



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**Κλινική Εντατικής Θεραπείας**

**Διευθυντής: Καθηγητής Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**

**Διδακτορική Διατριβή**

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΕ  
ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ»**

υπό

**Μαίρης Ζιάκα**

Ιατρού Παθολόγου-Εντατικολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2021

© 2021 Μαίρη Ζιάκα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

*Στην οικογένειά μου*



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θέλω να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη και εκτίμηση σε όλους όσους έχουν συμβάλει, ενθαρρύνει και υποστηρίζει αυτό το έργο. Υπάρχουν ορισμένα άτομα που αξίζουν ειδικής αναφοράς, τα οποία και ευχαριστώ θερμά.

Ο αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικολογίας και μέντοράς μου, κύριος Δημοσθένης Μακρής, που με εισήγαγε στον τομέα της φυσιολογίας των πνευμόνων, μου δίδαξε την ερευνητική διαδικασία και υποστήριξε με μεγάλη υπομονή αυτήν την διατριβή.

Ο Καθηγητής κύριος Επαμεινώνδας Ζακυνθινός, για την εμπιστοσύνη του και τις πολύτιμες συστάσεις του.

Η Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κυρία Ζωή Δανιήλ, που συνέβαλε στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Παναγιώτη Λιάκο και τις ερευνήτριες κυρίες Χριστίνα Μπεράνη και Ειρήνη Τσιλιώνη για την πραγματοποίηση των μετρήσεων.

Τον καλό μου φίλο, Πάρι Ζυγούλη, για την συνεχή στήριξή του.

Όλους τους συναδέλφους μου και τους συν-συγγραφείς του άρθρου, που με υποστήριξαν κατά τη διάρκεια των απαιτητικών ετών των διδακτορικών σπουδών μου.

Την καλύτερη μου φίλη, Bettina Hurni, για την αγάπη και το ειλικρινές ενδιαφέρον της.

Τους γονείς μου, τα παιδιά μου, Μυρσίνη και Λήδα, και την αδερφή μου, Λάουρα.

Τελευταίο, αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, τον σύζυγό μου, Βαγγέλη, για την υπομονή και τη υποστήριξή του όλα αυτά τα χρόνια.

Μαίρη Ζιάκα

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Μαίρη Ζιάκα

#### Βιογραφικές πληροφορίες

Όνομα	Μαίρη
Επίθετο	Ζιάκα
Ημ. Γέννησης	21.01.1975
Διεύθυνση	Burgstr. 1, 3600 Thun, Ελβετία
Τηλέφωνο	0041 78 736 35 57
E-mail	<a href="mailto:mairi.ziaka@gmail.com">mairi.ziaka@gmail.com</a>
Οικογ. Κατάσταση	Παντρεμένη, 2 κόρες
Εθνικότητα	Ελληνική
Ξένες γλώσσες	Αγγλικά, γερμανικά

#### Εκπαίδευση

##### Προπτυχιακή εκπαίδευση

- 1992, Λύκειο Ανατολής Ιωαννίνων, Βαθμός απολυτηρίου 18 και 1/10
- 2001, Πτυχίο Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών με βαθμό «καλώς»

## Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση

- 2010, Τίτλος ειδικότητας Ειδικής Παθολογίας μετά από άσκηση στην Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού και Γενικού Νοσοκομείου Λαρίσας
- 2009, Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (Master of Science) στην Κλινική Βιοχημεία και Ανοσοχημεία-Μικροβιακή Βιοτεχνολογία, Τμήμα Χημείας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων με βαθμό «Αριστα»
- 2009, Μετεκπαίδευση στην Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική
- 2012, Τίτλος εξειδίκευσης στην Εντατικολογία μετά από άσκηση στην ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Ιωάννινων και στην ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
- 2014, Μετεκπαίδευση στον διοισοφάγειο υπέρηχο, Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Χαϊδελμβέργης, Γερμανία
- 2015, Μετεκπαίδευση στον υπέρηχο (θυρεοειδής, πνεύμονας, κοιλιά και ενδοκοιλιακά αγγεία), Νοσοκομείο Winterthur, Winterthur, Ελβετία
- 2016, Εκπαίδευση στην υπερηχογραφική τακτική E-FAST, Πανεπιστημιακό Κέντρο Επειγόντων Περιστατικών, Βέρνη, Ελβετία
- 2016, Μετεκπαίδευση για την απόκτηση της εξειδίκευσης της επείγουσας ιατρικής, ιατρικός σύλλογος Βερολίνου σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο Charite/Βερολίνο
- 2016, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Βέρνης, Ελβετία
- 2018, Πιστοποίηση ειδίκευσης στον διαθωρακικό υπέρηχο καρδιάς
- 2019, Εξειδίκευση Υπερτασιολογίας, Γερμανική Εταιρεία Αντιμετώπισης και Μελέτης της Υπέρτασης
- 2020, Excellence in Lipidology, Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης



