.2	0.05
	NH	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.3 ‡	2.1 ± 0.4 §‡	1.9 ± 0.4 ‡	
\dot{W}_{PEEPi}	H	5.2 ± 1.1	6.1 ± 0.8	6.2 ± 1.0	6.0 ± 0.9	0.07
	NH	4.5 ± 1.3	7.3 ± 1.3	8.1 ± 1.1 §	8.3 ± 1.3 §‡	
$\dot{W}_{el,L}$	H	4.4 ± 0.6	5.3 ± 0.7	7.6 ± 1.0 §	8.1 ± 1.2 §	0.83
	NH	4.3 ± 0.8	4.8 ± 0.7	7.9 ± 0.9 §	8.9 ± 1.1 §	
\dot{W}_{res}	H	7.2 ± 1.3	9.6 ± 1.2 §	10.5 ± 1.2 §	11.3 ± 1.2 §	0.36
	NH	7.4 ± 1.4	10.3 ± 1.4 §	11.8 ± 1.5 §	11.4 ± 1.4 §	
$\dot{W}_{i,tot}$	H	17.8 ± 1.7	22.2 ± 1.9 §	25.4 ± 1.8 §	26.9 ± 1.8 §	0.55
	NH	17.4 ± 1.6	24.0 ± 1.8 §	29.3 ± 2.1 §	30.4 ± 2.1 §	
$\dot{W}_{i,tot/V}$, J/min /L	H	1.62 ± 0.13	1.88 ± 0.13 §	2.06 ± 0.16 §	2.23 ± 0.16 §	0.82
	NH	1.60 ± 0.12	1.85 ± 0.12 §	2.11 ± 0.13 §	2.31 ± 0.14 §	
\dot{W}_{exp}	H	1.3 ± 0.4	2.6 ± 0.6 §	3.0 ± 0.7 §	3.0 ± 0.6 §	0.02
	NH	0.5 ± 0.3 ‡	0.8 ± 0.3 ‡	1.2 ± 0.5 ‡	1.1 ± 0.5 ‡	

Ορισμός συντημήσεων: Q_1 = δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας, Q_2 = δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το ένα τρίτο της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q_3 =δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τα δύο τρίτα της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q_4 = δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τελευταίο λεπτό της δοκιμασίας, H= ομάδα υπερκαπνικών ασθενών, NH= ομάδα μη υπερκαπνικών ασθενών, $\dot{W}_{el,w}$ = ισχύς οφειλόμενη στις ελαστικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος, \dot{W}_{PEEPi} = ισχύς οφειλόμενη στην PEEPi, $\dot{W}_{el,L}$ = ισχύς οφειλόμενη στις ελαστικές ιδιότητες των πνευμόνων, \dot{W}_{res} = ισχύς οφειλόμενη στις πνευμονικές αντιστάσεις, $\dot{W}_{i,tot}$ = συνολική ισχύς των εισπνευστικών μυών, $\dot{W}_{i,tot/V}$ = συνολική ισχύς των εισπνευστικών μυών ανά λίτρο αερισμού, \dot{W}_{exp} = ισχύς των εκπνευστικών μυών.

* Οι τιμές αφορούν στους μέσους όρους \pm το σταθερό σφάλμα (SE) κι εκφράζονται σε J/min, εκτός από τις αναγραφόμενες αλλαγές.

†p Οι τιμές αφορούν στο αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων με την ανάλυση μεταβλητότητας δύο δρόμων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (two-way ANOVA).

‡ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών (H) ($p < 0.05$).

§ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την περίοδο Q_1 ($p < 0.05$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4
ΕΠΙΜΕΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ ΠΙΕΣΗΣ-ΧΡΟΝΟΥ (PTP)
ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ *

		Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	p Value [†]
PTP _{el,w}	H	11 ± 6	12 ± 8	12 ± 6	12 ± 4	0.36
	NH	12 ± 7	13 ± 8	13 ± 8	13 ± 9	
PTP _{PEEPi}	H	99 ± 15	116 ± 16	122 ± 28	123 ± 25	0.42
	NH	90 ± 16	132 ± 24	135 ± 27	143 ± 28	
PTP _{el,L}	H	56 ± 13	72 ± 14	74 ± 16 §	76 ± 19 §	0.31
	NH	40 ± 10	45 ± 13	74 ± 15 §	79 ± 17 §	
PTP _{Pres}	H	98 ± 12	114 ± 16	121 ± 15	138 ± 12 §	0.44
	NH	89 ± 13	118 ± 11	123 ± 16	137 ± 17 §	
PTP _{i,tot}	H	257 ± 24	312 ± 25 §	321 ± 34 §	350 ± 30 §	0.55
	NH	229 ± 25	309 ± 24 §	339 ± 29 §	367 ± 32 §	
PTP _{di}	H	270 ± 29	329 ± 32	336 ± 41 §	356 ± 41 §	0.67
	NH	236 ± 28	318 ± 29	346 ± 30 §	358 ± 38 §	
PTP _{exp}	H	31 ± 9	72 ± 17 §	91 ± 19 §	90 ± 19 §	0.03
	NH	11 ± 6 ‡	29 ± 10 ‡	27 ± 10 ‡	43 ± 11 §‡	

Ορισμός συντιμήσεων: Q₁= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας, Q₂= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το ένα τρίτο της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₃=δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τα δύο τρίτα της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₄= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τελευταίο λεπτό της δοκιμασίας, H= ομάδα υπερκαπνικών ασθενών, NH= ομάδα μη υπερκαπνικών ασθενών, PTP_{el,w}= PTP οφειλόμενο στις ελαστικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος, PTP_{PEEPi}= PTP οφειλόμενο στην PEEPi, PTP_{el,L}= PTP οφειλόμενο στις ελαστικές ιδιότητες των πνευμόνων, PTP_{Pres}= PTP οφειλόμενο στις πνευμονικές αντιστάσεις, PTP_{i,tot}= συνολικό PTP των εισπνευστικών μυών, PTP_{di}= PTP του διαφράγματος, PTP_{exp}= PTP των εκπνευστικών μυών.

* Οι τιμές αφορούν στους μέσους όρους ± το σταθερό σφάλμα (SE), κι εκφράζονται σε cmH₂O·s/min.

