



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Διευθυντής: Καθηγητής Επαμεινώνδας Ζακυνθινός



Διδακτορική Διατριβή

**" ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ
ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ
ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ
ΑΕΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ
ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ"**

υπό

ΕΛΕΝΗΣ Ε.ΠΑΠΑΚΡΙΒΟΥ

Ειδικού Χειρουργού Παίδων 2018

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 Ελένη Ε. Παπακρίβου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (1471, 4^ο/24-03-2010.ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Κων/νος Τεπετές
Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Δημοσθένης Μακρής
Αν.Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ζαχαρούλης Δημήτριος
Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ.Δανιήλ Ζωή
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ.Πετεινάκη Ευθυμία
Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ποταμιάνος Σπυρίδων
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

στον επιβλέποντα Καθηγητή

Ε. Ζακυνθινό MD, PhD

Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας

Διευθυντή Κλινικής Εντατικής Θεραπείας

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Σας ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου δείξατε προτείνοντάς μου την παρούσα διδακτορική διατριβή. Θα σας είμαι ευγνώμων για την ευκαιρία που μου δώσατε να διευρύνω τον επαγγελματικό μου ορίζοντα εργαζόμενη δίπλα σας και για την πολύτιμη υποστήριξη και συμβολή σας στην διεκπεραίωση αυτού του έργου.

Γνωρίζετε κ. Καθηγητά ότι πάντα θα με εμπνέει ο μεγαλύτερος σεβασμός για σας.

Στον επιβλέποντα Καθηγητή

*Δρ. Κων/νο Τεπετέ
Καθηγητή Χειρουργικής,
Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Σας ευχαριστώ θερμά για την τιμή να συμμετάσχετε στην επιτροπή αυτής της διδακτορικής διατριβής. Η διατριβή αυτή πέραν του επιστημονικού ενδιαφέροντος, μου χάρισε πολύτιμη γνώση και μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργασθώ με ανθρώπους για τους οποίους τρέφω ιδιαίτερο σεβασμό. Αισθάνομαι, λοιπόν, την ανάγκη να σας εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την πολύτιμη υποστήριξη και συμβολή σας στην διεκπεραίωση αυτού του έργου.

Η διεκπεραίωση αυτής της διατριβής δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την πολύτιμη συμπαράσταση και βοήθεια των συναδέλφων μου.

Ιδιαίτερα και πάρα πολύ ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δημοσθένη Μακρή για την πολύτιμη αρωγή σε αυτό το έργο και την αμέριστη συμπαράστασή του, στις στιγμές που η διεκπεραίωση των εργασιών έμοιαζε ανέφικτη και δηλώνω, μετά λόγου γνώσεως, πως χωρίς αυτόν η διατριβή μου δεν θα είχε ολοκληρωθεί ποτέ!

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω την κα Μάγδα Μητρούδη, Επιμελήτρια Α΄της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Χειρουργικής Παιδών του ΑΠΘ για την πολύτιμη βοήθεια της και τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη.

στα παιδιά μου

Νεφέλη, Φίλιππο και Δανάη

και ιδιαίτερα στο σύζυγό μου Στράτο,

για την αμέριστη κατανόηση και συμπαράσταση,

που χωρίς αυτούς η εκπόνηση του έργου μου θα ήταν ανέφικτη.

Στον πατέρα μου!

Ελένη Ε. Παπακρίβου

" ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ"

ΕΛΕΝΗ Ε.ΠΑΠΑΚΡΙΒΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός,** Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- **(Επιβλέπων),**
- 2. Δρ. Κων/νος Τεπετές,** Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 3. Δρ. Δημοσθένης Μακρής,** Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ.11
---------------	--------

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ.15
B. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ.....	σελ.19
α.Ορισμοί.....	σελ.19
β. Αίτια αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης	σελ.24
γ. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος.....	σελ.27
1. Επίδραση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	σελ.27
2. Επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα.....	σελ.30
3. Επίδραση στην ηπατική λειτουργία.....	σελ.34
4. Επίδραση στο κοιλιακό τοίχωμα.....	σελ.34
5. Επίδραση στη αιματική ροή των σπλάχνων.....	σελ.35
6.Επίδρασηστη βακτηριακή αλλόθεση(bacterialtranslocation).....	σελ.38
7. Επίδραση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	σελ.38
8. Φλεγμονώδης απάντηση στην ενδοκοιλιακή υπέρταση.....	σελ.39
9.Επίδραση στο ουροποιητικό σύστημα.....	σελ.40
ε. Πρόληψη – Θεραπεία.....	σελ.41
στ. Επίπτωση – Πρόγνωση.....	σελ.47

Γ. ΣΗΨΗ

α. Ορισμοί.....	σελ.54
β.Μικροβιαμία.....	σελ.55
γ. Παθοφυσιολογία της σηπτικής καταπληξίας.....	σελ.57
δ. Πρωτόκολλο αντιμετώπισης της σήψης.....	σελ.58

Δ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	σελ.59
-------------------	--------

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΜΕΛΕΤΗ

Κλινική μελέτη

A.Υπόθεση.....	σελ.62
B. Υλικά και Μέθοδος.....	σελ.62
α. Σχεδιασμός και πληθυσμός.....	σελ.63
β.Μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και καθορισμός της ΙΑΗ.....	σελ.63
γ.Προσδιορισμός της μικροβιαμίας.....	σελ.65
δ.Κλινικά δεδομένα.....	σελ.65
ε. Διάγνωση της VAP.....	σελ.66
Γ.Στατιστική ανάλυση.....	σελ.67
Δ.Αποτελέσματα.....	σελ.67
1.ΙΑΡ-PEEP-Θέση.....	σελ.68
2.ΙΑΡ και μικροβιαμία.....	σελ.71
2.Ενδοκοιλιακή υπέρταση.....	σελ.71
3.Πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα.....	σελ.78
4.Θνητότητα στη Μ.Ε.Θ.....	σελ.81

Ε.Συζήτηση.....σελ.84
ΣΤ.Συμπεράσματα.....σελ.89

Πειραματική μελέτη

Α.Υπόθεση.....σελ.92
Β.Υλικό και μέθοδος.....σελ.93
Γ.Στατιστική ανάλυση.....σελ.96
Δ.Αποτελέσματα.....σελ.96
Ε.Συζήτηση.....σελ.104
ΣΤ.Συμπεράσματα.....σελ.111
Λίστα συντμήσεων.....σελ.112
Βιβλιογραφία.....σελ.113
Δημοσιεύσεις.....σελ.144

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), είναι ασθενείς που συχνά έχουν αρκετούς παράγοντες κινδύνου για αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση (IAP-intraabdominal pressure). Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι ζωτικής σημασίας για την έκβαση νοσηλείας αυτών των ασθενών. Οι τιμές αυτής επηρεάζονται από τη θέση του ασθενούς και την θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP-positive end expiratory pressure). Επίσης, η ενδοκοιλιακή υπέρταση (IAH-intraabdominal hypertension) μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό παράγοντα μικροβιαμίας καθώς και βακτηριακής αλλόθεσης (bacterial translocation) είτε σε επιχώρια είτε σε απομακρυσμένα όργανα.

Σκοπός: Να μελετηθεί η επίδραση της θέσης του ασθενούς και της τελοεκπνευστικής πίεσης στην ενδοκοιλιακή πίεση. Επίσης, να προσδιοριστεί η επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στην μικροβιαμία και στη βακτηριακή αλλόθεση ακόμα και σε απομακρυσμένα όργανα, όπως οι πνεύμονες.

Μέθοδος: Πρόκειται για μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη ΜΕΘ στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, στην Ελλάδα. Τετρακόσιοι εξήντα ένας διαδοχικοί ασθενείς ελέχθησαν, μεταξύ 2013-2014, αν παρουσίαζαν παράγοντες κινδύνου για IAH και εκατόν είκοσι τρεις ασθενείς συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μελέτη. Οι ασθενείς εκτιμούνταν συστηματικά για τις μεταβολές τις IAP στις θέσεις 0°, 30°, 45° και PEEP 0,5, 10, 15, 20. Εκτιμούνταν, επίσης, για τη σχέση IAH και μικροβιαμίας για μια περίοδο 28 ημερών. Επιπρόσθετα, πέραν της μελέτη στον άνθρωπο, πραγματοποιήθηκε και πειραματική μελέτη. Η IAH δημιουργήθηκε σε οκτώ ποντίκια τύπου Sprague-Dawley μετά από έγχυση χλωριούχου βενζαλκόνιου στο βλεννογόνο του ορθού (megacolon group) ενώ πέντε ποντίκια (controls) υποβλήθηκαν στην ίδια

διαδικασία με φυσιολογικό ορό. Μετά από ευθανασία τους, μελετήθηκαν ιστολογικά τεμάχια από το ορθό ,τους μεσεντέριους λεμφαδένες και τους πνεύμονες ενώ πραγματοποιήθηκαν και καλλιέργειες του πνευμονικού παρεγχύματος.

Αποτελέσματα: Η μέση IAP στις 0°, 30° και 45°, ήταν 10.5, 12.4, και 13.1 αντίστοιχα. Η μέση IAP σε 0, 5, 10, 15 και 20 PEEP ήταν 9.1, 9.2, 9.8, 10.49 και 10.42 αντίστοιχα. Στατιστικά σημαντική διαφορά ανευρέθει μεταξύ 0° - 30° ($p < 0.0001$), 0° - 45° ($p < 0.0001$), 30° - 45° ($p < 0.0001$), και 0 - 5 PEEP ($p < 0.0001$), 0 - 10 PEEP ($p < 0.0001$), 0 - 15 PEEP ($p < 0.0001$), 5 - 10 PEEP ($p < 0.0001$), 5 - 15 PEEP ($p < 0.0001$), 10 - 15 PEEP ($p < 0.0001$). Από τους 123 ασθενείς, 42 (34.12%) παρουσίασαν μικροβιαίμια, ενώ από αυτούς οι 26 (61.9%) είχαν IAH και οι 16 (38.1%) είχαν φυσιολογική IAP. Οι ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση παρουσίασαν συχνότερα λοιμώξεις της μονάδας, σηψαιμία και VAP ($p < 0.0001$ και $p = 0.006$, αντίστοιχα) και στατιστικά σημαντική 28-ημερών θνητότητα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική IAP [(46.7% vs 23.1%), $p = 0.009$]. Όλα τα πειραματόζωα που παρουσίασαν IAH είχαν και θετικές καλλιέργειες ιστοτεμαχίων πνεύμονα. Τα μικρόβια που απομονώθηκαν στους πνεύμονες ήταν τα ίδια με αυτά που απομονώθηκαν και στους μεσεντέριους λεμφαδένες.

Συμπέρασμα: Στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της IAP βρέθηκαν μεταξύ διαφορετικών θέσεων του ασθενούς και της PEEP, παρόλα αυτά η κλινική σημασία των μεταβολών των δύο παραμέτρων ήταν μικρή. Επιπρόσθετα, η IAH μπορεί να έχει έναν επιβαρυντικό ρόλο στη συχνότητα της μικροβιαίμιας, σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ με παράγοντες κινδύνου για να αναπτύξουν IAH. Η πειραματική μελέτη αποδεικνύει ότι η ενδοκοιλιακή υπέρταση σχετίζεται με τη βακτηριακή

αλλόθεση(bacterial translocation-BT) στους μεσεντέριους λεμφαδένες και στους πνεύμονες κάτι που χρήζει περαιτέρω μελέτης στο μέλλον.

ABSTRACT

Introduction: Patients at Intensive Care Unit (ICU) have often several risk factors for increased intra-abdominal pressure (IAP-intra-abdominal pressure). IAP measurement is crucial for the outcome of these patients. The measurements of IAP are affected from the position of patient and the positive end expiratory pressure (PEEP-positive end expiratory pressure). Also, intra-abdominal hypertension (IAH) is an important risk factor for bacteraemia and bacterial translocation to local and distal organs.

Purpose: To assess IAP in critical care patients in different bed positions and different PEEP levels. Also, to study the effect of intra-abdominal hypertension (IAH) on the frequency of bacteraemia.

Methods: This one-center prospective observational study was conducted in the ICU of the University Hospital of Larissa, Greece. Four hundred and sixty one consecutive critical care patients were recruited between 2013-2014, if they presented risk factors for IAH. Finally, one hundred and twenty three patients entered the study. IAP was measured in every patient at three different bed positions (0° , 30° , 45°) and at 0° at four different PEEP settings [(cm H₂O) 0, 5, 10, 15]. IAP measurement was performed by two investigators and was repeated twice at each patient. Patients, were also evaluated systematically for IAH and bacteraemia for a 28-day period. In addition to the human study, IAH was induced in eight Sprague-Dawley rats after the instillation of benzalkonium chloride in the rectum (megacolon group) while five rats (controls) underwent the same procedure with normal saline; after sacrifice, their colons,

mesenteric lymph nodes and lungs were evaluated histologically and lung tissue cultures were performed.

Results: Mean (SE) IAP (mmHg) at 0°, 30° and 45° were 10.5(0.92), 12.4(0.9), and 13.1(0.91) respectively. IAP at 0, 5, 10, 15 PEEP was 9.1(0.88), 9.2(0.9), 9.8(0.91), 10.49(0.91) and 10.42(0.92) respectively. Differences between measurements at 0° or 0 cm H₂O PEEP and other bed positions or PEEP were statistically significant ($p < 0.001$): mean difference among different bed positions and 0° was 2.3(0.2) and among different PEEP levels and zero PEEP was 1(0.08). Patients with intra-abdominal hypertension presented more often ICU infections, septicaemia and VAP ($p < 0.0001$, $\kappa = 0.006$, αντίστοιχα) and statistically important 28-day mortality, in comparison with patients with normal [(46.7% vs 23.1%), $p = 0.009$]. From 123 patients, 42 (34.12%) present bacteraemia, and 26 (61.9%) of them had IAH and 16 (38.1%) had normal IAP. All animals that presented IAH presented positive for bacterial lung tissue cultures; isolated bacteria in the lungs were the same with mesenteric lymph nodes cultured bacteria.

Conclusion: Statistically significant differences in IAP measurements were found between different bed positions and PEEP compared to 0° or 0 cm H₂O PEEP, however absolute IAP differences (mmHg) between the different settings used in this study was small. IAH may have an adverse impact on the frequency of bacteraemia in critically ill patients with risk factors for IAH. Animal study data suggested that intra-abdominal hypertension is associated with bacterial translocation to the mesenteric lymph nodes and to the lungs and this merits further investigation in the future.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως ενδοκοιλιακή πίεση (Intra-abdominal pressure-IAP) ορίζεται η πίεση που αναπτύσσεται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και επηρεάζεται από το βάρος του σώματος (1-5), τη θέση του σώματος(6) και τη σύσπαση των κοιλιακών μυών(7).

Μια παροδική αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης ,όπως για παράδειγμα κατά τη δημιουργία πνευμοπεριτόναιου στη λαπαροσκοπική χειρουργική , δημιουργεί μόνο ελάσσονες επιδράσεις στην ομοιόσταση του οργανισμού(8,9).Αρκετές παθολογικές καταστάσεις όπως το αιμοπεριτόναιο, ο ασκίτης (10-13),το μέγαστο(14,15), η τοποθέτηση γαζών στην περιτοναϊκή κοιλότητα για τον έλεγχο της αιμορραγίας μετά από λαπαροτομή και η σύγκλιση ενός οιδηματώδους και ανένδοτου κοιλιακού τοιχώματος μπορεί να προκαλέσουν μια μόνιμη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης(16-17).

Πειραματικές μελέτες σε ζώα και βραχυπρόθεσμες μελέτες σε σχετικά μικρό δείγμα ασθενών δηλώνει ότι μια επίμονη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (IAP) προκαλεί βλάβες στο αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς και στη λειτουργία του ήπατος και των νεφρών(16,18-25).

Η συχνότητα της ενδοκοιλιακής υπέρτασης (Intra-abdominal hypertension-IAH) ποικίλλει, από 18% έως 81% των ασθενών, εξαρτώμενη από την ουδό που χρησιμοποιείται για να την ορίσει (10,12,15,18,20,25 mmHg) και το είδος του πληθυσμού που χρησιμοποιείται όπως πολυτραυματίες , χειρουργικοί ή μη ασθενείς (19,26-28).

Αρκετά κλινικά κριτήρια και κλίμακες(clinical scores) , που δεν περιλαμβάνουν όμως τον προσδιορισμό της IAP, έχουν προταθεί ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της θνησιμότητας στους ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας(29,30).Παρόλα αυτά, στους μεταμοσχευθέντες ήπατος και σε πολυτραυματίες, μια ενδοκοιλιακή πίεση

μεγαλύτερη από 25 mmHg σε συνδυασμό με ανεπάρκεια ενός τουλάχιστον οργάνου(που δίνει τον ορισμό του συνδρόμου ενδοκοιλιακού διαμερίσματος- Abdominal Compartment Syndrome,ACS) είναι συσχετισμένη με αυξημένη συχνότητα ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (MODS) και θνησιμότητας(31-34).

Ο Cheatham και οι συν.(36) απέδειξαν ότι η πίεση άρδευσης της περιτοναϊκής κοιλότητας (abdominalperfusionpressure-APP) που αντιστοιχεί στην μέση αρτηριακή πίεση(mean arterial blood pressure- MAP) μείον της ενδοκοιλιακής πίεσης(IAP) ήταν ένας καλύτερος δείκτης πιθανής επιβίωσης από ότι η απλή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης(35).

Τα αποτελέσματα της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης είναι γνωστά από τα τέλη του 19ου αιώνα, όταν οι Marey και Burt κατέδειξαν τις επιπτώσεις της στο αναπνευστικό(36).Το 1890 ο Heinrichus έδειξε ότι αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης σε επίπεδα 27 έως 46 cm H₂O οδηγεί σε θάνατο τα πειραματόζωα, χοίρους και σκυλιά(35). Η αιτία θανάτου αποδόθηκε τότε σε διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος.Το 1911 ο Emerson, με τη χρήση πρωτόγονων συστημάτων αναπνευστικής υποστήριξης, περιέγραψε πρώτος καρδιαγγειακές διαταραχές από αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης σε πειραματικά μοντέλα (37). Και αμέσως μετά, το 1913, ο Wendt πρώτος συσχέτισε την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση με νεφρική δυσλειτουργία(38).Το 1923 οι Thorington και Schmidt(39) έδειξαν με πειράματα σε σκύλους ότι ενδοκοιλιακή πίεση μεταξύ 15 και 30 mm Hg προκαλεί ολιγουρία, ενώ μεγαλύτερη από 30 mm Hg ανουρία. Το 1931 ο Overholt (40)πραγματοποίησε μετρήσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης με τη χρήση διάτρητου ενδοπεριτοναϊκού καθετήρα και ενός πρωτοπόρου μετατροπέα πίεσης. Απέδωσε την ενδοκοιλιακή πίεση στην υδροστατική πίεση των σπλάγγνων και βρήκε ότι οι τιμές της συνήθως βρίσκονται κοντά στην ατμοσφαιρική πίεση(41). Κατά την δεκαετία του '60 και '70, με την ανάπτυξη της λαπαροσκόπησης, αναισθησιολόγοι και

μαιευτήρες-γυναικολόγοι αναγνώρισαν ότι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης έχει προφανείς και επικίνδυνες επιπτώσεις στο κυκλοφορικό σύστημα(42-44). Στις αρχές της δεκαετίας το '80, οι Richards, Kron και συν.(41) έδειξαν ότι η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, συνήθως εξαιτίας μετεγχειρητικής αιμορραγίας, οδηγεί σε ολιγουρική ή ανουρική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που όμως αναστρέφεται άμεσα μετά από αποσυμπίεση της κοιλιάς. Οι Kron και συν.(45) πρότειναν ακόμη μια σταθμισμένη μέθοδο μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης με τη χρήση ενός καθετήρα ουροδόχου κύστης. Ο όρος *Σύνδρομο Ενδοκοιλιακού Διαμερίσματος* πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τον Fiestam και συν. στα τέλη της δεκαετίας του '80 για να ερμηνεύσει τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που προκύπτουν από την ενδοκοιλιακή υπέρταση(ΙΑΗ) λόγω χειρουργικής αποκατάστασης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής(46). Η Διεθνής Κοινότητα του Συνδρόμου Ενδοκοιλιακού Διαμερίσματος (World Society on Abdominal Compartment Syndrome-WSACS/www.wsacs.org) ιδρύθηκε το 2004.

Διάφορες μελέτες συνέδεσαν την ενδοκοιλιακή υπέρταση με την επίδραση αυτής στο αναπνευστικό σύστημα, δεν υπάρχει όμως αρκετή έρευνα στο πεδίο της σχέσης της ενδοκοιλιακής υπέρτασης με την πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα και κατ'επέκταση με τη βακτηριαμία. Επίσης, περαιτέρω διερεύνηση απαιτεί η σχέση της ενδοκοιλιακής πίεσης και της θέσης του ασθενούς καθώς και της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης.

B. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ

α. Ορισμοί

Η κοιλιά μπορεί να θεωρηθεί ως μια κλειστή κοιλότητα, μερικώς άκαμπτη (σπονδυλική στήλη, λεκάνη, πλευρικά τόξα) και μερικώς εύκαμπτη (κοιλιακό τοίχωμα και διάφραγμα), έτσι ώστε οι τιμές της πίεσης να ακολουθούν τους νόμους της υδροστατικής πίεσης. Ο βαθμός ελαστικότητας του τοιχώματος και το ειδικό βάρος του περιεχομένου προσδιορίζουν την τιμή της πίεσης σε ένα δεδομένο σημείο και σε μια δεδομένη θέση (ύπτια, πρηνή). Κατά τη διάρκεια της ζωής, τα πράγματα περιπλέκονται από την κινητικότητα του διαφράγματος, το μετατοπιζόμενο πλευρικό τόξο, τις συσπάσεις του κοιλιακού τοιχώματος και το εντερικό περιεχόμενο. Η IAP είναι η σταθερή κατάσταση πίεσης εντός της κοιλότητας της κοιλιάς(47,48). Η IAP μεταβάλλεται με την αναπνοή, παρουσιάζοντας αύξηση κατά την εισπνοή και ελάττωση κατά την εκπνοή(40) (σύσπαση και χάλαση του διαφράγματος αντίστοιχα).

Με βάση τα πιο πρόσφατα ιατρικά δεδομένα(49,50) και την Διεθνή Κοινότητα του Συνδρόμου Ενδοκοιλιακού Διαμερίσματος, οι ακριβείς ορισμοί της ενδοκοιλιακής πίεσης, της ενδοκοιλιακής υπέρτασης και του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος έχουν ως εξής:

- i) **Ενδοκοιλιακή πίεση(Intra-abdominal pressure-IAP)** είναι η σταθερή πίεση που επικρατεί εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας.
- ii) **Ενδοκοιλιακή υπέρταση(Intra-abdominal hypertension/IAH)** είναι η σταθερή ή επαναλαμβανόμενη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης πάνω από 12mmHg.
- iii) **Σύνδρομο Κοιλιακού Διαμερίσματος (Abdominal Compartment Syndrome/ACS)** ορίζεται μια επίμονη IAP>20mmHg(με ή χωρίς μια APP>60mmHg) που συνοδεύεται με μια ανεπάρκεια/δυσλειτουργία ενός νέου οργάνου.

Η ΙΑΡ θα πρέπει να εκφράζεται σε mmHg(1mmHg=1,36cmH₂O) και μετρείται στο τέλος της εκπνοής , σε πλήρη ύπτια θέση, σε πλήρη απουσία της μυϊκής ισχύος και με τον μετατροπέα πίεσεως να έχει σαν σημείο μηδέν την μέση μασχαλιαία γραμμή.

Η ενδεδειγμένη μέθοδος μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης είναι μέσω του καθετηριασμού της ουροδόχου κύστεως, με μέγιστο όγκο έγχυσης σε αυτήν 25-50ml φυσιολογικού ορού.

Η φυσιολογική ΙΑΡ κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 7 mmHg σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος διακρίνεται σε: α)πρωτοπαθές, που αφορά στο τραύμα ή σε νόσο στην περιοχή της κοιλιάς και της πυέλου, που συχνά απαιτεί πρώιμη χειρουργική αντιμετώπιση, β)δευτεροπαθές , που αναφέρεται σε καταστάσεις που δεν προέρχονται από την περιοχή της κοιλιάς και της πυέλου. γ) υποτροπιάζον, που αναφέρεται καταστάσεις όπου το ACS αναπτύσσεται εκ νέου, μετά από προηγούμενη χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία για πρωτοπαθές ή δευτεροπαθές ACS.

Κλινικώς τα συστήματα του οργανισμού που επηρεάζονται περισσότερο είναι το καρδιαγγειακό, με μείωση της καρδιακής παροχής και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, το ουροποιητικό, με oligουρία και ανουρία και το αναπνευστικό, με αύξηση των πιέσεων κατά τον μηχανικό αερισμό, ελάττωση της ευενδοτότητας και υποξία. Χωρίς θεραπεία το ACS οδηγεί σε ανεπάρκεια οργάνων και θάνατο, ενώ αντίθετα η αποσυμφόρηση της κοιλιακής κοιλότητας αναστρέφει άμεσα τις παραπάνω παθοφυσιολογικές αλλαγές(51).

Κλινικές μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς δεν εμφανίζουν τις ίδιες διαταραχές για το ίδιο επίπεδο πίεσης(51). Επίσης, δεν έχει διευκρινισθεί γιατί κάποιοι ασθενείς με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση εμφανίζουν το σύνδρομο, ενώ άλλοι όχι(52).

Οι Burch και συν. δημοσίευσαν ένα σύστημα ταξινόμησης της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, το οποίο παρουσιάζεται στον πίνακα 1 και στο οποίο μπορεί να βασιστεί η θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου(51,53).

Πίνακας 1:Στάδια της ενδοκοιλιακής υπέρτασης και αντιμετώπιση

<u>ΣΤΑΔΙΑ IAP (cmH₂O)</u>	<u>ΘΕΡΑΠΕΙΑ</u>
I)12-15	Διατήρηση ικανοποιητικού ενδοαγγειακού όγκου
II) 15-25	Διατήρηση ικανοποιητικού ενδοαγγειακού όγκου και συνεχής παρακολούθηση
III) 25-35	Συνιστάται χειρουργική αποσυμφόρηση
IV) > 35	Απαραίτητη η χειρουργική αποσυμφόρηση

Σύμφωνα με αυτή την κατάταξη, στα επίπεδα πίεσης του σταδίου I, παρά τις συστηματικές διαταραχές, δεν συνιστάται αποσυμπίεση. Στο στάδιο II ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε στενή παρακολούθηση, αλλά επί απουσίας ολιγουρίας, υποξυγοναιμίας και αύξησης των αντιστάσεων στους αεραγωγούς, η αποσυμπίεση δεν κρίνεται απαραίτητη. Στους περισσότερους ασθενείς του σταδίου III, ανάλογα με την κλινική εικόνα, και σε όλους τους ασθενείς του σταδίου IV προτείνεται χειρουργική αποσυμφόρηση της κοιλιάς.

Η ταξινόμηση αυτή των Burch και συν. τροποποιημένη – η βασική διαφορά αφορά στην έκφραση της πίεσης σε mmHg αντί cmH₂O – θεωρήθηκε κατάλληλη από το Διεθνές Συνέδριο Ειδικών στην Ενδοκοιλιακή Υπέρταση και το Σύνδρομο Κοιλιακού

Διαμερίσματος(WSACS) για την κατάταξη των ασθενών με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και ως οδηγός για την κλινική αντιμετώπιση(54).

Η ενδοκοιλιακή υπέρταση μπορεί ακόμη να ταξινομηθεί με βάση την διάρκεια των συμπτωμάτων σε τέσσερις ομάδες:

- ✓ **Υπεροξεία ΙΑΗ**, που αφορά αυξήσεις της ΙΑΡ οι οποίες διαρκούν λίγα δευτερόλεπτα ή λεπτά ως αποτέλεσμα γέλιου, βήχα, αφόδευσης, φυσικής δραστηριότητας.
- ✓ **Οξεία ΙΑΗ**, που αναπτύσσεται μέσα σε μια περίοδο ωρών και παρατηρείται κυρίως σε χειρουργικούς ασθενείς ως αποτέλεσμα τραύματος ή ενδοκοιλιακής αιμορραγίας(54)
- ✓ **Υποξεία ΙΑΗ**, που αναπτύσσεται σε μια περίοδο ημερών και συναντιέται πιο συχνά σε παθολογικούς ασθενείς ως αποτέλεσμα συνδυασμού αιτιολογικών και προδιαθεσικών παραγόντων.
- ✓ **Χρόνια ΙΑΗ**, που αναπτύσσεται μέσα σε μια περίοδο μηνών (π.χ κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης) ή ετών (π.χ. παχυσαρκία, ενδοκοιλιακό όγκο, κίρρωση) και ελοχεύει τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας ή υποξείας ΙΑΗ.

Λόγω της παρατεταμένης χρονικής περιόδου, το κοιλιακό τοίχωμα προσαρμόζεται και προοδευτικά διατείνεται απαντώντας στην αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Δίνει έτσι χρόνο στον οργανισμό να κάνει τις απαραίτητες φυσιολογικές προσαρμογές.

Ενώ μόνο οι τρεις τελευταίες ομάδες έχουν μείζονα σημασία για τους βαρέως πάσχοντες, η κλινική θεώρηση αυτών των υποτύπων της ΙΑΗ είναι χρήσιμη για την πρόληψη στις περιπτώσεις ασθενών που αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ACS(54,55).

β. Αίτια αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης

Ποικίλλες παθολογικές καταστάσεις, τόσο οξείες όσο και χρόνιες, μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης.

Τα αίτια που προκαλούν οξεία αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μπορούν να χωριστούν στις παρακάτω κατηγορίες(56-59).

- **Πρωτοπαθείς:**ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, ενδοκοιλιακή φλεγμονή (π.χ. κοπρανώδης περιτονίτιδα, χολοπεριτόναιο, οξεία παγκρεατίτιδα), ειλεός (αποφρακτικός, παραλυτικός, σύνδρομο Ogilvie), απόφραξη μεσεντέρια φλέβας.
- **Μετεγχειρητικοί:**μετεγχειρητική αιμορραγία, μετεγχειρητική περιτονίτιδα ή ανάπτυξη ενδοκοιλιακού αποστήματος, μετεγχειρητικός ειλεός (60).
- **Μετατραυματικοί:**εξωτερική συμπίεση του σώματος (όπως για παράδειγμα από στρατιωτικά αντισόκ παντελόνια ή MAST), εγκαύματα και βαρείς τραυματισμοί, ένδο ή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (π.χ. τραυματική ρήξη αορτής, ρήξη σπληνός ή ήπατος), σπλαγχνικό οίδημα μετά από ταχεία χορήγηση υγρών για ανάταξη καταπληξίας.
- **Ιατρογενείς:**Λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, κοιλιακό packing, αποκατάσταση μεγάλων τοιχωματικών ή διαφραγματικών κηλών, σύγκλιση κοιλιακού τοιχώματος υπό μεγάλη τάση.

Οι αιτιολογικοί παράγοντες που απαντώνται πιο συχνά στην κλινική πράξη είναι η αιμορραγία μετά από επέμβαση στην κοιλιακή αορτή, η περιτονίτιδα από ενδοκοιλιακή λοίμωξη - σήψη, ο ειλεός και το οίδημα των ιστών(61).

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης είναι:

1) Η μειωμένη ευενδοτότητα του κοιλιακού τοιχώματος

- Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει αυξημένη ενδοθωρακική πίεση.
- Η χρήση PEEP ή autoPEEP
- Πνευμονία βάσεως
- Χειρουργική επέμβαση κοιλίας με σύγκλιση κοιλιακού τοιχώματος υπό τάση.
- Μείζον τραύμα/έγκαυμα
- Πρηνή θέση, ανύψωση της κεφαλής >30°
- Υψηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI), κεντρική παχυσαρκία

2) Αυξημένο εντερικό περιεχόμενο

- Γαστρική πάρεση
- Γαστρική διάταση
- Volvulus (Συστροφή μέσου εντέρου)
- Ενδοκοιλιακή μάζα
- Οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα
- Εντερική διατροφή
- Ειλεός
- Σύνδρομο Ogilvie (Ψευδοαπόφραξη εντέρου)

3) Αυξημένο περιεχόμενο περιτοναϊκής κοιλότητας

- Αιμοπεριτόναιο/πνευμοπεριτόναιο
- Ασκίτης/ηπατική ανεπάρκεια
- Ενδοκοιλιακή φλεγμονή (παγκρεατίτιδα, περιτονίτιδα, περιτοναϊκό απόστημα)
- Περιτοναϊκή πλύση

- Λαπαροσκόπηση με αυξημένη έγχυση CO₂

4)Τριχοειδική διαφυγή/χορήγηση υγρών

- Οξέωση (pH<7,2)
- Υπόταση
- Υποθερμία (με κεντρική θερμοκρασία μικρότερη από 33°C),
- Πολλαπλές μεταγγίσεις (περισσότερες από 10 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών/24 hrs)
- Διαταραχές πηκτικού μηχανισμού(PLT<55000/mm³) ή PT>15sec ή PTT μεγαλύτερος της διπλάσιας τιμής του ή INR>1,5.
- Μαζική χορήγηση υγρών (>5L/24hrs από κολλοειδή ή >10L/24hrs από κρυσταλλοειδή με συνοδό τριχοειδική διαφυγή και θετικό ισοζύγιο υγρών)
- Παγκρεατίτιδα
- Ολιγουρία
- Σήψη
- Μείζον τραύμα/έγκαυμα
- Λαπαροτομία

Συχνά,(στο 75%) μπορεί να συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός προδιαθεσικοί παράγοντες(63).

Στο σχήμα 1 φαίνεται ο αλγόριθμος εκτίμησης της ενδοκοιλιακής υπέρτασης

Σχήμα 1:Αλγόριθμος της εκτίμησης της ενδοκοιλιακής υπέρτασης.

Αλγόριθμος εκτίμησης της IAH

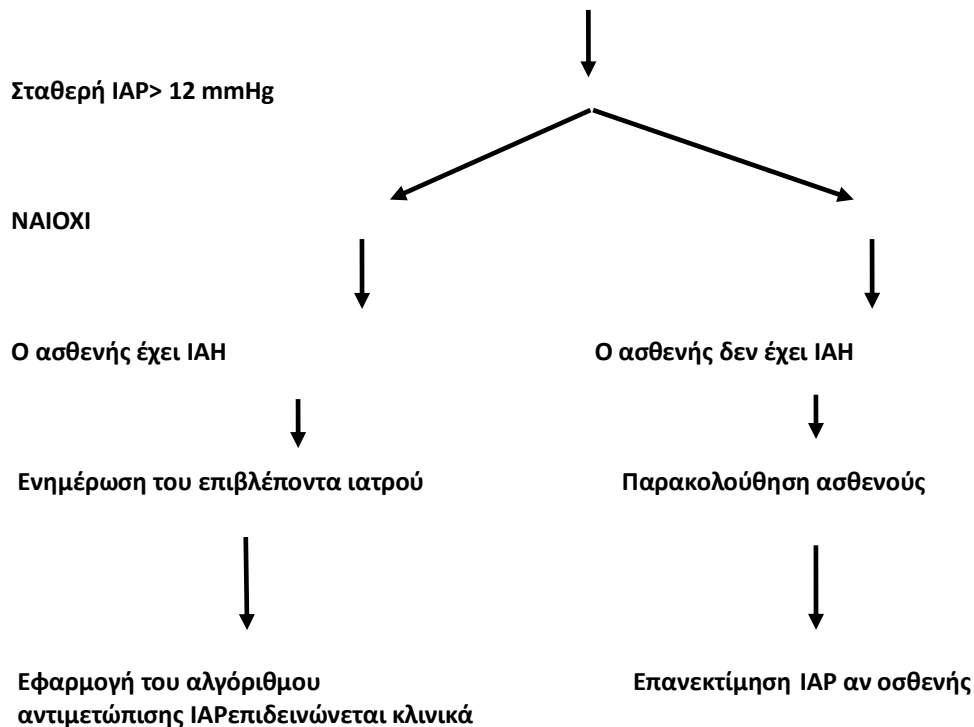
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για παράγοντες κινδύνου της IAH και του ACS κατά την είσοδό τους στη ΜΕΘ και κατά την εμφάνιση νέας ή επιδείνωση παλαιότερης λειτουργίας οργάνου.
- Αν δύο ή περισσότεροι παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες τότε θα πρέπει να μετρηθεί άμεσα μια τουλάχιστον ενδοκοιλιακή πίεση.
- Εάν διαπιστωθεί IAH ,τότε θα πρέπει να γίνονται συνεχείς μέτρηση της IAP έως ότου ο ασθενής να είναι κλινικά σταθερός

Οι ασθενείς που έχουν δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για IAH/ACS κατά την είσοδό τους στη ΜΕΘ ή παρουσία ανεπάρκειας νέου οργάνου

↓
Μέτρηση της IAP για να υπάρχει τιμή αναφοράς

Η μέτρηση της IAP θα πρέπει να :

1. Εκφράζεται σε mmHg(1mmHg=1,36cmH₂O)
2. Μετριέται στο τέλος της εκπνοής
3. Μετριέται σε ύπτια θέση
4. Το μηδέν αντιστοιχεί στο ύψος της ηβικής σύμφυσης στη μέση μαχαλιαία γραμμή
5. Πραγματοποιείται με έγχυση όχι περισσότερη από 50 ml φυσιολογικού ορού(1ml/kg ΒΣ για τα παιδιά άνω των 20kg)(για την μέτρηση της ενδοκυστεϊκής πίεσης)
6. Να μετριέται 30-60 sec μετά την έγχυση ώστε ο εξωστήρας μυς της ουροδόχου κύστεως να βρίσκεται σε χάλαση
7. Να μετριέται σε απουσία σύσπασης των μυών του κοιλιακού τοιχώματος.