## Επαγγελματική εμπειρία

- 11/2001-02/2003, Υπηρεσία Υπαίθρου, Π.Ι.Παπαδατών, Κ.Υ.Θεσπρωτικού, Νοσ. Πρέβεζας
- 08/2004-01/2010, Ειδικευόμενη ιατρός Παθολογίας στο Πανεπιστημιακό και Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- 03/2010-08/2010, Επικουρική Ιατρός Παθολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας
- 08/2010-08/2012, Εξειδικευόμενη Εντατικολογίας στην Μ.Ε.Θ. του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκόστα» και στην ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
- 11/2012-03/2013, Εξειδίκευση στην καρδιοχειρουργική Εντατικολογία, Καρδιοχειρουργική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ζυρίχης, Ζυρίχη, Ελβετία
- 04/2013-02/2014, Εξειδίκευση στην επείγουσα και εντατική θεραπεία των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, Stroke Unit Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Βασιλείας, Βασιλεία, Ελβετία
- 05/2014-01/2017, Επιμελήτρια Παθολογίας/Εντατικολογίας, Χειρουργική Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Βασιλείας, Βασιλεία, Ελβετία
- 01/2017-05/2017, Αναπλ. Διευθύντρια Παθολογίας/Εντατικολογίας, Χειρουργική Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Βασιλείας, Βασιλεία, Ελβετία
- 06/2017-01/2018, Διευθύντρια Παθολογίας/Εντατικολογίας a.i., Χειρουργική Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Βασιλείας, Βασιλεία, Ελβετία
- 05/2018-σήμερα, Υπεύθυνη Καθηγήτρια για το μάθημα «Εισαγωγή στην Δερματολογία», Οδοντιατρική Σχολή, Danube Private University, Krems, Αυστρία
- 05/2018-12/2019, Αναπλ. Διευθύντρια Παθολογίας, Παθολογική και Καρδιολογική Κλινική, Κλινική Barmelweid, Ελβετία
- 01/2020- σήμερα, Διευθύντρια Παθολογίας, Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Thun, Ελβετία

### **Δημοσιεύσεις/Ανακοινώσεις**

- Πλήρεις εργασίες δημοσιευμένες στον Διεθνή Ιατρικό Τύπο: 5
- Πλήρεις εργασίες δημοσιευμένες στον Ελληνικό Ιατρικό Τύπο: 3
- Ανακοινώσεις σε Ελληνικά και Διεθνή Συνέδρια: 40

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΕ  
ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ»**

**Μαίρη Ζιάκα**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Δημοσθένης Μακρής** Αν. Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. **Επαμεινώνδας Ζακυνθινός** Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας
3. **Ζωή Δανιήλ** Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν. Θεσσαλίας

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>15</b>
<b>II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>17</b>
<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>18</b>
<b>Κεφάλαιο 1 Περιφερικές αλληλεπιδράσεις στην οξεία εγκεφαλική βλάβη.....</b>	<b>25</b>
1.1 Από τον εγκέφαλο στον πνεύμονα.....	27
1.1.1 Η θεωρία της βλάβης από έκρηξη (blast theory).....	30
1.1.2 Αδρενεργική υπερευαισθησία του πνευμονικού αγγείου.....	31
1.1.3 Η θεωρία του διπλού χτυπήματος (Double Hit Model)	32
1.1.4 Ο άξονας-υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.....	38
1.2 Από τον πνεύμονα στον εγκέφαλο.....	40
1.2.1 Μηχανικός αερισμός, φλεγμονή και γνωστική επίδραση.....	43
1.2.2 Φλεγμονή και υποξαιμία.....	44
1.2.3 Εγκεφαλική βλάβη και μηχανικός αερισμός.....	46
<b>Κεφάλαιο 2 Μηχανικός αερισμός στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη.....</b>	<b>48</b>
2.1 Μηχανικός αερισμός στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη και φυσιολογικό πνεύμονα.....	48
2.2 Μηχανικός αερισμός στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη και ARDS.....	54
2.2.1 Στόχοι αερισμού.....	57