†p Οι τιμές αφορούν στο αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων με την ανάλυση μεταβλητότητας δύο δρόμων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (two-way ANOVA).

‡ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών (H) (p<0.05).

§ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την περίοδο Q₁ (p<0.05).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5
ΠΙΕΣΕΙΣ, ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ-ΧΡΟΝΟΥ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ *

		Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	p Value [†]
ΔPes, cmH ₂ O	H	17.2 ± 1.5	21.2 ± 1.5 §	21.8 ± 1.8 §	22.8 ± 1.7 §	0.09
	NH	12.5 ± 1.9 ‡	14.8 ± 2.2 ‡	17.2 ± 2.3 §‡	16.8 ± 2.4 §‡	
ΔP _{Di} , cmH ₂ O	H	17.6 ± 1.7	21.6 ± 1.8 §	21.8 ± 1.8 §	22.3 ± 1.6 §	0.14
	NH	12.9 ± 2.1‡	15.0 ± 2.0§ ‡	17.7 ± 2.0 §‡	17.3 ± 1.7 §‡	
ΔPga, cmH ₂ O	H	0.9 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.7	0.7 ± 0.8	0.68
	NH	0.3 ± 0.6	0.4 ± 0.9	0.6 ± 1.0	0.9 ± 0.6	
Pga,exp.rise, cmH ₂ O	H	3.4 ± 0.6	6.9 ± 1.0 §	8.1 ± 1.1 §	8.5 ± 1.2 §	0.002
	NH	1.2 ± 0.7	2.0 ± 0.6 ‡	2.3 ± 0.9 ‡	2.6 ± 0.8 ‡	
P _I , cmH ₂ O	H	11.8 ± 1.0	15.2 ± 1.0 §	15.6 ± 1.3 §	16.1 ± 1.4 §	0.11
	NH	8.7 ± 2.4	10.7 ± 2.6 ‡	12.4 ± 2.9 ‡	12.8 ± 2.8 §‡	
P _{I,MAX} ,cmH ₂ O	H	37.9 ± 2.6	-	-	38.1 ± 2.6	0.60
	NH	40.8 ± 8.6			41.5 ± 6.9	
P _I /P _{I,MAX}	H	0.33 ± 0.03	0.42 ± 0.04 §	0.42 ± 0.03 §	0.45 ± 0.03 §	0.01
	NH	0.18 ± 0.03 ‡	0.23 ± 0.03 ‡	0.28 ± 0.03 §‡	0.31 ± 0.06 §‡	
P _{Di} , cmH ₂ O	H	11.0 ± 1.0	14.3 ± 1.3 §	14.2 ± 1.4 §	14.0 ± 1.5 §	0.27
	NH	8.9 ± 2.8	10.1 ± 2.5 ‡	11.5 ± 2.8	11.7 ± 2.6§	
P _{Di,MAX} , cmH ₂ O	H	37.6 ± 3.0	-	-	37.7 ± 3.0	0.44
	NH	42.3 ± 9.1			43.5 ± 7.3 ‡	
P _{Di} /P _{Di,MAX}	H	0.31 ± 0.03	0.40 ± 0.04 §	0.38 ± 0.03 §	0.39 ± 0.03 §	0.01
	NH	0.19 ± 0.04 ‡	0.21 ± 0.04 ‡	0.25 ± 0.03 ‡	0.27 ± 0.05 ‡	
PTI _{insp}	H	0.10 ± 0.01	0.13 ± 0.01 §	0.12 ± 0.01 §	0.13 ± 0.01 §	0.03
	NH	0.06 ± 0.01 ‡	0.08 ± 0.01 ‡	0.10 ± 0.01 §‡	0.11 ± 0.02 §	
PTI _{Di}	H	0.13 ± 0.02	0.15 ± 0.01 §	0.15 ± 0.01 §	0.15 ± 0.01 §	0.04
	NH	0.08 ± 0.02 ‡	0.09 ± 0.01 ‡	0.11 ± 0.01 ‡	0.12 ± 0.02	

Ορισμός συντημήσεων: Q₁= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας, Q₂= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το ένα τρίτο της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₃=δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τα δύο τρίτα της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₄= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τελευταίο λεπτό της δοκιμασίας, H= ομάδα υπερκαπνικών ασθενών, NH= ομάδα μη υπερκαπνικών ασθενών, ΔPes=διακύμανση της εισπνευστικής πίεσης (Pes), ΔP_{Di}=διακύμανση της διαδιαφραγματικής πίεσης (P_{Di}), ΔPga=διακύμανση της κοιλιακής πίεσης (Pga) κατά την εισπνοή, Pga, exp rise=αύξηση της κοιλιακής πίεσης (Pga) κατά την εκπνοή, που οφείλεται στη σύσπαση των εκπνευστικών μυών, P_I=μέση πίεση των εισπνευστικών μυών, P_{I,MAX}=μέγιστη εισπνευστική πίεση; P_{Di}=μέση διαδιαφραγματική πίεση, P_{Di,MAX}=μέγιστη διαδιαφραγματική πίεση, PTI_{insp}= δείκτης πίεσης-χρόνου των εισπνευστικών μυών, PTI_{Di}=δείκτης πίεσης-χρόνου του διαφράγματος.

* Οι τιμές αφορούν στους μέσους όρους ± το σταθερό σφάλμα (SE).

†p Οι τιμές αφορούν στο αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων με την ανάλυση μεταβλητότητας δύο δρόμων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (two-way ANOVA).

‡ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών (H) (p<0.05).

§ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την περίοδο Q₁ (p<0.05).