γ. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος

Η ενδοκοιλιακή υπέρταση δρά βλαπτικά στη λειτουργία πολλών οργάνων και συστημάτων. Η βλαπτική δράση της είναι επιδεινούμενη και κλιμακούμενη και μπορεί να οδηγήσει, αν δεν αντιμετωπισθεί, ακόμη και στον θάνατο. Η γνώση της παθοφυσιολογίας του φαινομένου, βοηθά στην καλύτερη αντίληψη των κλινικών εκδηλώσεων και τη σωστότερη αντιμετώπιση των επιπτώσεων της ενδοκοιλιακής υπέρτασης,

1. Επίδραση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στην καρδιαγγειακή λειτουργία

Οι επιδράσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα παρουσιάζονται όταν η ενδοκοιλιακή πίεση υπερβεί τα 10 με 15 mmHg(84,87). Πειραματικές μελέτες αποδεικνύουν ότι το 20% περίπου της ενδοκοιλιακής πίεσης μεταβιβάζεται στη θωρακική κοιλότητα με την ανύψωση των ημιδιαφραγμάτων(88). Κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, σταθερό εύρημα των περισσότερων πειραματικών εργασιών, αποτελεί η πτώση της καρδιακής παροχής (Κ.Π.)και κατ' επέκταση του καρδιακού δείκτη (71,89,90). Η μείωση της καρδιακής παροχής οφείλεται στην ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς, στην αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και στην αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης(71,84,85,91). Φαίνεται πως η φλεβική επιστροφή επηρεάζεται ακόμη και σε επίπεδα ενδοκοιλιακής πίεσης μικρότερα από 15 mmHg και συνεχίζει να ελαττώνεται όσο οι τιμές της πίεσης αυξάνουν(71,72,92). Αυτό είναι αποτέλεσμα της αυξημένης φλεβικής αντίστασης εντός της κοιλιάς και του θώρακα, που οδηγεί σε ελαττωμένη ροή στην κάτω κοίλη και τις φλέβες του οπισθοπεριτοναίου(71). Η μέγιστη αντίσταση στη ροή της κάτω κοίλης απαντάται στο υποδιαφραγματικό τμήμα αυτής, όπου η ζώνη υψηλής πίεσης της κοιλιάς συναντά τη

ζώνη χαμηλής πίεσης του θώρακα(93). Η αύξηση στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις είναι δευτεροπαθής από την ελάττωση της Κ.Π. και την απευθείας συμπίεση των αρτηριών εντός της κοιλιάς. Σε πολλά πειραματικά μοντέλα η ανύψωση του διαφράγματος αυξάνει εμφανώς την πίεση στην υπεζωκοτική κοιλότητα(94,95). Αυτή η αύξηση μεταφέρεται στην καρδιά και τις κεντρικές φλέβες, οδηγώντας σε αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και της πνευμονικής πίεσης ενσφήνωσης, σε συνδυασμό με ελαττωμένη καρδιακή παροχή(45,95,96).

Μελέτες , επίσης ,αναφέρουν ότι ο μειωμένος ενδαγγειακός όγκος και η χρήση αναισθητικών ευθύνονται για ποσοστό μείωσης 53% της καρδιακής παροχής(53,97). Η αύξηση του ενδαγγειακού όγκου τείνει να ελαχιστοποιεί ή και να αναστρέφει αυτή τη διαδικασία(71).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση μεταδίδεται και στις οπισθοπεριτοναϊκές φλέβες. Αυτό προκαλεί λίμναση του αίματος στα κάτω άκρα. Η προκαλούμενη έτσι φλεβική στάση αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για την ανάπτυξη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, η οποία κατά την κοιλιακή αποσυμφόρηση μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή πνευμονική εμβολή και καρδιακή ανακοπή(66,87). Η αρτηριακή πίεση παρότι συνήθως δεν επηρεάζεται(98,85,89), μπορεί να είναι ελαττωμένη(90) ή αυξημένη.(90,99). Η μέση αρτηριακή πίεση αυξάνει αρχικά, λόγω της εκτροπής του αίματος από την κοιλιακή χώρα, αλλά στη συνέχεια γίνεται φυσιολογική ή και μειώνεται(47). Ταχυκαρδία μπορεί να παρατηρηθεί ως αντιρρόπηση της πτώσης του όγκου παλμού, ώστε να διατηρηθεί όσο γίνεται σταθερή η Κ.Π.(56). Εφόσον η καρδιακή παροχή μείνει σταθερή, η συχνότητα των σφύξεων παραμένει αναλλοίωτη. Η μέση αρτηριακή πίεση(MAP) αρχικά αυξάνεται αλλά έπειτα επιστρέφει στα φυσιολογικά όρια ή ελαττώνεται. Η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών(pulmonary capillary

wedge pressure/PCWP) και η κεντρική φλεβική πίεση(central vein pressure/CVP) αυξάνονται ψευδώς.Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι υποψιασμένος για αυτές τις μεταβολές καθώς και για την σχέση που συνδέει την ενδοθωρακική πίεση (intra thoracic pressure/ITP), την IAP ,την PEEP και την πίεση στις καρδιακές κοιλότητες. Μια τέτοια σχέση δίνεται από τους τύπους

- **$CVP_{tm}=CVP_{tm}-IAP/2$**
- **$PVWP_{tm}=PCWP_{tm}-IAP/2$**
- Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η APP θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 60mmHg γιατί έχει βρεθεί πως αυτές η τιμή σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση στην IAH και το ACS.
- **$APP=MAP-IAP$**

Οι επιπτώσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 2.

Πίνακας 2:Επιπτώσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα

Μέση αρτηριακή πίεση	καμία μεταβολή ή	↑
Καρδιακή συχνότητα	καμία μεταβολή ή	↑
Πίεση ενσφήνωσης	↓	
Κεντρική φλεβική πίεση	↑	
Τελοδιαστολικός όγκος δεξιάς κοιλίας	καμία μεταβολή ή	↓
Πίεση κάτω κοίλης φλέβας	↑	
Πίεση πνευμονικής αρτηρίας	↑	
Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις	↑	
Καρδιακή παροχή	↓	
Φλεβική θρόμβωση	↑	
Πνευμονική εμβολή	↑	
Ευενδοτότητα αριστερής κοιλίας	↓	

Σε διασωληνομένους ασθενείς ,ο συνδυασμός αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης και θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP), δρώντας συνεργικά, μειώνει ακόμη περισσότερο την Κ.Π., ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που συνυπάρχει και υποογκαιμία(47).

2. Επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα

Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στη κοιλιακή και θωρακική κοιλότητα αποτελεί μια πρόκληση για τους ιατρούς της ΜΕΘ.

Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης οδηγεί σταδιακά στην εκδήλωση αναπνευστικής ανεπάρκειας με χαρακτηριστικά την υποξία και την υπερκαπνία. Κατά τον μηχανικό αερισμό παρατηρείται υψηλή πίεση αερισμού και ελάττωση της ευενδοτότητας των

πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος(100-105). Η τελοεισπνευστική πίεση αυξάνει σημαντικά, προκειμένου να επιτευχθεί ο προκαθορισμένος αναπνεόμενος όγκος, όπως αυξάνονται και οι ενδοκυψελιδικές πιέσεις (peak και plateau). Η αύξηση των παραπάνω πιέσεων αποδίδεται στην ανύψωση των ημιδιαφραγμάτων από τη διατεταμένη κοιλιά(100-101). Η χαμηλή ευενδοτότητα οφείλεται στις υψηλές πιέσεις των αεραγωγών που είναι απαραίτητες ώστε να υπερνικηθούν οι δυνάμεις πουωθούν τους πνεύμονες προς τα επάνω και να επιτευχθεί η δίοδος του ίδιου όγκου αέρα(103-105). Η μερική πίεση οξυγόνου ελαττώνεται, ενώ η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα αυξάνει κατά την άνοδο της ενδοκοιλιακής πίεσης λόγω μείωσης του αναπνεόμενου όγκου, προκαλώντας επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης εξαιτίας της καρδιακής καταστολής(87,106). Στην αρτηριακή υποξυγοναιμία συμβάλλει και η αύξηση της υπεζωκοτικής πίεσης που αυξάνει ανάλογα με την ενδοκοιλιακή πίεση(51,89,100,102). Η εξωτερική πίεση των πνευμόνων προκαλεί σύμπτωση μεγάλου αριθμού αγγείων, ενώ παράλληλα μειώνει τον αριθμό των αεριζόμενων κυψελίδων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών αερισμού – αιμάτωσης(106). Συνεπώς, το συνολικά μεταφερόμενο οξυγόνο από τις κυψελίδες στο αίμα μειώνεται.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία φαίνεται να είναι καθαρά μηχανικός(55). Καθώς η ενδοκοιλιακή πίεση αυξάνεται, το διάφραγμα μετακινείται προς τον θώρακα και πιέζει τους πνεύμονες με αποτέλεσμα την μείωση της ζωτικής χωρητικότητας και άλλων πνευμονικών όγκων, την αύξηση του ενδοπνευμονικού shunt και την εμφάνιση ατελεκτασιών(103). Βρέθηκε ότι, ακόμη και χαμηλές ενδοκοιλιακές πιέσεις (15 mmHg), μπορούν να προκαλέσουν εκτεταμένες ατελεκτασίες, ειδικά στις βάσεις των πνευμόνων και να ελαττώσουν κατά 1/3 το συνολικό τους όγκο(107,78). Με τον μηχανικό αερισμό μπορεί να διατηρηθεί ικανοποιητικός αερισμός, αλλά με τίμημα την αύξηση των

πίεσεων στους αεραγωγούς. Έχουν προταθεί εναλλακτικά μοντέλα αερισμού, όπως αυτά με έλεγχο της πίεσης (pressure control) ή με αναστροφή της σχέσης εισπνοής-εκπνοής (inverse ratio ventilation), όπως επίσης και η χορήγηση κατασταλτικών και μυοχαλαρωτικών φαρμάκων, όταν είναι απαραίτητο, ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν καλύτερος μηχανικός αερισμός και ελάττωση της κατανάλωσης O_2 (87). Η εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) στους ασθενείς με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση βελτιώνει σημαντικά την ανταλλαγή αερίων, καθώς ανοίγει τις κλειστές, ατελεκτασικές κυψελίδες, αλλά με κόστος την αύξηση των κυψελιδικών πιέσεων (peak, plateau, mean) λόγω υπερδιάτασης των καλώς αεριζομένων κυψελίδων και την περαιτέρω ελάττωση της καρδιακής παροχής(47,78,87) Έτσι, το επίπεδο της τελοεκπνευστικής πίεσης που θα πρέπει να εφαρμοσθεί στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να υπολογίζεται προσεκτικά, ώστε να προκαλεί την μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση του αερισμού με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θωρακική και η κοιλιακή κοιλότητα συνδέονται μέσω διαφράγματος και ένας μέσος όρος κατά 50% (από 25% έως 80%) μεταφοράς πίεσης από την IAP στην ITP (intrathoracic pressure), έχει μελετηθεί σε προηγούμενες μελέτες σε ανθρώπους και ζώα(108). Η IAH προάγει το πνευμονικό οίδημα. Για αυτό η συνεχής καταγραφή του εξωκυττάριου όγκου ύδατος των πνευμόνων (EVLWI) θεωρείται απαραίτητη(109).

- Το ιδανικότερο PEEP θα πρέπει να είναι αυτό που ανταγωνίζεται την IAP έτσι ώστε να αποφεύγεται ο υπεραερισμός των ήδη καλά αεριζόμενων περιοχών των πνευμόνων(110).
- **Ιδανικότερο PEEP=IAP**
- Κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, η πίεση plateau θα πρέπει

να περιοριστεί στην transmular plateau πίεση κάτω από 35cmH₂O.

- $P_{plat_{tm}} = P_{plat} - IAP/2$

Οι επιπτώσεις της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στην αναπνευστική λειτουργία παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 :Επιπτώσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο αναπνευστικό σύστημα

Ενδοθωρακική πίεση	↓
Τελοεισπνευστική πίεση	↓
Auto-PEEP	↓
Μέγιστη πίεση αεραγωγών	↓
Ευενδοτότητα	↓
Υπεζοκωτική πίεση	↓
Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις	↓
PaO ₂	↓
PaO ₂ / FiO ₂	↓
PaCO ₂	↓
Αναπνεόμενος όγκος	↓
Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα	↓
Ενδοπνευμονικό shunt	↑
Ατελεκτασία	↑
Οίδημα κυψελίδων	↑

Όσον αφορά την σχέση της ΙΑΗ με τη πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα(Ventilator Associated Pneumonia/VAP) λίγες μελέτες έχουν γίνει και αναφέρονται κυρίως, στην βακτηριακή αλλόθεση από την περιφέρεια προς τους πνεύμονες(111-114).

Οι επιδράσεις της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στο αναπνευστικό σύστημα ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή των ασθενών. Τότε επιβάλλεται η επείγουσα αποσυμπίεση της κοιλιάς. Η αποσυμπίεση βελτιώνει άμεσα το δείκτη οξυγόνωσης PaO_2/FiO_2 , τη μέγιστη πίεση των αεραγωγών και την ευενδοτότητα των πνευμόνων(82,115,116).

3. Επίδραση στην ηπατική λειτουργία

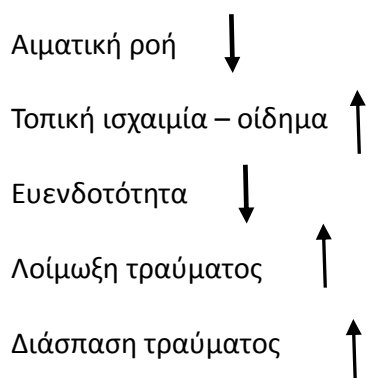
Μελέτες έχουν αποδείξει ότι ακόμα και μικρές μεταβολές τις ΙΑΡ έως 10 mmHg προκαλούν σημαντικές μεταβολές στην αιμάτωση του ήπατος(121,122).Επίσης, η οξεία ηπατική ανεπάρκεια, η υποτροπιάζουσα χρόνια ηπατική ανεπάρκεια και η μεταμόσχευση του ήπατος συχνά επιπλέκονται με ΙΑΗ(123,124).

4. Επίδραση στο κοιλιακό τοίχωμα

Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μειώνει την ροή αίματος στο κοιλιακό τοίχωμα προκαλώντας τοπική ισχαιμία και οίδημα(55,119). Τα παραπάνω αποδίδονται στην άμεση συμπίεση τόσο των κάτω επιγάστριων αγγείων όσο και των τριχοειδών, έτσι ώστε να εμποδίζεται η μικροκυκλοφορία(40). Η κατάσταση αυτή ελαττώνει την ευενδοτότητα του κοιλιακού τοιχώματος και επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα ενδοκοιλιακή υπέρταση. Όταν αυξάνει η ενδοκοιλιακή πίεση μειώνεται και η ελαστικότητα του κοιλιακού τοιχώματος, ώστε σταδιακά μικρή αύξηση του ενδοκοιλιακού όγκου προκαλεί μεγάλη αύξηση της πίεσης(120). Η ελαττωμένη οξυγόνωση και μεταφορά θρεπτικών ουσιών επηρεάζει την εναπόθεση κολλαγόνου με

αποτέλεσμα τη καθυστερημένη επούλωση του τραύματος. Επίσης, η ισχαιμία των μυών και της περιτονίας του κοιλιακού τοιχώματος προδιαθέτει σε λοίμωξη του τραύματος και διάσπαση(60,16) Οι επιδράσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο κοιλιακό τοίχωμα παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 4.

Πίνακας 4 :Επιπτώσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο κοιλιακό τοίχωμα



5. Επίδραση στην αιματική ροή των σπλάχνων

Το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος προκαλεί μείωση της αιματικής ροής στα σπλάγχνα της κοιλιάς, λόγω ελαττωμένης άρδευσης. Η ελάττωση αυτή της αιματικής ροής έχει ως αποτέλεσμα την ιστική υποξία και το οίδημα του εντερικού βλενογόννου(61,62,65,125). Από τις επιπτώσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στη σπλαγχνική κυκλοφορία, που εμφανίζονται όταν η πίεση ξεπεράσει τα 15 mmHg (περίπου 20 cm H₂O), εξαίρεση αποτελεί η φλοιώδης μοίρα του νεφρού και τα επινεφρίδια(126,127,128). Τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης υψηλότερες από 20 mmHg έχουν ως αποτέλεσμα ελάττωση της αιματικής ροής στα άνω μεσεντέρια αγγεία όπως και στην κυκλοφορία του στομάχου, του δωδεκαδακτύλου, του εντέρου, του παγκρέατος και του σπληνός(91,120,126). Μελέτες που αφορούν το έντερο εμφανίζουν μειωμένη άρδευση στην βλενογόνια και υποβλενογόνια στιβάδα, που, με τη σειρά της, προκαλεί ελάττωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου τοπικά, αναερόβιο

μεταβολισμό, οξέωση και παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Ο έλεγχος με γαστρική τονομετρία (pHi) αποδεικνύει σοβαρή ισχαιμία του βλεννογόνου του στομάχου(126,128). Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι, η μέτρηση του ενδοβλεννογόνιου pH αποτελεί ευαίσθητο και πρώιμο δείκτη για το σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες, το οξεωτικό ενδοβλεννογόνο pH παρουσιάζεται πριν από την κλινική εκδήλωση του συνδρόμου(55,129) Οι επιπτώσεις της IAH στη σπλαγχνική κυκλοφορία οφείλονται στην απελευθέρωση *κυτταροκινών, παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και ενδοκυττάρια μείωση της παραγωγής τριφωσφωρικής αδενοσίνης*. Οι κυτταροκίνες που προάγουν την φλεγμονώδη αντίδραση, απελευθερώνονται από τα κύτταρα του Kupffer του ήπατος, ως απάντηση στην υποξία. Προκαλούν αγγειοδιαστολή, αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδών και οίδημα. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται μετά την κυτταρική επαναιμάτωση και έχουν τοξική δράση στις μεμβράνες των κυττάρων. Η παραγωγή ATP ελαττώνεται λόγω της ανεπαρκούς προσφοράς οξυγόνου και οδηγεί σε περιορισμό στις κυτταρικές δραστηριότητες που απαιτούν ενέργεια. Ιδιαίτερα επηρεάζεται η αντλία Na^+/K^+ που ρυθμίζει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών. Όταν η αντλία ανεπαρκεί, το νάτριο εισέρχεται στα κύτταρα συμπαρασύροντας νερό. Έτσι, τα κύτταρα διογκώνονται, οι μεμβράνες χάνουν την ακεραιότητά τους και τα ενδοκυττάρια στοιχεία που διαχέονται στον εξωκυττάριο χώρο, προάγουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Η φλεγμονώδης αντίδραση, με τη σειρά της, αυξάνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών και το οίδημα του εντέρου που επιδεινώνει την ενδοκοιλιακή υπέρταση. Οι επιπτώσεις της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στην κυκλοφορία των σπλάχνων ,παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5:Επιπτώσεις της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στη σπλαγχνική κυκλοφορία

Αιματική ροή στην ηπατική αρτηρία	↓
Αιματική ροή στην πυλαία φλέβα	↓
Αιματική ροή στα άνω μεσεντέρια αγγεία	↓
Αιματική ροή στα ενδοκοιλιακά όργανα	↓
Ενδοβλεννογόνιο pH	↓
Βακτηριακή αλλόθεση	↑

Ο μηχανισμός της ελαττωμένης σπλαγχνικής κυκλοφορίας ενδεχομένως να οφείλεται στην άμεση επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στις αντιστάσεις των αρτηριών ή στην έκλυση χημικών παραγόντων ή σε συνδυασμό των δύο παραπάνω. Από ότι φαίνεται, οι παραπάνω επιδράσεις είναι ανεξάρτητες από τις μεταβολές της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης, καθώς η διατήρηση σταθερής μέσης αρτηριακής πίεσης, καρδιακής παροχής και πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών δεν απέτρεψε την εμφάνισή τους(71,91,134).

Πρόσφατα, ανάλογα με την ευρέως αποδεκτή και χρησιμοποιούμενη έννοια της πίεσης αιμάτωσης του εγκεφάλου (Cerebral Perfusion Pressure – CPP) που υπολογίζεται ως η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) μείον την ενδοκράνιο πίεση (ICP), έχει προταθεί η χρήση της **πίεσης αιμάτωσης της κοιλιάς (Abdominal Perfusion Pressure –APP)** που προκύπτει από την μέση αρτηριακή πίεση (MAP) μείον την ενδοκοιλιακή πίεση (IAP) [**APP = MAP – IAP**]. Η παράμετρος αυτή, υπολογίζει όχι μόνο τη βαρύτητα της IAP, αλλά και τη σχετική επάρκεια της αρτηριακής αιματικής ροής. Πιθανολογείται ότι αποτελεί ευαίσθητο προγνωστικό παράγοντα της σπλαγχνικής αιματικής ροής.(54,135).

6. Επίδραση στη βακτηριακή αλλόθεση

Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης επιδεινώνει την άρδευση του εντέρου και έτσι συνεχίζεται ο φαύλος κύκλος κυτταρικής υποξίας – κυτταρικού θανάτου – φλεγμονής–οιδήματος. Η διαδικασία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε **αλλόθεση μικροβίων(bacterial translocation)** από τον αυλό του εντέρου στα μεσεντέρια λεμφογάγγλια, σε **αλλόθεση τοξινών (endotoxin translocation)** και σε ενδοεντερική έναρξη φλεγμονώδους αντίδρασης, γεγονότα που προδιαθέτουν σε ανεπάρκεια οργάνων πολλαπλών συστημάτων(MODS)(130,131). Σοβαρή ισχαιμία είναι δυνατόν να παρατηρηθεί στο βλεννογόνο του εντέρου ακόμη και κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, σε άτομα με βεβαρημένη σπλαγχνική κυκλοφορία(132). Πειραματικές μελέτες αποδεικνύουν τη σχέση της σπλαγχνικής υποάρδευσης με τη βακτηριακή αλλόθεση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώτερες σηπτικές επιπλοκές(86,50).Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ακόμη ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα σε μια ενδοκοιλιακή πίεση μεγαλύτερη από 10 mmHg και σήψης, πολυοργανικής ανεπάρκειας και αυξημένης θνητότητας(55).

7. Επίδραση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση επιδρά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα αυξάνοντας την ενδοκρανιακή πίεση (Intracranial Pressure – ICP) και ελαττώνοντας την πίεση άρδευσης του εγκεφάλου (Cerebral Perfusion Pressure – CPP)(134). Έτσι, κατά τη διάρκεια λαπαροσκόπησης και λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ICP(136,137).Πειραματικές μελέτες σε ζώα χωρίς κρανιοεγκεφαλική κάκωση, έδειξαν ότι η άνοδος της ενδοκοιλιακής πίεσης στα 25 mmHg προκαλεί σημαντική μείωση της CPP(138). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός,μοιάζει να είναι η αύξηση της ενδοθωρακικής και κεντρικής φλεβικής

πίεσης. Η αύξηση αυτή, παρεμποδίζει τη φλεβική επαναφορά του αίματος από τον εγκέφαλο μέσω της σφαγίτιδας, διευρύνει την αγγειακή εγκεφαλική κοίτη και οδηγεί σε άνοδο την ICP(134,139,140). Η κρανιακή κοιλότητα δεν μεταβάλλει τη χωρητικότητά της, λόγω των άκαμπτων δομών που την περιβάλλουν, οπότε κάθε αύξηση ενός εκ των περιεχομένων της (εγκεφαλικό παρέγχυμα, αίμα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό) οδηγεί σε συμπίεση των υπολοίπων. Επιπρόσθετα, η μείωση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής παροχής και η αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης προκαλούν δραματική μείωση της CPP, η οποία επιδεινώνει τη νευρική βλάβη.

Η κοιλιακή αποσυμφόρηση αναστρέφει τις διαταραχές που προκαλούνται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Πειραματικά διαπιστώθηκε ότι και η στερνοτομή, η περικαρδιοτομή και οι αμφοτερόπλευρες πλευροτομίες προλαμβάνουν την άνοδο της ICP κατά τη σταδιακή αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης(141).

8. Φλεγμονώδης απάντηση στην αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης

Το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος εμπλέκεται στην παθογένεια της ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Φαίνεται πως η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση ενισχύει την απελευθέρωση κυτταροκινών που προάγουν την φλεγμονώδη αντίδραση. Την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης ακολουθεί αύξηση των ιντερλευκινών IL-1, IL-8, IL-1b και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-TNF(84). Είναι χαρακτηριστικό επίσης, ότι παρατηρήθηκε αύξηση της IL-6 και του TNF-a μετά τη χειρουργική αποσυμπίεση της κοιλιάς, που αποδόθηκε στο σύνδρομο επαναιμάτωσης και στο χειρουργικό stress(117). Αντιστρόφως πάλι, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών απορρυθμίζει το μεταβολισμό, αυξάνει τις ανάγκες σε υγρά και τελικά οδηγεί στο σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος(142).

9. Επίδραση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στο ουροποιητικό σύστημα

Η ολιγουρία / ανουρία που εκδηλώνεται σε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης αποτελεί μία από τις πρώτες καταγεγραμμένες επιδράσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στον οργανισμό (143). Ο μηχανισμός πρόκλησης βλάβης στους νεφρούς είναι σύνθετος. Η μειωμένη καρδιακή παροχή σε συνδυασμό με την αυξημένη αντίσταση στη συστηματική κυκλοφορία, οδηγούν σε μειωμένη αιμάτωση των νεφρών, μείωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης και πιθανόν οξεία σκληροσυστασιακή νέκρωση. Επίσης, η μειωμένη αιμάτωση των νεφρών προκαλείται και από την άμεση εξωτερική συμπίεση του νεφρού και της νεφρικής φλέβας (Drellich 2000, Lui et al 2007, Malbrain and Delaet 2009).

Η αύξηση της IAP πάνω από 15 mmHg σχετίζεται με νεφρική ανεπάρκεια και αυξημένη θνησιμότητα(144,145).Ολιγουρία παρουσιάζεται με IAP=15mmHg ενώ ανουρία με IAP=30mmHg. Η πίεση νεφρικής αιμάτωσης (renal perfusion pressure/RPP) και ο βαθμός της νεφρικής κάθαρσης(renal filtration gradient/FG), έχουν προταθεί ως βασικοί παράμετροι για τον έλεγχο της νεφρικής ανεπάρκειας από ενδοκοιλιακή υπέρταση.

- **RPP=MAP-IAP**
- **FG=GFR-PTP=(MAP-IAP)-IAP=MAP-2xIAP**
- Όπου GFR = πίεση αιμάτωσης νεφρικών σωληναρίων
- PTP= πίεση εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων

Εν κατακλείδι, προκαλείται, δευτερογενώς, ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με αποτέλεσμα την έκκριση της αλδοστερόνης, η οποία οδηγεί σε κατακράτηση νερού και της αντιδιουρητικής ορμόνης, με σκοπό τη διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου. Όμως, αυτός ο ορμονικός αντισταθμιστικός μηχανισμός έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της ολιγουρίας / ανουρίας (Lui et al 2007).

δ. Πρόληψη - θεραπεία του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος

Ο πιο αποτελεσματικός όσο και πρώτος τρόπος αντιμετώπισης του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος, είναι να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο και να ληφθούν προληπτικά, μέτρα ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες ανάπτυξής του(88). Το σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος μπορεί να αναπτυχθεί τόσο σε χειρουργικούς όσο και σε παθολογικούς ασθενείς. Στις ομάδες υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι ασθενείς με μείζον τραύμα, που συχνά υφίστανται χειρουργική επέμβαση *ελέγχου του τραύματος*, ασθενείς που υφίστανται λαπαροτομία για μεγάλη αιμορραγία ή έχουν ήδη οιδηματώδες ή ισχαιμικό έντερο, και τέλος ασθενείς που υφίστανται μεγάλης διάρκειας χειρουργικές επεμβάσεις(146). Μηχανικά προβλήματα που προκαλούν δυσκολία στη σύγκλιση της κοιλιάς, όπως το κοιλιακό packing, το διατεταμένο έντερο και τα αιματώματα, αποτελούν επίσης προδιαθεσικούς παράγοντες(87). Σε κίνδυνο, επίσης, βρίσκονται ασθενείς με εκτεταμένα τραύματα των άκρων ή εγκαύματα(148,149). Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος στους ασθενείς αυτούς, μπορεί να είναι ο όγκος των υγρών που χρησιμοποιήθηκε για ανάνηψη. Βρέθηκε ότι, ο πλεονάζων όγκος υγρών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος (150). Στους ασθενείς με προβλήματα εσωτερικής παθολογίας, η σηπτική καταπληξία, η οξέωση, οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού, οι πολλαπλές μεταγγίσεις, η ηπατική δυσλειτουργία με ασκίτη και η υποθερμία αποτελούν καταστάσεις, που, μόνες ή σε συνδυασμό, προδιαθέτουν στην αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Στους ασθενείς που αναγνωρίζεται ότι βρίσκονται σε κίνδυνο αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης και συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος, πρέπει να παρακολουθείται στενά η ενδοκοιλιακή πίεση μέσω της ουροδόχου κύστης. Καθώς η αύξηση της πίεσης γίνεται συνήθως βαθμιαία, η μέτρησή της κάθε 8 ώρες είναι γενικώς

επαρκής, εκτός εάν υπάρχει σημαντική ενδοκοιλιακή αιμορραγία, οπότε απαιτείται συχνότερη μέτρηση(151). Όταν μετεγχειρητικά υπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν παραπάνω, η σύγκλιση της απονεύρωσης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και στο σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος. Έτσι, επιλέγεται η προσωρινή σύγκλιση του κοιλιακού τραύματος, ώσπου να υποχωρήσουν οι προδιαθεσικοί παράγοντες(152). Η προσωρινή σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος θα πρέπει να παρέχει ελεύθερη τάσης και υδατοστεγή κάλυψη του περιεχομένου της, ώστε αφενός να αποφεύγεται η αύξηση της ενδοπεριτοναϊκής πίεσης και αφετέρου να εμποδίζεται η απώλεια υγρών και η εκσπλάγχνωση. Αφού αναπτυχθεί σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, η αντιμετώπιση συνίσταται στη μείωση της ενδοκοιλιακής πίεσης, έτσι ώστε να αρθούν οι επιπτώσεις της ενδοκοιλιακής υπέρτασης, και στην αποτροπή της εκ νέου αύξησής της. Αυτό σημαίνει *κοιλιακή αποσυμφόρηση* με λαπαροτομία, λαπαροστομία ή και διαδερμική αποσυμπίεση με καθετήρα. Κατά την λαπαροτομία, τυχούσες συλλογές παροχετεύονται και οι αιμορραγίες ελέγχονται. Η διαδερμική αποσυμπίεση εκτελείται υπό την υπερηχογραφική καθοδήγηση ή καθοδήγηση αξονικού τομογράφου. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπως σε ασθενείς με ενδοπεριτοναϊκό υγρό, πύο ή αίμα, φαίνεται να είναι αποτελεσματική αποφεύγοντας τη χειρουργική αποσυμπίεση(135). Μερικές φορές, η χορήγηση μυοχαλαρωτικών μπορεί να ελαττώσει την πίεση επαρκώς και να επιτρέψει στον ασθενή να ανανήψει, καθώς η ενδοκοιλιακή υπέρταση δεν οδηγεί πάντα στο σύνδρομο του κοιλιακού διαμερίσματος(153,154).

Ένα σημαντικό πρόβλημα που απαντάται στην κλινική πράξη είναι η επιλογή του κατάλληλου χρόνου για χειρουργική παρέμβαση. Έχει προταθεί η παρέμβαση να βασίζεται σε τιμές παραμέτρων όπως η μέγιστη πίεση αεραγωγών, η διούρηση, η

μεταφορά οξυγόνου και βέβαια η ενδοκοιλιακή πίεση (53, 77, 97). Πάντως, προς το παρόν δεν υπάρχουν απόλυτες κατευθυντήριες γραμμές, και έτσι για κάθε ασθενή που παρουσιάζει αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και λειτουργικές διαταραχές θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της κοιλιακής αποσυμπίεσης. Η έγκαιρη διενέργεια της αποσυμπίεσης επιφέρει αποκατάσταση των διαταραγμένων λειτουργιών. Η πίεση στους αεραγωγούς ελαττώνεται, η καρδιακή παροχή αυξάνεται και βελτιώνεται η νεφρική λειτουργία. Πάντως, παρά τη δραματική βελτίωση στις επιμέρους λειτουργίες των οργάνων στο 80% των ασθενών, τελικά μόνο ένα μικρό ποσοστό από αυτούς επιβιώνει.

Αναφέρθηκε, ήδη, ότι οι ασθενείς με σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος μπορεί να έχουν ελαττωμένο ενδαγγειακό όγκο παρά τις επαρκείς ενδείξεις σχετικών παραμέτρων π.χ. της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Έτσι, κατά την διάρκεια της αποσυμπίεσης μπορεί να εμφανισθεί *αιμοδυναμική αστάθεια*. Άλλες καρδιοαγγειακές διαταραχές που έχουν αναφερθεί κατά την κοιλιακή αποσυμπίεση είναι η *κακοήθης αρρυθμία* και η *ασυστολία*. Αυτές αποδίδονται σε επαναιμάτωση των κοιλιακών σπλάγχχνων που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στο αίμα των επιπέδων προϊόντων του αναερόβιου μεταβολισμού(88). Η αποσυμπίεση ακόμη συνδέεται με υποτροπή αιμορραγίας, οπότε πρέπει να εκτελείται σε χειρουργική αίθουσα. Αν η μεταφορά του ασθενούς δεν είναι δυνατή, η αποσυμπίεση μπορεί να γίνει και επί κλίνης στην μονάδα εντατικής θεραπείας με την προϋπόθεση ότι θα ληφθούν όλα τα κατάλληλα μέτρα για τη σωστή προετοιμασία του ασθενούς και θα υπάρχει ο αναγκαίος εξοπλισμός για την αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών(77,154). Η παραμονή ανοιχτών κοιλιακών τοιχωμάτων συνεπάγεται μια μεγάλη τραυματική επιφάνεια που οδηγεί σε απώλεια υγρών, εκθέτει τα σπλάγχχνα σε κίνδυνο τραυματισμού και αφυδάτωσης και αποτελεί οδό μόλυνσης. Τα προβλήματα αυτά πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον κατάλληλο τρόπο. Η απλούστερη

μέθοδος από τις πολλές που έχουν προταθεί είναι η «σύγκλειση» με χρήση ρουχολαβίδων (155). Απλή τεχνική ακόμη είναι η κάλυψη του τραύματος με κομπρέσες εμποτισμένες με φυσιολογικό ορό και ποβιδόνη και η τοποθέτηση στη συνέχεια αυτοκόλλητου, υδατοστεγούς φύλλου πλαστικού. Παραλλαγές αυτής της μεθόδου έχουν να κάνουν με τη χρήση ειδικών υλικών για την κάλυψη του τραύματος όσο και τη χρήση παροχετεύσεων και αναρροφήσεων(156,157). Δημοφιλής και φθηνή μέθοδος είναι η δημιουργία καλύμματος από αποστειρωμένο σάκο πλύσεων της ουροδόχου κύστης, το «σάκο της Bogota»,(εικ.1).Ο σάκος αυτός συρράπτεται στα χείλη του τραύματος, είναι διαφανής και επιτρέπει την επισκόπηση του εντέρου(158). Τέλος, η «ανοιχτή κοιλιά» μπορεί να καλυφθεί και με συνθετικό πλέγμα που επίσης συρράπτεται στα χείλη του τραύματος και δίνει τη δυνατότητα πτύχωσης κατά την υποχώρηση της κοιλιακής διάτασης. Είναι διαθέσιμοι αρκετοί τύποι πλεγμάτων – μερικοί απορροφήσιμοι - μερικοί μάλιστα με ενσωματωμένο «φερμουάρ» για επαναλαμβανόμενη διάνοιξη και έλεγχο της περιτοναϊκής κοιλότητας(152,159). Η μόνιμη σύγκλειση των κοιλιακών τοιχωμάτων επιχειρείται όταν η γενική κατάσταση του ασθενούς βελτιωθεί και η τάση στην κοιλιακή χώρα μειωθεί. Αυτό συμβαίνει συνήθως 3 έως 4 ημέρες μετά την αποσυμπίεση, όταν με την κινητοποίηση των υγρών και την αυξημένη διούρηση μειωθεί το οίδημα στα σπλάγχνα. Εφόσον η σύγκλειση δεν επιτευχθεί εντός δύο εβδομάδων, τότε η κοιλιακή χώρα καλύπτεται με δερματικό μόσχευμα και η οριστική σύγκλειση επιχειρείται 6 έως 12 μήνες αργότερα.

Στον πίνακα 6 φαίνεται η σύγχρονη συντηρητική αντιμετώπιση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης και του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος(Malbrain et al 2012).

Εικόνα 1. Προσωρινή σύγκλειση περιτοναϊκής κοιλότητας σε ασθενή με σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος με τη χρήση πλαστικού επιθέματος “Bogota bag” (Malbrain et al 2010).



Πίνακας 6. Συντηρητική αντιμετώπιση ΙΑΗ και ACS.

1.Βελτίωση της ευενδοτότητας του κοιλιακού τοιχώματος

- Αναλγητικά(όχι Fentanyl)
 - Αναισθησία
 - Νευρομυϊκός αποκλεισμός
 - Ύπτια τοποθέτηση σώματος
 - Αρνητικό ισοζύγιο υγρών
 - Απώλεια βάρους
 - Διαδερμικός διαχωρισμός στοιβάδων κοιλιακού τοιχώματος
 - Μεμβράνες μείωσης πίεσης δέρματος
-

2.Αποσυμφόρηση του εντερικού αυλού

- Ρινογαστρικός καθετήρας και αναρροφήσεις
 - Γαστροπροκινητικά φάρμακα (ερυθρομυκίνη,σισαπρίδη,μετοκλοπραμίδη)
 - Σωλήνας αερίων,ενέματα
 - Κολονοπροκινητικά φάρμακα(νεοστιγμίνη,προστιγμίνη bolus ή σε έγχυση)
 - Ενδοσκοπική αποσυμφόρηση του παχέως εντέρου
 - Κολοστομία
 - Ειλεοστομία
-

3.Αποσυμφόρηση του περιτοναϊκού υγρού

- Αναρρόφηση του ασκίτικού υγρού
 - CT ή US παροχέτευση ενδοκοιλιακού αποστήματος
 - CT ή US παροχέτευση ενδοκοιλιακού αιματώματος
 - Διαδερμική παροχέτευση ενδοκοιλιακής αιμορραγίας
-

4.Διόρθωση της τριχοειδικής διαφυγής και του θετικού ισοζυγίου υγρών

- Αλβουμίνη σε συνδυασμό με διουρητικά (φουροσεμίδα)
 - Αποκατάσταση της τριχοειδικής διαφυγής(αντιβιοτικά κλπ)
 - Κολλοειδή αντί των κρυσταλλοειδών
 - Ντομπουταμίνη (όχι ντοπαμίνη)
 - Διάλυση ή CWH
 - Ασκορικό οξύ σε εγκαυματίες
-

5.Ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις

- Συνεχείς αρνητική ενδοκοιλιακή πίεση (CNAP)
- Αρνητική εξωπεριτοναϊκή πίεση(NEXAP)
- Ιδανική APP
- (Εμπειρικά:Οκτρεοτίδη και μελατονίνη στο ACS)

ε. Επίπτωση – πρόγνωση

Αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης παρατηρείται συχνά στους ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, αν και πολλές φορές μια ήπια άνοδός της δεν αναγνωρίζεται. Επίσης, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το επίπεδο της ενδοκοιλιακής πίεσης που προκαλεί ενδοκοιλιακή υπέρταση και σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος. Από την διεθνή βιβλιογραφία ακόμη, απουσιάζουν οι τυχαιοποιημένες προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες από μεικτές Μ.Ε.Θ. και συναντώνται αναδρομικές ή μικρές προοπτικές κλινικές μελέτες με αμφιλεγόμενα στοιχεία. Οι παραπάνω λόγοι εξηγούν, γιατί δεν είναι απολύτως γνωστή η επίπτωση του συνδρόμου αλλά και η πρόγνωση των ασθενών που πάσχουν από αυτό. Η πιο γνωστή πιλοτική μελέτη από τους Malbrain και συν. έδειξε ότι η επίπτωση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης σε ασθενείς γενικής Μ.Ε.Θ. ήταν αρκετά υψηλή, περίπου 17,5%. Αφορούσε δε, στο 6,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις, στο 19,8% των ασθενών με προβλήματα εσωτερικής πεθολογίας και στο 39,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επείγουσα ενδοκοιλιακή επέμβαση. Η παρουσία μικρής μόνο αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης στα 12mmHg προκαλούσε σημαντική δυσλειτουργία οργάνων και αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας(160). Μετά την κοιλιακή αποσυμφόρηση, ενώ περισσότεροι από το 80% των ασθενών παρουσιάζουν σημαντική κλινική βελτίωση , τελικά επιβιώνουν σημαντικά λιγότεροι. Η επιβίωση υπολογίζεται περίπου στο 53% (κυμαίνεται από 17% έως 75% ανάλογα με τη μελέτη)(102). Η πτωχή πρόγνωση οφείλεται στην καθυστερημένη διενέργεια κοιλιακής αποσυμπίεσης και στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που πυροδοτείται από την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια, παρά τη θεραπευτική αντιμετώπιση(161).