2.2.2	Διοξείδιο του άνθρακα.....	58
2.2.3	Αναπνεόμενος όγκος.....	59
2.2.4	Θετική τελοεκπνευστική πίεση.....	61
<b>Κεφάλαιο 3</b>	<b>Μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα.....</b>	<b>63</b>
3.1	Μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης.....	66
3.2	Μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα που νοσηλεύονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.....	68
<b>Κεφάλαιο 4</b>	<b>Κυτταροκίνες.....</b>	<b>73</b>
4.1	Παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF-α).....	73
4.1.1	Βιολογικές δράσεις του TNF-α.....	76
4.1.2	TNF-α και οξεία πνευμονική βλάβη/ARDS.....	78
4.2	Ιντερλευκίνη-1β.....	80
4.3	Ιντερλευκίνη-10.....	84
4.4	Νιτρικό οξείδιο και μεταβολίτες.....	85
4.4.1	Φυσιολογία του νιτρικού οξειδίου.....	87
4.4.2	Νιτρικό οξείδιο και φλεγμονή των αεραγωγών.....	89
<b>Κεφάλαιο 5</b>	<b>Συλλογή του εκπνεόμενου αέρα ψύχοντάς τον (Exhaled Breath Condensate).....</b>	<b>93</b>
<b>III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>		<b>98</b>
<b>Κεφάλαιο 6</b>	<b>Ερευνητική υπόθεση.....</b>	<b>99</b>
<b>Κεφάλαιο 7</b>	<b>Μεθοδολογία.....</b>	<b>102</b>
7.1	Σκοπός.....	102
7.2	Πληθυσμός και Δείγμα μελέτης.....	102

7.3	Διαδικασία και πρωτόκολλο παρακολούθησης.....	103
7.4	Κλινική αξιολόγηση.....	105
7.5	Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα.....	105
7.6	Προσδιορισμός κυτοκινών.....	106
7.7	Στατιστική ανάλυση.....	107
<b>Κεφάλαιο 8</b>	<b>Αποτελέσματα.....</b>	<b>108</b>
<b>Κεφάλαιο 9</b>	<b>Συζήτηση και Συμπεράσματα.....</b>	<b>116</b>
	<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>125</b>
	<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>	<b>169</b>
	Συντομεύσεις.....	169
	Δημοσιεύσεις.....	171

## I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση του μηχανικού αερισμού με χαμηλό (6 mL/kg ΒΣ) και υψηλό αναπνεόμενο όγκο (12 mL/kg ΒΣ) στους μετρούμενους οξειδωτικούς και φλεγμονώδεις δείκτες του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (EBC) ασθενών της ΜΕΘ με φυσιολογικούς πνεύμονες.

Σχεδιασμός, Περιβάλλον, Μέθοδος: Αυτή η προοπτική, μονή -τυφλή τυχαιοποιημένη (αναλογία υποκειμένων 1:1) μελέτη παράλληλων ομάδων πραγματοποιήθηκε σε γενική ΜΕΘ 12 κλινών Παν/κού Νοσοκομείου κατά την διάρκεια περιόδου 24 μηνών. Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 18 βαρέως πάσχοντες διασωληνωμένους ασθενείς με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής είτε με 12 mL/kg (υψηλός όγκος) είτε με 6 mL/kg (χαμηλός όγκος). Πρωταρχική έκβαση της παρούσας μελέτης ήταν η μεταβολή στα επίπεδα της IL-1β του EBC από την τιμή αναφοράς κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο πρωτόκολλο της μελέτης και 24, 48 και 96 ώρες αργότερα. Δευτερευόντως, εξετάστηκαν επίσης και άλλοι βιοδείκτες, ήτοι TNF-α, IL-10 και μεταβολίτες του πρωτοξειδίου του αζώτου (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>).