ΠΙΝΑΚΑΣ 6
ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ *

		Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	p Value [†]
PEEPi,dyn,	H	4.53 ± 0.80	5.59 ± 0.95§	5.76 ± 1.09§	5.16 ± 0.96	0.12
cmH ₂ O	NH	4.24 ± 2.79	5.38 ± 2.54	6.20 ± 2.75§	5.80 ± 2.96§	
PEEPi,st,	H	5.64 ± 1.03	7.73 ± 1.17	5.65 ± 1.32	5.85 ± 1.3	0.48
cmH ₂ O	NH	4.06 ± 2.4	5.38 ± 2.47	6.50 ± 2.77	5.60 ± 2.42	
P ₀₁ , cmH ₂ O	H	6.50 ± 0.76	7.94 ± 0.81	8.50 ± 0.85§	9.32 ± 0.87§	0.06
	NH	3.12 ± 0.59	3.75 ± 0.63	4.00 ± 0.41‡	3.50 ± 0.64‡	
E _{DYN,L} ,	H	19.21 ± 3.96	24.40 ± 4.74§	26.20 ± 4.63§	31.55 ± 5.82§	0.003
cmH ₂ O l ⁻¹	NH	9.14 ± 1.31‡	10.94 ± 1.42 ‡	12.48 ± 2‡	13.08 ± 2.35‡	
E _{ST,CW} ,	H	6.84 ± 0.85	6.84 ± 0.85	6.84 ± 0.85	6.84 ± 0.85	
cmH ₂ O l ⁻¹	NH	5.94 ± 0.06	5.94 ± 0.06	5.94 ± 0.06	5.94 ± 0.06	
R _L ,	H	14.58 ± 4.19	15.92 ± 4.49	18.58 ± 4.23	22.82 ± 4.83§	0.04
cmH ₂ O l ⁻¹ ·s	NH	12.67 ± 3.84	13.58 ± 3.12	13.24 ± 3.72‡	14.76 ± 3.23‡	

Ορισμός συντηρήσεων: Q₁= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας, Q₂= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το ένα τρίτο της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₃=δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τα δύο τρίτα της συνολικής διάρκειας της δοκιμασίας, Q₄= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τελευταίο λεπτό της δοκιμασίας, H= ομάδα υπερκαπνικών ασθενών, NH= ομάδα μη υπερκαπνικών ασθενών, PEEPi,dyn=δυναμική PEEPi, PEEPi,st=στατική PEEPi; P₀₁=πίεση που αναπτύσσουν οι αεραγωγοί ένα δέκατο του δευτερολέπτου (0,1 sec) μετά την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας έναντι ενός κλειστού αεραγωγού, E_{DYN,L}= δυναμική ελαστικότητα των πνευμόνων, E_{ST,CW}=στατική ελαστικότητα του θωρακικού τοιχώματος, R_L=ολική πνευμονική αντίσταση.

* Οι τιμές αφορούν στους μέσους όρους ± το σταθερό σφάλμα (SE).

†p Οι τιμές αφορούν στο αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων με την ανάλυση μεταβλητότητας δύο δρόμων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (two-way ANOVA).

‡ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών (H) (p<0.05).

§ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την περίοδο Q₁ (p<0.05).

ΠΙΝΑΚΑΣ 7
ΑΡΤΗΡΙΑΚΑ ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΜΑΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ *

		Q ₁	Q ₄	p Value [†]
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	H	238 ± 23	168 ± 24 §	0.68
	NH	302 ± 42	253 ± 58 ‡	
PaCO ₂ , mmHg	H	47 ± 2	69 ± 3 §	<0.0001
	NH	37 ± 2 ‡	40 ± 1 ‡	
pHa	H	7.40 ± 0.02	7.26 ± 0.02 §	0.002
	NH	7.43 ± 0.02	7.40 ± 0.01 ‡	
HCO ₃ , mMol/L	H	29 ± 2	29 ± 2	0.21
	NH	25 ± 1 ‡	25 ± 1 ‡	

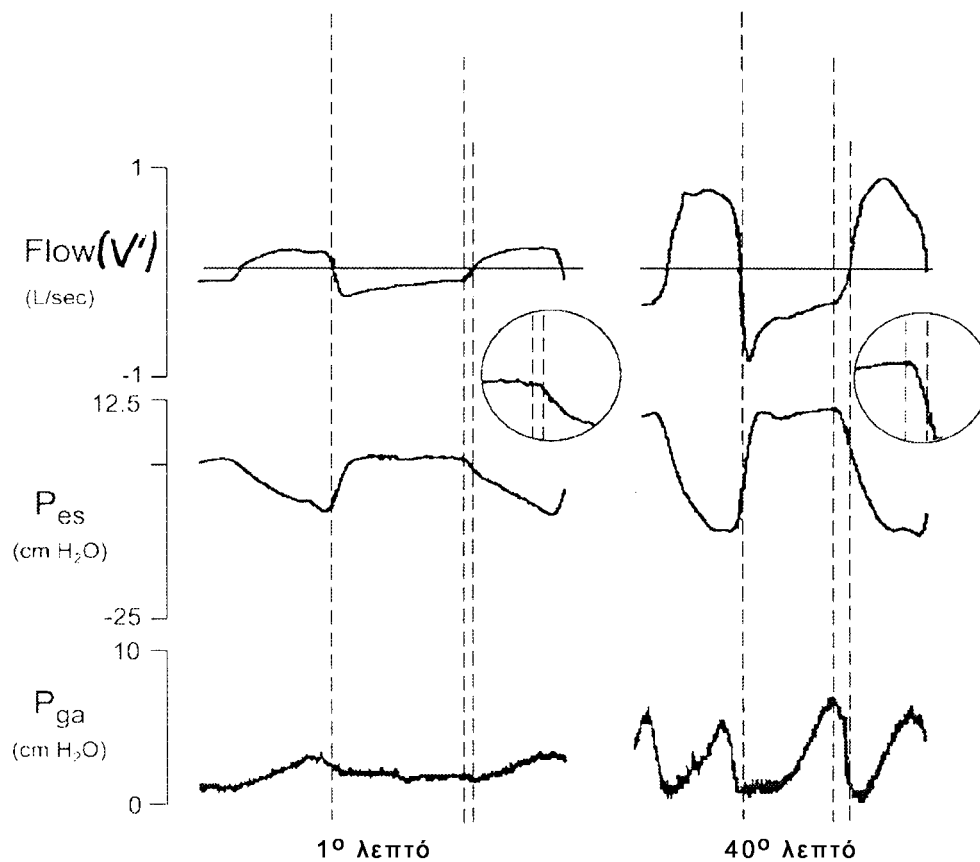
Ορισμός συντμήσεων: Q₁= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας, Q₄= δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά το τελευταίο λεπτό της δοκιμασίας, H= ομάδα υπερκαπνικών ασθενών, NH= ομάδα μη υπερκαπνικών ασθενών, PaO₂/FiO₂=μερική πίεση του οξυγόνου/κλασματική συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου στον αέρα, PaCO₂= μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, pHa=αρτηριακό pH; HCO₃=συγκέντρωση διττανθρακικών.