στ. Μέθοδοι μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης

Θεωρώντας το περιεχόμενο της περιτοναϊκής κοιλότητας ασυμπύεστο και υγρής κυρίως σύστασης, που ακολουθεί το νόμο του Pascal, η ενδοκοιλιακή πίεση μπορεί να μετρηθεί σχεδόν σε κάθε τμήμα αυτής(47). Σε άτομα που αναπνέουν αυτόματα η ενδοκοιλιακή πίεση φυσιολογικά είναι ίση ή μικρότερη (αρνητική) από την ατμοσφαιρική (64). Σε ασθενείς που υποστηρίζονται με μηχανικό αερισμό είναι ελαφρώς θετική (9.0+2.,4 cm H₂O) εξαιτίας της μετάδοσης της ενδοθωρακικής πίεσης μέσω του διαφράγματος(65,66). Η ενδοκοιλιακή πίεση έχει σχέση με το Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI) και αυξάνεται φυσιολογικά κατά την εισπνοή, το βήχα, τη δοκιμασία Valsalva, την ανύψωση βάρους κ.ά.. Κατά την ανάπαυση σε ύπτια θέση, η ενδοκοιλιακή πίεση κυμαίνεται μεταξύ 0 και 10 mmHg. Τιμές μεγαλύτερες από 10 mmHg θεωρούνται παθολογικές(47,67,68). Η ενδοκοιλιακή πίεση μετά από επέμβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα κυμαίνεται μεταξύ 3 και 15 mmHg, ενώ κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπησης δεν ξεπερνά τα 15 mmHg(48).

Σύμφωνα με έρευνες του M.Malbrain και συν. η κλινική εκτίμηση της IAP έχει πολύ μικρή διαγνωστική ακρίβεια , με ευαισθησία 40% και θετική διαγνωστική αξία 60% (M.Malbrain et al./An up date on IAH and ACS).

Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης μπορεί να γίνει άμεσα ή και με έμμεσες μεθόδους(65,69).

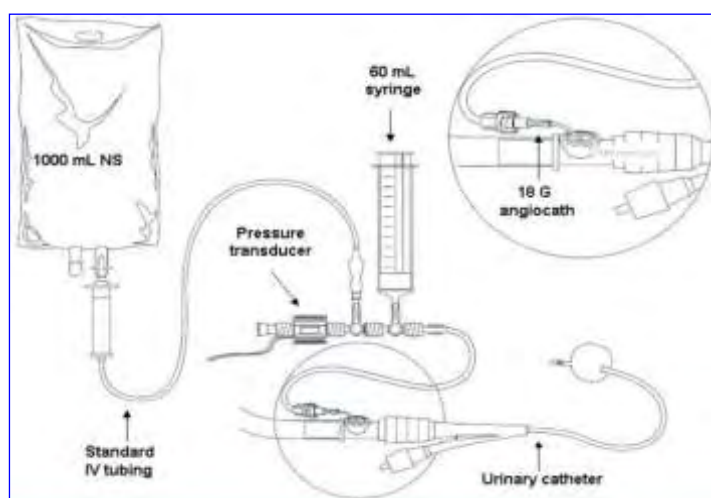
Κατά την άμεση μέθοδο μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, τοποθετείται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας καθετήρας, ο οποίος συνδέεται με μανόμετρο ή ειδικό μετατροπέα πίεσης. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε και σε πολλές πειραματικές εργασίες(47,69-72).

Οι έμμεσες μέθοδοι μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, διότι η άμεση μέθοδος δεν είναι εύχρηστη και πρακτική. Οι έμμεσες μέθοδοι στηρίζονται στην μέτρηση της πίεσης προσπελάσιμων ενδοκοιλιακών κοίλων οργάνων, η οποία αντικατοπτρίζει το επίπεδο της ενδοκοιλιακής πίεσης(55). Οι κυριότερες από αυτές αφορούν την μέτρηση της πίεσης στην ουροδόχο κύστη, το στόμαχο και την κάτω κοίλη φλέβα(73).

- Πίεση ουροδόχου κύστης:Οι Kron και συν. περιέγραψαν για πρώτη φορά αυτή τη μέθοδο το 1984. Η ουροδόχος κύστη σε όγκους μικρότερους από 100 ml λειτουργεί ως «παθητική» δεξαμενή και είναι δυνατό να αντανακλά την ενδοκοιλιακή πίεση, χωρίς αυτή να επηρεάζεται καθόλου από τη μυϊκή στιβάδα της(51).

Τεχνική:Ο ουροκαθετήρας αποφράσσεται και 25-50 ml φυσιολογικού ορού ενίονται στην κενή ουροδόχο κύστη. Στη συνέχεια βελόνα 18-gauge, η οποία επικοινωνεί με μανόμετρο ή μετατροπέα πίεσης, εισάγεται κοντά στο σημείο απόφραξης του ουροκαθετήρα. Ως σημείο μηδέν λαμβάνεται το επίπεδο της ηβικής σύμφυσης. Η ηλεκτρονική τεχνική επιτρέπει την καταγραφή της κυματομορφής. Η μέθοδος αξιολογήθηκε αρχικά σε ζώα (70) και στη συνέχεια από τους Iberti και συν. κλινικά σε ανθρώπους(74).Αποδείχθηκε πως υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ενδοκυστεϊκής και της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η τεχνική είναι απλή, ελάχιστα επεμβατική, μπορεί να εφαρμοσθεί στο κρεβάτι του ασθενούς και αποτελεί τη μέθοδο εκλογής όσον αφορά τη μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στην κλινική πράξη(75-77).(εικ2).

Εικόνα 2: Η σύνδεση για τη μέτρηση της IAP.



Τα τελευταία χρόνια η μέθοδος αμφισβητείται από ορισμένους ερευνητές, καθώς την θεωρούν αναξιόπιστη, ιδίως όταν εφαρμόζεται σε μη αναισθητοποιημένους ασθενείς(78-80). Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες παρουσιάζουν αξιοσημείωτες διαφορές στις μετρήσεις που κυμαίνονται από -6 έως +30 mmHg, σε ποσοστό 25 με 66%(81). Οι διαφορές στις μετρήσεις αποδίδονται στην ύπαρξη φυσαλίδων αέρα στο σύστημα και τη λανθασμένη τοποθέτηση του μετατροπέα πίεσης. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι επίσης, η μη συνεχής καταγραφή, αλλά και ο κίνδυνος ανάπτυξης λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος(81). Προσφάτως, για την καλύτερη στάθμιση, ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου, προτάθηκε να λαμβάνεται ως σημείο μηδέν το επίπεδο της μέσης μασχαλιαίας γραμμής και να ενίενται 50 ml φυσιολογικού ορού(54).

- **Ενδογαστρική πίεση:** Η ενδοκοιλιακή πίεση μπορεί να μετρηθεί εμμέσως διαμέσου ρινογαστρικού καθετήρα ή καθετήρα γαστροστομίας(82). Ενίονται 100 ml νερού στο στομάχι και στη συνέχεια συνδέεται ο καθετήρας με

μανόμετρο. Η πίεση μετράται σε cm H₂O, με το σημείο μηδέν να βρίσκεται στο επίπεδο της μέσης μασχαλιαίας γραμμής(83).

Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, μέσω της μέτρησης της ενδογαστρικής πίεσης, αποτελεί εναλλακτική μέθοδο αν και δεν έχει ευρεία εφαρμογή. Η μέθοδος έχει ένδειξη, όταν υπάρχει τραυματισμός της ουροδόχου κύστης ή όταν οι ενδοκυστικές πιέσεις δεν είναι αξιόπιστες, όπως στις περιπτώσεις που η ευενδοτότητα της κύστης είναι ελαττωμένη ή υπάρχει αιμάτωμα της πυέλου που πιέζει την κύστη. Η μέτρηση βέβαια διενεργείται σε κενό στομάχο(81).

- **Πίεση κάτω κοίλης φλέβας:** Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε σε πειραματικές μελέτες, στις οποίες αποδείχθηκε άμεση συσχέτιση αυτής της πίεσης με την ενδοκοιλιακή(84,85). Η αξιοπιστία της μεθόδου στους ανθρώπους δεν έχει ακόμα αποδειχθεί.

Για την μέτρηση απαιτείται η τοποθέτηση καθετήρα στην κάτω κοίλη φλέβα μέσω της δεξιάς ή αριστερής μηριαίας φλέβας. Ο καθετήρας αυτός συνδέεται με έναν μετατροπέα πίεσης. Ως μηδέν, λαμβάνεται το επίπεδο της μέσης μασχαλιαίας γραμμής και η μέτρηση αξιολογείται στο τέλος της εκπνοής. Πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η δυνατότητα συνεχούς καταγραφής, ενώ μειονέκτημα η πιθανότητα εμφάνισης μικροβαιμίας(81).

- **Άλλοι τρόποι εκτίμησης της ενδοκοιλιακής πίεσης:** Η μέτρηση της πίεσης στο ορθό μέσω ενός καθετήρα 12 F με αεροθάλαμο στην άκρη, ο οποίος προωθείται 8-10 εκ. από τον πρωκτικό δακτύλιο. Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε πειραματόζωα(68,86).

Ποίοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με μέτρηση της IAP;

Σύμφωνα με τον WSACS, έχουν καταγραφεί και στο δικό μας κείμενο, οι προδιαθεσικοί παράγοντες για IAH και ACS. Αν δύο οι περισσότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες

υπάρχουν, τότε θα πρέπει να γίνει μια μέτρηση αναφοράς. Η μαζική χορήγηση υγρών για οποιοδήποτε λόγο(έγκαυμα, τραύμα, παγκρεατίτιδα, αιμορραγική καταπληξία) μπορεί να οδηγήσει σε ΙΑΗ ιδιαίτερα μετεγχειρητικά ή σε έναν σηπτικό ασθενή.

Με ποιά συχνότητα θα πρέπει να μετριέται η ΙΑΡ;

Αν μια διαλειπόμενη μέθοδος χρησιμοποιείται, τότε οι μετρήσεις θα πρέπει να γίνονται κάθε 4 με 6 ώρες. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν και ανεπάρκεια οργάνου, τότε η συχνότητα θα πρέπει να αυξηθεί σε ωριαία μέτρηση της τιμής της ΙΑΡ.

Πότε πρέπει να σταματάνε οι μετρήσεις της ΙΑΡ;

Οι μετρήσεις της ΙΑΡ μπορούν να σταματήσουν όταν οι προδιαθετικοί παράγοντες για ΙΑΗ έχουν αντιμετωπισθεί ή ο ασθενής δεν εμφανίζει οξεία ανεπάρκεια κάποιου οργάνου και οι τιμές της ΙΑΡ κυμαίνονται κάτω των 10 με 12 mmHg για 24 με 48 ώρες. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ανεπάρκειας οργάνου, η μέτρηση της ΙΑΡ θα πρέπει να αρχίσει εκ νέου.

Τί συμβαίνει με την μέτρηση της ΙΑΡ στα παιδιά;

Κάποιες μελέτες, μόνο, έχουν γίνει που αναφέρονται στις μετρήσεις της ΙΑΡ στα παιδιά(117,118). Η μέτρηση δια της ουροδόχου κύστεως είναι ακριβής και ασφαλής αλλά η ποσότητα του φυσιολογικού ορού που πρέπει να εγχυθεί είναι σημαντικό να προσδιορισθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. Ο Davis και οι συν. αναφέρουν ότι 1ml/kg ΒΣ είναι αρκετό για να δώσει αξιόπιστες μετρήσεις(117). Οι φυσιολογικές τιμές της ΙΑΡ είναι χαμηλότερες για παιδιά με βάρος σώματος έως 40 kg(3-5 mmHg) και το όριο για την ΙΑΗ είναι επίσης μικρότερο(9mmHg). Το ίδιο ισχύει και για τον ορισμό του ACS(16mmHg) σε σχέση με τους ενήλικες.

Τί συμβαίνει με τους ασθενείς χωρίς αναισθησία;

Συνήθως, η μέτρηση της ΙΑΡ γίνεται σε ασθενείς υπό αναισθησία και μυοχάλαση. Όταν γίνονται μετρήσεις σε μη αναισθητοποιημένους ασθενείς, θα πρέπει να δίνεται

ιδιαίτερη προσοχή ώστε η μέτρηση να γίνεται χωρίς την παρουσία μυϊκής σύσπασης. Επίσης, η αναλγησία έχει καθοριστικό ρόλο, ιδιαίτερα σε ασθενείς στους οποίους προηγήθηκε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά. Η τοποθέτηση αυτών των ασθενών σε ύπτια θέση προκαλεί άλγος, σύσπαση των μυών του κοιλιακού τοιχώματος και αύξηση της IAP.

Τί συμβαίνει με τη θέση και τη PEEP του ασθενούς;

Η μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, όπως προαναφέρθηκε, γίνεται με τον ασθενή σε ύπτια θέση. Πολλές πολυκεντρικές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει πως η μεταβολή της θέσης του ασθενούς προκαλεί σημαντική μεταβολή στην τιμή της ενδοκοιλιακής πίεσης και για τον λόγο αυτό θα πρέπει να ορίζεται μαζί με την τιμή της IAP και η θέση που έγιναν κάθε φορά οι μετρήσεις ώστε οι μετρήσεις αυτές να είναι αντιπροσωπευτικές. Ο Malbrain και οι συνεργάτες τους (125), απέδειξαν πως ο μηχανικός αερισμός μπορεί να λειτουργήσει σαν προδιαθεσικός παράγοντας για την αύξηση της IAP, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με την χρήση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP).

Γ. ΣΗΨΗ

Η σήψη αποτελεί μία από τις αρκετά συχνές επιπλοκές στους χειρουργικούς ασθενείς και μία από τις κύριες αιτίες θνητότητας στις μονάδες εντατικής θεραπείας (162). Σήψη μπορεί να προκληθεί μετά από λοίμωξη με Gram-αρνητικά βακτήρια, Gram-θετικά βακτήρια, μύκητες (ιδίως Candida) ή και ιούς. Μπορεί ακόμη, να υπάρξει και σε απουσία ανιχνεύσιμης βακτηριακής μόλυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μικροβιακές

τοξίνες, ιδίως η Gram-αρνητική βακτηριακή ενδοτοξίνη (λιποσακχαριδάση, LPS) και ενδογενείς κυτοκίνες έχουν ενοχοποιηθεί ως επαγωγείς και μεσολαβητές(163).

α. Ορισμοί

Ως **λοίμωξη**,ορίζεται η παθολογική διαδικασία που προκαλείται από την εισβολή παθογόνων ή εν δυνάμει παθογόνων μικροοργανισμών σε φυσιολογικά στείρους ιστούς, υγρά ή κοιλότητες του σώματος.

Ως **μικροβιαμία** ή **βακτηριαιμία** ορίζεται η παρουσία βακτηρίων στο αίμα, που ανιχνεύονται με την καλλιέργεια αίματος.

Ως **σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome)** ορίζεται το σύνολο των αμυντικών διεργασιών του οργανισμού έναντι βλαπτικών παραγόντων (τραύμα, έγκαυμα, μόλυνση, κ.ά.).Εκδηλώνεται με περισσότερα του ενός από τα παρακάτω ευρήματα:i) αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ή υποθερμία[θερμοκρασία σώματος $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$], ii)ταχυκαρδία[καρδιακός ρυθμός $>90/\text{min}$], iii)ταχύπνοια[αριθμό αναπνοών $>20/\text{min}$] iv)λευκοκυττάρωση[αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >12.000 ή $<4000/\mu\text{L}$ ή $>10\%$ άωρες μορφές] v) υπεραερισμός[$\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$].

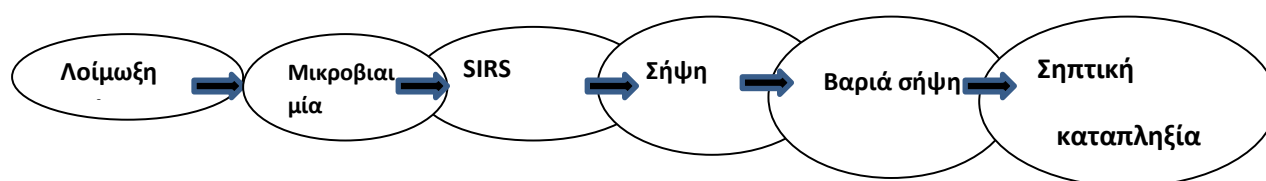
Ως **σήψη**,ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία λοίμωξης και συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης ως απάντηση στη λοίμωξη.

Οι κλινικές εκδηλώσεις πρέπει να περιλαμβάνουν δύο η περισσότερα από τα ευρήματα που περιγράφονται πιο πάνω ως αποτέλεσμα της λοίμωξης.

Ως **βαριά σήψη**,ορίζεται η σήψη που επιπλέκεται από δυσλειτουργία οργάνων, υποάρδευση ιστών/οργάνων ή υπόταση.

Ως **σηπτική καταπληξία**, ορίζεται το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από εμμένουσα υπόταση, σε έναν σηπτικό ασθενή, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών και επί απουσίας άλλων αιτιών υπότασης. (εικόνα 3)(106).

Εικόνα 3: Η σηπτική καταπληξία παριστά το τέλος ενός φάσματος αυξανόμενης φλεγμονώδους αντίδρασης του ξενιστή σε μια τοξική προσβολή (π.χ. λοίμωξη).



β. Μικροβιαμία

Η μικροβιαμία διακρίνεται στην α) πρωτοπαθή μικροβιαμία, όπου δεν ανευρίσκεται άλλη εστία λοίμωξης με το ίδιο μικρόβιο, β) δευτεροπαθή μικροβιαμία, η οποία αναπτύσσεται μετά από λοίμωξη που βρίσκεται σε άλλη θέση και οφείλεται στο ίδιο βακτήριο.

Μία άλλη κατάταξη της μικροβιαμίας είναι με βάση τη χρονική διάρκεια σε α) *παροδική (transient)* και αφορά ένα επεισόδιο που διαρκεί λογότερο από 20 λεπτά, β) *διαλείπουσα (intermittent)* που αφορά, συνήθως, ένα σταφυλοκοκκικό απόστημα από όπου τα βακτήρια εισέρχονται στο αίμα σε ποικίλους χρόνους και γ) *συνεχής (continuous)*, όπου πλέον το μικρόβιο είναι διαρκώς ανιχνεύσιμο στο αίμα.

Συνηθισμένα αίτια μικροβιαμίας αποτελούν:

- Staphylococcus aureus
- Escherichia coli
- Coagulase negative staphylococci (CNS)
- Enterococcus spp.

- Candida albicans Candida albicans
- Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas aeruginosa
- Klebsiella pneumoniae Klebsiella pneumonia
- Viridans Viridans streptococci streptococci
- Streptococcus pneumoniae Streptococcus pneumoniae
- Enterobacter Enterobacter spp.
- Proteus Proteus spp.
- Beta-haemolytic haemolytic streptococci streptococci
- Bacteroides Bacteroides spp., Clostridium Clostridium spp.

Πηγές μικροβιαμίας αποτελούν :

- ✓ Ο ρινοφάρυγγας
- ✓ Η στοματική κοιλότητα
- ✓ Η κεντρική αγγειακή γραμμή
- ✓ Η παρουσία προσθετικής καρδιακής βαλβίδας
- ✓ Η κυτταρίτιδα
- ✓ Η πυελονεφρίτιδα
- ✓ Το ηπατικό απόστημα
- ✓ Η σκωληκοειδίτιδα
- ✓ Η πνευμονία

Παρά τη μεγάλη πρόοδο της τεχνολογίας για τη διαχείριση των εξαρτώμενων από τον αναπνευστήρα ασθενών, η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία (ΠΣΑ) συνεχίζει να επιπλέκει την νοσηλεία του 8 με 28% των ασθενών που βρίσκονται υπό μηχανική αναπνευστική υποστήριξη (MV) (171-175).

Η πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας είναι αισθητά υψηλότερη στους ασθενείς που νοσηλεύονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), σε σύγκριση με τους

ασθενείς των λοιπών κλινικών, και μάλιστα ο κίνδυνος για ανάπτυξη πνευμονίας είναι αυξημένος 3 με 10 φορές για τους διασωληνωμένους ασθενείς σε σχέση με αυτούς που δεν βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό. Σε αντίθεση με τις λοιμώξεις των πιο συχνά εμπλεκόμενων οργάνων, (όπως είναι το ουροποιητικό και το δέρμα), για τα οποία η θνητότητα είναι χαμηλή, και κυμαίνεται από 1 έως 4%, ο δείκτης θνητότητας για τη σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία, η οποία ορίζεται ως πνευμονία ενάρξεως τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη διασωλήνωση και την έναρξη μηχανικού αερισμού, κυμαίνεται από 24 έως 50% και σε ορισμένες ειδικές καταστάσεις μπορεί να φθάσει και το 76%, ή όταν η λοίμωξη του αναπνευστικού προκαλείται σε ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή των ασθενών με τη ΠΣΑ βελτιώνει σημαντικά την έκβαση της νόσου. Υπάρχουν όμως και άλλες στρατηγικές που πιθανόν βελτιώνουν την πρόγνωση των ασθενών με ΠΣΑ.

γ. Παθοφυσιολογία της σηπτικής καταπληξίας

Η φυσιολογική αντίδραση στη λοίμωξη περιλαμβάνει περίπλοκες ανοσολογικές διαδικασίες που απαντούν άμεσα και δυναμικά στην μικροβιακή εισβολή. Όμως, η υπερβολική ή κακώς ρυθμιζόμενη απάντηση, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον ξενιστή λόγω ανεξέλεγκτης απελευθέρωσης ενδογενών φλεγμονωδών συστατικών. Έτσι, **η σήψη** είναι αποτέλεσμα εκτεταμένης ενεργοποίησης αμυντικών μηχανισμών του σώματος, από εισβολείς μικροοργανισμούς (gram-θετικούς, μύκητες και gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς με τις συστατικές τους ενδοτοξίνες) ή μεγάλη τραυματική ιστική βλάβη ή βλάβες από ισχαιμία/επαναιμάτωση(164). Αυτοί οι αμυντικοί

μηχανισμοί, περιλαμβάνουν την απελευθέρωση κυτοκινών, την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων, μονοκύτταρων και ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως και την ενεργοποίηση νευροενδοκρινικών αντανακλαστικών, του συστήματος του συμπληρώματος, του ενδογενούς και εξωγενούς μηχανισμού πήξης και του ινωδολυτικού συστήματος. Έτσι, η σήψη παριστά μια γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση του ξενιστή(165).

Η σήψη μπορεί να ξεκινά από μια λοιμογόνο εστία, η οποία είτε διαπερνά στην κυκλοφορία οδηγώντας σε διασπορά και θετικές καλλιέργειες αίματος είτε απελευθερώνει διάφορα μικροβιακά προϊόντα στην κυκλοφορία. Στον πολυτραυματία ή στην αιμορραγική καταπληξία, η άμεση ιστική βλάβη ή η δευτεροπαθής, λόγω ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, μπορεί να αυξήσει την παρουσία μικροοργανισμών από το έντερο. Όλα τα παραπάνω συστήματα μεσολαβητών φλεγμονής ενεργοποιούνται σε κάποιο βαθμό κατά τη σήψη(167). Η αλληλεπίδραση αυτών των συστημάτων προκαλεί βλάβη στη μικροκυκλοφορία που οδηγεί σε ιστική ισχαιμία και δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (Multiple Organ Dysfunction Syndrome/ Multiple Organ Failure – MODS/MOF)(168).

δ. Αρχές αντιμετώπισης της σήψης

Από κλινική άποψη, η πρώιμη αναγνώριση της σήψης έχει καθοριστική σημασία, ώστε να αρχίσει η κατάλληλη αντιμετώπιση άμεσα και να προληφθεί η ανάπτυξη της καταπληξίας. Βασική αρχή της θεραπείας των σηπτικών ασθενών παραμένει η έγκαιρη, επιθετική ανάνηψη για τη διατήρηση της λειτουργίας των οργάνων. Η ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την αποκάλυψη της υποκείμενης διαταραχής. Ο έλεγχος για τη εντόπιση της λοίμωξης πρέπει να είναι ολοκληρωμένος. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σύγχρονες απεικονιστικές και άλλες

μέθοδοι για τον εντοπισμό της λοιμογόνου εστίας και τη λήψη επαρκούς υλικού για καλλιέργεια από τις πιθανές λοιμογόνες πηγές. Στην αντιμετώπιση των σηπτικών ασθενών, είναι σημαντική η πρώιμη χορήγηση κατάλληλης και σε επαρκείς ποσότητες αντιμικροβιακής θεραπείας. Μολυσμένες συλλογές υγρών και μολυσμένοι νεκρωμένοι ιστοί, θα πρέπει να παροχετεύονται και να καθαρίζονται άμεσα. Επίσης, στην αντιμετώπιση του σηπτικού ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνεται και η κατάλληλη θρεπτική υποστήριξη(169). Η πολυπλοκότητα των ανοσολογικών αμυντικών μηχανισμών και η δυναμική συμπληρωματική αλληλεπίδραση των διαφόρων συστατικών του καταρράκτη της φλεγμονής, καθιστά την ανάπτυξη ανοσολογικών φαρμακολογικών παρεμβάσεων δύσκολη. Αυτές οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις αποτελούν πεδίο εντατικής έρευνας παγκοσμίως(170).

E.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ενδοκοιλιακή υπέρταση είναι μια κλινική οντότητα που συναντιέται συχνά στη Μ.Ε.Θ.Ο βαρέως πάσχον ασθενής, βρίσκεται σε μεγάλο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΙΑΗ. Η μέτρηση της ενδοκυστικής πίεσης, ως μέθοδο απεικόνισης της ΙΑΡ, είναι μια αξιόπιστη μέθοδος, εφαρμόζεται εύκολα, έχει χαμηλό κόστος και πρέπει να εκτιμάται σε όλους τους ασθενείς στους οποίους αναμένεται σημαντικού βαθμού αύξηση της ΙΑΡ. Οι μετρήσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης, επηρεάζονται από τη θέση του σώματος του ασθενούς και την ΠΕΕΡ.Η περιτοναϊκή κοιλότητα είναι μια κοιλότητα με δυναμικές ιδιότητες και φυσιολογικές τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης 5-7 mmHg.Η μέτρηση της ΙΑΡ μέσω της ουροδόχου κύστεως, στην ύπτια θέση είναι η μέθοδος εκλογής αλλά οι ασθενείς της ΜΕΘ, νοσηλεύονται σε θέσεις με κλίση 30° -45°, για την πρόληψη της VAP. Η αύξηση της ΙΑΡ σε αυτές τις θέσεις, στη διεθνή βιβλιογραφία, υπολογίστηκε σε 4 με

9mmHgαντίστοιχα.Μελλοντικές μελέτες πρέπει να επικεντρωθούν στο να προσδιοριστεί η σχέση των τιμών της ΙΑΡστην ύπτια θέση και στις 30°-45°.Επίσης, η ΡΕΕΡθα πρέπει να τοποθετείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ΙΑΗ.Οι τιμές της τελοεκπνευστικής πίεσης επηρεάζουν τη θέση του διαφράγματος και επομένως και την τιμή της ΙΑΡ.

Λίγες , επίσης , βιβλιογραφικές αναφορές γίνονται για την ενδοκοιλιακή υπέρταση και το ρόλο της στην βακτηριακή αλλόθεση.Η ενδοκοιλιακή υπέρταση προκαλεί εντερική ισχαιμία και αυτή με τη σειρά της βακτηριακή αλλόθεση,μέσω της διαταραχής της φυσιολογικής λειτουργίας του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου.

Δεν υπάρχουν όμως , άρθρα που να αναφέρονται στη σχέση της ΙΑΗ και της VAP , μετά την αναδίφηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας.Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση προκαλεί ανύψωση του διαφράγματος και μείωση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων.Αυτός αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό πνευμονίας σε διασωληνωμένους ασθενείς με ΙΑΗ.Η παρούσα μελέτη , όμως, συσχέτισε τη VAPμε τη βακτηριαίμια σε ασθενείς με ΙΑΗ, σαν μηχανισμό αλλόθεσης των μικροβίων στον πνεύμονα.Η αιματική κυκλοφορία μπορεί να αποτελέσει την οδό μεταφοράς των μικροβίων στον πνεύμονα- εκτός από την ατελεκτασία, λόγω μη καλής έκπτυξης των πνευμόνων- στα πλαίσια της ενδοκοιλιακής υπέρτασης.Περαιτέρω μελέτες αναμένονται στο μέλλον προς αυτήν την κατεύθυνση.

II.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

A.ΥΠΟΘΕΣΗ

Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης σχετίζεται με σημαντική θνητότητα σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ.Ο ακριβής προσδιορισμός των τιμών της IAP είναι απαραίτητος για την έκβαση αυτών των ασθενών και οι τιμές αυτές επηρεάζονται από τη θέση νοσηλείας των ασθενών και τις τιμές της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης. Η παρούσα μελέτη έχει ως σκοπό, να προσδιορίσει τη σχέση μεταξύ IAP-θέσης-PEEP. Επιπρόσθετα, θα προσδιοριστεί και η σχέση της ενδοκοιλιακής πίεσης με τη βακτηριαιμία.

Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης προκαλεί μικροβιαίμια και διασπορά μικροβίων στους μεσεντέριους λεμφαδένες και σε άλλα πιο απομακρυσμένα όργανα όπως ο σπλήνας , το ήπαρ , οι νεφροί και οι πνεύμονες. Σε αυτήν τη έρευνα, μελετήθηκε αν η IAH σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα μικροβιαιμίας σε έναν πληθυσμό ασθενών με παράγοντες κινδύνου για IAH. Επιπλέον, αναπαράχθηκε ένα πειραματικό μοντέλο αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, για να μελετηθεί εάν η ανάπτυξη βακτηρίων στους μεσεντέριους λεμφαδένες και στους πνεύμονες ήταν η ίδια. Αυτό θα μπορούσε να υποστηρίξει την υπόθεση απομακρυσμένης βακτηριακής αλλόθεσης λόγω ενδοκοιλιακής υπέρτασης, από την περιτοναϊκή κοιλότητα στους πνεύμονες και αυτό θα μπορούσε, επίσης, να είναι ένας παθοφυσιολογικός μηχανισμός για ανάπτυξη πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP)σε ενδοκοιλιακή υπέρταση.

B.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

α.Σχεδιασμός και πληθυσμός

Αυτή η προοπτική μελέτη έλαβε χώρα στη ΜΕΘ του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας, στη Ελλάδα(12 κλίνες) μεταξύ 2013-2014.Διαδοχικοί ασθενείς

συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, εφόσον πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια: α) Ηλικία >18 χρόνια, β) μηχανική υποστήριξη της αναπνοής >48 ώρες, γ) νοσηλεία στη ΜΕΘ >48 ώρες και δ) τουλάχιστον έναν συνοδό ή προδιαθεσικό παράγοντα που σχετίζεται με IAP (285) όπως είναι: i) χειρουργείο στη κοιλιά (με ή χωρίς λαπαροσκόπηση, αποκατάσταση κήλης, σφικτή περιίδεση ώστε να προληφθεί η μετεγχειρητική κοιλιοκήλη) ii) αιμοπεριτόναιο που προκλήθηκε από ένδο ή οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία iii) ενδοκοιλιακή φλεγμονή (περιτονίτιδα, απόστημα, παγκρεατίτιδα) iv) μαζική χορήγηση υγρών που ορίζεται ως >3.5 L από κολλοειδή ή κρυσταλλοειδή 24 ώρες πριν τη μέτρηση IAPv) ειλεός, είτε παραλυτικός είτε αποφρακτικός ή ψευδοαπόφραξη, οριζόμενα ως κοιλιακή διάταση ή απουσία εντερικών ήχων ή ελλιπής εντερική διατροφή αποδεικνυόμενη από γαστρικό υπόλειμμα >1000mL στις 24 ώρες πριν την μέτρηση της IAP, vi) οξείδωση οριζόμενη ως αρτηριακό pH<7.2 vii) υποθερμία οριζόμενη ως θερμοκρασία πυρήνα <33°C viii) πολυμετάγγιση που ορίζεται ως η μετάγγιση >6 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια στις τελευταίες 24 ώρες προ της μέτρησης της IAPix) θρομβοπενία οριζόμενη ως αριθμός αιμοπεταλίων <55000/mm³ ή aPTT διπλάσιο του φυσιολογικού ή PT<50% ή INR>1.5) ηπατική δυσλειτουργία (οριζόμενη ως ηπατική κίρρωση ή ηπατική ανεπάρκεια με ασκίτη (παρνεοπλασματική , καρδιακή ανεπάρκεια, θρόμβωση της πυλαίας φλέβας , ισχαιμική ηπατίτιδα). Εξαιρούνταν ασθενείς από την μελέτη εφόσον δεν ήταν υπό μηχανικό αερισμό, νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ για λιγότερο από 24 ώρες ή είχαν αντενδείξεις για μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης δια της ουροδόχου κύστεως (κάταγμα λεκάνης, αιματουρία, νευρογενή ουροδόχο κύστη). Πληροφορίες για το ιστορικό του ασθενούς λαμβάνονταν από τον ασθενή ή από τους οικείους του.

β.Μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και καθορισμός της IAH

Η ενδοκοιλιακή πίεση (IAP) μετρήθηκε έμμεσα μετρώντας την ενδοκυστική πίεση (urinarybladderpressure -UBP) όπως περιγράφηκε από τον Kron και τους συν. (287). Η μέτρηση της IAP πραγματοποιήθηκε από δύο ερευνητές, μέσω καθετήρα Folley στην ουροδόχο κύστη. Ο μέσος όρος των δύο μετρήσεων στη θέση 0^ο καταγράφονταν. Ως σημείο μηδέν, ορίστηκε το σημείο στην ηβική σύμφυση στο ύψος της μέσης μασχαλιαίας γραμμής. Πενήντα ml από φυσιολογικό ορό εγχύθηκαν εντός της ουροδόχου κύστεως μέσω καθετήρα κύστεως Folley ,η έξοδος στον ουροσυλλέκτη αποκλείστηκε, και πραγματοποιήθηκε σύνδεση μέσω βελόνας 18G με έναν μετατροπέα πίεσης. Προκειμένου να καθοριστεί η μέτρηση της IAP και να μελετηθεί η επίδραση της PEEP και της θέσης σώματος, οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν σε διαφορετικές θέσεις, και σε διαφορετικές τιμές PEEP , βάσει ενός σταθερού πρωτοκόλλου.

Για τη μέτρηση της IAP, χρησιμοποιήθηκε μια τεχνική που περιγράφηκε αρχικά από τον Kron και τους συνεργάτες του (298). Αυτή η τεχνική χρησιμοποιεί ένα καθετήρα κύστεως τύπου Foley και έπειτα εγχύονται 25-50ml φυσιολογικού ορού κάτω από άσηπτες συνθήκες. Μετά από αυτή τη σύνδεση , η παροχέτευση των ούρων αποκλείεται.Χρησιμοποιήθηκε μια 18-gauche βελόνα σε μια Y-σύνδεση με ένα μανόμετρο ή με ένα μετατροπέα πίεσης .Σαν σημείο αναφοράς είναι η ηβική σύμφυση, στη μέση μασχαλιαία γραμμή. Επιβεβαιώσεις για την ορθότητα της μεθόδου, μπορεί να γίνουν μελετώντας τις μεταβολές του αναπνευστικού μετά από ήπιες πιέσεις στην κοιλιά, οι οποίες και μεταφέρονται αμέσως και καταδεικνύονται στο monitor με γρήγορη επιστροφή στο φυσιολογικό. Σε περίπτωση κακής ένδειξης το σύστημα καθαρίζεται με φυσιολογικό ορό και η μέτρηση επαναλαμβάνεται.

Προκειμένου να σταθεροποιήσουμε τη μέθοδο και να μελετήσουμε την επίδραση της PEEP και της θέσης του σώματος στην IAP, οι μετρήσεις επαναλήφθηκαν σε διαφορετικές θέσεις, [ύπτια (IAP_{p0}), 30° (IAP_{p30}), 45° (IAP_{p45})] και σε διαφορετικά επίπεδα της PEEP [0 cmH₂O (IAP_{0PEEP}), 5cmH₂O (IAP_{5PEEP}), 10cmH₂O (IAP_{10PEEP}), 15cmH₂O (IAP_{15PEEP}), 20cmH₂O (IAP_{20PEEP}).

Η IAH ορίστηκε ως η $IAP \geq 12$ mmHg, που είναι σταθερή ή επαναλαμβάνεται η ίδια χωρίς τη χαρακτηριστική παθοφυσιολογία του ενδοκοιλιακού διαμερίσματος (abdominal compartment syndrome -ACS). Το ACS ορίστηκε ως ο συνδυασμός από 1) Ενδοκυστική πίεση(UBP) μεγαλύτερη από 25 mmHg σε 0° , 2) προοδευτική δυσλειτουργία οργάνων (διούρηση <0.5 ml/kg/h ή $PaO_2/FiO_2 <150$ ή μέγιστη αναπνευστική πίεση >45 cmH₂O ή καρδιακός δείκτης (cardiacindex -CI) <3 L/min-m² παρά την ανάνηψη και 3) βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων μετά από την αποσυμπίεση(288).

γ.Προσδιορισμός της μικροβιαμίας

Καλλιέργειες αίματος λαμβάνονταν στην εισαγωγή και τις μέρες που γινόταν οι μετρήσεις της IAP.Αν υπήρχαν κλινικές ενδείξεις, δείγματα θα παίρνονταν και σε άλλες ημέρες, εφόσον κρίνονταν σκόπιμο από τον θεράποντα ιατρό.Οι καλλιέργειες λαμβάνονταν από κεντρική φλεβική γραμμή, υπό άσηπτες συνθήκες. Αφορούσαν αερόβιους και αναερόβιους μικροοργανισμούς.