Αποτελέσματα: Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα συλλέχθηκε κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο πρωτόκολλο της μελέτης και 24, 48 και 96 ώρες αργότερα, προκειμένου να μετρηθούν τα επίπεδα της IL-1β, καθώς και των TNF-α, IL-10 και μεταβολιτών του πρωτοξειδίου του αζώτου (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>). Τα επίπεδα ιντερλευκίνης-1β αυξήθηκαν σημαντικά στις 24 ώρες συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς στην ομάδα υψηλού όγκου (p=0,01), αλλά όχι στην ομάδα χαμηλού όγκου. Μετά τις 24 ώρες, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1β μειώθηκαν και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, σε κανένα χρονικό σημείο δεν αναδείχθηκαν στατιστικά

σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι τιμές των NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>, IL-10, και TNF-α παρουσίασαν μεν διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων χρονικών σημείων, αλλά δεν ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές είτε μεταξύ της ίδιας είτε μεταξύ των διαφορετικών ομάδων.

Συμπέρασμα: Τα ευρήματά της παρούσας μελέτης δείχνουν, ότι σε βαρέως πάσχοντες, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική βλάβη, ο βραχυπρόθεσμος μηχανικός αερισμός με αναπνεόμενους όγκους 12 mL/kg μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη απόκριση στους πνεύμονες, όπως μετράται από τα επίπεδα IL-1β στο EBC.



## **II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Εισαγωγή

Ο μηχανικός αερισμός αποτελεί μία ζωτικής σημασίας παρέμβαση στην αντιμετώπιση ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Το κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον για τον επεμβατικό αερισμό και τις στρατηγικές εφαρμογής του έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 20 χρόνια με την δημοσίευση, ίσως της σημαντικότερης μελέτης στην ιστορία της Εντατικής Θεραπείας από τους ερευνητές του ARDSNet, οι οποίοι τόνισαν την σημαντικότητα του προστατευτικού πνευμονικού αερισμού [1].

Παρά το γεγονός, ότι η αναγνώριση της σημασίας του προστατευτικού αερισμού υπογραμμίζεται τις τελευταίες δύο δεκαετίες, υπάρχουν συναρπαστικές αναφορές χρονολογούμενες εκατοντάδες χρόνια πριν, που σημειώνουν την συσχέτιση μεταξύ μηχανικού αερισμού και ανάπτυξης πνευμονικής βλάβης.

Ο Andreas Vesalius, που υπήρξε καθηγητής ανατομίας στην Πάδοβα, ήταν ένας από τους πρώτους που περιέγραψαν τη δυνατότητα μηχανικού αερισμού στην πραγματεία του για την ανατομία με τίτλο *De Humani Corporis Fabrica* το 1543: “αλλά η ζωή μπορεί να αποκατασταθεί στο ζώο, εάν πραγματοποιήσουμε ένα άνοιγμα στον κορμό της τραχείας, στο οποίο πρέπει να τοποθετηθεί ένας σωλήνας από καλάμι ή ζαχαροκάλαμο. Στη συνέχεια θα φυσήξετε σε αυτό έτσι ώστε ο πνεύμονας να ανασηκωθεί και να πάρει αέρα”[2]. Από την πρώτη περιγραφή του αερισμού με θετικές πιέσεις από τον Vesalius μέχρι την ανάπτυξη των πρώτων αναπνευστήρων χρειάστηκαν να περάσουν εκατοντάδες χρόνια. Στα τέλη του δέκατου ένατου αιώνα αναπτύχθηκαν αναπνευστήρες, στους οποίους ο μηχανικός αερισμός πραγματοποιούνταν μέσω της εφαρμογής υποατμοσφαιρικών πιέσεων γύρω από το σώμα του ασθενούς, με στόχο την διευκόλυνση ή αντικατάστασή του αναπνευστικού έργου του ασθενούς [3]. Την ανάπτυξη των πρώτων αναπνευστήρων ακολούθησε η δημιουργία του πρώτου σιδηρού πνεύμονα, ο οποίος ονομάστηκε «σπιροφόρος», ενώ συστάθηκε η

τοποθέτηση του κατά μήκος του ποταμού Σηκουάνα, έτσι ώστε να αντιμετωπίζονται άμεσα τα θύματα πνιγμού [4].