* Οι τιμές αφορούν στους μέσους όρους ± το σταθερό σφάλμα (SE).

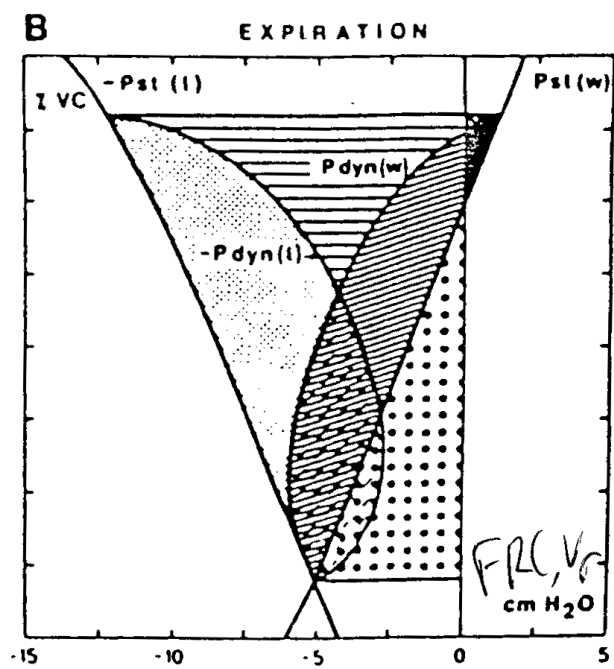
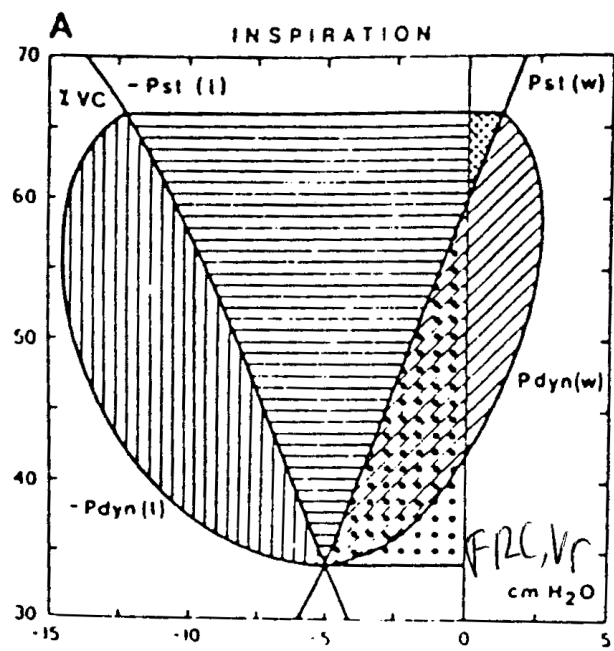
†p Οι τιμές αφορούν στο αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ των δύο ομάδων με την ανάλυση μεταβλητότητας δύο δρόμων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (two-way ANOVA).

‡ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα των υπερκαπνικών ασθενών (H) (p<0.05).

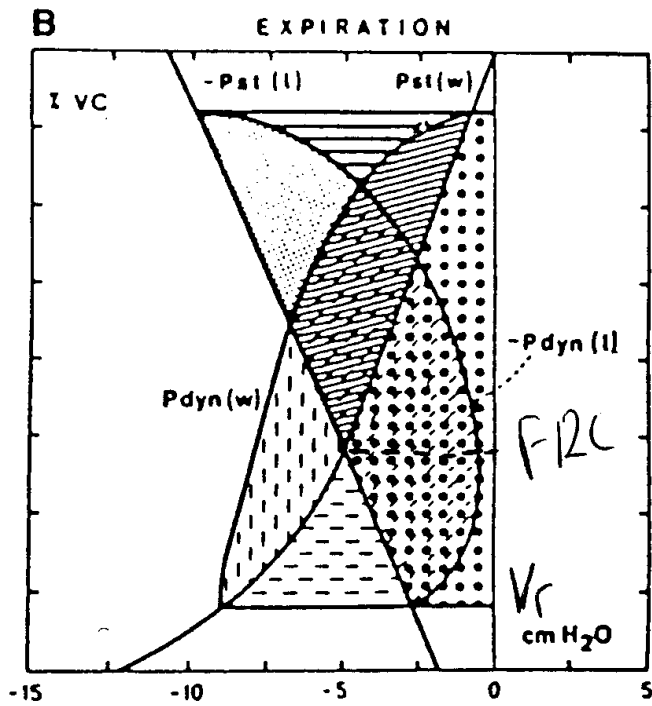
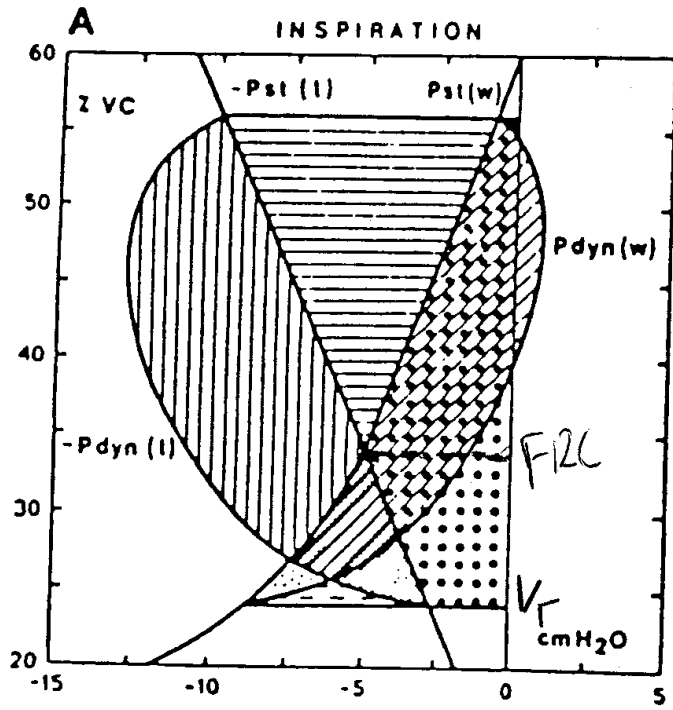
§ Στατιστικώς σημαντική διαφορά από την περίοδο Q₁ (p<0.05).