δ.Κλινικά δεδομένα

Η βάση δεδομένων περιελάμβανε, την καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων, του ιατρικού ιστορικού, την αιτία εισαγωγής την κλίμακα APACHEIIscore, τις αιμοδυναμικές

παραμέτρους, τον βιοχημικό έλεγχο, την καλλιέργεια αίματος, τα αέρια του αίματος και την γενική αίματος και την πήξη. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ελέγχθηκαν οι αιμοδυναμικές παράμετροι, η ομοιόσταση των υγρών, ο βιοχημικός έλεγχος, οι ανάγκες σε οξυγόνο, και καταγράφονταν καθημερινά μέχρι το θάνατο, την έξοδο από τη μονάδα ή για το περισσότερο 28 ημέρες. Οι ασθενείς εκτιμούνταν καθημερινά για την ανάπτυξη VAP, χρησιμοποιώντας καθιερωμένα κριτήρια (285). Οι ασθενείς που περιλήφθησαν στη μελέτη παρακολουθούνταν μέχρι το θάνατο ή μέχρι να εξέλθουν από τη ΜΕΘ ή το μέγιστο για 28 ημέρες. Οι ασθενείς που μεταφέρονταν σε άλλη μονάδα εντατικής θεραπείας ή σε άλλο νοσοκομείο ή κλινική, δεν παρακολουθούνταν πλέον, παρά καταγράφονταν τα δεδομένα των 28 ημερών. Η IAP μετρούνταν κατά την εισαγωγή, μια φορά εβδομαδιαίως (7^η, 14^η, 21^η, 28^η ημέρα) ή πιο τακτικά εφόσον κρίνονταν κλινικά αναγκαίο από τους θεράποντες ιατρούς. Καλλιέργειες αίματος λαμβάνονταν στην εισαγωγή και τις μέρες που γινόταν οι μετρήσεις της IAP ή εφόσον θεωρούνταν κλινικά σκόπιμο από το θεράποντα ιατρό.

ε. Διάγνωση της VAP

Η διάγνωση της VAP απαιτεί μια νέα σταθερή ακτινογραφία θώρακος με διηθήσεις σε συνδυασμό με, είτε θετική καλλιέργεια αίματος ή πλευριτικού υγρού ή δύο από τα παρακάτω: πυρετός (θερμοκρασία >38.3°C), λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >10⁴ cells/mm³), και παχύρρευστες τραχειακές εκκρίσεις (286). Επίσης, μια θετική καλλιέργεια τραχειακών αναρροφήσεων ($\geq 10^5$ colony-forming units/mL) ή βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης (BAL) ($\geq 10^4$ colony-forming units/mL) απαιτείται για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της VAP (285, 286). Η μικροβιακή εκτίμηση αφορούσε την επιβεβαίωση της μικροβιακής χλωρίδας και τον ποσοτικό προσδιορισμό του υπεύθυνου αντιγόνου, καθώς μελετούνταν και η *in vitro* ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά.

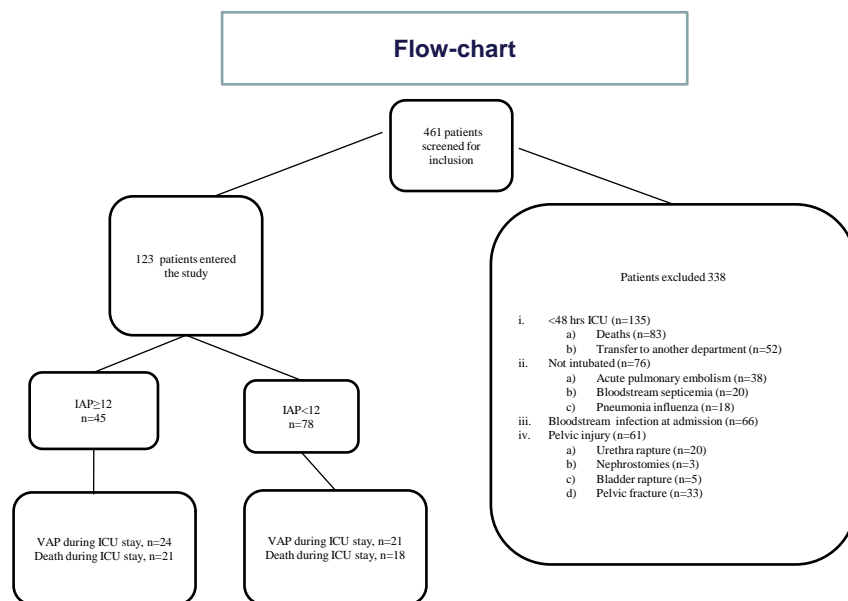
Γ.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέσος όρος(mean-SE). Οι συγκρίσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test για μεταβλητές κατηγοριών ή το t-test για συνεχείς μεταβλητές. Κλινικές παράμετροι αναλύθηκαν αρχικά σε μια μονοπαραγοντική ανάλυση, και ενσωματώθηκαν έπειτα σε μια πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση, για να καθορίσει τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου της έκβασης. Όλα τα στατιστικά τεστ πραγματοποιήθηκαν δις. Ένα αποτέλεσμα θεωρούνταν στατιστικά σημαντικό όταν είχε $p < 0.05$. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του προγράμματος SPSS 11.0 για τα Windows.

Δ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τετρακόσιοι εξήντα ένας ασθενείς εισήχθησαν στη μονάδα το προαναφερθέν χρονικό διάστημα και 123 από αυτούς τους ασθενείς συμπεριλήφθησαν στη μελέτη(εικ.3).Εξαιρούνταν ασθενείς από την μελέτη εφόσον δεν ήταν υπό μηχανικό αερισμό, νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ για λιγότερο από 24 ώρες ή είχαν αντενδείξεις για μέτρηση της ενδοκοιλιακής πίεσης δια της ουροδόχου κύστεως (κάταγμα λεκάνης, αιματουρία, νευρογενή ουροδόχο κύστη).Επίσης , ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας, μικροβιαμία ή σηψαιμία κατά την εισαγωγή και πνευμονική εμβολή.

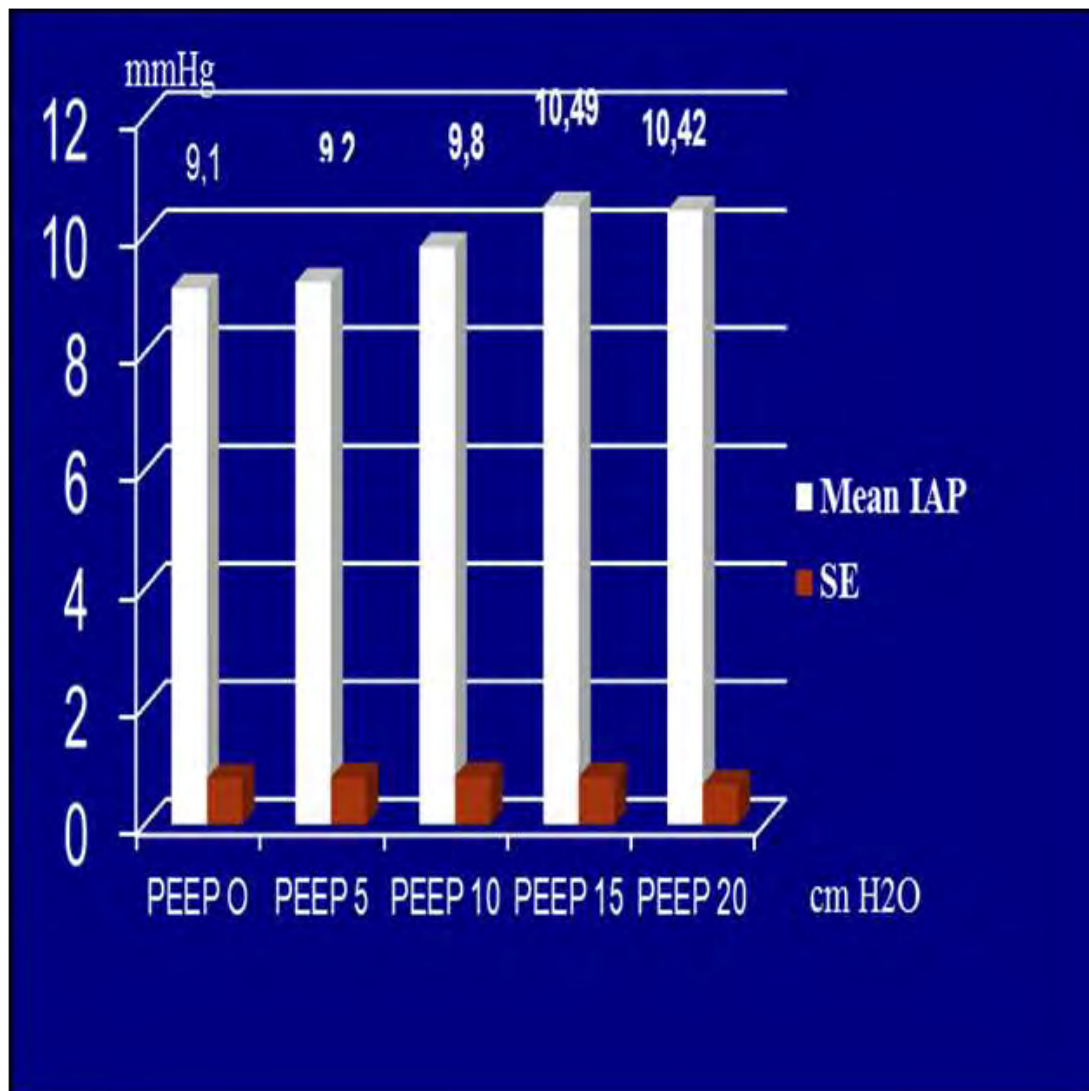
Εικόνα 3: Αλγόριθμος συμμετοχής στη μελέτη.



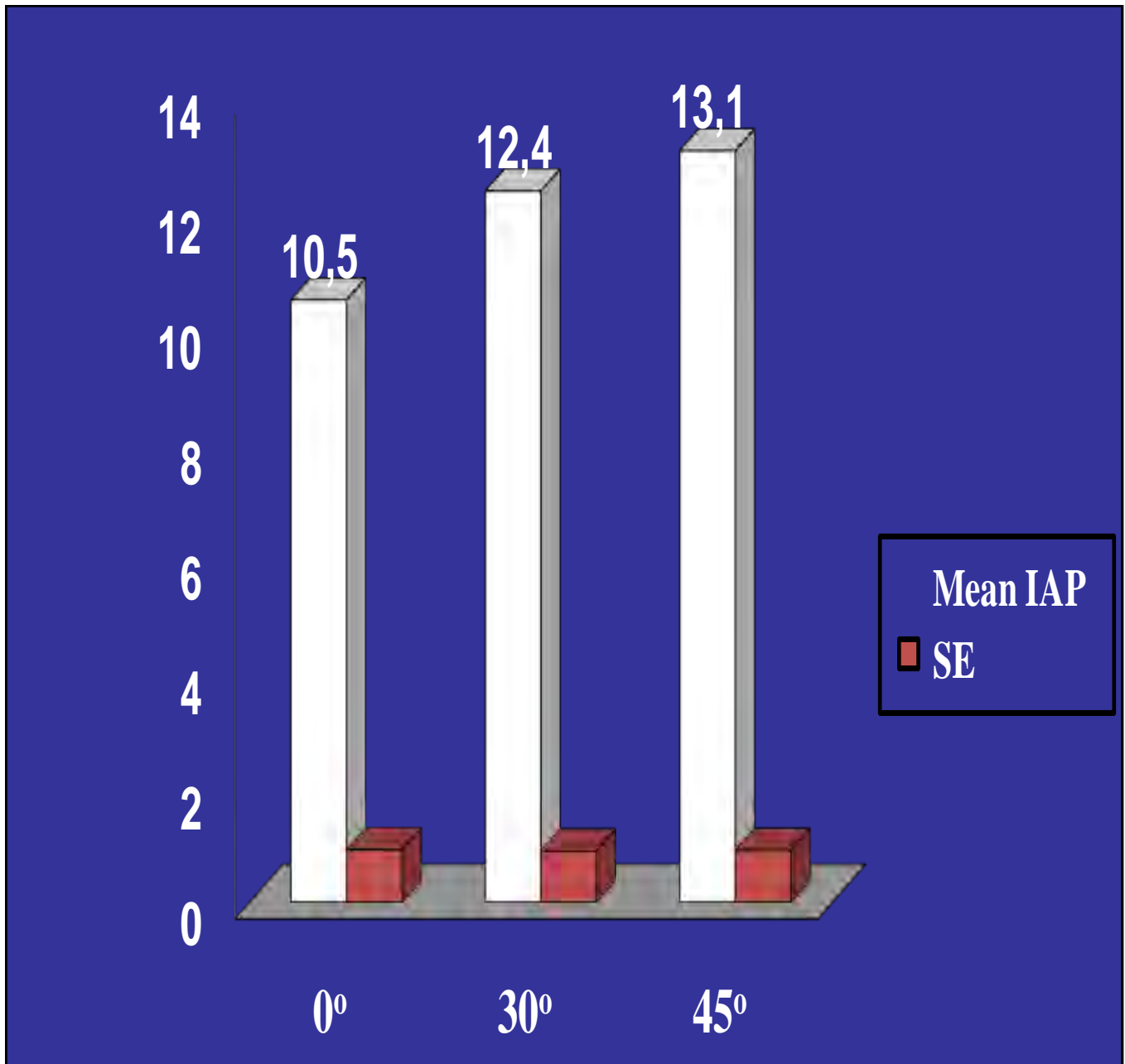
1. IAP – PEEP – ΘΕΣΗ

Η μέση(mean -SD) διαφορά (mmHg) μεταξύ IAP_{p0} και IAP_{p30} , IAP_{p45} ήταν -0.29(0.13) και -0.41(0.18) αντίστοιχα ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις). Οι διαφορές (cmH₂O) μεταξύ

IAP_{0PEEP} και IAP_{5PEEP} , IAP_{10PEEP} , IAP_{15PEEP} , IAP_{20PEEP} ήταν $-0.10(0.08)$, $-0.24(0.06)$, $-0.46(0.04)$, $-0.86(0.13)$ αντίστοιχα ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις)(εικ.4,5).



Εικόνα4: Μεταβολές της IAP σε σχέση με τη PEEP.Οι τιμές εκφράζονται σε mean(SE).



Εικόνα 5: Μεταβολές της IAP σε σχέση με τη θέση. Οι τιμές εκφράζονται σαν mean(SE).

2. IAP και μικροβιαμία

Οι ασθενείς με ενδοκοιλιακή υπέρταση παρουσίασαν συχνότερα λοιμώξεις της μονάδας, μικροβιαμία και VAP ($p < 0.0001$ και $p = 0.006$, αντίστοιχα) και στατιστικά σημαντική 28-ημερών θνητότητα, σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική IAP [(46.7% vs 23.1%), $p = 0.009$]. Από τους 123 ασθενείς, 42 (34.12%) παρουσίασαν μικροβιαμία, ενώ από αυτούς οι 26 (61.9%) είχαν IAH και οι 16 (38.1%) είχαν φυσιολογική IAP. Τα απομονωθέντα μικρόβια ήταν είδη *Klebsiella (pneumonia, oxytoca)* σε ποσοστό 33.3%, *Pseudomonas aeruginosa* σε ποσοστό 11.9%, *Acinetobacter Baumannii* σε ποσοστό 28.5%, *Staphylococcus aureus* σε ποσοστό 9.52% και λοιπά μικρόβια 16.6% (πίνακας 8).

3. Ενδοκοιλιακή υπέρταση

Σαράντα πέντε από τους 123 (36,6%) ασθενείς παρουσίασαν ενδοκοιλιακή υπέρταση (IAH), ενώ επτά ασθενείς (5.7%) παρουσίασαν σύνδρομο ενδοκοιλιακού διαμερίσματος (ACS). Η υψηλότερη τιμή της IAP σημειώθηκε την 9.4(0.7) ημέρα νοσηλείας στη ΜΕΘ. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης φαίνονται στο πίνακα 8. Η πολυπαραγοντική μελέτη απέδειξε ότι το χειρουργείο κοιλίας 3.4(1.35-8.77) ($p = 0.01$), η οξέωση 3(1.11-7.87) ($p = 0.031$), η θρομβοπενία 15.2(3.7-62.5) ($p < 0.0001$), η σήψη 19.87(1.62-242.6) ($p = 0.019$) ήταν παράγοντες εισαγωγής ανεξάρτητα συνδεδεμένοι με την IAH.

Ο μέσος όρος (mean/SE) των μετρήσεων ανά ασθενή ήταν 4.2(0.2)[5.6(0.3) και 3.3(0.3) στους ασθενείς με ΙΑΗ και χωρίς ΙΑΗ αντίστοιχα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.Κλινικά χαρακτηριστικά εισαγωγής και αποτελέσματα με βάση την IAP.

	Όλοι οι ασθενείς n=123	IAP ≥ 12 n=45	IAP < 12 n=78	P value
Ηλικία , χρόνια	58.2(1.6)	64.4(2.2)	54.7(2)	0.0017
Φύλο Άρρεν/Θήλυ	83/40	33/12	50/28	0.33
BMI, Kgr/m²	23.2(0.3)	23.3(0.4)	23.2(0.3)	0.67
APACHE II	19(0.6)	19.6(1)	18.3(0.8)	0.15
PO₂/FiO₂	266(8)	275(12.5)	261(9.4)	0.5
Χειρουργικοί ασθενείς, n(%)	72(58.5)	31(68.9)	41(52.6)	0.09
- Χειρουργείο κοιλιάς, n(%)	42(58.3)	30(66.7)	12(15.4)	<0.0001
-Αορτικό ανεύρυσμα, n(%)	11(8.9)	11(24.4)	0(0)	<0.0001
-Πολυτραυματία, n(%)	20(16.3)	7(15.6)	13(16.7)	1
-Περιτοναϊκή φλεγμονή, n(%)	8(11.1)	6(13.3)	2(2.6)	0.05
Συνυπάρχουσες ασθένειες				
COPD, n(%)	27(22)	14(31.1)	13(16.7)	0.073
Ανοσοκαταστολή, n(%)	13(10.6)	5(11.1)	8(10.3)	1
Καρδιακή ανεπάρκεια, n(%)	23(18.7)	10(22.2)	13(16.7)	0.48
Κίρρωση ήπατος, n(%)	5(4.1)	3(6.7)	2(2.6)	0.35
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, n(%)	9(7.3)	4(8.9)	5(6.4)	0.72
Προδιαθεσικοί παράγοντες για IAH				
Οξείδωση , n(%)	34(27.6)	26(57.7)	8(10.3)	<0.0001
Υποθερμία, n(%)	16(13)	8(17.8)	8(10.3)	0.27
Πολυμετάγγιση, n(%)	32(26)	24(53.3)	8(10.3)	<0.0001
Θρομβοπενία, n(%)	18(14.6)	14(31.1)	4(5.1)	0.0003
Σήψη κατά την εισαγωγή, n(%)	28(22.8)	8(17.8)	20(25.6)	0.38
Είδος της ICU-acquired φλεγμονής				
-VAP n(%)	45(36.6)	24(53.3)	21(26.9)	0.006
Απομονωθέν μικροοργανισμός				

<i>Klebsiella</i> species	15(33.3)	13(54.1)	2(9.5)	0.0018
<i>i) pneumoniae</i>	11(73.3)	9(69.2)	2(100)	1
<i>ii) oxytoca</i>	4(26.7)	4(30.8)	0(0)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11(24.4)	4(16.7)	7(33.3)	0.3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12(26.7)	4(16.7)	8(38.1)	0.18
<i>Staphylococcus aureus</i>	5(11.1)	1(4.2)	4(19)	0.17
Άλλοι ^a	4(8.9)	3(12.5)	1(4.8)	0.61
-Αιματική κυκλοφορία, η(%)	42(34.2)	26(57.8)	16(20.5)	<0.0001
Απομονωθέν μικροοργανισμός				
<i>Klebsiella</i> species	14(33.3)	12(48)	2(11.8)	0.02
<i>i) pneumoniae</i>	11(78.6)	9(75)	2(100)	1
<i>ii) oxytoca</i>	3(21.4)	3(25)	0(0)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5(11.9)	1(4)	4(23.5)	0.14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12(28.6)	6(24)	6(35.3)	0.498
<i>Staphylococcus aureus</i>	4(9.5)	1(4)	3(17.7)	0.29
Άλλοι ^b	7(16.7)	6(23.1)	1(6.3)	0.2
-CVC σχετιζόμενοι, η(%)	16(13)	8(17.8)	8(10.3)	0.3
Απομονωθέν μικροοργανισμός				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8(50)	6(75)	2(25)	0.13
<i>Staphylococcus aureus</i>	8(50)	2(25)	6(75)	0.13
28-day θνητότητα, %	39(31.7)	21(46.7)	18(23.1)	0.009
ICU παραμονή, ημέρες	16.6(1.3)	18(1.9)	15.8(1.7)	0.1

Τα δεδομένα εκφράζονται ως mean(SE), διαφορετικά όπως αναγράφονται,

BMI=body mass index, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CVC=central venous catheter, IAP=intra-abdominal pressure, ICU=intensive care unit, VAP=ventilator associated pneumonia.

^aE.Coli (n=2), *Enterococcus faecalis* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=1)

^b E.Coli (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=1), *Candida spp* (n=2), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1)

4. Πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα

Σαράντα πέντε από τους 123 (36.6%) ασθενείς παρουσίασαν VAP. Η μικροβιολογική επιβεβαίωση της VAP, βασίστηκε στις καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων (n=26) ή στη BAL (n=19). Εικοσιτέσσερις (19.5%) ασθενείς παρουσίασαν VAP και ΙΑΗ (η VAP ακολουθούσε την ΙΑΗ σε όλες τις περιπτώσεις) (πίνακας 9).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: Κλινικά χαρακτηριστικά και αποτελέσματα από όλους τους ασθενείς με βάση την παρουσία ή όχι της VAP.

	VAP n=45	Χωρίς VAP n=78	P value
Ηλικία, χρόνια	56.1(3)	59.5(1.8)	0.54
Φύλο, Άρρεν/Θήλυ	35/10	48/30	0.07
BMI, Kgr/m ²	23.2(0.4)	23.2(0.3)	0.8
APACHE II score	18.7(1)	18.7(0.8)	0.78
PO ₂ /FiO ₂	274(8.1)	261(10.9)	0.27
IAP, mmHg	13.3(0.9)	7.6(0.5)	0.32
ICU νοσηλεία, μέρες	24.6(2.7)	12(1)	<0.0001
Συνοδές παθήσεις			
COPD, n(%)	15(33.3)	12(15.4)	0.025
Ανοσοκαταστολή, n(%)	4(8.9)	9(11.5)	0.77
Καρδιαγγειακό, n(%)	11(24.4)	12(15.4)	0.24
Κίρρωση, n(%)	1(2.2)	4(5.1)	0.65
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, n(%)	2(4.4)	7(9)	0.48
Παθολογικά αίτια, n(%)	14(31.1)	37(47.4)	0.09
Χειρουργικά αίτια, n(%)	31(68.9)	41(52.6)	0.09
-Χειρουργείο κοιλίας n(%)	24(53.3)	18(23.1)	0.0008

-φλεγμονή κοιλιας, n(%)	5(10.4)	3(3.9)	0.14
Προδιαθεσικοί παράγοντες για VAP			
Μηχανικός αερισμός πριν τη VAP, ημέρες	9.3(0.9)	-	-
PO ₂ /FiO ₂ την ημέρα της διάγνωσης της VAP	288(14.2)	294(12.5)	0.21
Ρινογαστρικός καθετήρας, n(%)	44(97.8)	74(94.9)	0.65
Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, n(%)	32(71.1)	45(57.7)	0.18
ARDS, n(%)	5(11.1)	6(7.7)	0.53
Χρήση PPIs, n(%)	40(88.9)	66(84.6)	0.6
ΚΕΚ, n(%)	16(35.6)	28(35.9)	1
Tracheostomy, n(%)	17(37.8)	17(21.8)	0.06
-Ημέρα τραχειοστομίας	15.6(1.9)	13(1.6)	0.48
Τραχειοστομία (πρίν τη VAP), n(%)	5(11.1)	17(21.8)	0.15
-ICU ημέρα τραχειοστομίας	14(3.3)	13(1.6)	0.94

Τα δεδομένα εκφράζονται ως mean(SE) ή όπως αλλιώς αναφέρονται.

BMI=body mass index, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, IAP=intra-abdominal pressure, ICU=intensive care unit, MV=mechanical ventilation, PPI=proton-pump inhibitors, VAP=ventilator associated pneumonia.

Οι ασθενείς που παρουσίασαν VAP και ΙΑΗ παρουσίασαν διαφορετική μικροβιακή χλωρίδα σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσίασαν VAP χωρίς ΙΑΗ. Συγκεκριμένα, τα είδη της *Klebsiella* απομονώθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με VAP και ΙΑΗ (p=0.0018) (πίνακας 8).

Η ΙΑΡ κατά την εισαγωγή στους ασθενείς με και χωρίς VAP ήταν 11.5(0.9) vs 8.1(0.6)(p=0.002). Επίσης, 35 ασθενείς με VAP παρουσίασαν σηψαιμία (13 παρουσίασαν τη

σηψαιμία πριν και 22 ασθενείς μετά τη VAP). Τα μικρόβια που απομονώθηκαν στους βρόγχους και στο αίμα ήταν τα ίδια σε 15 από τους 24 (62.5%) ασθενείς με VAP και ΙΑΗ και σε 8 από τους 21(38.1%) VAP ασθενείς χωρίς ΙΑΗ ($p=0.24$). (πίνακας 10).

ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Απομονωθέντα μικρόβια στις βρογχικές εκκρίσεις ή στο αίμα σε ασθενείς με VAP σε σχέση με την παρουσία ή όχι IAH.

<i>Είδος μικροβίων</i>	VAP μετά από IAH		VAP χωρίς IAH	
	n=24		n=21	
	Βρογχικές εκκρίσεις	Αίμα	Βρογχικές εκκρίσεις	Αίμα
<i>Klebsiella species*</i>	13(54.2)	10(41.7)	2(9.5)	1(4.8)
<i>i) pneumoniae</i>	9(69.2)	7(70)	2(100)	1(100)
<i>ii) oxytoca</i>	4(30.8)	3(30)	0(0)	0(0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4(16.6)	4(16.7)	8(38.1)	7(33.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3(12.4)	2(8.3)	6(28.6)	4(19)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1(4.2)	2(8.3)	0(0)	0(0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(4.2)	1(4.2)	4(19)	3(15.2)
<i>Proteus miribalis</i>	1(4.2)	1(4.2)	0(0)	0(0)
<i>E.Coli</i>	1(4.2)	1(4.2)	1(4.8)	0(0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0(0)	1(4.2)	0(0)	0(0)
<i>Candida spp</i>	0(0)	1(4.2)	0(0)	0(0)

Τα δεδομένα εκφράζονται ως n(%),

IAP= intra-abdominal hypertension, VAP= ventilator associated pneumonia;

*p=0.006 for the difference between VAP following IAH and VAP without IAH;

Στην ομάδα των ασθενών με VAP και IAH, σε εννιά από τις 15 περιπτώσεις (60%) παρουσιάστηκε φλεγμονή της κυκλοφορίας με προηγηθείσα VAP (εντός 7 ημερών περίοδο πριν τη VAP) και σε 6(40%) η φλεγμονή ακολούθησε τη VAP (εντός 7 ημερών από την έναρξη της VAP), ενώ στις περιπτώσεις VAP χωρίς IAH, σε 4 από τις 8

περιπτώσεις (50%) η σηψαιμία προηγείτο της VAP και σε 4 (50%) ακολούθησε τη VAP(πίνακας 11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 11.Είδος των απομονωθέντων μικροβίων σε όλους τους ασθενείς στο αίμα και στις βρογχικές εκκρίσεις σε ασθενείς με πνευμονία.

Είδος μικροβίων	Σηψαιμία πριν τη VAP	VAP	Σηψαιμία μετά τη VAP
<i>Klebsiella species</i>	3(23.1)	15(33.3)	10(41.7)
<i>i)pneumoniae</i>	3(100)	11(73.3)	7(70)
<i>ii)oxytoca</i>	0(0)	4(26.7)	3(30)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5(38.4)	12(26.7)	5(20.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3(23.1)	9(20)	3(12.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(7.7)	5(11.1)	3(12.5)
<i>E.Coli</i>	0(0)	2(4.5)	1(4.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1(7.7)	1(2.2)	1(4.2)
<i>Proteus miribalis</i>	0(0)	1(2.2)	1(4.2)

Τα δεδομένα εκφράζονται σε n(%);

VAP=ventilator associated pneumonia.

Η σχέση μεταξύ VAP και αρκετών παραγόντων κινδύνου ή κλινικών εκβάσεων φαίνονται στον πίνακα 12. Η πολυπαραγοντική μελέτη έδειξε ότι η VAP ήταν ανεξάρτητα συνδεδεμένη με την IAP [1.11(1.01-1.21) (p=0.024)], το χειρουργείο κοιλιάς [2.7(1.13-6.5) (p=0.026)] , ενώ υπήρξε ένδειξη και για την ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ VAP και COPD[2.4(1.08-6.25)(p=0.07)].

ΠΙΝΑΚΑΣ 12:Κλινικά χαρακτηριστικά και αποτελέσματα σε ασθενείς με VAP σε σχέση με την παρουσία ΙΑΗ ή όχι.

	VAP μετά από ΙΑΗ n=24	VAP χωρίς ΙΑΗ n=21	P value
Ηλικία, χρόνια	65.2(2.8)	45.7(4.6)	0.0028
Φύλο, Άρρεν /Θήλυ	19/5	16/5	1
BMI, Kgr/m ²	23.5(0.5)	22.9(0.7)	0.32
APACHE II score	19.5(1)	17.8(1.7)	0.11
Συνοδές παθήσεις			
Ανοσοκαταστολή , n(%)	4(16.7)	0(0)	0.1
Καρδιαγγειακό, n(%)	7(29.2)	4(19.1)	0.5
Κίρρωση ήπατος, n(%)	1(4.2)	0(0)	1
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, n(%)	2(8.3)	0(0)	0.5
Παθολογικά αίτια, n(%)	6(25)	8(38.1)	0.52
Χειρουργικά αίτια , n(%)	18(75)	13(61.9)	0.52
-Πολυτραυματίας, n(%)	3(12.5)	8(38.1)	0.08
-Χειρουργείο κοιλιάς, (όχι πολυτραυματίας, n(%)	14(58.3)	1(4.8)	0.0001
-Νευροχειρουργική επέμβαση, n(%)	4(16.7)	12(57.1)	0.0062
Προδιαθεσικοί παράγοντες VAP			
ARDS, n(%)	5(20.8)	0(0)	0.051
COPD, n(%)	10(41.7)	5(23.8)	0.34
Ρινογαστρικός καθετήρας, n(%)	24(100)	20(95.2)	0.47
PO ₂ /FiO ₂	280(9.6)	267(13.6)	0.5
Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, n(%)	21(87.5)	11(52.4)	0.019
Χρήση των PPIs, n(%)	22(91.7)	18(85.7)	0.65
Τραχειοστομία, n(%)	1(4.2)	4(19.1)	0.17
IAP (κατά τη διάγνωση της VAP), mmHg	13.4(1.8)	7.6(0.7)	0.004

Συνυπάρχουσα φλεγμονή			
-Κυκλοφορικό, n(%)	21(87.5)	14(66.7)	0.15
<i>Ημέρα νοσηλείας κατά τη φλεγμονή</i>	5.6(0.8)	7.4(0.4)	0.33
-Φλεγμονή Κεντρικού Φλεβικού καθετήρα, n(%)	6(25)	1(4.8)	0.1
<i>Ημέρα νοσηλείας κατά τη φλεγμονή</i>	5.3(0.3)	6.2(1.2)	0.45
Ημέρα νοσηλείας κατά τη διάγνωση της VAP	11.1(1.6)	10.8(1.9)	0.6
Θάνατοι στη ΜΕΘ, n(%)	14(58.3)	5(23.8)	0.034

Τα δεδομένα εκφράζονται σε mean(SE) ή όπως αλλιώς αναφέρονται.

ARDS=acute respiratory distress syndrome, BMI= body mass index, COPD=Chronic Obstructive Respiratory Disease, CVC=central venous catheter, IAH=intra-abdominal hypertension, IAP=intra-abdominal pressure, ICP=intra-cranial pressure, ICU=intensive care unit, MV=mechanical ventilation, PPI=proton-pumpin hibitors, VAP=ventilator associated pneumonia.

5.Θνητότητα στη ΜΕΘ

Η παραμονή στη ΜΕΘ ήταν 16.6(1.3) ημέρες και η 28-ημερών θνητότητα ήταν 31.7%.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των επιβιώσαντων και των αποθανόντων φαίνονται στο πίνακα 13.

Πίνακας 13. Κλινικά χαρακτηριστικά επιβιώσαντων και αποθανόντων

	Όλοι οι ασθενείς n=123	Αποθανόντες n=40	Επιβιώσαντες n=83	P value
Ηλικία, χρόνια	58.2(1.6)	64.5(2.5)	55.2(1.9)	0.0049
Φύλο, Άρρεν/Θήλυ	83/40	27/13	56/27	1
BMI,	23.2(0.3)	22.8(0.5)	23.4(0.3)	0.32
APACHE II	19(0.6)	23(1.1)	16.7(0.6)	0.0001
PO₂/FiO₂	266(8)	246.3(12)	275.3(9.4)	0.028
Παθολογικά αίτια, n(%)	51(41.5)	18(45)	33(39.8)	0.7
Χειρουργικά αίτια, n(%)	72(58.5)	22(55)	50(60.2)	0.7
Χειρουργείο κοιλίας, n(%)	42(58.3)	19(47.5)	23(27.7)	0.042
Αιμοπεριτόναιο, n(%)	11(8.9)	8(20)	3(3.6)	0.0052
Φλεγμονή κοιλίας, n(%)	20(16.3)	5(12.5)	15(18.1)	0.6
Ανάνηψη με υγρά, n(%)	8(11.1)	5(12.5)	3(3.6)	0.1
Ειλεός, n(%)	4(3.25)	2(5)	2(2.4)	0.54
IAP, mmHg	9(0.5)	11(1)	8(0.5)	0.02
Προδιαθεσικοί παράγοντες για IAH				
Οξειδωση, n(%)	34(27.6)	10(25)	24(28.9)	0.83
Υποθερμία, n(%)	16(13)	4(10)	12(14.5)	0.58

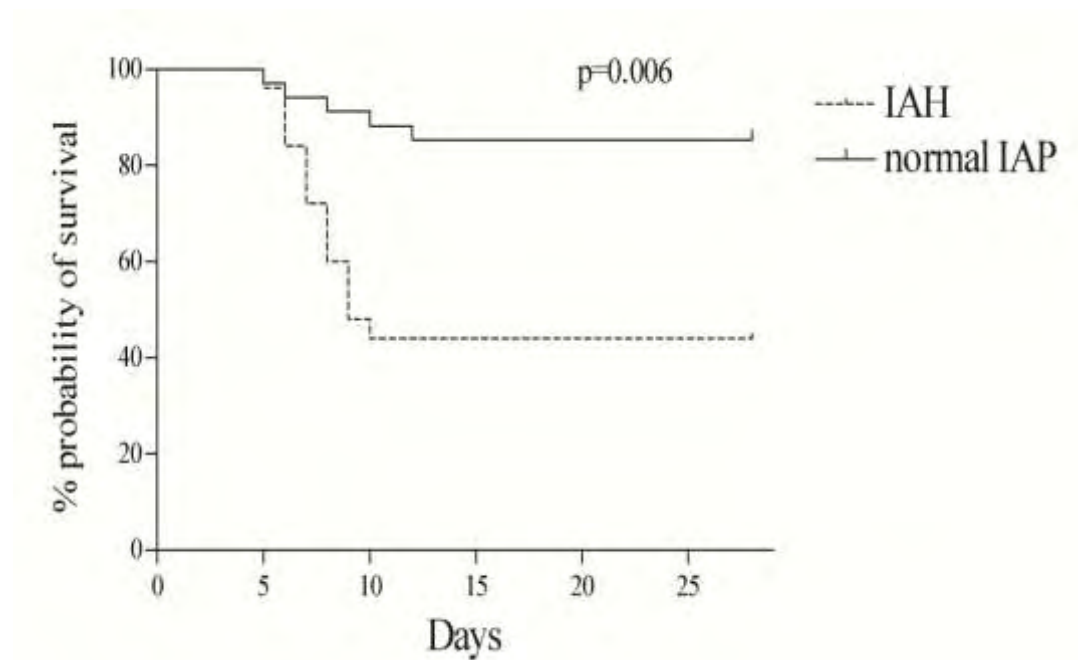
Πολυμετάγγιση, n(%)	32(26)	6(15)	26(31.3)	0.078
Θρομβοπενία, n(%)	18(14.6)	16(40)	2(2.4)	0.0001
Σήψη, n(%)	28(22.8)	12(30)	16(19.3)	0.25
Σηπτική πηγή της φλεγμονής				
VAP (n%)	45(36.6)	19(47.5)	26(31.3)	0.11
Κυκλοφορία, (n%)	42(34.2)	20(50)	22(26.5)	0.015
- ΚΦΚ, (n%)	16(13)	8(20)	8(9.6)	0.15

Τα δεδομένα εκφράζονται ως mean(SE) ή αλλιώς καθορίζονται.

IAP=intrabdominal pressure, BMI=body mass index, ICU=intensive care unit, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CVC=central venous catheter, VAP=ventilator associated pneumonia, ΚΦΚ=κεντρικός φλεβικός καθετήρας.

Εικοσιένα ασθενείς (46.7%) στην ομάδα με ΙΑΗ και δεκαοκτώ(23.1%) στην ομάδα με φυσιολογική ΙΑΡ πέθαναν κατά τη διάρκεια των 28 ημερών (Longrank test, $p=0.005$)(εικ 6).

Εικόνα 6: Η πιθανότητα επιβίωσης 28 ημερών σε ασθενείς με βάση την παρουσία ενδοκοιλιακής υπέρτασης ή όχι.



Η πολυπαραγοντική μελέτη έδειξε ότι το APACHEII score [1.2(1.1-1.29) ($p < 0.0001$)] και η θρομβοπενία κατά την εισαγωγή [38.5(58-200) ($p < 0.0001$)] ήταν ανεξάρτητα συνδεδεμένα με την 28 ημερών.