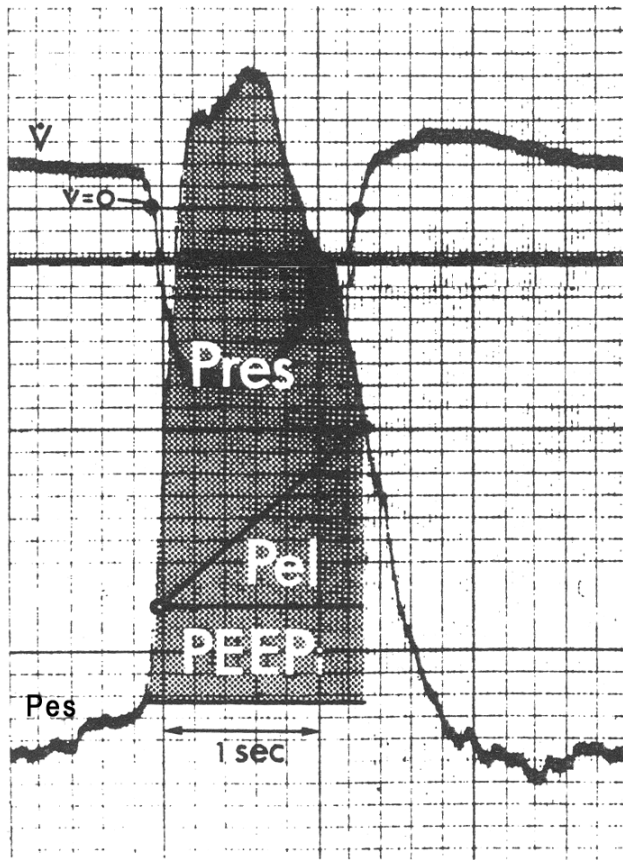
Εικόνα Ε1. Καταγραφή της ροής (flow, V'), της οισοφάγειας πίεσης (P_{es}) και της ενδοκοιλιακής πίεσης (P_{ga}) ενός ασθενούς με υπερκαπνία, στην αρχή (1° λεπτό) και στο τέλος της δοκιμασίας (40° λεπτό). Η ολική PEEPi υπολογίστηκε από την απότομη πτώση της οισοφάγειας πίεσης (P_{es}) κατά την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας (2^{η} κάθετη γραμμή) και μέχρι την έναρξη της εισπνευστικής ροής (3^{η} κάθετη γραμμή). Η εκτίμηση της σύσπασης των εκπνευστικών μυών στη μεταβολή της P_{es} (ΔP_{es}) και της PEEPi έγινε από την αύξηση που παρουσίασε η P_{ga} ($P_{ga, \text{exp rise}}$), από την έναρξη της εκπνευστικής ροής (1^{η} κάθετη γραμμή) και μέχρι την έναρξη της εισπνευστικής προσπάθειας (2^{η} κάθετη γραμμή). Παρατηρείστε πόσο αυξήθηκε η μεταβολή (excursion) της οισοφάγειας πίεσης (ΔP_{es}), η ολική PEEPi και η $P_{ga, \text{exp rise}}$, μεταξύ της αρχής και του τέλους της δοκιμασίας.



Εικόνα Ε2.

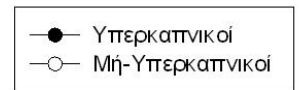
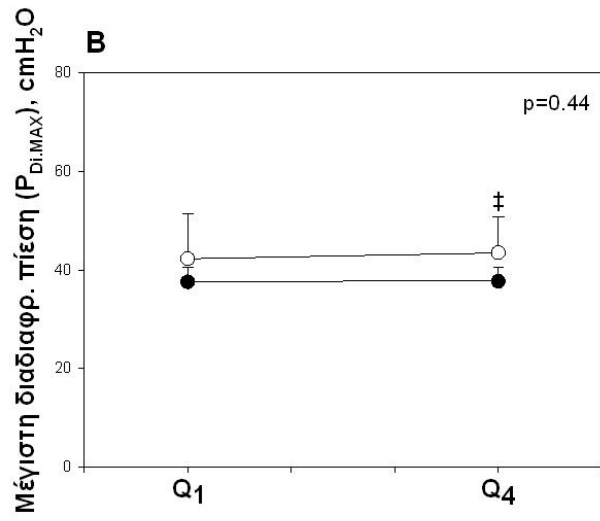
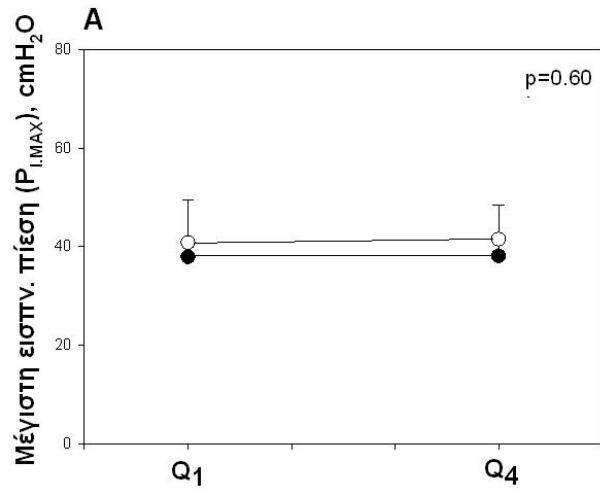


Εικόνα Ε3.