Ε.ΖΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη προτείνει ότι: α) οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με μέτρηση της IAP, κυρίως αν τους εφαρμόζεται PEEP, ακόμη και όταν δεν έχουν άλλον εμφανή παράγοντα κινδύνου για IAH. Οι μεταβολές της PEEP, δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία στη μέτρηση της IAP. Όμως η στατιστική ανάλυση δείχνει ότι οι διάφορες τιμές της PEEP δημιουργούν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στις τιμές της IAP, και αυτό χρήζει

περαιτέρω διερεύνησης.β)Οι μεταβολές της θέσης του ασθενούς προκαλούν στατιστικά σημαντικές μεταβολές των τιμών της IAP,όμως και εδώ η κλινική σημασία είναι μικρή. γ) Η IAHμπορεί να είναι σημαντικά σχετιζόμενη με την μικροβιαμία και τη βακτηριακή αλλόθεση. Η ενδοκοιλιακή υπέρταση προκαλεί ισχαιμία του εντερικού τοιχώματος, μείωση του βλεννογονικού φραγμού και μετάθεση μικροβίων κυρίως στους επιχώριους λεμφαδένες.Μέσω των επιχώριων λεμφαδένων και κατ'επέκταση του λεμφικού συστήματος τα μικρόβια περνούν στην αιματική κυκλοφορία, προκαλείται μικροβιαμία και μικροβιακή διασπορά σε απομακρυσμένα όργανα , όπως οι πνεύμονες.Παρατηρήθηκε επίσης, αυξημένη συχνότητα VAP σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για IAH. Η IAH ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για VAP. δ) Οι ασθενείς που παρουσίασαν VAP και IAH είχαν διαφορετική μικροβιακή χλωρίδα σε σχέση με ασθενείς που εμφάνισαν VAP χωρίς IAH. ε) Τα απομονωμένα βακτήρια στο αίμα και τις βρογχικές εκκρίσεις των περιπτώσεων με VAP, που παρουσιάστηκαν μετά από αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, ήταν τα ίδια σε 15 από τους 24 (62.5%) ασθενείς με VAP. Αυτό θα μπορούσε να εισάγει μια σχέση ανάμεσα στη VAP και τη σήψη, μέσω βακτηριακής αλλόθεσης από τους πνεύμονες στην κυκλοφορία και/ή το αντίστροφο-για περισσότερες από τις μισές των περιπτώσεων. στ) Σε ακολουθία με τα παραπάνω, σε ένα πειραματικό μοντέλο, αποδείχθηκε ότι τα απομονωθέντα βακτήρια στους μεσεντέριους λεμφαδένες και στους πνεύμονες ήταν τα ίδια σε όλα τα ζώα που μελετήθηκαν.

Εκτιμήσαμε τη σχέση μεταξύ VAP και αρκετούς γνωστούς παράγοντες κινδύνου για VAP και βρέθηκε ότι η VAP ήταν ανεξάρτητα συνδεδεμένη με την IAP,τα PPIs και τη COPD. Η χρήση των PPIs είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου όπως αποδείχθηκε από προηγούμενες μελέτες ενώ ο NSeir και οι συν. (289),υπογράμμισαν τη σχέση μεταξύ

VAP και COPD, παρόλα αυτά, αυτή η σχέση είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση στη βιβλιογραφία(290). Μελετώντας την IAP, προτάθηκε ότι όσον αφορά την VAP, η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση μπορεί να ωθήσει το διάφραγμα προς τα επάνω, φέροντάς το εντός της θωρακικής κοιλότητας. Κατά προσέγγιση, το 50% της IAP διανέμεται κατά μήκος του διαφράγματος και μπορεί να επηρεάσει την αναπνοή και τον αερισμό. (286). Οι πνεύμονες δεν μπορούν να εκπυχθούν εντελώς και η αναπνευστική λειτουργία περιορίζεται, οδηγώντας έτσι σε ατελεκτασία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για VAP (286). Παρόλα αυτά και ενώ η σχέση μεταξύ VAP και IAP βασίστηκε στην ανάπτυξη ατελεκτασίας και στο επακόλουθο πνευμονικό τραύμα που ακολουθεί την IAH και τις αλλαγές της θέσης του διαφράγματος, καμία έρευνα δεν αναφέρθηκε στην πρόκληση της VAP λόγω μικροβιαμίας σε ασθενείς με IAH.

Σημειωτέον, στη δική μας μελέτη τα πιο κοινά απομονωθέντα μικρόβια στις βρογχικές εκκρίσεις/BAL από τους ασθενείς που παρουσίασαν VAP μετά από IAH ήταν τα είδη *Klebsiella* (54.2%), ο *Proteus mirabilis* (4.2%), η *E.Coli* (4.2%), ο *Enterococcus faecalis* (4.2%). Τα ίδια μικρόβια είναι συνήθως μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου (291). Αντίθετα, οι ασθενείς με VAP και φυσιολογική IAP είχαν στην πλειονότητα των περιπτώσεων (85.7%) αποικισμό με *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* τα οποία δεν είναι χαρακτηριστικά μικρόβια του εντέρου ενώ δεν απομονώθηκε *Proteus mirabilis*, *E.Coli*, *Enterococcus faecalis* (πίνακας 10). Αυτό αποδεικνύει ότι, σε παρουσία της IAH, η VAP μπορεί να οφείλεται σε αλλόθεση μικροβίων από το έντερο στους πνεύμονες (μέσω εισρόφησης γαστρεντερικού περιεχομένου ή από την κυκλοφορία).

Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων [9 από συνολικά 24(37.5%)], τα απομονωθέντα μικρόβια από την κυκλοφορία πριν VAP ήταν τα ίδια με

αυτά που απομονώθηκαν στις βρογχικές εκκρίσεις. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί πως σε IAH, τα υπεύθυνα μικρόβια για την πνευμονία θα μπορούσαν να μεταφέρονταν με βακτηριακή αλλόθεση μέσω των μικροβίων της κυκλοφορίας, πέραν από την εισρόφηση γαστρεντερικού περιεχομένου, που είναι ένας γνωστός παθοφυσιολογικός μηχανισμός. Η πειραματική μελέτη θα μπορούσε να υποστηρίξει την παραπάνω υπόθεση. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν βακτηριακή αλλόθεση στους μεσεντέριους λεμφαδένες σε ασθενείς με IAP ακόμα και σε 10 mmHg(292). Στη δική μας μελέτη, ο μέσος όρος της IAP στα ποντίκια ήταν 13.8 mmHg και η βακτηριακή αλλόθεση καθορίστηκε από την ανίχνευση συγκεκριμένων μικροβίων (π.χ. *E.Coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus*) σε γειτονικούς μεσεντέριους λεμφαδένες και γειτονικά και απομακρυσμένα όργανα όπως οι πνεύμονες των πειραματόζων. Επίσης, τα απομονωθέντα μικρόβια ήταν τα ίδια στους μεσεντέριους λεμφαδένες και στους πνεύμονες σε όλα τα ζώα αποδεικνύοντας –ομοίως με τη μελέτη μας στους ανθρώπους – μια σχέση μεταξύ της IAP, της βακτηριακής αλλόθεσης και της λοίμωξης του πνεύμονα. Ακόμα, η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να επιβεβαιώσει αν και σε ποιόν βαθμό η βακτηριακή αλλόθεση είναι μέσω του αίματος ή του γαστρικού σωλήνα.

Η έρευνά μας επιβεβαιώνει προηγούμενες αναφορές, όπου εκτιμήθηκε η IAP σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ για τους παράγοντες κινδύνου και τα αποτελέσματα σε σχέση με την IAH. Η IAH σχετίστηκε με ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο στην κοιλιά ή παρουσίασαν οξέωση, θρομβοπενία, σήψη ή είχαν πολλές μεταγγίσεις. Προηγούμενες μελέτες (294) επισήμαναν το ρόλο της χειρουργικής επέμβασης, σαν παράγοντα κινδύνου για IAH. Η σήψη και η οξείδωση είναι συνήθη φαινόμενα σε τέτοιες καταστάσεις και μπορεί εν τέλει να οδηγήσουν σε οίδημα του

εντερικού τοιχώματος και τριχοειδική διαφυγή(293). Σύμφωνα με τον Malbrain και συν. (294) ο “bloody vicious cycle” του τραύματος είναι ένας συνδυασμός διαταραχών πήξεως υποθερμίας και οξείδωσης.Κάτω από αυτό το πρίσμα, η πρώιμη αντιμετώπιση της σήψης και η αποκατάσταση των παραγόντων της πήξεως είναι σημαντικοί για την αποφυγή της “lethal triad”.

Άλλες μεταβλητές που ήταν ανεξάρτητα συνδεδεμένες με την θνητότητα, όπως το υψηλό APACHEIIscore και η θρομβοπενία έχουν επίσημα σχετιστεί με τη θνητότητα στη ΜΕΘ, ενώ η σπουδαιότητα του αιμοπεριτόναιου στη θνητότητα επισημάνθηκε και στο παρελθόν από τους Sprahn και τους συνεργάτες του (295).Αυτοί δημοσίευσαν ότι, οι ασθενείς με αιμοπεριτόναιο είναι στην πλειοψηφία τους ασθενείς με πολυοργανικά τραύματα, αιμοδυναμικά ασταθείς και άρα με μεγαλύτερη θνητότητα.

Είναι εν γνώσει μας, ότι υπάρχουν αρκετά σημεία που πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω κάτω από το πρίσμα των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης. Πρώτον, παρόλο που καταφέραμε να εκτιμήσουμε-εκτός από την IAH- πολλούς άλλους παράγοντες με γνωστή κλινική σημασία στη VAP,συμπεριλαμβανομένου των συνοδών παθήσεων , παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας ,ενδείξεων βαρύτητας της νόσου ,υπήρξαν και παράγοντες κινδύνου-όπως η συχνότητα των ασθενών που μεταφέρονταν εκτός μονάδας για εξετάσεις -που δεν εκτιμήθηκαν. Χρησιμοποιήσαμε έναν κοινώς αποδεκτό ορισμό για τη VAP βασιζόμενο σε ποσοτικές τεχνικές καλλιεργείων ενδοτραχειακών αναρροφήσεων/BAL και ακτινογραφικά κριτήρια που έχουν μια ευρεία αποδοχή όσον αφορά την ακρίβειά τους, αλλά η CT πνευμόνων που μπορεί να έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια δεν χρησιμοποιήθηκε (293,296). Επίσης, η IAP – και το αίμα για καλλιέργεια - μετρήθηκε εβδομαδιαίως ή όταν κρίνονταν κλινικά απαραίτητο από τους θεράποντες ιατρούς. Αυτό μπορεί να οδήγησε

σε υποεκτίμηση της συχνότητας της IAP και να επηρέασε την ακρίβεια του καθορισμού της ημέρας της διάγνωσης. Εν κατακλείδι, παρά το γεγονός ότι το πειραματικό μοντέλο της ενδοκοιλιακής υπέρτασης είναι ένα καθοριστικό εργαλείο, υπάρχουν και παράγοντες που περιπλέκουν την παθοφυσιολογία της βακτηριακής αλλόθεσης σε αυτά. Για παράδειγμα, τα ποντίκια κάνουν βακτηριακή αλλοθεση συχνότερα από τους ανθρώπους (297). Επιπλέον, το δικό μας πειραματικό μοντέλο δεν περιελάμβανε μηχανικό αερισμό ενώ για τη δημιουργία ενδοκοιλιακής υπέρτασης χρησιμοποιήθηκε το χημικό megacolon. Μια διαφορετική μέθοδος για την δημιουργία IAP (π.χ μια κοιλιακή σηψαιμία) μπορεί να ήταν πιο συναφής με την κλινική κατάσταση των ασθενών μας. Παρόλα αυτά, χρησιμοποιήσαμε το χημικό megacolon γιατί δημιουργεί μια σταδιακή αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, αφήνοντας μια σημαντική περίοδο για να μπορέσει να αναπτυχθεί πνευμονία. Ακόμα, πρόκειται για μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδο που δεν χρειάζεται παρατεταμένη αναισθησία ή χειρισμούς στην κοιλιακή χώρα, που θα ήταν υπεύθυνα για τη βακτηριακή διασπορά στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

ΣΤ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, α)τιμές ενδοκοιλιακής πίεσης χαμηλότερες από 12 mm Hg θεωρούνται φυσιολογικές, εφόσον η μέτρηση της πίεσης γίνεται στο τέλος της εκπνοής και με τον ασθενή σε ύπτια θέση. β)Οι μετρήσεις των τιμών της ενδοκοιλιακής πίεσης στη θέση των 30° και των 45° εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές μεταβολές αλλά η κλινική τους βαρύτητα δεν επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη. Για την απόλυτη ακρίβεια των τιμών της ενδοκοιλιακής πίεσης, ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε ύπτια θέση. Επιπρόσθετα,

γ)οι μεταβολές της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης έχουν στατιστική σημασία στις μετρήσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης όμως αποδεικνύεται από τη μελέτη μας,όμως η κλινική σημασία της δεν είναι μεγάλη.Βιβλιογραφικά αναφέρεται πως η ιδανική PEEP είναι αυτή που αντιστοιχεί στην IAP.δ)Η παρούσα έρευνα προτείνει ότι η IAH μπορεί να έχει μια επιβαρυντική επίδραση στη συχνότητα της μικροβιαϊμίας στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. ε)Η βακτηριακή αλλόθεση και η βακτηριαϊμία μπορεί να είναι ένας επίσης παθοφυσιολογικός μηχανισμός για τη VAP σε αυτούς τους ασθενείς και αυτό σίγουρα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στο μέλλον.στ)Σε αυτή τη μελέτη , για να υποστηρίξουμε αυτόν τον ισχυρισμό, πραγματοποιήθηκε επιπλέον και ένα πειραματικό μοντέλο επίμυων, στους οποίους η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση οφειλότανε σε χημικό megacolon.Βρέθηκε, λοιπόν, ότι οι επίμυες με megacolon είχαν θετικές καλλιέργειες ιστοτεμαχείων του πνεύμονα και μάλιστα με τα ίδια μικρόβια που απομονώθηκαν και στους μεσεντέριους λεμφαδένες.Αντίθετα , οι επίμυες χωρίς megacolon είχαν αρνητικές καλλιέργειες τόσο στα παρασκευάσματα του πνεύμονα όσο και των μεσεντέριων λεμφαδένων.ζ)Επιπλέον, οι ασθενείς με IAH εμφάνισαν υψηλή θνητότητα και μεγαλύτερη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Ασθενείς με περισσότερους από δύο παράγοντες κινδύνου για IAH ή με πρωτοεμφανιζόμενη ή προοδευτικά επιδεινούμενη δυσλειτουργία οργάνων πρέπει να διερευνώνται για IAH ή ACS. η)Προς το παρόν, η μέτρηση της ενδοκυστικής πίεσης είναι η καθιερωμένη μέθοδος διάγνωσης της IAP. Η μέθοδος αυτή είναι απλή, ακριβής και ελάχιστα επεμβατική, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί με τη χρήση υλικών άμεσα διαθέσιμων στη ΜΕΘ.

ΙΙ.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

A.ΥΠΟΘΕΣΗ

Παράλληλα με τη μελέτη στους ανθρώπους, πραγματοποιήθηκε και πειραματική μελέτη στα ζώα για να μελετηθεί, αν η ΙΑΗ θα μπορούσε να συσχετισθεί με θετικά ευρήματα απομακρυσμένης βακτηριακής αλλόθεσης από το έντερο στους πνεύμονες. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα καταλήγουν συμπερασματικά ότι, η ενδοκοιλιακή υπέρταση μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο πνευμονικό παρέγχυμα(298,299,300). Παρόλα αυτά, δεν είναι σαφώς διευκρινισμένη η σχέση ανάμεσα στην ενδοκοιλιακή υπέρταση και την πνευμονία σαν είδος λοίμωξης στα πλαίσια της βακτηριακής αλλόθεσης.(4). Αυτή η υπόθεση, αναποδειχθεί, θα είναι μείζονος σημασίας για τους ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ, που εμφανίζουν ενδοκοιλιακή υπέρταση κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους, μιας και η VAP συνδέεται με μεγάλο ποσοστό θνητότητας και θνησιμότητας.(301).

Προηγούμενες μελέτες σε ζώα απέδειξαν(302) ότι, η πνευμονία που προκαλείται από μεγάλο, συνδέεται με απώλεια του εντερικού φραγμού και μικροβιακή αλλόθεση σε απομακρυσμένα όργανα, όπως στον σπλήνα, το ήπαρ, τους μεσεντέριους λεμφαδένες. Παρόλα αυτά, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες όσο αφορά την ΙΑΡ και την πνευμονία(303).

Πραγματοποιήσαμε μια πειραματική μελέτη, για να αποδείξουμε αν η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση προκαλεί βακτηριακή αλλόθεση στους μεσεντέριους λεμφαδένες, αλλά και σε πιο απομακρυσμένα όργανα, όπως οι πνεύμονες. Αυτό θα μπορούσε να υποστηρίξει

την υπόθεση πως, η μετακίνηση μικροβίων από την περιτοναϊκή κοιλότητα στους πνεύμονες, είναι ένας ακόμα παθοφυσιολογικός μηχανισμός πνευμονίας σε συνθήκες αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης.

B.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Χρησιμοποιήθηκαν δεκατρείς έφηβοι επίμυες τύπου Sprague-Dawley (βάρους μεταξύ 255-300 gr). Οκτώ από τα δεκατρία πειραματόζωα, που επιλέχθηκαν τυχαία, ενέθηκαν με 10 ml από χλωριούχο βενζαλκόνιο 0.2% (ομάδα μεγακόλου) και πέντε πειραματόζωα έλαβαν 10ml NaCl 0.9% (ομάδα ελέγχου). Η έγχυση έγινε στον βλενογόνο του εντέρου, 1cm από τον έσω σφιγκτήρα του ορθού και διήρκησε 15 sec. Η ημέρα της έγχυσης ορίστηκε ως ημέρα μηδέν. Όλα τα ζώα ελέγχονταν κλινικά κάθε μέρα, στις 8:30 π.μ. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν στις 9.00 π.μ, στις πρώτες 24 ώρες και την 21^η ημέρα μετά την έγχυση. Σε όλες τις περιπτώσεις κάθε μέτρηση επαναλαμβάνονταν δύο φορές, και αν η διαφορά ανάμεσα στις δύο ήταν μεγαλύτερη από 1cmH₂O, η μέτρηση επαναλαμβάνονταν. Ο μέσος όρος μεταξύ των δύο μετρήσεων καταγράφονταν. Αν τα πειραματόζωα είχαν κλινικές ενδείξεις χημικού μεγακόλου πριν 21^η ημέρα, η μέτρηση πραγματοποιούνταν την ημέρα εκείνη και εκτός του καθορισμένου προγράμματος. Για την μέτρηση της IAP χρησιμοποιήθηκε η άμεση μέθοδος που περιελάμβανε την είσοδο ενός λεπτού φλεβοκαθετήρα (16F) μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ακολούθησαν μόνο δύο μετρήσεις έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για διάτρηση του εντέρου και περιτονίτιδα. Όλα τα ζώα αναισθητοποιήθηκαν με ενδομυϊκή έγχυση από κεταμίνη 50mg/kg BΣ. Είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε νερό και ειδικές τροφές ενώ το ύψος, το βάρος, η περίμετρος της κοιλιάς και η συχνότητα των κενώσεων καταγράφονταν καθημερινά. Δείγματα για καλλιέργειες από τους προαναφερθέντες ιστούς και από τους μεσεντέριους λεμφαδένες πάρθηκαν την 21^η ημέρα –ή και νωρίτερα σε περίπτωση

θανάτου.Επίσης,εξετάστηκαν ιστολογικά κατάλληλα τεμάχια από τους πνεύμονες και το ορθό καθώς και από τους μεσεντέριους λεμφαδένες.

Η επίδραση του χλωριούχου βενζαλκόνιου στο βλεννογόνο του εντέρου έχει τον ίδιο παθοφυσιολογικό μηχανισμό όπως και το συγγενές μεγάκολο και βασίζεται στην καταστροφή των νευρώνων του μυεντερικού πλέγματος μετά από οξεία (μέχρι 10 ημέρες) ή χρόνια (μετά από 30 και 60 ημέρες) χορήγηση(303). Το πειραματικό μοντέλο περιλαμβάνει τη χορήγηση χλωριούχου βενζαλκόνιου , το οποίο εκλεκτικά μηδενίζει τους νευρώνες στο μυεντερικό πλέγμα και διατηρεί τον αριθμό των υποβλενογόνων νευρώνων. Αυτό επιτρέπει να μελετηθεί η ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα και οι αλλαγές των αδρενεργικών υποδοχέων, καθώς και η υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών της νήσιδας.Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση στον αριθμό των μυεντερικών νευρώνων σε όλα τα δείγματα όπου χορηγήθηκε χλωριούχο βενζαλκόνιο στα ποντίκια (304). Ο βαθμός των αλλοιώσεων πρέπει να μεταβάλλεται με το χρόνο(305). Η ενδοκοιλιακή πίεση (IAP) εκτιμήθηκε την πρώτη και την 21^η ημέρα (οπότε και τα ζώα θυσιάστηκαν) ή και νωρίτερα από την 21^η ημέρα, αν τα πειραματόζωα εμφάνιζαν κλινική εικόνα μεγακόλου. Η IAP μετρήθηκε με έναν καθετήρα 16F ο οποίος τοποθετήθηκε στην περιτοναϊκή κοιλότητα , κάτω από αποστειρωμένες συνθήκες και στη συνέχεια συνδέθηκε με μια στήλη Mercury, ενώ παράλληλα χρησιμοποιήθηκε και ένας ελαστικός σωλήνας σύνδεσης και ένα σύστημα three-way.Οκαθετήρας εισήλθε άμεσα εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, προσέχοντας να μην γίνει ατυχηματική διάτρηση του εντέρου.Σαν σημείο αναφοράς ορίστηκε η ηβική σύμφυση(305).Για τη συλλογή μεταθανάτιου υλικού, διανοίχθηκε η περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω μιας μέσης υπερομφάλιας τομής , κάτω από άσηπτες συνθήκες σε ένα πειραματικό χειρουργείο. Ένα τμήμα από το παχύ έντερο στάλθηκε για ιστολογική εξέταση και την επιβεβαίωση του μεγακόλου.Επίσης ,για ιστολογική εξέταση στάλθηκαν ιστοτεμάχια του λεπτού εντέρου και τμήματα από τους κάτω λοβούς των πνευμόνων.Οι ιστοί ομογενοποιήθηκαν σε 10% φορμαλδεΰδη, έπειτα

αφυδατώθηκαν και τοποθετήθηκαν σε κύβους παραφίνης. Τα δείγματα αφού επεξεργάστηκαν και βάφθηκαν με χρώση αιματοξυλίνης -ηωσίνης (H&E) εκτιμήθηκαν από τους παθολογανατόμους. Το ήπαρ, ο σπλήνας, τα νεφρά, το λεπτό έντερο, οι μεσεντέριοι λεμφαδένες και τμήματα των κατώτερων λοβών των πνευμόνων εξετάστηκαν μικροβιολογικά. Το μικροβιακό φορτίο μετρήθηκε σε colonyformingunits (CFUs) ανά γραμμάριο ιστού. Όλα τα δείγματα ζυγίστηκαν και ομογενοποιήθηκαν ξεχωριστά σε αποστειρωμένες πλαστικές σακκούλες (Stomacker, Lab-Blender 80). Κάθε ομογενοποιημένο δείγμα διαλύθηκε σε αραιώση 1:3, και έπειτα μετεμφυτεύθηκαν σε τρυβλία με θρεπτικό υλικό αίμα και McConkey's άγαρ. Τα δείγματα εξετάστηκαν στις 24 και 48 ώρες στους 37°C.

Όσον αφορά τα δείγματα των πνευμόνων, μετά την αφαίρεση κάθε πνεύμονα από τη θωρακική κοιλότητα, τοποθετούνταν σε μια σκληρή επιφάνεια και οι ιστοί εμποτιζόνταν με φορμόλη 10%, σταθεροποιούνταν με παρφήνη και έπειτα διατέμονταν με ένα μικροτόμο σε κομμάτια παραφίνης 4-5 μm-πάχους. Έπειτα, βάφονταν σε χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (H&E). Αρχικά όλοι οι ιστοί ελέγχονταν και μακροσκοπικά (χρώμα, υφή) από δύο παθολογανατόμους. Όταν παρατηρούνταν μακροσκοπικές αλλοιώσεις π.χ. περιοχές πύκνωσης, με λευκή ή κίτρινη απόχρωση καθώς και περιοχές που διαφοροποιήθηκαν σαφώς από το υπόλοιπο φυσιολογικό παρέγχυμα τότε τρία δείγματα (1-2 mm, 0,5gr) συλλέγονταν από τις εν λόγω περιοχές. Όταν μακροσκοπικές αλλοιώσεις των πνευμόνων δεν μπορούσαν να ελεγχθούν, τότε τρία δείγματα, (1-2mm, 0,5gr) από τους κατώτερους λοβούς των πνευμόνων συλλέγονταν (πρόσθιο, οπίσθιο και πλάγιο τμήμα του κάτω λοβού).

Σίγουρα, γνωρίζουμε πως όλος ο πνεύμονας δεν εκτιμούνται και κάποιες περιοχές με πολύ μικρές αλλοιώσεις μπορεί να διελάθαναν. Παρόλα αυτά, η ίδια μεθοδολογία ακολουθήθηκε και σε παλαιότερες μελέτες (306).

Όλα τα πειράματα έγιναν στο Πειραματικό Εργαστήριο του ογκολογικού νοσοκομείου «Θεαγένειο», από το Μάρτιο του 2014 έως τον Δεκέμβριο του 2014. Το πείραμα διεξήχθη σύμφωνα με τις προβλεπόμενες διατάξεις της Ευρωπαϊκής Ένωσης και τους ισχύοντες νόμους για την προστασία και σωστή μεταχείριση των σπονδυλωτών που χρησιμοποιούνται για έρευνα και πειραματικούς σκοπούς (Ν. 1197/81 Αρθρ. 4, Ν.2015/92, ΠΔ 160/91, ΠΔ 30/96). Η διαδικασία των 13 πειραμάτων, καθ' όλη τη διάρκειά τους, ήταν υπό την επίβλεψη κτηνιάτρου, ενώ εκδόθηκε ειδική άδεια από την Κτηνιατρική Υπηρεσία Θεσσαλονίκης (No. EL 54 BIO 32, No.ADA:VIKZ7LL-G61, ProtocolNo:105947/991) ΑΠ: 105947/991).

Γ.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσος όρος [mean (SD)]. Η σύγκριση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του Fisher's exact test για κατηγορίες μεταβλητών ή με το Mann-Whitney U test για συνεχόμενες μεταβλητές. Όλα τα στατιστικά tests ελέγχθησαν δις. Το αποτέλεσμα θεωρούνταν στατιστικά σημαντικό εάν $p < 0.05$. Η ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το σύστημα SPSS 11.0 για τα Windows.

Δ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δε υπήρχαν διαφορές μεταξύ της ομάδας του μεγακόλου και της ομάδας ελέγχου, όσον αφορά τα χαρακτηριστικά εισόδου στη μελέτη (ηλικία, βάρος, ύψος, IAP, κενώσεις/ημέρα).

Όλα τα ζώα της ομάδας του μεγακόλου παρουσίασαν προοδευτική αύξηση της κοιλιάς και αύξηση της IAP (≥ 12 mmHg), ενώ η συχνότητα των κενώσεών τους σχεδόν μηδενίστηκε. Η ομάδα ελέγχου παρουσίασε φυσιολογικές κενώσεις, χωρίς στοιχειακοιλιακής διάτασης και φυσιολογική IAP. Κανένα ζώο δεν πέθανε κατά τη διάρκεια των 21 ημερών (πίνακας 14).

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά των ζώων που πήραν μέρος στη μελέτη (Ομάδα μεγακόλου No 1-8, ομάδα φυσιολογικού εντέρου No 9-13)

No	Ύψος (cm)		Βάρος (gr)		Περίμετρος κοιλιάς (cm)		Κενώσεις την ημέρα (n)		IAP	
	24hours	21 days	24hours	21 days	24hours	21 days	24hours	21 days	24hours	21 days
1	18.2	18.3	256.7	261.1	16.2	18.2	3	1	13	18
2	17.4	17.4	255.3	262.2	17.3	20.4	5	0	14	19
3	18.6	19.2	270.3	289.4	18.1	22.3	2	2	14	19
4	19.5	19.5	267.4	300.5	16.2	17.1	4	0	15	20
5	16.3	17.3	278.3	292.2	17.2	18.1	3	0	15	20
6	18.1	18.1	256.3	265.1	16.4	17.3	4	1	15	18
7	18.2	18.1	275.3	298.1	16.3	17.5	4	0	13	18
8	18.3	19.2	255.5	265.5	16.6	17.6	5	1	13	19
9	18.4	18.5	257.6	260.1	16.1	16.2	3	4	8	9
10	17.1	17.2	286.7	288.1	17.5	17.5	4	3	9	7
11	18.1	18.1	287.1	288.3	15.4	15.6	4	4	8	8
12	17.1	18.1	267.1	270.1	16.3	16.4	3	3	8	9
13	18.1	19.3	270.3	273.5	17.1	17.1	3	3	7	7

IAP= intra-abdominal pressure

Η διάμετρος του εντέρου στην ομάδα ελέγχου ήταν φυσιολογική(εικ 7α).Στην ομάδα του μεγακόλου, παρατηρήθηκε πως, η διάμετρος του λεπτού εντέρου είχε ελαχιστοποιηθεί και η διάμετρος του παχέως εντέρου είχε σημαντική διάταση(εικ 7β), ενώ το τοίχωμα του εντέρου παρουσίαζε και σημαντικές ισχαιμικές αλλοιώσεις.

Εικόνα 7: (α)Φυσιολογική μορφολογία εντέρου στα ζώα της ομάδας χωρίς μεγάκολο (β) σημαντική διάταση παχέως εντέρου στην ομάδα του μεγακόλου.

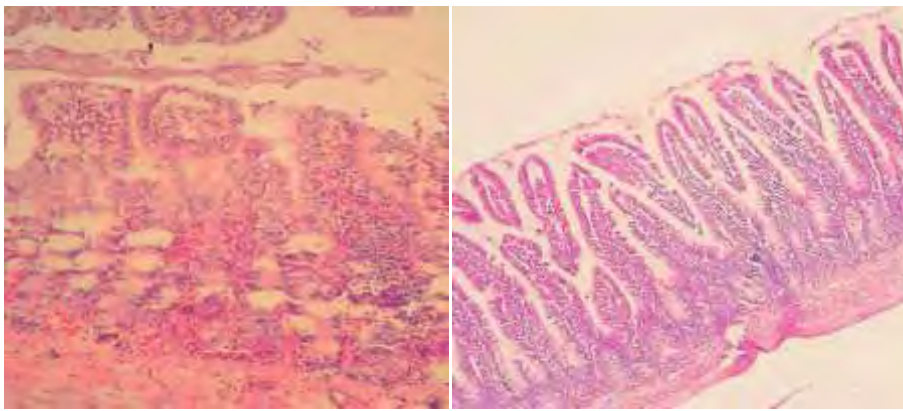


α)

β)

Η ιστολογική εξέταση έδειξε διαχωρισμό του επιθηλίου από τις κατώτερες στοιβάδες, εξελκώσεις και βλάβη του βλενογόννου βαθμού IIIκαι IV (εικ 8α).

Εικόνα 8: Ιστολογική εικόνα της ομάδας του μεγακόλου και της φυσιολογικής: (α) εκτεταμένος διαχωρισμός βλεννογόνου από υποβλεννογόνιο ,στο ύψος των λαχνών, εξελκώσεις και φλεγμονώδεις αλλοιώσεις σε όλες τις στοιβάδες του λεπτού εντέρου με διηθήσεις από ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (H&E, 40) σε όλα τα ζώα της ομάδας του μεγακόλου (β)στην ομάδα του φυσιολογικού εντέρου δεν παρατηρούνται σημεία σοβαρής φλεγμονής και με φυσιολογικές όλες τις εντερικές στοιβάδες ,χωρίς νέκρωση (H&E, 40).



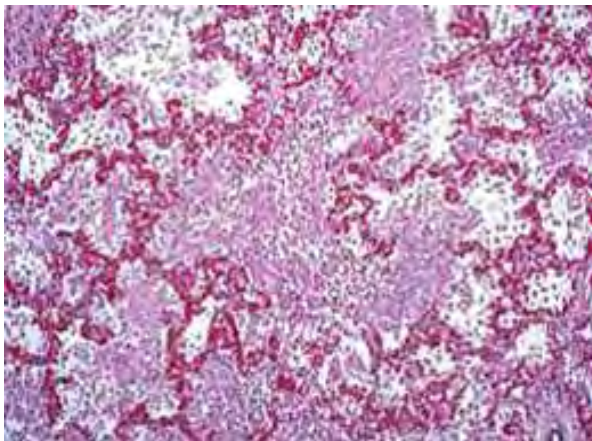
α)

β)

Χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα διαβάθμισης πέντε βαθμών βαρύτητας που καθιερώθηκε από τον Chieu και τους συνεργάτες του (307):Βαθμός I: φυσιολογική ιστολογία, ΒαθμόςII: οίδημα του ορογόνου, υπεραιμία, σπικτή αιμορραγία, αρχόμενη φλεγμονή ,ΒαθμόςIII:εκτεταμένος επιθηλιακός διαχωρισμός από τις κατώτερες στοιβάδες του εντέρου και εξελκώσεις, ΒαθμόςIV:πλήρης αποφλοίωση, γάγγραινα, πνευμάτωση,Βαθμός V: διάτρηση.

Η ιστολογική εξέταση των πνευμόνων ανέδειξε οίδημα των βρογχιολίων και διήθηση από ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Επίσης, η παθολογανατομική εξέταση έδειξε ταυτόχρονη παρουσία περιοχών με σκλήρυνση και τήξη του πνευμονικού παρεγχύματος. (εικ.9). Σε αντίθεση, καμία ιστολογική ένδειξη για megacolon ή για φλεγμονώδεις αλλαγές στο έντερο ή στους πνεύμονες δεν αναβρέθηκαν στην ομάδα ελέγχου (εικ.9).

Εικόνα 9: Η ιστολογική εξέταση παρασκευάσματος του πνευμονικού παρεγχύματος από την ομάδα του megacolon, όπου ανέδειξε οίδημα των πνευμονικών κυψελίδων και διήθηση αυτών από ουδετερόφιλα, μονοπύρρηνα λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, και λευκά αιμοσφαίρια.



Προκειμένου να παρουσιαστούν τα ιστολογικά αποτελέσματα από όλα τα πειραματόζωα, χρησιμοποιήσαμε μια κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της φλεγμονής των πνευμόνων βασιζόμενοι στην κλασική σταδιοποίηση της πνευμονίας στα στάδια +=φυσιολογικό, ++=συμφόρηση, +++=φαιά ηπάτωση, ++++=ερυθρά ηπάτωση, ++++=λύση.

Στην ομάδα του μεγακόλου, υπήρχαν αποδείξεις για σημαντικό αριθμό από μικρόβια στις καλλιέργειες των πνευμόνων. Τα πιο κοινά ήταν είδη *Klebsiella species (pneumonia* και *oxytoca)* *E. Coli*, *Enterococcus faecalis*, *Peptostreptococcus (anaerobius, magnus)* και *Pseudomonas aeruginosa*. Βακτήρια ανευρέθηκαν επίσης, στους μεσεντέριους λεμφαδένες, στο σπλήνα, στο ήπαρ και στα νεφρά. Τα απομονωμένα μικρόβια στους μεσεντέριους λεμφαδένες και τους πνεύμονες ήταν τα ίδια σε όλα τα πειραματόζωα (πίνακας 15).

Πίνακας 15. Είδος και αριθμός από τα απομονωθέντα μικρόβια (mean CFU/g of tissue) στα ζώα με αυξημένη IAP (mmHg) μετά από χημικό megacolon (animals 1-8) και στα φυσιολογικά (animals 9-13).

Animal No	IAP mmHg	MLN	Spleen	Liver	Kidney	Lung
1	13	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		33x10 ³	18x10 ³	31x10 ³	14x10 ³	20x10 ³
2	14	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>E. Coli</i>	<i>E. Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		35x10 ³	19x10 ³	33x10 ³	15x10 ³	21x10 ³
3	14	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	Peptostreptococcus	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
		36x10 ³	19x10 ³	33x10 ³	15x10 ³	21x10 ³
4	15	<i>P. aeruginosa</i>	Peptostrepto	Peptostrepto	Peptostrepto	<i>P. aeruginosa</i>

			coccus	coccus	coccus	
		38x10 ³	21x10 ³	34x10 ³	17x10 ³	23x10 ³
5	15	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Proteus miribalis</i>	Peptostrepto coccus	<i>Proteus miribalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
		38x10 ³	21x10 ³	34x10 ³	16x10 ³	23x10 ³
6	13	<i>E.Coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E.Coli</i>
		32x10 ³	18x10 ³	31x10 ³	14x10 ³	19x10 ³
7	13	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Peptostrepto coccus	<i>Proteus miribalis</i>	<i>Proteus miribalis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
		31x10 ³	19x10 ³	31x10 ³	14x10 ³	19x10 ³
8	14	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Proteus miribalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
		35x10 ³	19x10 ³	32x10 ³	15x10 ³	20x10 ³
9	8	-	-	-	-	-
10	8	-	-	-	-	-
11	9	-	-	-	-	-
12	9	-	-	-	-	-
13	8	-	-	-	-	-

IAP=intra-abdominal pressure, MLN=mesenteric lymph nodes of ileus

Εν αντιθέση, δεν απομονώθηκαν βακτήρια στα ζώα της ομάδας ελέγχου. Σύμφωνα με τον Cavriani και τους συνεργάτες του (308), η δίοδος από το μεσεντερικό πλέγμα και το φιλτράρισμα που πραγματοποιείται εκεί, φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο σαν μεσολαβητής στην δυσλειτουργία των πνευμόνων και του εντέρου, που ακολουθεί ένα εντερικό τραύμα. Ο ρόλος των μεσεντέριων λεμφαδένων στο οξύ πνευμονικό τραύμα στα ποντίκια είχε περιγραφεί από τον Gonzalez RJ και τους συνεργάτες του (309), ο οποίος

επισημάνει το βαρύνοντα ρόλο των μεσεντέριων λεμφαδένων στο τραύμα του πνεύμονα λόγω αιμορραγικής καταπληξίας. Τέλος, ο LiuC και οι συνεργάτες του (310) δημιούργησαν ένα τραύμα πνεύμονα λόγω εντερικής βλάβης σε ένα μοντέλο σκύλων, αποκλείοντας την πυλαία φλέβα και επαναιματώνοντας (PVO/R). Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο μεσεντερικός λεμφαδενικός φραγμός μειώνει το βαθμό της βλάβης των πνευμόνων που οφείλεται σε εντερική δυσλειτουργία.