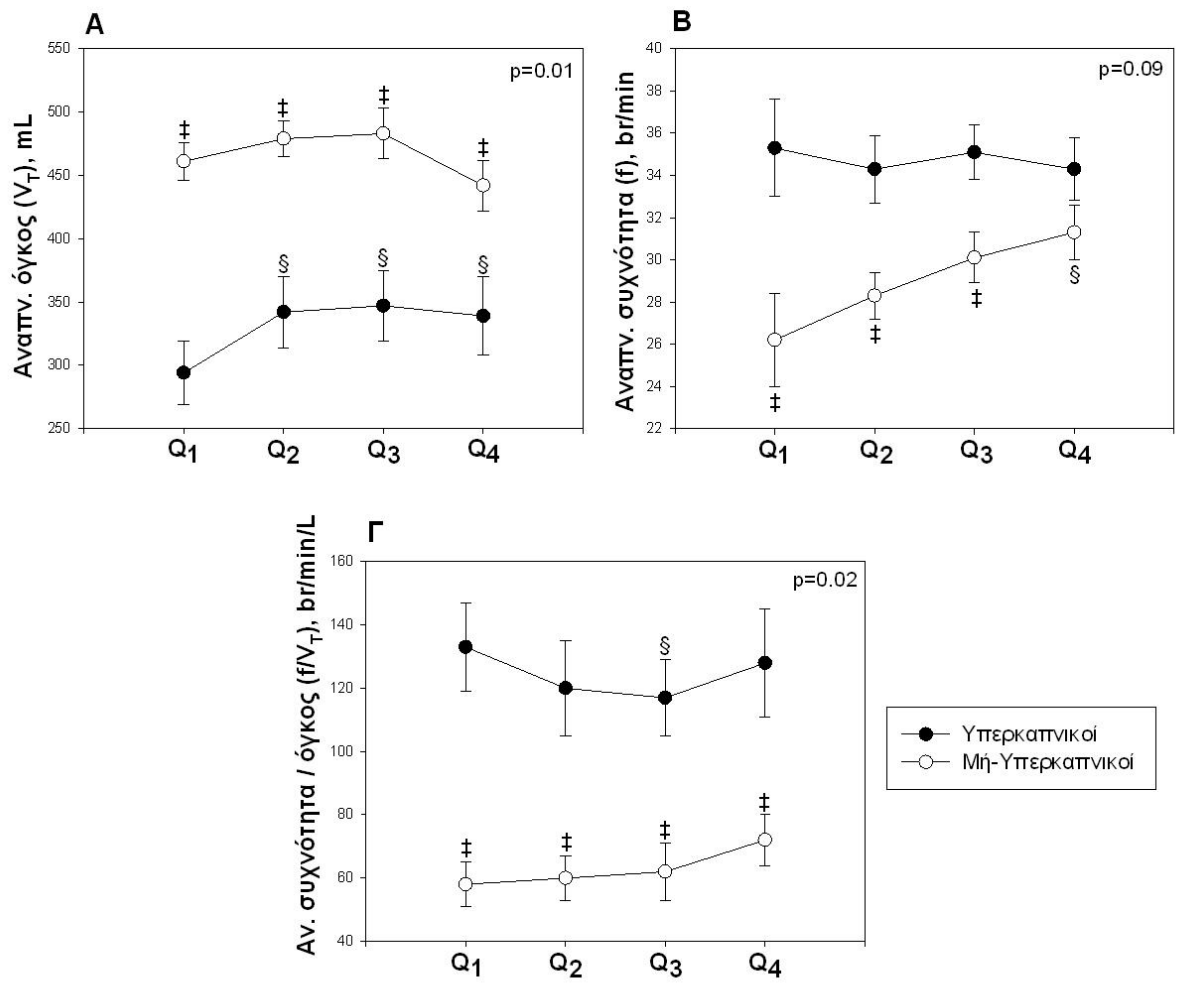


Εικόνα Ε4.

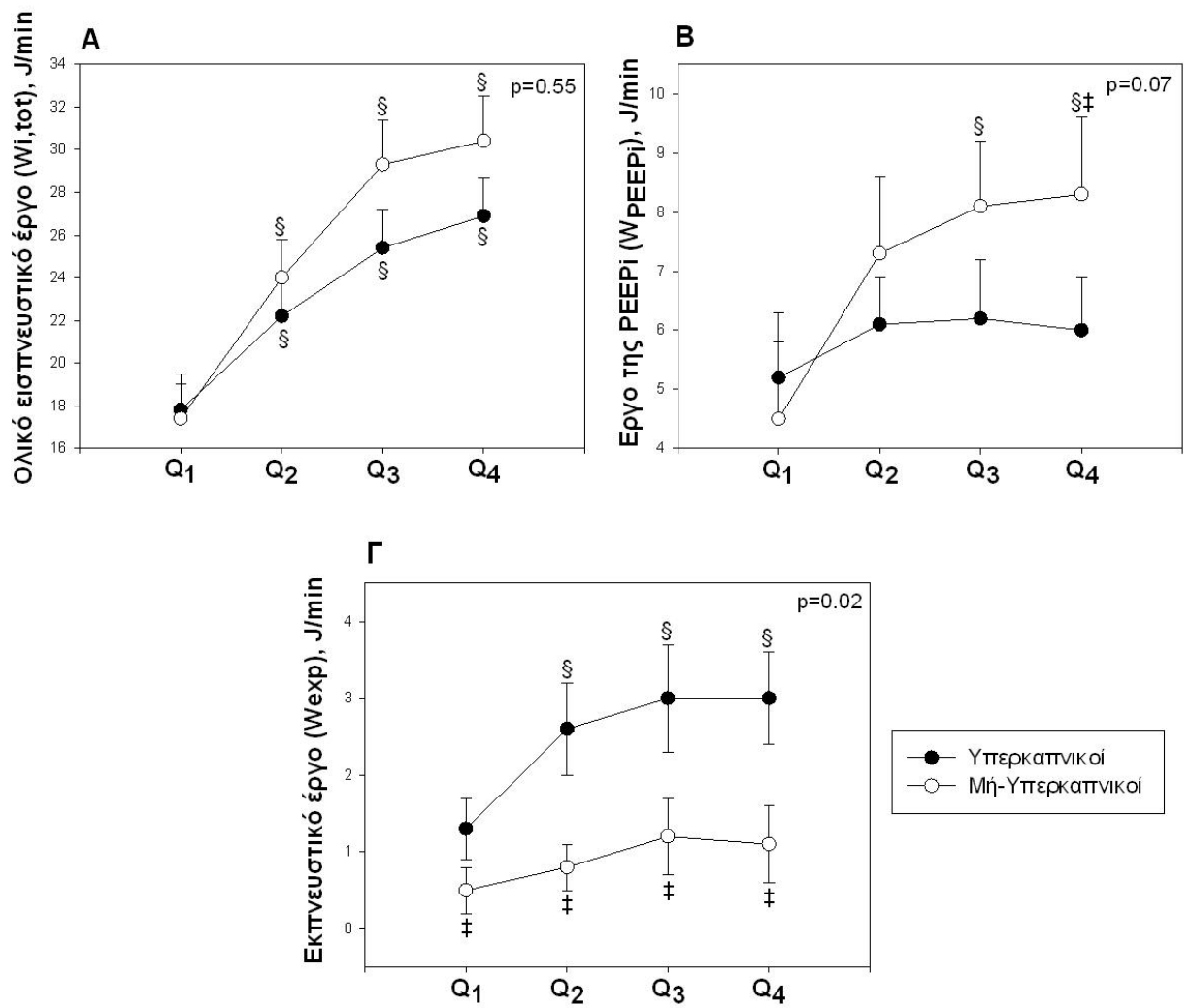
Εικόνες Ε1-Ε4. Για ερμηνεία κι επεξηγήσεις, παρακαλώ ανατρέξτε στις αντίστοιχες παραπομπές του κειμένου.