Ε.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έννοια της ενδοκοιλιακής υπέρτασης και του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος δεν είναι νέα, αλλά χρονολογείται ιστορικά εδώ και τουλάχιστον 150 χρόνια. Τα τελευταία 10-20 χρόνια έχει μελετηθεί πιο αναλυτικά σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο, με αποτέλεσμα να διατυπωθούν ορισμοί και συστάσεις το 2006 και 2007, οι οποίες αναθεωρήθηκαν το 2013. Το 1863 ο Etienne-Jules Marey είναι ο πρώτος που περιγράφει την επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στο θώρακα (“..the effects of respiration on the thorax are the inverse of those present in the abdomen.”) στο βιβλίο του “Physiologie médicale de la circulation du sang”, που επιβεβαιώθηκε και συμπληρώθηκε λίγα χρόνια αργότερα (1870) σε πειράματα σε ζώα από τον Paul Bert στο βιβλίο του “Leçons sur la physiologie de la respiration”. Τα πειράματα συνεχίσθηκαν, με αποτέλεσμα να περιγραφεί η επίδραση της ενδοκοιλιακής υπέρτασης στην ελάττωση της διούρησης (1873, Wendt), την ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς στη καρδιά (1878, Quinke) και την ελάττωση της διαστολικής φάσης πλήρωσης και της αρτηριακής πίεσης (1890, Heintze). Οι πρώτες μετρήσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης ξεκίνησαν ήδη από το 1865 (Braune) από το ορθό και συνεχίσθηκαν από τη μήτρα (1872, Schatz), την ουροδόχο κύστη (1875, Odebrecht)

και το στομάχι (1882, Rosenthal). Το 1911 ο H. Emerson, με τα πειράματά του σε σκύλους, μελέτησε εκτενέστερα την επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης και ουσιαστικά έθεσε τις βάσεις για την πειραματική και κλινική έρευνα για το θέμα αυτό. Στη αναλυτική πραγματεία του “Intraabdominal pressures” συνοψίζει τα συμπεράσματά του, πολλά από τα οποία περιλαμβάνονται στους σύγχρονους ορισμούς του συνδρόμου: “..peritoneal cavity... is but a single cavity..”, “The diaphragm is the chief factor in the rise of intra-abdominal pressure during inspiration”, “...anesthesia and paralysis decreases intra-abdominal pressure..”, “..delayed venous return...diminished output...fall in arterial pressure..”, and “cardiovascular collapse associated with distension of the abdomen with gas or fluid, as in typhoid fever, ascites, or peritonitis is caused by overloading the resistance in the splanchnic area and that relief of the laboring heart is constantly seen after removal of ascitic fluid”. Μεσολάβησε μια σιωπηρή περίοδος ώσπου ο χειρουργός Sir William H. Ogilvie το 1940 δημοσίευσε στο Lancet την εμπειρία του από την «ανοικτή κοιλιά» σε τραυματίες πολέμου: “..a technique for avoiding closing a burst abdomen...a dodge that has twice helped me out...”, επιβεβαιώθηκε λίγα χρόνια αργότερα από τον Gross. Το 1951, όμως, ο αναισθησιολόγος Baggot διαπίστωσε ότι η βίαιη επαναφορά των περιεχομένων της κοιλιάς μετά από εκσπλάγγωση μπορεί να σκοτώσει τον άρρωστο: “forcing distended bowel back into the abdominal cavity after dehiscence – abdominal blow out – can kill the patient due to respiratory dysfunction...an acute tension pneumoperitoneum...” και πρότεινε να παραμένει ανοικτή η κοιλιά. Παρά τις προηγούμενες διαπιστώσεις για την αρνητική επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο, το σύνδρομο αυτό δεν έτυχε και πάλι ευρείας αποδοχής. Όμως, το 1984, οι Kron και συν. επαναφέρουν τη σημασία της μέτρησης της ενδοκοιλιακής πίεσης στους μετεγχειρητικούς ασθενείς και προτείνουν

την στενή παρακολούθηση όταν η ενδοκοιλιακή πίεση είναι μικρότερη από 20 mmHg και την αποσυμφόρηση της κοιλιάς με λαπαροτομία όταν αυτή ξεπερνά τα επίπεδα των 25 mmHg. Αυτοί που έδωσαν το όνομα του συνδρόμου ήταν οι Fietsam και συν. λίγα χρόνια αργότερα (1989): “In four patients with ruptured abdominal aortic aneurysms increased IAP developed after repair. It was manifested by increased ventilatory pressure, increased central venous pressure, and decreased urinary output associated with massive abdominal distension not due to bleeding. This set of findings constitutes an intra-abdominal compartment syndrome caused by massive interstitial and retroperitoneal swelling” . Έτσι, το 2004 συστήθηκε η παγκόσμια εταιρεία μελέτης του (World Society Abdominal Compartment Syndrome, www.wsacs.org) και λίγα χρόνια αργότερα δημοσιεύθηκαν οι πρώτοι επίσημοι ορισμοί και οι συστάσεις για την αντιμετώπιση και την έρευνα. Πρόσφατα (2013) διατυπώθηκε η πρώτη αναθεώρηση των ορισμών και των συστάσεων και έγινε ανάλυση των επιδράσεων της ενδοκοιλιακής υπέρτασης με τη βακτηριαμία και τη βακτηριακή αλλόθεση. Αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης παρατηρείται συχνά στους ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, αν και πολλές φορές μια ήπια άνοδο της δεν αναγνωρίζεται. Από την διεθνή βιβλιογραφία ακόμη, απουσιάζουν οι τυχαιοποιημένες προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες από μεικτές Μ.Ε.Θ. και συναντώνται αναδρομικές ή μικρές προοπτικές κλινικές μελέτες με αμφιλεγόμενα στοιχεία. Οι παραπάνω λόγοι εξηγούν γιατί δεν είναι απολύτως γνωστή η επίπτωση του συνδρόμου αλλά και η πρόγνωση των ασθενών που πάσχουν από αυτό. Η πιο γνωστή πιλοτική μελέτη από τους Malbrain και συν. έδειξε ότι η επίπτωση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης σε ασθενείς γενικής Μ.Ε.Θ. ήταν αρκετά υψηλή, περίπου 17,5%. Αφορούσε δε στο 6,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις, στο 19,8% των ασθενών με προβλήματα

εσωτερικής πεθολογίας και στο 39,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επείγουσα ενδοκοιλιακή επέμβαση. Η παρουσία μικρής μόνο αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης στα 12mmHg προκαλούσε σημαντική δυσλειτουργία οργάνων και αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας. Μετά την κοιλιακή αποσυμπίεση, παρότι περισσότεροι από το 80% των ασθενών παρουσιάζουν σημαντική κλινική βελτίωση, τελικά επιβιώνουν σημαντικά λιγότεροι. Η επιβίωση υπολογίζεται περίπου στο 53% (κυμαίνεται από 17% έως 75% ανάλογα με τη μελέτη). Η πτωχή πρόγνωση οφείλεται ενδεχομένως στην καθυστερημένη διενέργεια κοιλιακής αποσυμπίεσης και στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που πυροδοτείται από την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια, παρά τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ένα ακόμη ζήτημα που δεν έχει αποσαφηνιστεί είναι η σημασία της υποκείμενης νόσου και της κατάστασης του ασθενούς. Έτσι, ο Malbrain υποστηρίζει ότι το κριτικό σημείο πάνω από το οποίο είναι εμφανείς οι συνέπειες της ενδοκοιλιακής υπέρτασης είναι διαφορετικό για κάθε ασθενή και μεταβάλλεται ανάλογα με την υποκείμενη νόσο, την κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου υγρών και τις συμπαρομαρτούσες νόσους και οργανικές ανεπάρκειες. Παρόμοιος είναι και ο προβληματισμός των Ivatury και συν. που παρατηρούν ότι οι περισσότερες κλινικές και πειραματικές μελέτες αναφέρονται σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς ή πειραματόζωα χωρίς προηγούμενη προσβολή αιμορραγικής καταπληξίας. Πιθανολογούν ότι χαμηλότερες ακόμη τιμές πίεσης θα μπορούσαν να επιδεινώσουν τη δυσλειτουργία οργάνων σε ασθενείς που ήδη υποφέρουν από σοβαρό έλλειμμα οξυγόνου λόγω τραύματος. Πολύ σημαντική είναι η σχέση του συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος με τη σήψη. Η σήψη μπορεί κατ' αρχάς να αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα του συνδρόμου, όπως στην περίπτωση ανάπτυξης αυτού μετά τη μαζική χορήγηση υγρών για την ανάταξη

σηπτικής καταπληξίας, σε περιπτώσεις κοπρανώδους περιτονίτιδας, ενδοκοιλιακού αποστήματος κ.ά.. Η σήψη μπορεί ακόμη να αποτελεί συμπαρομαρτούσα κατάσταση από την αρχή ή στην πορεία του συνδρόμου, όπως σε μετατραυματικές καταστάσεις, μετά από εγκαύματα, αποφρακτικό ειλεό και αρκετές μετεγχειρητικές επιπλοκές. Παρά την διατύπωση των προβληματισμών για τη σημασία της υποκείμενης νόσου στο σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, διαπιστώσαμε έλλειμμα στη βιβλιογραφία σε συγκριτικές μελέτες, ιδιαίτερα αναφορικά με τη σήψη, που, όπως είδαμε, αποτελεί συχνό αιτιολογικό παράγοντα και συμπαρομαρτούσα κατάσταση.

Η βακτηριακή αλλόθεση από το έντερο μπορεί να είναι ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για πολλές ασθένειες. Τα αποτελέσματά μας , δείχνουν σαφώς, ότι η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στα ζώα που μελετήθηκαν και είχαν χημικό megacolon, σχετίστηκε με φλεγμονή των πνευμόνων και ανάπτυξη βακτηριακής λοίμωξης με τα ίδια μικρόβια να απομονώνονται στους πνεύμονες και στους μεσεντέριους λεμφαδένες. Αυτά τα φαινόμενα δεν παρατηρήθηκαν στα ζώα της ομάδας ελέγχου. Είναι δύσκολο να αποδειχθεί η απευθείας σχέση μεταξύ του megacolon και της βακτηριακής αλλόθεσης στα ποντίκια. Αυτή η υπόθεση θα έπρεπε να εμπεριστατωθεί και με την αύξηση φλεγμονωδών παραμέτρων του κόλου (όπως κυκλοξυγενάση-2, επαγωγική συνθετάση του νιτρικού οξέως και μυελοϋπεροξειδάση), αλλά και τη μείωση της ανοσοσφαιρίνης A , και έπειτα αυτά τα αποτελέσματα να συσχετιστούν με τη φλεγμονή του εντέρου και τη βακτηριακή αλλόθεση στους πνεύμονες (311). Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει τη βακτηριακή αλλόθεση στους μεσεντέριους λεμφαδένες με IAP στα 10 mmHg (312). O Diebel LN και οι συνεργάτες του (313) ανέφεραν, ότι το μείζον τραύμα ή η ενδοκοιλιακή κάκωση, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση (IAP) και την εμφάνιση συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος. Παρόλο που το γεγονός ότι, η

αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση προκαλεί μείωση της σπλαχνικής και συστηματικής αιματικής ροής, τα αποτελέσματα αυτής της υποάρδευσης δεν έχουν αποσαφινιστεί. Η βακτηριακή αλλόθεση (BT) συμβαίνει μετά από μια περίοδο σπλαχνικής ισχαιμίας και μπορεί να οδηγήσει σε επακόλουθη οργανική ανεπάρκεια. Ένα μοντέλο ποντικών χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η επίδραση της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης στην σπλαχνική αιματική ροή και τη βακτηριακή αλλόθεση. Η IAP αυξήθηκε στα 25 mmHg για 60 λεπτά και η μέση αρτηριακή πίεση διατηρήθηκε με τη χορήγηση υγρών. Τα ζώα θυσιάστηκαν 24 ώρες αργότερα και ελέχθηκαν για βακτηριακή αλλόθεση. Η αυξημένη IAP, οδηγεί σε μείωση της σπλαχνικής αιματικής ροής, στο 63% παρά τη διατήρηση φυσιολογικής μέσης αρτηριακής πίεσης. Η βακτηριακή αλλόθεση, συμβαίνει πρωταρχικά στους μεσεντέριους λεμφαδένες όταν η ενδοκοιλιακή πίεση παραμένει στα 25 mmHg για 60 λεπτά. Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, οδηγεί σε μείωση της σπλαχνικής αιματικής ροής και σε βακτηριακή αλλόθεση, που εν συνεχεία θα οδηγήσει σε σηπτική καταπληξία και οργανική ανεπάρκεια. Στη δική μας μελέτη, αποδείξαμε ότι στα πειραματόζωα με χημικό megacolon, απομονώθηκαν τα ίδια μικρόβια στους επιχώριους μεσεντέριους λεμφαδένες και στους πνεύμονες.

Στη μελέτη μας, η μέση IAP στα ποντίκια ήταν 13.8 mmHg και η βακτηριακή αλλόθεση επιβεβαιώθηκε με την ανίχνευση αρκετών μικροβίων (π.χ. *E.Coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus*) στους επιχώριους μεσεντέριους λεμφαδένες αλλά επίσης σε επιχώρια και απομακρυσμένα όργανα όπως οι πνεύμονες. Επίσης, τα ευρήματα αυτά, επισημαίνουν πως ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός για την πνευμονία μπορεί να είναι η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση μέσω της βακτηριακής αλλόθεσης από την αιματική κυκλοφορία, εκτός του γνωστού παθοφυσιολογικού μηχανισμού της εισρόφησης γαστρικού

περιεχομένου. Ακόμη, η μελέτη μας δεν μπορεί να αποδείξει εάν και σε ποιο βαθμό βακτηριακή αλλόθεση γίνεται μέσω της αιματικής ροής ή μέσω του εντερικού σωλήνα.

Κάποια από τα αποτελέσματα στα οποία καταλήξαμε πρέπει να αποτελέσουν αντικείμενο μελέτης. Σίγουρα, στην πειραματική αυτή μελέτη υπάρχουν και αρκετοί περιορισμοί, όπως για παράδειγμα πως τα ποντίκια εμφανίζουν βακτηριακή αλλόθεση συχνότερα από τους ανθρώπους. (314). Παρόλα αυτά, το μέγακολο έχει χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο για να μελετηθεί βακτηριακή αλλόθεση σε επιχώριους και απομακρυσμένους λεμφαδένες στη βιβλιογραφία (315). Είναι γνωστό ότι, το μέγακολο προκαλεί αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (316). Κάτω από αυτό το δεδομένο, αναπαράγαμε ένα μοντέλο ενδοκοιλιακής υπέρτασης μέσω χημικού μεγακόλου. Προηγούμενες πειραματικές μελέτες, έλεγξαν αυτή την υπόθεση και για αυτό και χρησιμοποιήθηκε αυτό το μοντέλο και από εμάς. Ακόμα, χρησιμοποιήσαμε και κλινικές παραμέτρους (ύψος, βάρος, περίμετρος κοιλιάς και συχνότητα κενώσεων) ενώ το μέγακολο επιβεβαιώθηκε και ιστολογικά. Ένας ακόμα λόγος για τον οποίο χρησιμοποιήσαμε το χημικό μέγακολο είναι γιατί προκαλεί μια σταδιακή αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, δίνοντας τον κατάλληλο χρόνο για να εμφανιστεί η πνευμονία. Επίσης, είναι μια ελάχιστα παρεμβατική διαδικασία, δεν χρειάζεται παρατεταμένη αναισθησία ή ιδιαίτερους χειρισμούς στην περιτοναϊκή κοιλότητα, που θα μπορούσαν να είναι αυτοί υπεύθυνοι για τη διασπορά μικροβίων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

ΣΤ.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά , θα μπορούσαμε να πούμε πως η παρούσα μελέτη αποδεικνύει πως η κλινική σημασία της τελοεκπνευστικής πίεσης και της θέσης σώματος του ασθενή δεν επιβεβαιώνεται αν και η στατιστική σημαντικότητα αποδείχθηκε. Επιπρόσθετα, η ενδοκοιλιακή υπέρταση σχετίζεται με την μικροβιαμία, λόγω βακτηριακής αλλόθεσης. Ακόμα , πως η ενδοκοιλιακή υπέρταση μπορεί να σχετιστεί με τη πνευμονία , όχι μόνο λόγω της ατελεκτασίας , αλλά και λόγω της μικροβιαμίας από την επακόλουθη βακτηριακή αλλόθεση. Αυτός μπορεί να είναι ένας άλλος παθοφυσιολογικός μηχανισμός για πνευμονία που οφείλουμε να μελετήσουμε πιο επισταμένα στο μέλλον.

Λίστα συντομύσεων.

ACS=abdominal compartment syndrome

ARDS=acute Respiratory Distress Syndrome

BAC=benzalkonium chloride

BAL=bronchoalveolar lavage

BMI=body mass index

CFUs=colony-forming units

COPD=chronic obstructive pulmonary disease

CVC=central venous catheter

IAH=intra-abdominal

IAP=intra-abdominal pressure

ICU=intensive care unit

ICP=intracranial pressure

MG =megacolon group

MV=mechanical ventilation

PEEP= positive end expiratory pressure

PPI=proton-pump inhibitors

SE=standard error

UBP=urinary bladder pressure urinary bladder pressure

VAP=Ventilator associated pneumonia

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al: Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. *J Appl Physiol* 1997; 82:811–818
2. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al: The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87:654–660
3. Sugerman H, Windsor A, Bessos M, et al: Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *J Intern Med* 1997; 241:71–79
4. Sugerman HJ: Increased intra-abdominal pressure in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:1138
5. Sugerman H, Windsor A, Bessos M, et al: Effects of surgically induced weight loss on urinary bladder pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:230–235
6. Hering R, Wrigge H, Vorwerk R, et al: The effects of prone positioning on intraabdominal pressure and cardiovascular and renal function in patients with acute lung injury. *Anesth Analg* 2001; 92:1226–1231
7. Duggan JE, Drummond GB: Abdominal muscle activity and intraabdominal pressure after upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 1989; 69:598–603
8. Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, et al: Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:276–283
9. Odeberg S, Ljungqvist O, Sollevi A: Pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy is not associated with compromised splanchnic circulation. *Eur J Surg* 1998; 164:843–848
10. Mayberry JC, Welker KJ, Goldman RK, et al: Mechanism of acute ascites formation after trauma resuscitation. *Arch Surg* 2003; 138:773–776

11. Navarro-Rodriguez T, Hashimoto CL, Carrilho FJ, et al: Reduction of abdominal pressure in patients with ascites reduces gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2003; 16:77–82
12. Guazzi M, Polese A, Magrini F, et al: Negative influences of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Am J Med* 1975; 59:165–170
13. Luca A, Cirera I, Garcia-Pagan JC, et al: Hemodynamic effects of acute changes in intraabdominal pressure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:222–227
14. Woolley DS, Puglisi RN, Bilgrami S, et al: Comparison of the hemodynamic effects of gasless abdominal distention and CO₂ pneumoperitoneum during incremental positive end-expiratory pressure. *J Surg Res* 1995; 58:75–80
15. Blevins DV, Khanduja KS: Abdominal compartment syndrome with massive lower extremity edema caused by colonic obstruction and distention. *Am Surg* 2001; 67:451
16. Ivatury RR, Porter JM, Simon RJ, et al: Intraabdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: Prophylaxis, incidence, and clinical relevance to gastric mucosal pH and abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 44:1016–1021
17. Barker DE, Kaufman HJ, Smith LA, et al: Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: A 7-year experience. Malbrain ML: Abdominal pressure in the critically ill: Measurement and clinical relevance. *Intensive Care Med* 1999; 25:1453–1458
19. Malbrain ML: Intra-abdominal pressure in the intensive care unit: Clinical tool or toy? In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL (Ed). Berlin, Springer-Verlag, 2001, pp 547–585
20. Malbrain ML: Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:132–145
21. Sugrue M, Jones F, Deane SA, et al: Intraabdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. *Arch Surg* 1999; 134:1082–1085
22. Cheatham ML, Safcsak K, Block EF, et al: Preload assessment in patients with an open abdomen. *J Trauma* 1999; 46:16–22

23. Engum SA, Kogon B, Jensen E, et al: Gastric tonometry and direct intraabdominal pressure monitoring in abdominal compartment syndrome. *J Pediatr Surg* 2002; 37:214–218
24. Quintel M, Pelosi P, Caironi P, et al: An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:534–541
25. Sugrue M, Jones F, Janjua KJ, et al: Temporary abdominal closure: A prospective evaluation of its effects on renal and respiratory physiology. *J Trauma* 1998; 45:914–921
patients. *J Trauma* 2000; 48:201–206–453
26. Malbrain ML: Abdominal pressure in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2000; 6:17–29
27. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al: Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: A multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004;30:822–829
28. Papavassiliou V, Anderton M, Loftus IM, et al: The physiological effects of elevated intraabdominal pressure following aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:293–298
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818–829
30. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F: A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957–2963
31. Biancofiore G, Bindi L, Romanelli AM, et al: Renal failure and abdominal hypertension after liver transplantation: Determination of critical intra-abdominal pressure. *Liver Transpl* 2002; 8:1175–1181
32. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, et al: Postoperative intra-abdominal pressure and renal function after liver transplantation. *Arch Surg* 2003; 138:703–706
33. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, et al: Intra-abdominal pressure monitoring in liver transplant recipients: A prospective study. *Intensive Care Med* 2003; 29:30–36

34. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, et al: Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma* 2003; 54:848–859
35. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, et al: Abdominal perfusion pressure: A superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2000; 49: 621–626
36. Coombs HC: The mechanism of the regulation of intra-abdominal pressure. *Am J Physiol* 61: 159-163, 1920
37. Emerson H: Intra-abdominal pressures. *Arch Intern Med* 7:754-784, 1911
38. Bradley SE, Bradley GP: The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function. *J Clin Invest* 26 :1010-1015, 1947
39. Thorington JM, Schmidt CF: A study of urinary output and blood-pressure changes resulting in experimental ascites. *Am J Med Sci* 165:880-886, 1923
40. Overholt R: Intraperitoneal pressure. *Arch Surg* 22:691-703, 1931
41. Richards WO, Scovill W, Shin B, et al: Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann Surg* 197:183-187, 1983
42. Diamant M, Benumof JL, Saidman LJ: Hemodynamics of increased intraabdominal pressure: Interaction with hypovolemia and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 48:23-27, 1978
43. Ivankovich AD, Albrecht RF, Zahed B, et al: Cardiovascular collapse during gynecological laparoscopy. *Ill Med J* 145:58-61, 1974
44. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, et al: Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dogs. *Anesthesiology* 42:281-287, 1975

- 45.Kron IL, Harman PK, Nolan SP: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 199; 28-30, 1984
- 46.Malbrain ML, Nieuwendijk R, Verbrugghe W, et al. Effect of intra-abdominal pressure on pleural and filling pressure. *Intensive Care Med* 2003, 29(suppl1): S73.
- 47.Malbrain M.: Intra-abdominal pressure in the intensive care unit: clinical tool or toy? In: Vincent JL (ed): *Year book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer – Verlag, Berlin, pp:545-595, 2001
- 48.Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, et al: Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 174:668-673, 1997
- 49.Cheatham ML, Nelson LD, Chang MC, et al.: Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients on positive endexpiratory pressure. *Crit Care Med* 1998, 26:1801–1806.
- 50.McIntosh S, Drinnan M, Griffiths C, et al.: Relationship of abdominal pressure and body mass index in men with LUTS. *Neurourol Urodyn* 2003, 22:602–605.
- 51.Burch JM, Moore EE, Moore FA, et al.: The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 76: 833-842, 1996
- 52.Berder P, Nijsten M.W.N, Paling JC, et al: The abdominal compartment syndrome: a complication with many faces. *Neth J Med* 58:197-203, 2001
- 53.Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, et al: Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg* 174:668-673, 1997
- 54.Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A., et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 32:1722-1732, 2006

55. Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatury RR, et al: Abdominal Compartment Syndrome. *J Trauma* 45:597-609, 1998
56. Schein M, Wittman DH, Aprahamian CC, Condon RE: The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg* 180:745-753, 1995
57. Cheatham ML: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *New Horiz* 7:96-115, 1999
58. Malbrain MLNG: Abdominal pressure in the critical ill. *Curr Opin Crit Care* 6:17-29, 2000
59. Platell CFE, Hall J, Clarke G, et al: Intra-abdominal pressure and renal function after surgery to the abdominal aorta. *Aust NZ J Surg* 60:213-17, 1990
60. Ivatury RR, Diebel L, Porter JM, et al: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 77:783-800, 1997
61. Sugrue M, Hilman KM : Intra-abdominal hypertension and intensive care. In: Vincent JL (ed) *Year book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer – Verlag, Berlin, pp 667-676, 1999
62. Malbrain MLNG: Abdominal pressure in the critical ill. *Curr Opin Crit Care* 6:17-29, 2000
63. Malbrain MLNG: Relationship of body mass index (BMI), lactate and intraabdominal pressure (IAP) to subsequent mortality in ICU patients. *Crit Care* 3 (Suppl 1):20 (Abst) 1999
64. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al: Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 91:1221-1231, 1999
65. Schein M, Wittman DH, Aprahamian CC, Condon RE: The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg* 180:745-753, 1995

66. Hunter JD, Damasi Z,: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Anesthesia* 50:899-907, 2004
67. Moore AFK, Hargest R, Martin M, et al: Intra-abdominal pressure and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 91:1102-1110, 2004
68. De Cleva R, Silva FP, Zilberstein B, et al: Acute renal failure due to abdominal compartment syndrome : report on cases and literature review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 56(4):123-30, 2001
69. Hirsch S, Kathleen MK, Benjamin E, et al: The hemodynamic effects of increased intra-abdominal pressure in the canine model. *Br L Anaest* 154:423(abstract) 1987
70. Iberti TJ, Kelly KM, Gentili DR, et al: A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. *Crit Care Med* 15:1140-1142, 1987
71. Kashtan J, Green JF, Parson EQ, et al: Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res* 30:249-255, 1981
72. Diamant M, Benumof JL, Saidman LJ,: Hemodynamic effects of increased intra-abdominal pressure: Interaction with hypovolemia and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 48:23-27, 1978
73. Lacey SR, Bruce J, Brooks SP: The relative merits of various methods of indirect measurement of intra-abdominal pressure as guide to closure of abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* 22:1207-1211, 1987
74. Iberti TJ, Lieber CE, Benjamin E: Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter: Clinical validation of the technique. *Anesthesiology* 70:47-50, 1989
75. Celoria G, Steingrub J, Dawson JA, et al: Oliguria from high intra-abdominal pressure secondary to ovarian mass. *Crit Care Med* 15:78-79, 1987
76. Cheatham ML, Safcsak K: Intra-abdominal pressure: A revised method for measurement. *Am Coll Surg* 186:594-595, 1988

77. Eddy V, Nunn C, Morris JA: Abdominal compartment syndrome. The Nashville experience. *Surg Clin North Am* 77:801-812, 1999
78. Malbrain MLNG: Is it wise not to think about intra-abdominal hypertension in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 10:132-145, 2004
79. Joha S, Taylor E, Brown Ch., et al: Abdominal compartment syndrome: Does intra-abdominal pressure reflect actual intra-abdominal pressure? A prospective study in surgical patients. *Crit Care* 3:135-138, 1999
80. Samir J: Can we use bladder to estimate intra-abdominal pressure? *J Trauma* 51:(6):1228, 2001
81. Malbrain MLNG: Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): Time for a critical re-appraisal. *Inten Care Med* 30:357-371, 2004
82. Cullen DJ, Couple JP, Teplick R, et al: Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massive increased intra-abdominal pressure in critical ill patients. *Crit Care Med* 17:118-121, 1989
83. Ivatury RR, Sugerman HJ: Abdominal compartment syndrome : a century later, isn't it time to pay attention? *Crit Care Med* 28:2137-8, 2000
84. Richardoson JD, Trinkle JK: Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure. *J Surg Res* 20:401-404, 1976
85. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, et al: Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 196:594-597, 1982
86. Eleftheriadis E, Kotzambassi K, Papanotas K, et al: Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 20:11-16, 1996
87. Reeves ST, Pinosky ML, Byrne TK, et al: Abdominal compartment syndrome. *Can J Anaesth* 44:308-312, 1997
88. Bailey J, Shapiro MJ: Abdominal compartment syndrome. *Crit Care* 4:23-29, 2000

89. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, et al: Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 42:281-287, 1975
90. Westerband A, Van De Water JM, Amzallag M, et al: Cardiovascular changes during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 175:535-538, 1992
91. Caldwell CB, Ricotta JJ: Changes in visceral blood flow with elevated intraabdominal pressure. *J Surg Res* 43:14-20, 1987
92. Robotham JL, Wise RA, Bomberger-Barnea B: Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med* 12:803-808, 1985
93. Takata M, Wise RA, Rotham JL: Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* 69:1961-1972, 1990
94. Mutoh T, Lamm W, Embree LJ: Abdominal distension alters regional pleural pressures and chest wall mechanics in pigs in vivo. *J Appl Physiol* 70:2611-18, 1991
95. Ridings PC, Blocher CR, Sugerman HJ: Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma* 39:1071-1075, 1995
96. Pierri A, Munegato G, Carraro L, et al: Hemodynamic alterations during massive incisional hernioplasty. *J Am Coll Surg* 181:299-302, 1995
97. Ivatury RR, Sugerman HJ: Abdominal compartment syndrome : a century later, isn't it time to pay attention? *Crit Care Med* 28:2137-8, 2000
98. Rubinson RM, Vasko JS, Doppma JL, et al: Inferior vena cava obstruction from increased intra-abdominal pressure. *Arch Surg* 94:766-770, 1967
99. Ho H, Gunther RA, Wolfe BM: Intraperitoneal carbon dioxide insufflation and cardiopulmonary functions. *Arch Surg* 127:928-933, 1992
100. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P et al: Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicenter epidemiological study. *Intensive Care Med*. 2004;30:822-829

101. Malbrain MLNG, Cheatham ML, Surgue M et al: Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722-1732
102. Malbrain MLNG, Deeren DH: Effect of bladder volume on measured intravesical pressure: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2006;10(4):R98
103. Malbrain MLNG, Vidts W, Ravyts M: Acute intestinal distress syndrome: the importance of intra-abdominal pressure. *Minerva Anestesiologica*. 2008;74:657-673
104. Malbrain MLNG, DeLaet IE: Intra-abdominal Hypertension: Evolving Concepts. *Clin Chest Med* 2009;30:45-70
105. Malbrain ML, Cheatham M, Surgue M et al: The abdominal compartment syndrome. In: O'Donnell JM, Nacul FE. *Surgical intensive care medicine*. Springer 2010;507-527
106. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, et al: Cardiovascular response to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol*. 248:208-213, 1985
107. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L: Measuring intra-abdominal pressure in intensive care setting. In: Vincent JL (ed) *Year book of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag, Berlin, pp586-595, 2001
108. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al.: Secondary abdominal compartment syndrome is an elusive early complication of traumatic shock resuscitation. *Am J Surg* 2002, 184:538–543.
109. Maxwell RA, Fabian TC, Croce MA, et al.: Secondary abdominal compartment syndrome: an underappreciated manifestation of severe hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999, 47:995–999.
110. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al.: Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003, 138:637–642.

111. Koehl Lee et al: Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. A comprehensive overview cover article, *Critical Care Nurse* Vol 32, No. 1, February 2012 pp:22-23.
112. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ: Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997, 43:852-855.
113. Gargiulo NJ III, Simon RJ, Leon W, et al: Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch Surg* 1998, 133:1351-1355.
114. Muckart DJJ, Ivatury RR, Leppaniemi A, et al: Definitions. In: Ivatury RR, Cheatham ML, Malbrain M, Sugrue M, eds. *Abdominal Compartment Syndrome*. Georgetown, TX: Landis Bioscience; 2006:8-18.
115. Morris JA, Eddy VA, Blinman TA, et al: The staged celiotomy for trauma. Issues in unpacking and reconstructions. *Ann Surg* 217:576-586, 1993
116. Meldrum DR, Moore FA, Moore EE, et al: Cardiopulmonary hazards of perihepatic packing for major liver injuries. *Am J Surg* 170:537-542, 1995
117. Hypertension after liver transplantation: determination of critical intraabdominal pressure. *Liver Transpl* 2002, 8:1175–1181.
118. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, et al.: Postoperative intra-abdominal pressure and renal function after liver transplantation. *Arch Surg* 2003, 138:703–706.
119. Diebel L, Saxe J, Dulchavsky S: Effects of intra-abdominal pressure on abdominal wall flow. *Am Surg* 58:573-576, 1992
120. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, et al: Cardiovascular response to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol.* 248:208-213, 1985
121. Caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:3–11.

122. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al.: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J Suppl* 2003, 42:48s–56s.
123. Hering R, Wrigge H, Vorwerk R, et al.: The effects of prone positioning on intraabdominal pressure and cardiovascular and renal function in patients with acute lung injury. *Anesth Analg* 2001, 92:1226–1231.
124. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al.: Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999, 91:1221–1231.
125. Malbrain MLNG: Abdominal pressure in the critical ill: measurement and clinical relevance. *Intensive Care Med* 25:1453-1458, 1999
126. Diebel LN, Wilson RF, Dulchansky SA, et al: Effect of increased intraabdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal flow. *J Trauma* 33:45-49, 1992
127. Caldwell CB, Ricotta JJ: Evaluation of intra-abdominal pressure and renal hemodynamics. *Curr Surg* 43:495-501, 1986
128. Eleftheriadis E, Kotsampassi K, Botsios D: Splanchnic ischemia during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 10:324, 1996
129. Ivatury RR, Porter JM, Simon RJ, et al: Intra-abdominal hypertension after life-threatening penetrating abdominal trauma: Prophylaxis, incidence and clinical relevance to gastric mucosa pH and abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 44:1016-1023, 1998
130. Doty JM, Oda J, Ivatury RR, et al: The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation. *J Trauma* 52(1):13-17, 2002
132. Paul A, Troidl H, Peters S, et al: Fatal intestinal ischaemia following laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 81:1207, 1994
133. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ: Splanchnic ischaemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 40:178, 1996

134. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, et al: A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic and intracranial pressure. *Crit Care Med* 25:496-503, 1997
135. Cheatham M.L., Malbrain M.L. Kirkpatrick A., et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations *Intensive Care Med* 33:951-962, 2007
136. Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, et al: Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J Trauma* 36(6):815-819, 1994
137. Irgau II, Koyfman Y, Tikellis JL: Elective intraoperative intracranial pressure monitoring during laparoscopic cholecystectomy. *Arc Surg* 130:1011-1013, 1995
138. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, et al: Effects of increased intraabdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion before and after volume expansion. *J Trauma* 40:936-940, 1996
139. Citerio G, Vascotto E, Villa f, et al: Induced abdominal compartment syndrome increase intracranial pressure in neurotrauma patients: A prospective study. *Neurol Crit Care* 29:1466-71, 2001
140. Moulton RJ: Abdominal compartment syndrome in head –injured patient. *Crit Care Med* 29:1487-88, 2001
141. Joseph DK, Dutton RP, Aarabi B, et al: Decompressive laparotomy to treat intractable intracranial hypertension after traumatic brain injury. *J Trauma* 57:687-95, 2004
142. McNelis J, Marini CP, Simms HH: Abdominal compartment syndrome: clinical manifestations and predictive factors. *Curr Opin Crit Care* 9(2) :133-6, 2003
143. Caldwell CB, Ricotta JJ: Evaluation of intra-abdominal pressure and renal hemodynamics. *Curr Surg* 43:495-501, 1986
144. Walker J, Criddle LM: Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome. *Am J Crit Care* 12(4):367-71, 2003

145. Ivatury RR, Porter JM, Simon RJ, et al: Intra-abdominal hypertension after lifethreatening penetrating abdominal trauma: Prophylaxis, incidence and clinicalrelevance to gastric mucosa pH and abdominal compartment syndrome. *JTrauma* 44:1016-1023, 1998
146. Sullivan KM, Battery PM, Miller JS, et al : Abdominal compartmentsyndrome after mesenteric revascularization. *J Vasc Surg* 34:559-561, 2001
147. Ertel W, Oberholzer A, Platz A, et al: Incidence and clinical pattern of theabdominal compartment after 'damage control' laparotomy in 311 patientswith severe abdominal and/or pelvic trauma. *Crit Care Med* 28:1747-53, 2000
148. Maxwell RA, Fabian TC, Croce MA, et al: Secondary abdominalcompartment syndrome : an underappreciated manifestation of severehemorrhagic shock. *J Trauma* 47:995-999, 1999
149. Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, et al: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burns patients. *J Trauma* 49:387-391, 2000
150. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al: Supranormal traumaresuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *ArchSurg* 138:637-643, 2003
151. Surgue M: Intra-abdominal pressure: time for clinical practice guidelines? *Inten Care Med* 28:389-91, 2002
152. Ciresi DL, Cali RF, Senagore AJ: Abdominal closure using nonabsorbablemesh after massive resuscitation prevents abdominal compartment syndromeand gastrointestinal fistula. *Am Surg* 65:720-4, 1999
153. Hong JJ, Cohn SM, Perez JM, et al: Prospective study of the incidence andoutcome of intra-abdominal hypertension and the abdominal compartmentsyndrome. *Br J Surg* 89:591-596, 2002
154. Morken J, West MA: Abdominal compartment syndrome in the intensive careunit. *Curr Opin Crit Care* 7:268-74, 2001

155. De Waele JJ, Benoit D, Hoste E, et al: A role for muscle relaxation in patient with abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med* 29(2):332, 2003
156. Burch JM, Ortiz VB, Richardson RJ, et al: Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients. *Ann of Surg* 215:476-83, 1992
157. Felician DV, Burch JM: Towel clips, silos, and heroid forms of wound closure. In *Advances in Trauma and Critical Care*, Maull KI(ed), Vol. 6. Mosby-Yearbook: Chicago:231-250, 1991
158. Hirshberg A, Walden R: Damage control for abdominal trauma. *Surg Clin North Am* 77:813-820, 1997
99. Sherck J, Seiver A, Shatney C, et al: Covering the 'open abdomen': a better technique. *Am Surg* 64: 854-857, 1998
159. Mayberry JC, Mullins RJ, Crass RA, Trunkey DD: Prevention of abdominal compartment syndrome by absorbable mesh prosthesis closure. *Arch Surg* 132:957-962, 1997
160. Malbrain MLNG: Abdominal pressure in the critical ill: measurement and clinical relevance. *Intensive Care Med* 25:1453-1458, 1999
161. Oda J, Ivatury RR, Blocher CR, et al: Amplified cytokine response and lung injury by sequential hemorrhagic shock and abdominal compartment syndrome in a laboratory model of ischemia-reperfusion. *J Trauma* 52:625-632, 2002
162. Sands k, Bates D, Lanken P, et al : Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278: 234-40, 1997
163. Hardway RM: A review of septic shock. *Am Surg* 66: 22-29, 2000
164. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J: Septic shock; current pathogenic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 11(3): 76-85, 2005
165. van der Poll T, van Deventer JH: Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 13: 413-426, 1999
166. Galley HF, Webster NR: The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth* 77:11-16, 1996

167. Surgue M, D'Amour S: Review of publications identifying outcomes after decompressions in patients with ACS. *J Trauma* 51:419(Letter), 20
168. Hack CE, Zeerleder S: The endothelium in sepsis: Source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 29(suppl):S21-S27, 2001
169. Tsiotou AG, Sakorafas GH: Management of septic shock; current concepts with a particular emphasis on the role of source control and future perspectives. *Eur J Anaesthesiol* 21(5):337-60, 2004
170. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al; Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-73, 2004
171. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al: Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:91–97.
172. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al: The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1249–1256.
173. Bercault N, Boulain T: Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001;29:2303–2309.
174. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:55–60.
175. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, et al: Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980;68:219–223.
176. Levison ME, Kaye D: Pneumonia caused by gram-negative bacilli: an overview. *Rev Infect Dis* 1985;7:S656–S665.

- 177.Spencer RC: Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281–285.
- 178,Dore P, Robert R, Grollier G, et al:Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1292–1298.
- 179.Rello J, Ausina V, Castella J, et al: Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992;102:525–529.
- 180.Croce MA, Fabian TC, Schurr MJ, et al:Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. *J Trauma* 1995;39:1134–1139.
- 181.Timsit JF, Cheval C, Gachot B, et al:Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:640–647.
- 182.Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, et al:Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 2000;28: 2737–2741.
- 183.George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al:Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1839–1847.
- 184.Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al:Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608–613.

185. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531–539.
186. El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al: Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate post-mortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:583–590.
187. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, et al: Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:280
188. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, et al: Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701–706.
189. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, et al: Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647–1655.
190. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, et al: Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997;24:309–319.
191. Torres A, El-Ebiary M, Gonzalez J, et al: Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352–357.
192. Marik PE, Careau P: The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999;115:178–183.
193. A'Court CH, Garrard CS, Crook D, et al: Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993;86:635–648.
194. Niederman MS, Ferranti RD, Zeigler A, et al: Respiratory infection complicating long-term tracheostomy. The implication of persistent gram-negative tracheobronchial colonization. *Chest* 1984;85:39–44.

195. Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, et al: Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1212–1219.
196. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, et al: Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986–June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:73–80.
197. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al: Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318–324.
198. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433–440.
199. Atherton ST, White DJ: Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978;2:968–969.
200. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al: Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877–884.
201. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al: Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523–528.
202. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:792–796.
203. Langer M, Cigada M, Mandelli M, et al: Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:342–346.
204. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al: Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996;275:866–869.
205. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al: Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993;104:1230–1235.

- 206.Conti G, De Blasi RA, Rocco M, et al:Effects of the heat–moisture exchangers on dynamic hyperinflation of mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1990;16:441–443.
- 207.Wunderink RG:Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:188S–190S.
- 208.Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, et al:The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458–463.
- 209.Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG,et al:Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;106:221–235.
- 210.Winer-Muram HT, Jennings SG, Wunderink RG, et al:Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: radiographic findings. *Radiology* 1995;195:247–252.
- 211.Bryan CS, Reynolds KL: Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:668–671.
- 212.Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A et al:Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:306–310.
- 213.Singh N, Falestiny MN, Rogers P,et al:Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest* 1998;114:1129–1136.
- 214.Baraibar J, Correa H, Mariscal D, et al:Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997;112:1050–1054.
- 215.Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al:Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1165–1172.
- 216.Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al:Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1092–1098.

217. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al: Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1942–1948.
218. Strausbaugh L: Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p. 3020–3027.
219. Craven DE, Steger KA: Hospital-acquired pneumonia: perspectives for the healthcare epidemiologist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:783–795.
220. Raven DE: Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:186S–187S.
221. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al: Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647–1655.
222. A'Court CH, Garrard CS, Crook D, et al: Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993;86:635–648
223. Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, et al: Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997;24:309–319.
224. A'Court CH, Garrard CS, Crook D, et al: Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993;86:635–648.
225. Niederman MS, Ferranti RD, Zeigler A, et al: Respiratory infection complicating long-term tracheostomy. The implication of persistent gram-negative tracheobronchial colonization. *Chest* 1984;85:39–44.

- 226.Hillman KM, Riordan T, O'Farrell SM, et al:Colonization of the gastric contents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982;10: 444–447.
- 227.Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte Jet al:Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982;1:242–245.
- 228.Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, et al:Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986;7:23–26.
- 229.Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al:Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540–543.
- 230.Winterbauer RH, Durning RB, Barron E, et al:Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann Intern Med* 1981;95:67–68.
- 231.Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL: Aspiration pneumonia; incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 1976;131:701–703.
- 232.Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH,et al:The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994; 105:878–884.
- 233.de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, et al:Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1028–1033.
- 234.Stamatogiannis N, Makris D, Zakyntinos E:Statins in Bacteremia, Sepsis and Pneumonia: Have We Found the Holy Grail? *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*; 2009; 10: 167-176.
- 235.Tseng MY, Hutchinson PJ, Czosnyka M, et al: Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007; 38:1545-1550.

- 236.Schmidt H, Hennen R, Keller A, et al: Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32:1248-1251.
- 237.Van de Garde EMW, Hak E, Souverein PC, et al.: Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; 61:957-961.
- 238.Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, et al: Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701–706.
- 239.Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DRet al:The prevention of superinfection in multiple trauma patients. *J Antimicrob Chemother* 1984;14(Suppl B):203–211.
- 240.Conti G, De Blasi RA, Rocco M, et al:Effects of the heat–moisture exchangers on dynamic hyperinflation of mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1990;16:441–443.
- 241.Bonten MJ, Kullberg BJ, van Dalen R, et al: Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:351–362.
- 242.Wunderink RG: Radiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:188S–190S.
- 243.Villers D, Derriennic M, Raffi F, et al:Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in intubated and ventilated patients. *Chest* 1985;88:527–530.
- 244.Lambert RS, Vereen LE, George RB: Comparison of tracheal aspirates and protected brush catheter specimens for identifying pathogenic bacteria in mechanically ventilated patients. *Am J Med Sci* 1989;297:377–382.
- 245.Baselski V: Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:331–357.

- 246.Hill JD, Ratliff JL, Parrott JC,et6 al:Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency: lung biopsy as a diagnostic tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:64–71.
- 247.Hemming VG, Overall JC, Britt MR: Nosocomial infections in a new-born intensive-care unit. Results of forty-one months of surveillance.*N Engl J Med* 1976;294:1310–1316.
- 248.Dreyfuss D, Mier L, Le Bourdelles G, et al:Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:946–951.
- 249.Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al:Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;23:538–542.
250. 258.Celis R, Torres A, Gatell JM, et al:Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318–324.
- 251.Wagner JP, Sullins VF, Dunn J Cet al: A novel in vivo model of permanency intestinal aganglionosis. *J Surg Res* 2014;192:27-33.
- 252.Sullivan KM, Battery PM, Miller JS, et al : Abdominal compartment syndrome after mesenteric revascularization. *J Vasc Surg* 34:559-561, 200
- 253.Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al:Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121–1129.
- 254.Winer-Muram HT, Jennings SG, Wunderink RG, et al:Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: radiographic findings. *Radiology* 1995;195:247
- 255.Montravers P, Fagon JY, Chastre J, et al:Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:38–44.

- 256.Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al:Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94: 281–288.
- 257.Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al:Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:426–432.
- 258.Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al:Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94: 281–288.
- 259.Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al:Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523–528.
- 260.Alvarez-Lerma F:Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387–394.
- 261.Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al:The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196–200.
- 262.Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al:. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-144.
- 263.Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al:Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;23:538–542.

264. Kollef MH, Ward S: The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator - associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412–420.
265. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999;27:520–532.
266. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, et al: Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med* 1993;19:256–264.
267. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al: Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA* 1999;281:67–71.
268. Bergogne-Berezin E: Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995;108:265–345.
269. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, et al: The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. *Chest* 1999;115:1076–1084.
270. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al: Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353–358.
271. Kollef MH, Fraser VJ: Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298–314.
272. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al: Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive

Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999;29:245–252.

273.Nseir S, Makris D, Mathieu D et al: Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care* 2010;14:2-30.

274.Parmentier-Decrucq E, Nseir S, Makris D et al: Accuracy of leptin serum level in diagnosing ventilator-associated pneumonia: a case-control study. *MinervaAnesthesiol* 2014;80:39-47

275.Malbrain M, De laet IE: Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *ClinChest Med* 2009;30:45-70.

276.Cheatham ML, Safcsak K, Block EF et al: Preload assessment in patients with an open abdomen. *J Trauma* 1999;46:16–22.

277.Quintel M, Pelosi P, Caironi P et al: An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:534–541.

278.Sugrue M, Jones F, Janjua KJ et al: Temporary abdominal closure: A prospective evaluation of its effects on renal and respiratory physiology. *J Trauma* 1998;45:914–921.

279.Estes RJ, Meduri GU: The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995;21:365-383.

280.Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–829.

281Malbrain M, De laet IE: Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med*. 2009; 30:45-70.

282.Sugrue M, Jones F, Janjua KJ et al: Temporary abdominal closure: A prospective evaluation of its effects on renal and respiratory physiology. *J Trauma*.1998; 45:914–921.

283.Nseir Saad et al:Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial.*Intensive Care Medicine*.2017.DOI: 10.1007/s00134-017-4736-x

284. Malbrain M, De laet IE: Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med*. 2009; 30:45-70.

285.Rammaert B, Ader F, Nseir S: Ventilator-associated pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir* 2007;24:1285-98.

286.Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E et al: The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Med* 2011; 105:1022-9.

287.Kron IL, Harman PK, Nolan SP: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for exploration. *Ann Surg*. 1984; 199:28–30.

288.Gargiulo NJ III, Simon RJ, Leon W et al: Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch Surg* 1998; 133:1351-1355.

289. Nseir S et al :Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia.*Crit Care* 2014; 18:129

290. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-974.
291. Malbrain M, Cheatham M, Kirkpatrick A et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome, I: definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722-1732.
292. Spahn DR et al: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care* 2013;17:70-76.
293. Alvaro Rea-Neto et al: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2008;12:40-56.
294. L.P. van Minnen, M. Blom, H. M. Timmerman et al : The Use of Animal Models to Study Bacterial Translocation During Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007 ; 11:682–689.
295. Kron IL, Harman PK, Nolan SP et al: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for exploration. *Ann Surg* 1984;199:28–30.
296. Wagner JP, Sullins VF, Dunn JC et al: A novel in vivo model of permanency intestinal aganglionosis. *J Surg Res* 2014;192:27-33
297. Surgue M, D'Amour S: Review of publications identifying outcomes after decompressions in patients with ACS. *J Trauma* 51:419(Letter), 20
298. Malbrain MLNG: Abdominal pressure in the critical ill: measurement and clinical relevance. *Intensive Care Med* 25:1453-1458, 1999
299. Malbrain M, De laet IE (2009) Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med* 30:45-70.
300. Roberts DJ, De Waele J, et al (2013) Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from

the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive care medicine.* 39:1190-206.

301. Quintel M, Pelosi P, Caironi P et al (2004) An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 169:534-541

301. Sugrue M, Jones F, Janjua KJ et al (1998) Temporary abdominal closure: A prospective evaluation of its effects on renal and respiratory physiology. *J Traum.* 45:914–921.

302. Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E et al (2011) The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Med* 105:1022-9.

303. Bart De Keulenaer, Andrian Regli, Inneke De Laet et al (2015). *Anaesthesiology Intensive Therapy.* Vol 47, no 154-62. ISSN 1642-5758. doi :10.5603.

304. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al (2013). Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive care medicine.* 39:1190-1206.

305. Homeyer A, Schenk A, Dahmen U et al (2011). A comparison of sampling strategies for histological image analysis. *J Pathol Inform* 2:11.

306. Yagamur Yusuf et al (2009). Intestinal Ischemia, Bacterial Translocation, and Oxygen Free-Radical Production in Abdominal Compartment Syndrome *Adv Clin Exp Med.* 18; 115–120

307. Chiu CJ, Scott HJ, Gurd FN (2000). Intestinal mucosal lesion in low-flow states. II. The protective effect of intraluminal glucose as energy substrate. *Arch Surg* 101: 484–488.

308. Liu C, Wu Q, Li Q, et al (2009). Mesenteric lymphatic ducts ligation decreases the degree of gut-induced lung injury in a portal vein occlusion and reperfusion canine model. *The Journal of surgical research* 154:45-50.

309. Cavriani G, Domingos HV, Soares AL, et al (2005). Lymphatic system as a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Shock* 23:330-6.
310. Gonzalez RJ, Moore EE, Ciesla DJ, et al (2001). Mesenteric lymph is responsible for post-hemorrhagic shock systemic neutrophil priming. *J Trauma* 51:1069-1072.
311. Liu C, Wu Q, Li Q, et al (2009). Mesenteric lymphatic ducts ligation decreases the degree of gut-induced lung injury in a portal vein occlusion and reperfusion canine model. *The Journal of surgical research* 154:45-50.
312. Gargiulo NJ III, Simon RJ, Leon W et al (1998). Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch Surg* 133:1351-1355.
313. Diebel LN, Dulchavsky SA, Brown WJ (1997). Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 43:852-855.
314. Berg RD (1999). Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Bio.* 473:11-33.
315. Genesca J et al (2003). Increased tumour necrosis factor α production in mesenteric lymph nodes of cirrhotic patients with ascite. *Gut* 52: 1054–1059.
316. Javier R. Caso, Olivia Hurtado, Marta P. Pereira et al (2009). *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* Vol. 296 no. 4, R979-R985 doi: 10.1152/ajpregu.90825.200.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΕΙ (ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ)

Research Article

Intra-Abdominal Hypertension Causes Bacterial Growth in Lungs: An Animal Study

Eleni Papakrivou,^{1,2} Demosthenes Makris,¹ Efstratios Manoulakas,¹ Magda Mitroudi,² Konstantinos Tepetes,³ Konstantinos Papazoglou,⁴ and Epaminondas Zakynthinos¹

¹Department of Critical Care Medicine, University Hospital of Larissa, University of Thessaly School of Medicine, Larissa, Greece

²Department of Pediatric Surgery, General Hospital of "G. Gennimatas", A University Department, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

³Department of General Surgery, University Hospital of Larissa, University of Thessaly School of Medicine, Larissa, Greece

⁴Department of Pathology-Anatomy, General Hospital of "G. Gennimatas", Thessaloniki, Greece

Correspondence should be addressed to Demosthenes Makris; appollon7@hotmail.com

Received 16 September 2016; Revised 25 December 2016; Accepted 17 January 2017; Published 5 March 2017

Academic Editor: Nikolaos Siafakas

Copyright © 2017 Eleni Papakrivou et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

To study the effect of intra-abdominal hypertension (IAH) on the frequency of pneumonia with an experimental study, thirteen Sprague-Dawley rats were included. Eight out of thirteen animals were randomly assigned to receive 10 ml of benzalkonium chloride 0.2% (megacolon group) and five animals received 10 ml NaCl 0.9% (controls). Animals were anaesthetized by intramuscular delivery of ketamine. The incidence of positivity for bacteria lung tissue cultures and mesenteric lymph node cultures was assessed at the 21st day after animals' sacrifice, or before in case of death. All megacolon group animals presented progressive increase of the abdomen and increased IAP (≥ 10 mmHg) whereas the frequency of their evacuations was almost eliminated. Controls presented normal evacuations, no sign of abdominal distention, and normal IAP. In megacolon group animals, there was evidence of significant amount of bacteria in lung cultures. In contrast, no bacteria were found in control animals.

1. Introduction

Animal experimental and human physiologic studies suggested that intra-abdominal hypertension (IAH) can cause impairment of respiratory function [1–3]. However, it is unknown whether IAH is associated with pneumonia [4]. This may have great importance for critical care patients who present IAH during their stay in the intensive care unit where pneumonia is a factor for increased morbidity and mortality [5].

Previous experimental data [6] have shown that IAP induced by megacolon is associated with loss of intestinal barrier and bacterial translocation to spleen, liver, and mesenteric lymph nodes. However, data regarding IAP and pneumonia are limited [4]. We conducted an experimental study by using an animal model to investigate whether an increased intra-abdominal pressure causes bacterial growth

in mesenteric lymph nodes and lungs. This could support the hypothesis that translocation of bacteria from the abdominal cavity to the lungs could be also a responsible mechanism for pneumonia in IAH.

2. Materials and Methods

Thirteen Sprague-Dawley rats (weighted between 255 and 300 gr) were included in the experiment. Eight out of thirteen animals were randomly assigned to receive 10 ml of benzalkonium chloride 0.2% (megacolon group) and five animals received 10 ml NaCl 0.9% (controls), injected both under the serosal tissue, 1 cm from intrinsic sphincter of the rectum for 15 min. Animals were anaesthetized by intramuscular delivery of ketamine 50 mg/kg body-weight. They had then free access to water and laboratory rat chow and their height,

Intra-abdominal hypertension is a risk factor for increased VAP incidence: a prospective cohort study in the ICU of a tertiary hospital.

Eleni Papakrivou, MD¹, Demosthenes Makris, MD, PhD¹, Efstratios Manoulakas, MD, PhD¹,
Marios Karvouniaris, MD, PhD¹, Epaminondas Zakynthinos MD, PhD¹.

¹Department of Critical Care Medicine, University Hospital of Larisa, University of Thessaly
School of Medicine, Larisa, Greece.

Email addresses:

Eleni Papakrivou:papacrivou@yahoo.gr

Demosthenes Makris:appollon7@hotmail.com

Efstratios Manoulakas:stratosfox@hotmail.com

Marios Karvouniaris:karvmarevg@hotmail.com

Epaminondas Zakynthinos:ezakynth@yahoo.com

Corresponding author:

Demosthenes Makris

Department of Critical Care Medicine,

University Hospital of Larisa,

University of Thessaly School of Medicine,

Biopolis, Larisa 41110, Greece.

Tel.: +302413502960, email: appollon7@hotmail.com

Keywords:ventilator associated pneumonia; intra-abdominal hypertension; intra-abdominal pressure; bacteremia; sepsis.

Abstract

Background: VAP might be increased in cases with intra-abdominal hypertension (IAH). However, despite animal experimentation and physiological studies on humans in favour of this hypothesis, there is no definitive clinical data that IAH is associated with VAP.

We therefore aimed to study whether intra-abdominal hypertension (IAH) is a risk factor for increased incidence of ventilator associated pneumonia (VAP) in critical care patients.

This one-center prospective observational cohort study was conducted in the ICU of the University Hospital of Larissa, Greece during 2013-2015. Consecutive patients were recruited if they presented risk factors for IAH at admission and were evaluated systematically for IAH and VAP for a 28-day period.

Results: Forty-five out of 123 (36.6%) patients presented IAH and 45 (36.6%) presented VAP; 24 patients presented VAP following IAH. Cox regression analysis showed that VAP was independently associated with IAH [1.06(1.01-1.11) $p=0.053$], while there was an indication for an independent association between VAP and abdominal surgery [1.62(0.87-3.03) $p=0.11$] and COPD [1.79(0.96-3.37) $p=0.06$].

Conclusions: IAH is an independent risk factor for increased VAP incidence in critically ill patients who present risk factors for IAH at admission to the ICU.

BACKGROUND

Ventilator associated pneumonia (VAP) is associated with considerable morbidity and a relationship between VAP and mortality has been reported (1, 2). Previous investigations have identified several clinical risk factors associated with increased VAP (3). It has been also suggested that the risk of VAP might be increased in cases with intra-abdominal hypertension (IAH). This assumption is widely based on the fact that IAH can lead to compression atelectasis which, in turn, may increase the risk for infection (4). However, while animal experimentation and physiological studies on humans suggest that IAH can cause impairment of respiratory function (5), there is no solid data that IAH is associated with VAP (6). Experimental data have suggested that intestinal ischemia associated with IAH may lead to loss of the intestinal barrier and bacteria may translocate to spleen, liver, and mesenteric lymph nodes. Yet, data regarding IAH and potential bacterial translocation to distal organs such as the lungs which could explain a possible association between IAH and VAP are limited (7).

In this study, we therefore aimed to study whether IAH is a risk factor for increased incidence of VAP in a population of critically ill patients who presented risk factors for IAH at admission.

METHODS

Study design and Setting

This prospective observational cohort study was conducted at the University Hospital of Larissa in Greece (12 beds). Consecutive sampling was used to recruit critical care patients from the ICU of the Hospital between February 2013- December 2015. Patients who

entered the study were followed until death, hospital discharge, or for a maximum of 28 days. Patients who were transferred during the study to another ICU or ward of another hospital were not followed but the 28-day outcome was always recorded. The study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Larissa Thessaly (1471, 4/2010).

Baseline assessment included evaluation of demographic data, medical history, cause of admission, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, hemodynamic parameters, biochemistry, arterial blood gasses and microbiology. During ICU hospitalization, hemodynamic parameters, fluid balance, biochemistry and oxygenation indices were recorded daily. Patients underwent daily clinical assessment for the presence of VAP. When there was clinical suspicion, a radiography was performed. Otherwise, patients were given chest X-rays three times a week, unless the treating physicians decided differently, in accordance with our department's routine procedure. The development of VAP was not recorded after a 28-day period. IAP was measured at admission, once weekly (scheduled at the 7th, 14th, 21th, 28th ICU day) and whenever there was clinical suspicion for IAH. Clinical suspicion for IAP was based on a list of questions contained in a special chart that was evaluated daily; the measurement of IAP was performed for practical reasons when one of the criteria used was present (flatulence, abdominal distention, absence of bowel sounds, gastric residual > 1000ml/24hrs or aggravation of risk factors used in aforementioned inclusion criteria) (8). Blood cultures were performed at admission, on the day of the IAP measurement or whenever it was judged to be clinically important by the treating physicians.

Participants

Patients were entered the study if they fulfilled the following criteria: a) age >18 years, b) use of mechanical ventilation >48 hours, c) ICU stay of >48 hours and d) at least one clinical concomitant factor or predisposing condition potentially associated with increased IAP (9) such as: i) abdominal surgery (with or without laparoscopy, reduction of hernia, tight closure to prevent incisional hernia), ii) hemoperitoneum caused by either intra- or retroperitoneal bleeding, iii) abdominal infection/inflammation (peritonitis, abscess, pancreatitis), iv) massive fluid resuscitation arbitrarily defined as >3.5 L of colloids or crystalloids in the 24-hour period before IAP measurement, v) ileus, whether paralytic, mechanical or pseudo-obstructive defined as abdominal distention or absence of bowel sounds or failure of enteral feeding evidenced by gastric residual >1000mL in the 24hours before the IAP measurement, vi) acidosis defined as an arterial pH<7.2, vii) hypothermia defined as a core temperature <33°C, viii) polytransfusion defined as the transfusion of >6 units of packed red cells in the 24 hrs before the IAP measurement, ix) thrombopenia defined as a platelet count <55000/mm³ or an activated partial thromboplastin time more than two times normal or prothrombin time <50% or an international standardized ratio >1.5, x) liver dysfunction (defined as decompensate or compensate cirrhosis or other liver failure with ascites (paraneoplastic, cardiac failure, portal vein thrombosis, ischemic hepatitis). Patients were excluded from the study if they had: a) contraindications for intravesical pressure measurement (i.e. pelvic fracture, hematuria, neurogenic bladder, pregnancy), b) patients with pneumonia prior to admission, for which they receiving mechanical ventilation in the previous month.

Outcomes

The cumulative frequency of VAP was the primary outcome in this study.

VAP diagnosis

VAP diagnosis required new persistent chest-radiographic infiltrates in conjunction with either a positive blood or pleural fluid culture or two of the following: fever (temperature of $>38.3^{\circ}\text{C}$), leukocytosis (leukocyte count of $>10^4$ cells/ mm^3), and purulent tracheal aspirate. In addition, a positive tracheal aspirate culture ($\geq 10^5$ colony-forming units/mL) or bronchoalveolar lavage (BAL) culture ($\geq 10^4$ colony-forming units/mL) was required to confirm the diagnosis of VAP (10). Microbiology assessment included identification and quantitative assessment of the responsible agent and evaluation of its *in vitro* resistance to antibiotics.

Intra-abdominal pressure measurement and IAH definition

Intra-abdominal pressure was measured indirectly by measuring the urinary bladder pressure as described by Kron et al (11). The measurement of IAP was performed by two investigators via a Folley bladder catheter. The mean of two measurements at 0° position was recorded. The zeroreference point was at symphysis pubis on the middle axillary line. Fifty milliliters of sterile saline was injected into the bladder through a Folley catheter, the tubing of the drainage bag was clamped, and a sixteen-gauge needle was used and connected with a pressure transducer.

IAH was defined as IAP ≥ 12 mmHg, which was sustained or repeated without the characteristic pathophysiology of abdominal compartment syndrome (ACS). ACS was defined as the combination of 1) IAP greater than 20 mmHg at 0° , 2) progressive organ dysfunction (urinary output <0.5 ml/kg/h or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <150$ or peak airway pressure >45 cm H_2O or cardiac index (CI) $<3\text{L}/\text{min}\cdot\text{m}^2$ despite resuscitation and 3) improved organ function after decompression (12). All patients were monitored for ACS and results were reported when the syndrome was present.

Study size

In this study we hypothesized that for an expected incidence of VAP of 25% which - was based on the data of a previous study in our center (10) - a population of 116 patients would be required for a $p=0.05$ and power of 80%, if IAH is a significant risk factor which could increase the incidence of VAP to 50%,. Accordingly, we included 123 patients (+5% of the expected size) in the study. Informed consent was obtained from all patients or next of kin for inclusion in the study.

Statistical Analysis

Data are expressed as mean (SE). Data were compared using the Fisher's exact test for categorical variables or the t-test for continuous variables as appropriate. Variables associated with VAP in univariate analyses were then analyzed using a cox proportionate regression model in order to take into account the time to event (VAP). All statistical tests were 2-sided. A result was considered statistically significant when $p<0.05$. Analysis was performed using SPSS 11.0 for Windows.

RESULTS

Four hundred and sixty-one patients were assessed and 123 eligible patients were included in the study (Figure 1). Clinical characteristics of study participants are shown in Table 1. The mean (SE) number of measurements/patient was 4.2 (0.2) [5.6 (0.3) and 3.3 (0.3) in IAH and non IAH patients respectively]. Overall, ICU stay was 16.6 (1.3) days and 28-day mortality was 31.7%. Forty-five out of 123 (36.6%) patients presented IAH (Figure 2) while seven patients (5.7%) presented ACS. Only one out of seven patients with ACS (14.28%) needed surgical decompression (Bogota

Bag). The highest IAP values were recorded 9.4 (0.7) days following admission. The delay between IAH and VAP occurrence was 4.2 (0.6) days.

Ventilator associated pneumonia

Forty-five out of 123 (36.6%) patients presented VAP. 24 out of 123 (19.5%) patients present VAP and IAH. VAP followed IAH in all cases. Microbiological confirmation was based on tracheal aspirates (n= 26) or BAL (n=19) cultures. Patients who presented VAP and IAH presented different microbiology compared to patients who presented VAP without IAH; in particular, *Klebsiella* species were more frequently isolated in patients with VAP and IAH (p=0.0018) (Table 2). There was no time variation in frequently isolated pathogens during the study period.

IAP at admission in patients with and without VAP was 13.3 (0.9) vs 7.6 (0.5) (p=0.002). Overall, 35 VAP patients presented bloodstream infections (13 events preceded and 22 events followed VAP). Bacteria isolated in bronchial and blood samples were the same in 15 out of 24 (62.5%) VAP cases following IAH (Table 2); in 9 out of 15 (60%) VAP-IAH cases, bloodstream infection preceded VAP (within the 7-day period prior to VAP) while in VAP-non IAH cases, in 4 out of 8 cases (50%) bloodstream infection preceded VAP (Table 3). Forty percent in the VAP group vs 57.6% in non-VAP group were extubated during ICU stay; the difference in the duration of mechanical ventilation between VAP and non-VAP patients was statistically significant (p<0.0001) (Table 4). Clinical characteristics and outcomes of patients with ventilator associated pneumonia according to the presence of intra-abdominal hypertension or not are showed in Table5.

The relationship between VAP and several risk factors are shown in Table 4. VAP was significantly associated with IAH (Figure 3). Cox regression analysis showed that VAP was independently associated with IAH [1.06(1.01-1.11) p=0.053], while there was an indication

for an association between VAP and abdominal surgery [1.62(0.87-3.03) p=0.11] and COPD [1.79(0.96-3.37) p=0.06].

DISCUSSION

The present study suggests that: a) IAH is significantly associated with VAP in critical care patients who present risk factors for IAH on ICU admission; in our study IAH was an independent risk factor for VAP. b) Patients who presented VAP following IAH presented different microbiology (mainly *enterobacteriaceae*) compared to patients who presented VAP without IAH. Notably, in 15 out of 24 (62.5%) VAP cases which presented VAP following IAH, isolated bacteria in bronchial samples were the same with blood isolates. These findings could indicate a relationship between VAP and bloodstream infection i.e. translocation of bacteria from the lung to the bloodstream and/or vice versa.

We acknowledge that there are certain points that have to be taken into consideration when interpreting the results of the present study. Firstly, a larger group of ventilated patients might have helped us further to reach a solid conclusion in respect of the relationship between IAP and VAP and to investigate whether bloodstream infection during IAH is associated with subsequent VAP development. In addition, there were baseline differences between groups i.e. age. Nevertheless, we believe that our study forms the basis for further investigation of this issue in the future. Secondly, we aimed to assess many factors with known clinical significance in VAP apart from IAH. Such factors include comorbidities, parameters of respiratory function and indices of illness severity. However, some risk factors such as the frequency of patients transfer outside the ICU for examinations have not been assessed. We used the methodology described by Kron (11,12) for IAP measurements, rather than a more recent recommendation (i.e. the amount of saline instillation in the

urinary bladder). This is because there was some debate over the issue when our experiment was first designed.

It has been suggested that IAP may favor VAP. Approximately 50% of IAP is dispersed across the diaphragm and can affect respiration and ventilation (4). Increased abdominal pressure may push the diaphragm upward, impinging on the thoracic cavity and thus, the lungs cannot expand completely and respiratory excursion is limited, leading in lung atelectasis (4). The latter has been suggested as a factor that increases the risk for VAP (4). However, although such a relationship has been hypothesized, no study to date has clearly reported it. In this investigation, we evaluated the association between VAP and several known risk factors for VAP and we found that it was independently associated with baseline IAP. This finding is in accordance with the aforementioned hypothesis. There was also an indication of an independent association between VAP and COPD and abdominal surgery. The relationship between VAP and COPD has been underlined by Nseir et al (13), although this relationship is not consistent in the literature (14) while abdominal surgery represents one of the potential causes for increased IAP.

In our study, patients who presented VAP following IAH presented different microbiology compared to those who developed VAP with normal IAH. The most frequently isolated microorganisms in bronchial samples of patients who presented VAP following IAH were *Klebsiella* species (54.2%), *Proteus mirabilis* (4.2%), *E. Coli* (4.2%), *Enterococcus faecalis* (4.2%). These germs are usual intestinal flora pathogens (16). In contrast, VAP in patients with normal IAP was associated in the majority of cases (85.7%) with *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* which are not characteristic of the intestinal flora while there was no isolation of *Proteus mirabilis* and *Enterococcus faecalis* (Table 4). This suggests that in the presence of IAH, VAP might be due to translocation of bacteria from the intestine to the lungs (via aspiration of gastrointestinal

content or the bloodstream). Interestingly, in many cases [9 of a total of 24 (37.5%)], isolated microorganisms in bloodstream infections prior to VAP were the same as those isolated later in bronchial samples. We therefore speculate that under IAH conditions, a responsible underlying microorganism for pneumonia could be bacterial translocation via the bloodstream, and not the aspiration of gastrointestinal content which is a known pathophysiologic mechanism. In a recent experimental study (15), we have demonstrated that intra-abdominal hypertension can be associated with bacterial growth in mesenteric lymph nodes and lungs (16). Previous animal study data reported a bacterial translocation to mesenteric lymph nodes in the presence of IAP even of 10 mmHg (17). Unfortunately, the present epidemiologic study did not have the statistical power to support such an hypothesis. However, this point merits further investigation in a future clinical study .

In this study, the highest IAP values were recorded 9.4 (0.7) days after ICU admission. This delay between admission and peak IAP values might be due to the fact that our study population included many medical patients who presented IAH for causes different than acute surgical events that may cause ICU admission.

In the present study, we used a 12mmHg cut-off to define IAP. However, the normal range is not applicable for all patients. Thus, patients with increased abdominal girth that developed slowly may have higher baseline intra-abdominal pressures. To exemplify, morbidly obese and pregnant individuals can have chronically elevated intra-abdominal pressure (as high as 10 to 15 mmHg) without adverse sequelae. However, for most critically ill patients, an IAP of 5 to 7 mmHg is considered normal (4).

One might argue that the VAP diagnosis was not blind and was based on tracheal aspirate samples and BAL. However, we used a generally accepted definition for VAP based on quantitative culture techniques of endotracheal aspirates/BAL and radiologic criteria that have an acceptable overall diagnostic accuracy. We recognize that a CT of the lungs might

have offered an even higher diagnostic accuracy, but this was infeasible in the present study (18). In addition, IAP and blood sampling for cultures were measured weekly or when it was clinically necessary, as decided by treating physicians. This may have caused underestimation of IAP incidence and might have affected the accuracy of the estimation on the day of diagnosis. Furthermore, this was a one-center study in an ICU with high frequency of MDR bacteria i.e. *Klebsiella* species were most frequent in VAP cases. Therefore, caution is recommended when interpreting our results.

CONCLUSIONS

In conclusion, the present investigation suggests that IAH is an independent risk factor for increased VAP incidence in critically ill patients who present risk factors for IAH at admission in the ICU. Bacterial translocation might be an additional responsible mechanism for VAP in those patients and it merits further investigation in the future.

Abbreviation list.

ACS=abdominal compartment syndrome

ARDS=acute respiratory distress syndrome

BAL=bronchoalveolar lavage

BMI=body mass index

CFUs=colony-forming units

COPD=chronic obstructive pulmonary disease

CVC=central venous catheter

IAH=intra-abdominal

IAP=intra-abdominal pressure

ICU=intensive care unit

MV=mechanical ventilation

PEEP= positive end expiratory pressure

PPI=proton-pump inhibitors

SE=standard error

VAP=Ventilator associated pneumonia

Ethics approval and consent to participate

Informed consent was obtained from all patients or next of kin for inclusion in the study. The study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Larissa, Thessaly (1471, 4/2010).

Consent for Publication

“Not applicable”

Availability of Data and Materials

All data on which the conclusions of the manuscript rely can be found at the Department of Critical Care Medicine of University Hospital of Larissa, University of Thessaly School of Medicine, Greece.

Competing of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The research was funded by the University of Thessaly (1471, 4/2010). The University of Thessaly School of Medicine helped with the design of the study, in addition to assisting in the collection, analysis, and interpretation of the data.

Authors' contributions

“EP participated in the collection of clinical data and drafted part of the manuscript. DM conceived of the study, and participated in its design, performed part of the statistical analysis and drafted part of the manuscript. EM participated in the collection of clinical data

and performed part of the statistical analysis. MK participated in the collection of clinical data. EZ motivated the study, participated in its design and coordination, and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.”

Acknowledgements

The authors thank Mr. Ross Robertson for his assistance in editing the manuscript.

REFERENCES

- 1.Nseir S, Makris D, Mathieu D et al: Intensive Care Unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care*. 2010; 14:2-30.
- 2.Parmentier-Decrucq E, Nseir S, Makris D et al: Accuracy of leptin serum level in diagnosing ventilator-associated pneumonia: a case-control study. *Minerva Anesthesiol*. 2014; 80:39-47.
- 3.Nseir S, Zerimech F, Fournier C et al: Continuous Control of Tracheal Cuff Pressure and Microaspiration of Gastric Contents in Critically Ill Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184(9):1041-1047.
- 4.Estes RJ, Meduri GU: The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med*. 1995; 21:365-383.
- 5.Chastre J and Fagon JY: Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:867–903.
- 6.Malbrain M, De laet IE: Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med*. 2009; 30:45-70.
- 7.Cheatham ML, Safcsak K, Block EF et al: Preload assessment in patients with an open abdomen. *J Trauma*. 1999; 46:16–22.
- 8.Makris D, Manoulakas E, Komnos A et al: Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: open-label, randomized study. *Crit Care Med*. 2011; 39:2440-642.
- 9.Quintel M, Pelosi P, Caironi P et al: An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:534–541.

10. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et al: Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999; 27:887–892.
11. Kron IL, Harman PK, Nolan SP: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for exploration. *Ann Surg.* 1984; 199:28–30.
12. Balogh Z, McKinley BA, Charles S et al: Abdominal compartment syndrome: the cause or effect of post injury multiple organ failure. *Shock.* 2003; 20:483-492.
13. Rammaert B, Ader F, Nseir S: Ventilator-associated pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir.* 2007; 24:1285-98.
14. Makris D, Desrousseaux B, Zakyntinos E et al: The impact of COPD on ICU mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Respir Med.* 2011; 105:1022-9.
15. Cavriani G, Domingos HV, Soares AL, et al: Lymphatic system as a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Shock.* 2005; 23:330-6.
16. Sherwood L Gorbach: Microbiology of intestinal tract. In: *Medical Microbiology*, 4th edition, University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996, pp33-45.
17. Gargiulo NJ III, Simon RJ, Leon W et al: Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. *Arch Surg.* 1998; 133:1351-1355.
18. Saad Nseir et al: Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia *Critical Care.* 2014; 18: 129.

Figure Legends

Figure 1: Flow chart of the study. VAP=ventilator-associated pneumonia; IAP= intra-abdominal pressure; ICU=intensive care unit; MV=mechanical ventilation.

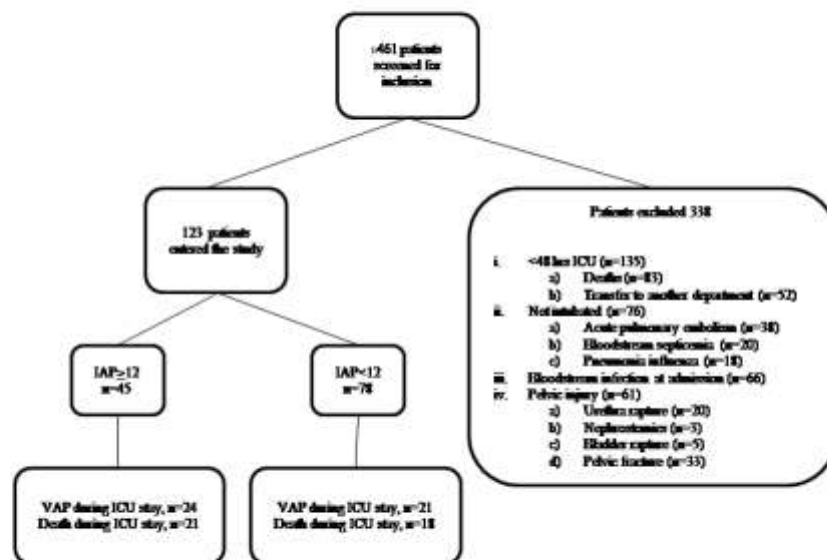


Figure 2: IAP values in patients with IAH and non-IAH.

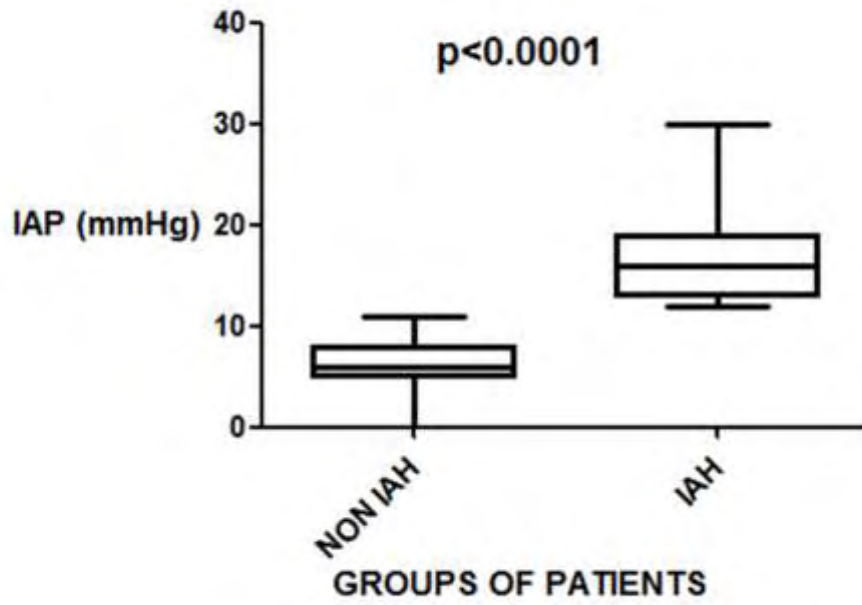


Figure 3: Probability of presenting VAP in patients according to the presence of intra-abdominal hypertension (IAH) or not.