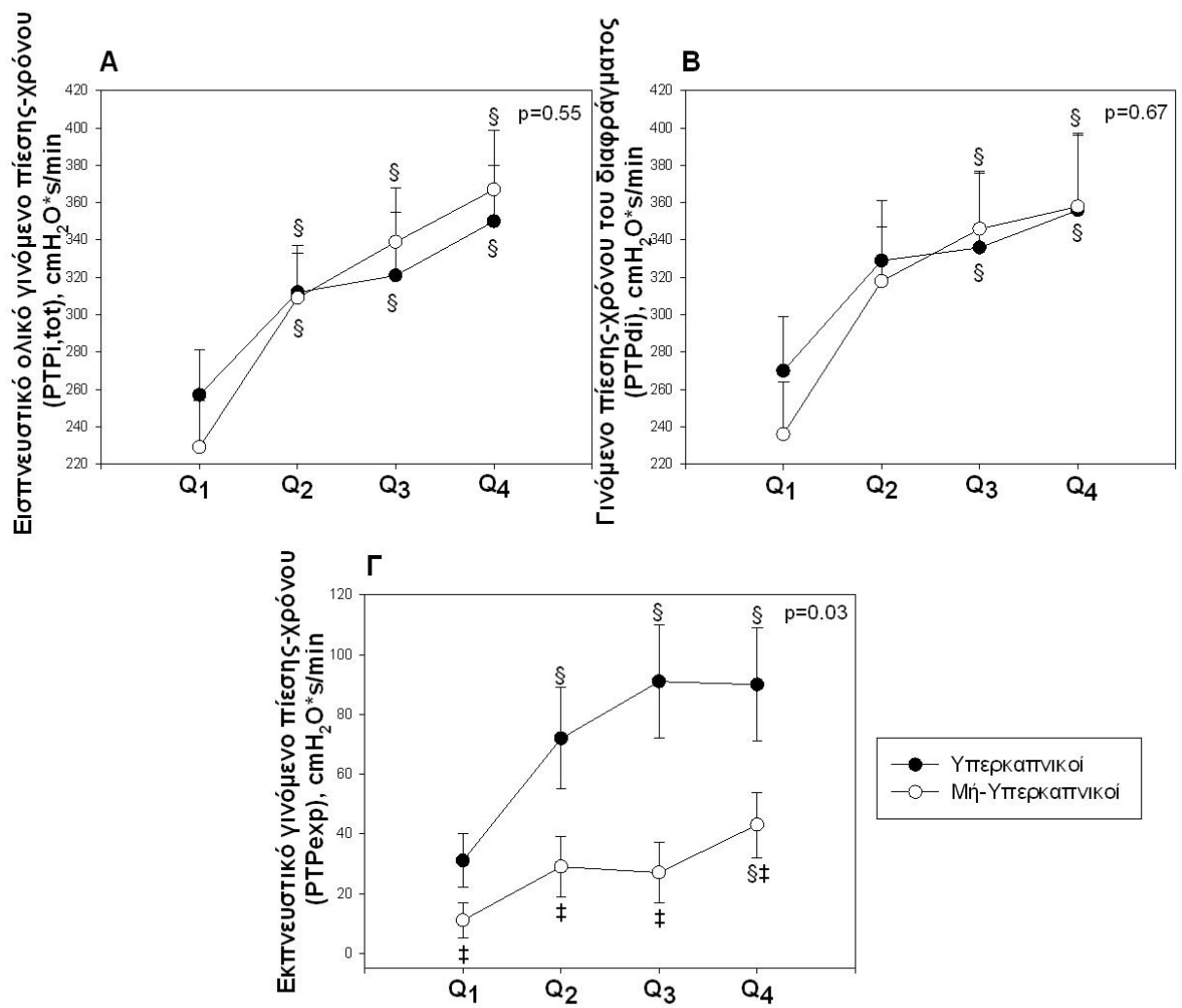
Εικόνα Ε5



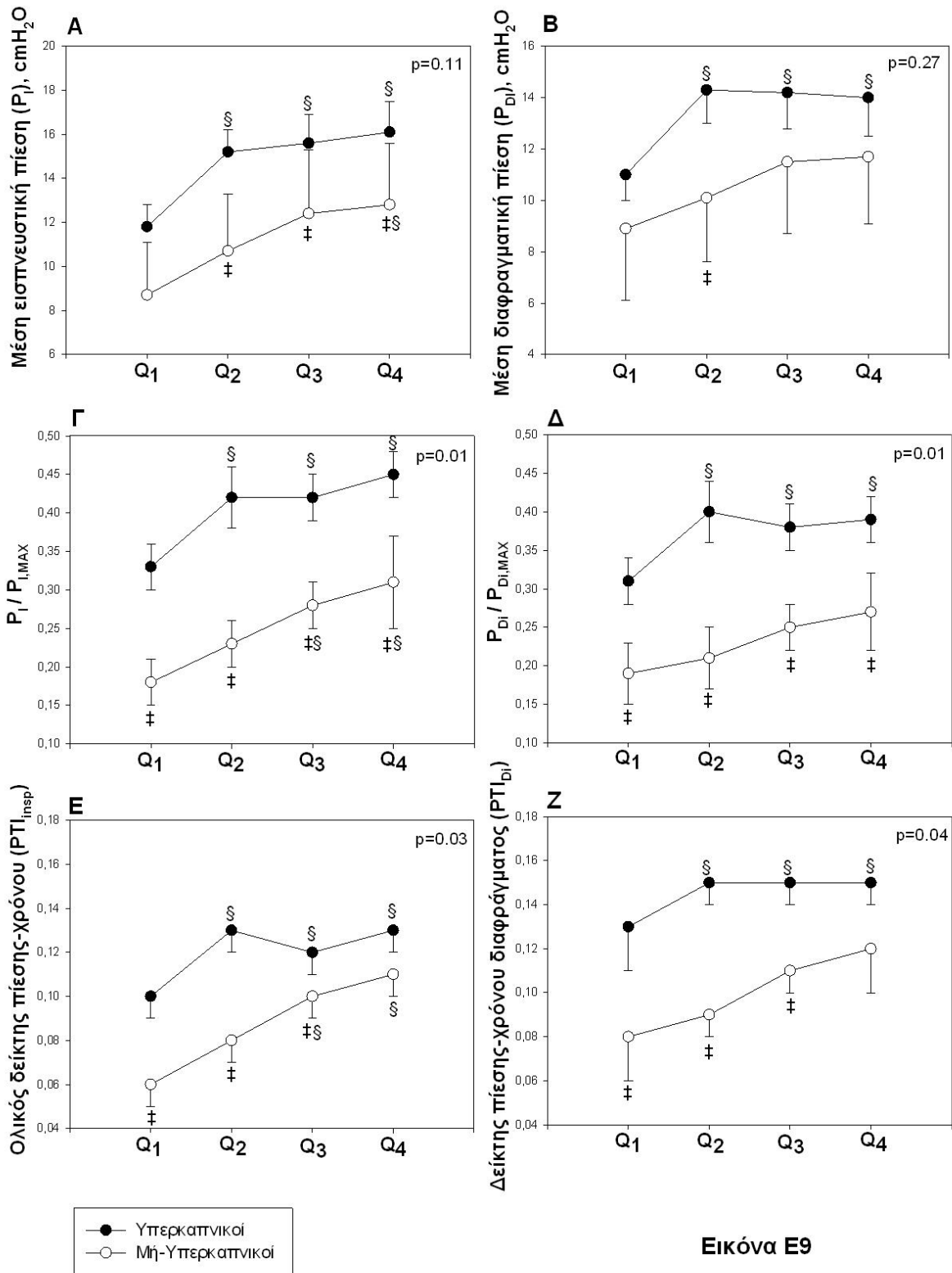