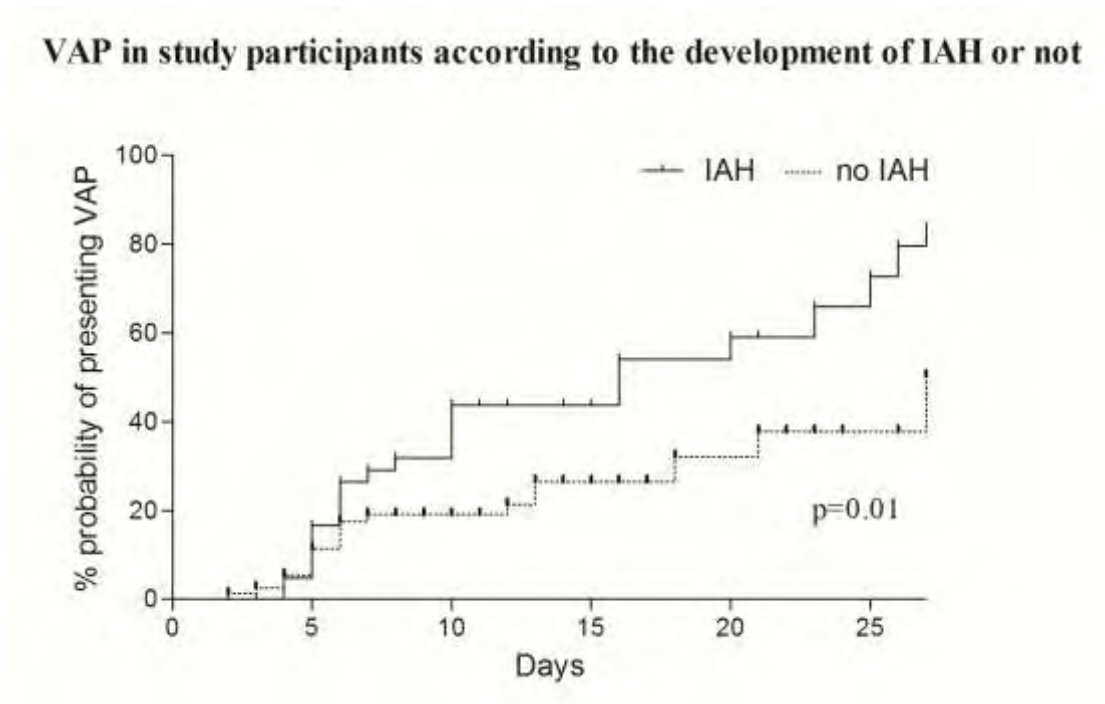


Table 1. Baseline clinical characteristics and outcomes of patients according to IAH.

	All participants	IAP ≥ 12	IAP < 12	P value
	n=123	n=45	n=78	
Age, years	58.2(1.6)	64.4(2.2)	54.7(2)	0.001
Sex Male/Female	83/40	33/12	50/28	0.33
BMI, Kgr/m²	23.2(0.3)	23.3(0.4)	23.2(0.3)	0.67
APACHE II	19(0.6)	19.6(1)	18.3(0.8)	0.15
PO₂/FiO₂	266(8)	275(12.5)	261(9.4)	0.5
Surgical admission, n(%)	72(58.5)	31(68.9)	41(52.6)	0.09
- <i>Abdominal surgery, n(%)</i>	42(58.3)	30(66.7)	12(15.4)	<0.0001
- <i>Aortic aneurysms, n(%)</i>	11(8.9)	11(24.4)	0(0)	<0.0001
- <i>Multitrauma, n(%)</i>	20(16.3)	7(15.6)	13(16.7)	1
- <i>Abdominal infection, n(%)</i>	8(11.1)	6(13.3)	2(2.6)	0.05
Comorbidities				
COPD, n(%)	27(22)	14(31.1)	13(16.7)	0.073
Immunosuppression, n(%)	13(10.6)	5(11.1)	8(10.3)	1
Heart failure, n(%)	23(18.7)	10(22.2)	13(16.7)	0.48
Liver cirrhosis, n(%)	5(4.1)	3(6.7)	2(2.6)	0.35
Chronic renal failure, n(%)	9(7.3)	4(8.9)	5(6.4)	0.72
Predisposing conditions for IAH				
Acidosis, n(%)	34(27.6)	26(57.7)	8(10.3)	<0.0001
Hypothermia, n(%)	16(13)	8(17.8)	8(10.3)	0.27
Polytransfusion, n(%)	32(26)	24(53.3)	8(10.3)	<0.0001
Thrombopenia, n(%)	18(14.6)	14(31.1)	4(5.1)	0.0003
MV duration, days	17(11.2)	22(13.5)	16(10.6)	0.11
Sepsis on admission, n(%)	28(22.8)	8(17.8)	20(25.6)	0.38
Type of ICU-acquired infection				
-VAP n(%)	45(36.6)	24(53.3)	21(26.9)	0.006

Microorganism isolated

<i>Klebsiella</i> species	15(33.3)	13(54.1)	2(9.5)	0.001
<i>i) pneumoniae</i>	11(73.3)	9(69.2)	2(100)	1
<i>ii) oxytoca</i>	4(26.7)	4(30.8)	0(0)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11(24.4)	4(16.7)	7(33.3)	0.3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12(26.7)	4(16.7)	8(38.1)	0.18
<i>Staphylococcus aureus</i>	5(11.1)	1(4.2)	4(19)	0.17
Other ^a	4(8.9)	3(12.5)	1(4.8)	0.61
-Bloodstream, n(%)	42(34.2)	26(57.8)	16(20.5)	<0.0001

Microorganism isolated

<i>Klebsiella</i> species	14(33.3)	12(48)	2(11.8)	0.02
<i>i) pneumoniae</i>	11(78.6)	9(75)	2(100)	1
<i>ii) oxytoca</i>	3(21.4)	3(25)	0(0)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5(11.9)	1(4)	4(23.5)	0.14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12(28.6)	6(24)	6(35.3)	0.49
<i>Staphylococcus aureus</i>	4(9.5)	1(4)	3(17.7)	0.29
Other ^b	7(16.7)	6(23.1)	1(6.3)	0.2
-CVC related, n(%)	16(13)	8(17.8)	8(10.3)	0.3

Microorganism isolated

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8(50)	6(75)	2(25)	0.13
<i>Staphylococcus aureus</i>	8(50)	2(25)	6(75)	0.13
28-day mortality, %	39(31.7)	21(46.7)	18(23.1)	0.009
ICU stay, days	16.6(1.3)	18(1.9)	15.8(1.7)	0.1

Data are presented as mean(SE) otherwise is indicated;

BMI=body mass index, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, CVC=central venous catheter, IAP=intra-abdominal pressure, ICU=intensive care unit, VAP=ventilator associated pneumonia.

^a *E. Coli* (n=2), *Enterococcus faecalis* (n=2), *Proteus miribalis* (n=1)

^b *E. Coli* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=2), *Proteus miribalis* (n=1), *Candida spp* (n=2), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1)

Table 2. Isolated bacteria in bronchial cultures or blood cultures in patients with VAP according to the presence of IAH or not.

<i>Type of bacteria</i>	VAP following IAH		VAP without IAH	
	n=24		n=21	
	Bronchial samples	Blood	Bronchial samples	Blood
<i>Klebsiella species*</i>	13(54.2)	10(41.7)	2(9.5)	1(4.8)
<i>i) pneumoniae</i>	9(69.2)	7(70)	2(100)	1(100)
<i>ii) oxytoca</i>	4(30.8)	3(30)	0(0)	0(0)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4(16.6)	4(16.7)	8(38.1)	7(33.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3(12.4)	2(8.3)	6(28.6)	4(19)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1(4.2)	2(8.3)	0(0)	0(0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(4.2)	1(4.2)	4(19)	3(15.2)
<i>Proteus mirabilis</i>	1(4.2)	1(4.2)	0(0)	0(0)
<i>E.Coli</i>	1(4.2)	1(4.2)	1(4.8)	0(0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0(0)	1(4.2)	0(0)	0(0)
<i>Candida spp</i>	0(0)	1(4.2)	0(0)	0(0)

Data are presented as n(%);

IAP= intra-abdominal hypertension, VAP= ventilator associated pneumonia;

*p=0.006 for the difference between VAP following IAH and VAP without IAH;

Bacteria isolated in bronchial and blood samples were the same in 15(62.5%) out of 24 VAP cases following IAH and in 8(38.1%) out of 21 VAP cases without IAH (p=0.14).

Table 3. Type of isolated bacteria of all patients at bloodstream and at bronchial samples at patients with pneumonia

Type of bacteria	Bloodstream infection prior to VAP	VAP	Bloodstream infection post VAP
<i>Klebsiella species</i>	3(23.1)	15(33.3)	10(41.7)
<i>i)pneumoniae</i>	3(100)	11(73.3)	7(70)
<i>ii)oxytoca</i>	0(0)	4(26.7)	3(30)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5(38.4)	12(26.7)	5(20.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3(23.1)	9(20)	3(12.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(7.7)	5(11.1)	3(12.5)
<i>E.Coli</i>	0(0)	2(4.5)	1(4.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1(7.7)	1(2.2)	1(4.2)
<i>Proteus miribalis</i>	0(0)	1(2.2)	1(4.2)

Data presented as n(%);

VAP=ventilator associated pneumonia.

Table 4. Baseline clinical characteristics and outcomes of all patients according to the presence or not, of ventilator associated pneumonia.

	VAP n=45	Non VAP n=78	P value
Age, years	56.1(3)	59.5(1.8)	0.54
Sex, Male/Female	35/10	48/30	0.07
BMI, Kgr/m ²	23.2(0.4)	23.2(0.3)	0.8
APACHE II score	18.7(1)	18.7(0.8)	0.78
PO ₂ /FiO ₂	274(8.1)	261(10.9)	0.27
IAP, mmHg	11.5(0.9)	8.1(0,6)	0.0022
ICU stay, days	24.6(2.7)	12(1)	<0.0001
Comorbidities			
COPD, n(%)	15(33.3)	12(15.4)	0.025
Immunosuppression, n(%)	4(8.9)	9(11.5)	0.77
Heart failure, n(%)	11(24.4)	12(15.4)	0.24
Liver cirrhosis, n(%)	1(2.2)	4(5.1)	0.65
Chronic renal failure, n(%)	2(4.4)	7(9)	0.48
Medical admission, n(%)	14(31.1)	37(47.4)	0.09
Surgical admission, n(%)	31(68.9)	41(52.6)	0.09
-Abdominal surgery, n(%)	24(53.3)	18(23.1)	0.0008
-Abdominal infection, n(%)	5(10.4)	3(3.9)	0.14
Predisposing conditions for VAP			
MV duration, days	14(6.3)	11(5.4)	<0.0001
MV duration before VAP, days	9.3(0.9)	-	-
PO ₂ /FiO ₂ at the day of VAP diagnosis	288(14.2)	294(12.5)	0.21
Nasogastric tube, n(%)	44(97.8)	74(94.9)	0.65
Prior use of antibiotics, n(%)	32(71.1)	45(57.7)	0.18
ARDS, n(%)	5(11.1)	6(7.7)	0.53

Use of PPIs, n(%)	40(88.9)	66(84.6)	0.6
Neurosurgery, n(%)	16(35.6)	28(35.9)	1
Tracheostomy, n(%)	17(37.8)	17(21.8)	0.06
-ICU day of tracheostomy	15.6(1.9)	13(1.6)	0.48
Tracheostomy (before VAP), n(%)	5(11.1)	17(21.8)	0.15

Data are presented as mean(SE) otherwise is indicated;

BMI=body mass index, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, IAP=intra-abdominal pressure, ICU=intensive care unit, MV=mechanical ventilation, PPI=proton-pump inhibitors, VAP=ventilator associated pneumonia.

Table 5. Clinical characteristics and outcomes of patients with ventilator associated pneumonia according to the presence of intra-abdominal hypertension or not.

	VAP following IAH n=24	VAP without IAH n=21	P value
Age, years	65.2(2.8)	45.7(4.6)	0.002
Sex, Male/Female	19/5	16/5	1
BMI, Kgr/m ²	23.5(0.5)	22.9(0.7)	0.32
APACHE II score	19.5(1)	17.8(1.7)	0.11
Comorbidities			
Immunosuppression, n(%)	4(16.7)	0(0)	0.1
Heart failure, n(%)	7(29.2)	4(19.1)	0.5
Liver cirrhosis, n(%)	1(4.2)	0(0)	1
Chronic renal failure, n(%)	2(8.3)	0(0)	0.5
Medical admission, n(%)	6(25)	8(38.1)	0.52
Surgical admission, n(%)	18(75)	13(61.9)	0.52
-Multitrauma, n(%)	3(12.5)	8(38.1)	0.08
-Abdominal surgery (no multitrauma), n(%)	14(58.3)	1(4.8)	0.0001
-Neurosurgical, n(%)	4(16.7)	12(57.1)	0.006
VAP predisposing conditions			
ARDS, n(%)	5(20.8)	0(0)	0.05
COPD, n(%)	10(41.7)	5(23.8)	0.34
Nasogastric tube, n(%)	24(100)	20(95.2)	0.47
PO ₂ /FiO ₂	280(9.6)	267(13.6)	0.5
Prior use of antibiotics, n(%)	21(87.5)	11(52.4)	0.02
Use of PPIs, n(%)	22(91.7)	18(85.7)	0.65
Tracheostomy, n(%)	1(4.2)	4(19.1)	0.17
IAP (at VAP diagnosis), mmHg	13.4(1.8)	7.6(0.7)	0.004
MV duration before VAP, days	9.15(1.3)	9.44(1.3)	0.93
Coexisting infections			

-Bloodstream, n(%)	21(87.5)	14(66.7)	0.15
<i>ICU day of infection</i>	5.6(0.8)	7.4(0.4)	0.33
-CVC related, n(%)	6(25)	1(4.8)	0.1
<i>ICU day of infection</i>	5.3(0.3)	6.2(1.2)	0.45
ICU-day of VAP diagnosis, days	11.1(1.6)	10.8(1.9)	0.6
ICU death, n(%)	14(58.3)	5(23.8)	0.03

Data are presented as mean(SE) otherwise is indicated.

ARDS=acute respiratory distress syndrome, BMI= body mass index, COPD=Chronic Obstructive Respiratory Disease, CVC=central venous catheter, IAH=intra-abdominal hypertension, IAP=intra-abdominal pressure, ICU=intensive care unit, MV=mechanical ventilation, PPI=proton-pump inhibitors, VAP=ventilator associated pneumonia.

14⁰

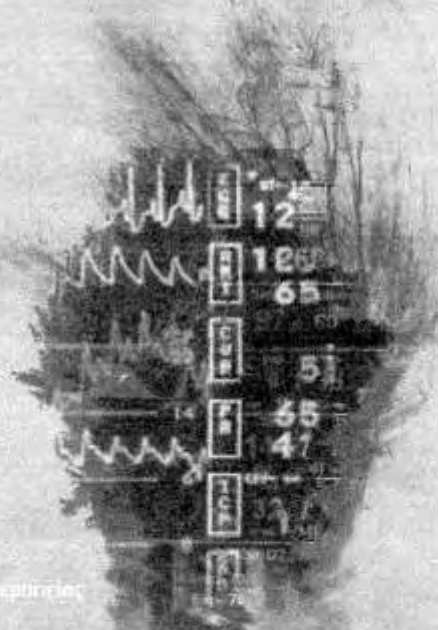
14⁰



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
Εντατικής Θεραπείας

9-11 ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 2012, ΑΘΗΝΑ
ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ROYAL OLYMPIC

ΒΙΒΛΙΟ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ



Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας
Καλλιπόλεως 62, Αθήνα
Τηλ: 210-77 54 610
mail: hse@iol.com.gr

<http://www.icu.gr>



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΕΣ ΟΥΡΑΝΟΥΣ, ΓΑΡΟΥ, ΚΑΡΑΥΑΝΟΥΣ
ΓΙΑ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ
ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Ε. Παπακρίβου, Δ. Μακρής, Ε. Μανουλάκας,
Δ. Μπάκα, Κοιν /νος Μαντζαρλής, Ε. Ζακυνθινός.

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

Εισαγωγή: Η ενδοκοιλιακή πίεση (IAP) θεωρείται ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη ΜΕΘ. Παρόλα αυτά η επίδραση των διαφορετικών τελοσκινευστικών πιέσεων (PEEP) και των διαφορετικών θέσεων του ασθενούς στις μετρήσεις της IAP δεν έχουν ακόμα διεκρινισθεί πλήρως.

Σκοπός: Η εκτίμηση της IAP σε ασθενείς της ΜΕΘ σε διάφορα επίπεδα PEEP και σε διαφορετικές θέσεις.

Υλικό-Μέθοδος: Μετρήθηκαν 59 ασθενείς χρησιμοποιώντας μια προηγούμενα προτεινόμενη τεχνική. Η IAP μετρήθηκε σε κάθε ασθενή σε τρεις διαφορετικές θέσεις (0°, 30°, 45°) και στις 0ο σε πέντε διαφορετικές τιμές PEEP (cmH₂O) 0,5, 10, 15, 20. Η μέτρηση της IAP έγινε από δύο πνευμονίτες και επαναλήφθηκε δις από έκαστον για κάθε ασθενή.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή (SE) της IAP (mmHg) στις 0°, 30° και 45° ήταν 10,5(0,92), 12,4(0,9), 13,1(0,91) αντίστοιχα. Η IAP σε 0,5, 10, 15, 20 PEEP ήταν 9,1(0,78), 9,2(0,81), 9,8(0,82), 10,49(0,81), 10,42(0,68). Η διαφορά μεταξύ των μετρήσεων στις 0° ή 0 cmH₂O PEEP και άλλες θέσεις ή άλλες PEEP ήταν στατιστικά σημαντικές (p<0,001): η μέση διαφορά ανάμεσα στις διάφορες θέσεις και τις 0° ήταν 2,3(0,2) και ανάμεσα στις διαφορετικές PEEP και στην PEEP 0 ήταν 1(0,08).

Συμπεράσματα: Στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της IAP βρέθηκαν μεταξύ διαφορετικών θέσεων και PEEP σε σύγκριση με τις 0ο ή 0cmH₂O, παρόλα αυτά απόλυτη διαφορά στη IAP (mmHg) μεταξύ των διαφορετικών παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την μελέτη ήταν μικρές.

F I N A L P R O G R A M M E



**ESICM
LIVES 2012**

LISBON

**25th ANNUAL CONGRESS
13-17 OCTOBER 2012**

*For physicians, nurses and other allied
healthcare professionals.*



www.esicm.org

0720
PULMONARY ADMINISTRATION OF ACTIVATED RECOMBINANT FACTOR VII IN DIFFUSE ALVEOLAR HAEMORRHAGE IN PULMONARY LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS: A CASE REPORT

L. Žyková¹, L. Žitňová¹, L. Pícmán¹, P. Sedláč¹, P. Švančar¹, D. Morman¹
¹Regional Hospital Liberec, Anaesthesia and Intensive Care Department, Liberec, Czech Republic

INTRODUCTION. Hemoptysis due to diffuse alveolar haemorrhage (DAH) is a life threatening condition with high mortality. Pulmonary administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa) appears to be a promising, effective and safe treatment.

OBJECTIVES. To present a case of successful treatment of life threatening DAH with a pulmonary administration of rFVIIa and a review of published literature on similar treatment of DAH with rFVIIa with the emphasis on the dosage used.

METHODS. A patient with pulmonary lymphangioleiomyomatosis developed a severe hemoptysis with extreme hypoxemia. The bleeding was diagnosed as a diffuse alveolar bleeding by bronchoscopy. She was treated with intrapulmonary administration of 50 microg/kg of rFVIIa in 50 ml of 0.9 % sodium chloride (25 ml into each of the main bronchi). A second episode of DAP, not so severe, occurred 2 weeks later and was again treated with the same dosage of rFVIIa. We also reviewed current literature on pulmonary administration of rFVIIa in DAH with the emphasis on the dosage used.

RESULTS. After the administration of rFVIIa a prompt response was observed. Hemostasis was achieved immediately and critical hypoxemia markedly improved in the next 12 h. The same response was observed in the second episode of DAH. No thrombotic complications were observed. The patient is now stable and is on a waiting list for lung transplantation. We reviewed PubMed database and other sources and found 11 case reports of successful pulmonary administration of rFVIIa in DAH in adults and 1 in a child. The dosage used in nine adult patients was 50 microg/kg diluted with 50 ml of 0.9 NaCl and in two adult patients 50 microg/kg were used.

CONCLUSIONS. Pulmonary administration of rFVIIa appears to be an effective and safe treatment for DAH. The dosage used in most cases was 50 microg/kg diluted with 50 ml of 0.9 NaCl (25 ml into each of the main bronchi). No thrombotic or other complications were observed.

REFERENCES. 1. Heslet L, et al. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar haemorrhage. *Crit Care*. 2006;10(6):R177. 2. Estrella A, et al. Intrapulmonary administration of recombinant activated factor VII in diffuse alveolar haemorrhage: a report of two case series. *Cases J*. 2008;1(1):150. 3. Collin AA, et al. Bronchoscopic instillation of activated recombinant factor VII to treat diffuse alveolar haemorrhage in a child. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):411-4. 4. Grochova M, et al. Pulmonary administration of activated recombinant factor VII. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(1):29-33. 5. Duhar G, et al. Efficacy of recombinant activated factor VII in diffuse alveolar haemorrhage. *Rev Mal Respir*. 2011;28(1):106-11. 6. Heslet L, et al. Local pulmonary administration of factor VIIa(rFVIIa) in diffuse alveolar haemorrhage (DAH)—a review of a new treatment paradigm. *Biologics*. 2012;6:37-46.

0721
INTRABDOMINAL PRESSURE IN DIFFERENT LEVELS OF BED POSITION AND PEEP IN ICU PATIENTS

E. Pappasivou¹, D. Makris¹, E. Mamonidakis¹, D. Bagla¹, K. Mazarolis¹, E. Zakynthinos¹
¹University Hospital, ICU, Larissa, Greece

OBJECTIVES. Intrabdominal pressure in different levels of bed position and PEEP in ICU patients.

INTRODUCTION. Intrabdominal pressure (IAP) is considered as a diagnostic useful tool in ICU. However, the effect of different levels of PEEP and of bed position on IAP measurements is not clear [1].

OBJECTIVES. To assess IAP in critical care patients in different bed positions and different PEEP levels.

METHODS. We measured IAP in 49 ICU patients using a previously suggested technique [1]. IAP was measured in every patient at three different bed positions (0°, 30°, 45°) and at 0° at four different PEEP settings from H₂O 0, 5, 10, 15]. IAP measurement was performed by two investigators and was repeated twice at each patient.

RESULTS. Mean (SD) IAP (mmHg) at 0°, 30° and 45° were 10.5 (0.92), 12.4 (0.9), and 13.1 (0.91) respectively. IAP at 0, 5, 10, 15 PEEP was 9.9 (0.88), 10.2 (0.9), 10.9 (0.91), 11.5 (0.91) respectively. Differences between measurements at 0° or 0 cm H₂O PEEP and other bed positions or PEEP were statistically significant (p < 0.001); mean difference among different bed positions and 0° was 2.3 (0.2) and among different PEEP levels and zero-PEEP was 1 (0.08).

CONCLUSIONS. Statistically significant differences in IAP measurements were found between different bed positions and PEEP compared to 0° or 0 cm H₂O PEEP, however absolute IAP differences (mmHg) between the different settings used in this study was small.

REFERENCES. 1. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure(IAP)time for a critical care appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30:357-71.

0722
THE ROLE OF RESIDUAL PULMONARY FUNCTION DURING VV-ECMO SUPPORT IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF MULTIORGAN FAILURE ASSOCIATED WITH SEVERE RESPIRATORY FAILURE

M. Park^{1,2}, L. Azevedo^{1,2}, E. Costa^{1,2}, M. Amato¹, C. Carvalho¹, G. Schettino¹

¹Hospital Sirio-Libanes, Research and Education Institute, Sao Paulo, Brazil, ²University of Sao Paulo, Emergency Medicine Department, Sao Paulo, Brazil, ³University of Sao Paulo, Respiratory Division, Sao Paulo, Brazil

INTRODUCTION. ECMO support has been increasingly used to support patients with multiorgan failure (MOF). The role of residual pulmonary function in this scenario, however, has not been systematically explored.

OBJECTIVES. To study the optimization of pulmonary function during vv-ECMO support of pigs with MOF.

METHODS. In a pig model of peritonitis-induced sepsis and severe respiratory failure associated with surfactant depletion, a period of 6 h with protective ventilation with PEEP 10 cmH₂O, driving pressure 10 cmH₂O and respiratory rate = 10 (CESAR-protocol) [1] was compared to a 6 h period of support with residual pulmonary function optimization with alveolar recruitment and PEEP titration, with a plateau pressure ≤ 30 cmH₂O (OLA-protocol). Whole study was carried out using VV-ECMO support and a FiO₂ ≤ 0.3. Hemodynamic, respiratory and metabolic data were collected in both periods. Data are shown as median and (P25, P75). Friedman test was used in the analysis. A multilinear

model was built with the arterial oxygen content as the dependent variable, in order to explore the determinants of the oxygenation.

RESULTS. Five pigs were studied in the standard protocol. The main results are shown in the Table 1. The mathematical model resulted in CaO₂ = 7.0(0.49 × Cardiac Output (L/min) + 0.05 × ECMO_bloodflow (mL/min) + 0.95 × Hb (g/dL) = 0.06 × Pulmonary shunt (L%), with a R² = 0.71.

Table 1 Variables of the animals during support

Variables	Baseline	3 h (v-Clear approach)	6 h (v-Clear approach)	9 h (OLA approach)	12 h (OLA approach)	P value
PaO ₂ (mmHg)	39 (38, 57)	76 (55, 77)	61 (58, 69)	49 (45, 98)	77 (69, 93)	0.045
PEEP (cmH ₂ O)	10 (10, 10)	10 (10, 10)	10 (10, 10)	15 (16, 22)	18 (18, 20)	0.006
Tidal volume (ml/kg)	3.6 (3.3, 6.9)	1.2 (0.8, 1.8)	1.5 (1.6, 2.8)	2.3 (1.5, 2.7)	2.3 (2.1, 3.5)	0.129
Shunt (%)	62 (52, 81)	85 (78, 100)	93 (85, 91)	73 (67, 75)	48 (36, 69)	0.076
Stroke volume (ml/min)	41 (35, 86)	38 (33, 74)	41 (33, 61)	31 (28, 41)	38 (27, 31)	0.043
Animals on inotropics/vasopressors	0	1	2	3	2	-
Dosage inotropics/vasopressors (mcg/kg/min)	0	0.5 (0.2, 0.5)	0.1 (0.2, 0.5)	0.2 (0.2, 0.3)	0.4 (0.3, 0.6)	0.406
Lactate (mg/dL)	13 (10, 14)	20 (8, 46)	16 (10, 70)	22 (20, 59)	43 (46, 76)	0.034
ECMO blood flow (ml/min)	2,100 (1,500, 2,340)	3,500 (3,000, 3,500)	3,000 (3,000, 4,100)	3,000 (3,000, 3,500)	3,500 (2,000, 3,500)	0.017

CONCLUSIONS. The pulmonary residual function has an important role during the VV-ECMO support, being an important tool to be explored if hypoxemia persists.

REFERENCES. 1. Park G, Magford M, Thiruvipani R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351-63.

GRANT ACKNOWLEDGMENT. Research and Education Institute, Hospital Sirio-Libanes. The authors received donations of ECMO membranes from the MAQUET cardiovascular from Brazil.

0723
HIGH MORTALITY IN SEVERE ARDS—IS THE ASSOCIATED CIRCULATORY FAILURE THE CULPRIT?

S. Jop¹, R. Prasad¹, A. Prasad¹, P. Balasubrah¹, B. Bhagyasini¹, P. Divyesh¹, P. Monika¹, S. Saifal¹

¹Deenamath Mangeshkar Hospital, Pune, India, ²Deenamath Mangeshkar Hospital, Intensive Care Medicine, Pune, India

INTRODUCTION. Optimal fluid resuscitation in patients having concomitant septic shock with SEVERE ARDS is a perplexed issue, having risk of overfilling and worsening of shock versus fluid overload leading to pulmonary edema and worsening hypoxia. As per the recent Berlin definition for ARDS, SEVERE ARDS have predicted mortality of 62% and in many previous studies such high mortality is attributed not to hypoxia but to other organs failure.

OBJECTIVES. Whether stroke volume variation (SVV) guided fluid resuscitation has an impact on improvement of shock, oxygenation and mortality in patients with septic shock and SEVERE ARDS was tested in this retrospective analysis [1, 2, 3].

METHODS. Inclusion criteria: 1. Septic shock with dose of norepinephrine ≥ 0.1 mcg/kg/min or dopamine ≥ 10 mcg/kg/min. 2. PO₂/FiO₂ ratio = 100. 3. PEEP ≥ 10 cm H₂O. ARDSnet protocol ventilation under deep sedation. 4. Arterial line with FloTrac-Vigileo system. Exclusion Criteria: were atrial/ventricular arrhythmias, renal replacement therapy and therapies for refractory hypoxia. During this 24 h study period, fluid resuscitation was carried out guided by SVV which was continuously monitored with third generation FloTrac-Vigileo system (version 3.02). Intravenous fluids were given in the boluses to keep SVV < 12 % throughout the study period neglecting CVP values. Vasopressors were titrated to keep mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg. Patients were kept under deep sedation with Fentanyl and/or Propofol infusion. PEEP and FiO₂ were adjusted as per the ARDSnet PEEP-FiO₂ table.

RESULTS. 14 patients with "Septic Shock" AND "Severe ARDS" with Mean APACHE II score 24.06 were included for analysis. At 0 h of study period, CVP, MAP, SVV and PEEP were 15 (± 5.8) mmHg, 70.2 (± 17.12) mmHg, 14.78 (± 7.68) % and 11.41 (± 2.16) cm of H₂O respectively and at 24 h of study period, CVP, MAP, SVV and PEEP were 17 (± 3.4) mmHg, 71.2 (± 12.26) mmHg, 10.29 (± 2.02) % and 12.77 (± 3.25) cm of H₂O respectively (p values non significant). SVV guided fluid resuscitation volume received during the 24 h study period was 4.90 (± 2.76) litre. Arterial lactates reduced (4.22 ± 2.68 to 1.93 ± 1.0 mmol/L, p < 0.05) and P/F ratio increased (79.09 ± 20.7 to 182.5 ± 67.16, p < 0.001) significantly at 24 h. Mean duration of vasopressor therapy in survivors was 81.2 ± 39.55 h. 5/14 patients eventually need RRT. Ten out of 14 patients (71.4 %) were discharged to home. All cause 28 day mortality was 28.6 %.

CONCLUSIONS. SVV guided fluid resuscitation in septic shock with SEVERE ARDS may attenuate the amount of circulatory failure occurring in these patients owing to high PEEP, by optimizing preload in a targeted way without worsening oxygenation and in turn may reduce the mortality arising from coexistent circulatory failure.

REFERENCES. 1. Conference Proceedings (2011) 24th Annual Conference of ESICM, Berlin. 2. *Intensive Care Med* (2011) 37:233-40. 3. *Crit Care Med*. 2008;36:2810-16.

0724
COMPARISON OF TWO METHODS OF WEANING OF MECHANICAL VENTILATION (T TUBE AND PSV ZEEP) DURING A FIRST TEST OF WEANING

S. Perbet¹, A. Sourmer², B. Pereira³, S. Cayot-Constantin¹, M. Jabaudon¹, Q. Lu²

J.-E. Bacin¹, J.-J. Rouby², J.-M. Constantin¹

¹Clermont-Ferrand University Hospital, ICU, Clermont-Ferrand, France, ²Pitié-Salpêtrière University Hospital, Polyvalent ICU, Paris, France, ³Clermont-Ferrand University Hospital, Biostatistics, Clermont-Ferrand, France

INTRODUCTION. Two trials of weaning have been proposed to assess the severity of ventilated patients in intensive care [1]: a test of T tube (TT) and a test in pressure support ventilation with ZEEP (PZ). These two tests may lead to physiological variations on the



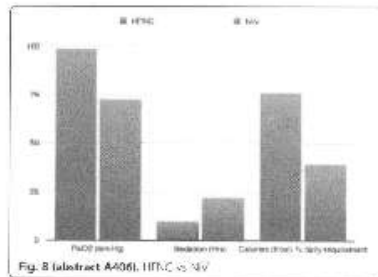


Fig. 8 (abstract A406). TNF-α vs iNOS

A407 Intra-abdominal hypertension increases the frequency of ventilator associated pneumonia

J.L. Fajó-Ferrás, J. Makrís, E. Manóvilas, E. Tsouli, B. Karacostas, E. Zargoulis
University of Thessaly School of Medicine, Department of Critical Care Medicine, Larissa, Greece

Correspondence: J.L. Fajó-Ferrás - University of Thessaly School of Medicine, Department of Critical Care Medicine, Larissa, Greece
Intensive Care Medicine 2016, 4(Suppl 1):A407

Introduction: To study the effect of Intra-abdominal hypertension (IAH) on the frequency of ventilator associated pneumonia (VAP) in critical care patients with risk factors for IAH.

Methods: This one-center prospective study was conducted in the ICU of the University Hospital of Larissa, Greece. Consecutive critical care patients were recruited if they presented risk factors for IAH. Patients were evaluated systematically for IAH and VAP for a 28 day period.

Results: Twenty four out of 59 (41.5%) patients presented IAH and 28 (47.5%) presented VAP, seventeen (70.83%) patients presented VAP following IAH. Multivariate analysis showed that VAP [1.18(1.10-1.27) (p=0.004)], COPD [1.28(1.05-1.56) (p=0.011)], and the use of antacids [9.54(2.74-33.19) (p=0.016)], were independently associated with AP.

Conclusions: IAH may have an adverse impact on the frequency of VAP in critically ill patients with risk factors for IAH.

A408 Azithromycin modulates inflammatory response in a murine model of Pseudomonas aeruginosa severe infection

I. Páez-Castro, A. Díaz-Muñoz, Y. Sánchez-Lozano, M. Roldán-Sánchez, J. Carruthers-Mendoza, C. López-Gutiérrez, T. Cuevas-González
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

Correspondence: I. Páez-Castro - Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain
Intensive Care Medicine 2016, 4(Suppl 1):A408

Objectives: Macrolides, apart from its antibiotic properties, are able to modulate the inflammatory response: inhibit production and secretion of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-α), increase levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10), and inhibit secretion of nitric oxide (NO). Our working hypothesis is that the use of azithromycin (AZM) with cefazidime (CFZ) in a mouse model of severe sepsis by *P. aeruginosa*, modulates the inflammatory response.

Methods: lethal sepsis model mouse with a clinical *P. aeruginosa* strain (P64) is characterized. CFZ (dose: 300 mg / kg / 7 h / 12 h), AZM (50 mg / kg / 7 h / 24 h). To study the inflammatory response, the following treatment groups (n=15), for 72 hours were performed: (i) COMB: CFZ + AZM, (ii) control of infected animals and untreated group (CON) and (iii) group of uninfected mice. TNF-α determinations, IL-6, IL-10 and nitrite / nitrate (NOx) routine employed as a surrogate marker of NO metabolism in mouse plasma by ELSA (commercially available kits) ratio were performed.

Results: We compare the TNF-α, IL-10 and NOx plasma concentrations, in each group (4 and 8 hours post-treatment) related to those obtained in the CON group.

The COMB (AZM + CFZ) group showed lower plasma concentrations of TNF-α (pg/ml) than AZM and CFZ groups: (CON: 1477-716, COMB: 720-567; AZM: 1911-1564; CFZ: 793-556).

Plasma concentrations of IL-10 (pg/ml) were higher in the COMB and AZM groups than in the CFZ one: (CON: 1868-1761; COMB: 1541-2035; AZM: 1565-2002; CFZ: 1898-1899).

NOx concentrations (nM) observed were lower in the COMB group than in AZM and CFZ ones: (CON: 76-47; COMB: 59-28; AZM: 61-51; CFZ: 35-42).

Conclusions: These results suggest the immunomodulatory capability of AZM as an adjunct treatment to appropriate antibiotic. Further studies are needed to infer these findings to human setting.

Grant acknowledgement: This project (PI10/1563) was funded by the "Health Research Fund" Health Institute Carlos III.

A409 Intravenous glutamine increases risk of death in severe sepsis

V. Paulose, L. Ong, L. W. Lim
Changi General Hospital, Respiratory & Critical Care Medicine, Singapore, Singapore; Changi General Hospital, Clinical Trials & Research Unit, Singapore, Singapore

Correspondence: V. Paulose - Changi General Hospital, Respiratory & Critical Care Medicine, Singapore, Singapore
Intensive Care Medicine 2016, 4(Suppl 1):A409

Introduction: Intravenous glutamine can have beneficial effects on critically ill patients by preserving gut barrier and improving immune function.

Objectives: We wanted to prove the benefit of intravenous glutamine in patients admitted to medical intensive care unit (MICU) with severe sepsis and receiving enteral nutrition.

Methods: Randomized, single center, double-blind, placebo-controlled, pilot study on patients admitted to the MICU who met the criteria for severe sepsis. In the intervention arm, intravenous glutamine was given for 5 days at a dose of 0.5 g/kg body weight/day. All patients were fed enterally as per the MICU feeding protocol. The primary outcomes were 28 day mortality and the occurrence of new infections. We also looked at severity scores (SOFA), ICU length of stay (LOS), hospital LOS and duration of mechanical ventilation.

Results: Thirty nine patients were randomized to receive glutamine (n=19) or placebo (n=20). The glutamine group had less disease severity than placebo (median SOFA score 8 versus 11, p=0.038). There was no difference in 28-day mortality between the glutamine and placebo groups (42.3% vs 19.5%, p=0.066). When adjusted for disease severity, the glutamine arm had 3.6 times higher death rates (95% CI 1.1-36.2, p=0.044). The glutamine group had lesser incidence of new infections (0.5% vs 30.5%, p=0.023). There was no difference in ICU LOS, hospital LOS or the duration of mechanical ventilation.

Conclusions: intravenous glutamine increases mortality risk in ICU patients with severe sepsis, although it reduces risk of new infections.

Grant acknowledgement: SingHealth Foundation Research Grant