Εικόνα Ε6



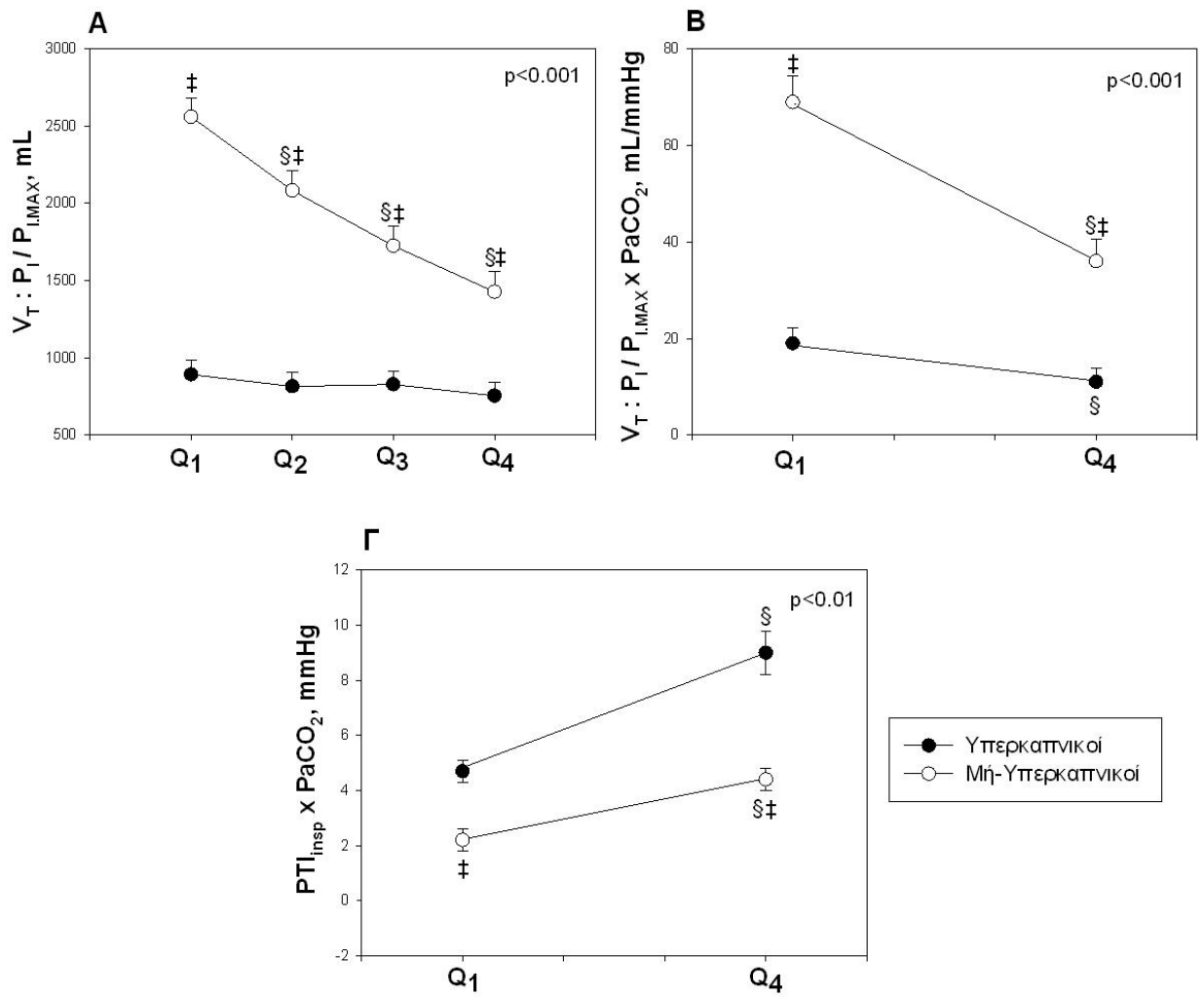
Εικόνα Ε7



Εικόνα E8



Εικόνα Ε9



Εικόνα E10