Στιγμή ορόσημο στην ιστορία και εξέλιξη της εντατικής θεραπείας αποτέλεσε η επανεμφάνιση της πολιομυελίτιδας το 1952. Μέχρι τότε θεωρείται, ότι η χρησιμότητα του μηχανικού αερισμού δεν είχε αναγνωριστεί ευρέως. Το καλοκαίρι του 1952 παρουσιάστηκε στην Κοπεγχάγη μία τρομακτική επιδημία πολιομυελίτιδας. Θεωρείται, ότι η μεταφορά του ιού της πολιομυελίτιδας στην Δανία έλαβε χώρα κατά την διάρκεια ενός διεθνούς συνεδρίου για την πολιομυελίτιδα, που είχε πραγματοποιηθεί περίπου ένα χρόνο πριν. Στο αποκορύφωμα της επιδημίας φαίνεται, ότι οι εισαγωγές στον Νοσοκομείο Μολυσματικών Νοσημάτων λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας ή βολβικής παράλυσης έφταναν τις 50 την ημέρα [5]. Καθοριστικό ρόλο στην αναγνώριση της παθογένειας και κατ' επέκταση στην αντιμετώπιση της πολιομυελίτιδας έπαιξε ο Bjorn Ibsen, αναισθησιολόγος που ειδικεύθηκε στην Βοστώνη, ο οποίος αναγνώρισε, ότι τα συμπτώματα των ασθενών, όπως η ακραία εφίδρωση και η υπέρταση, δεν οφείλονται στην νεφρική ανεπάρκεια, που πιθανολογούταν αρχικά, αλλά στην αναπνευστική ανεπάρκεια. Θεραπευτικά ο Ibsen πρότεινε την διενέργεια τραχειοστομίας και τον αερισμό με θετικές πιέσεις. Αρχικά, η πρόταση αυτή απορρίφθηκε από τους επί κεφαλής του νοσοκομείου, όμως αποδείχθηκε, ότι η εφαρμογή της προτεινόμενης από τον Ibsen προσέγγισης, μείωσε δραματικά την θνητότητα- από σχεδόν 90% σε περίπου 40% [6].

Τα τελευταία 70 χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αλματώδη βήματα σε ό,τι αφορά στην βελτίωση των τεχνικών χαρακτηριστικών των αναπνευστήρων και κατ' επέκταση την αντιμετώπιση των βαρέων πασχόντων ασθενών, όμως την μεγαλύτερη πρόοδο στην εφαρμογή μηχανικού αερισμού αποτελεί η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του και η προσπάθεια ελαχιστοποίησης των παρενεργειών του.

Η υποψία, ότι ο επεμβατικός αερισμός μπορεί να είναι επιβλαβής χρονολογείται εκατοντάδες χρόνια πριν. Το 1744, ο John Fothergill σχολίασε μία προηγούμενη δημοσίευση του William Tossach στο Philosophical Transactions of Royal Society of Medicine, όπου τέθηκε για πρώτη φορά ο προβληματισμός ενδεχόμενης πνευμονικής βλάβης, στα πλαίσια της μηχανικής αναπνοής. Η περίπτωση αφορούσε έναν χειρουργό, τον William Tossack, ο οποίος αντιμετώπισε έναν απνοϊκό, άσφυγμο ασθενή, που είχε καταρρεύσει, μετά από εισπνοή αναθυμιάσεων άνθρακα. Όπως περιγράφεται από τον Fothergill, « ο κύριος Tossack εφαρμόζει το στόμα του κοντά στον ασθενή και φυσώντας έντονα, τραβώντας τα ρουθούνια ταυτόχρονα ανασηκώνει το θώρακα του ασθενή με την αναπνοή του. Ο χειρουργός άμεσα χορηγεί έξι ή επτά γρήγορους παλμούς στην καρδιά, ο θώρακας συνέχισε να κινείται και ο σφυγμός έγινε σύντομα αισθητός στις αρτηρίες. Σε μία ώρα ο ασθενής ανέκτησε συνείδηση, σε τέσσερις ώρες επέστρεψε στο σπίτι του και σε μερικές ημέρες στην εργασία του» [7,8].

Ο Fothergill επεκτείνοντας την σκέψη του σχετικά με την αντιμετώπιση του περιστατικού, υπέδειξε ότι η στόμα με στόμα αναζωογόνηση μπορεί να είναι προτιμότερη από τη χρήση μηχανικού μέσου αερισμού των πνευμόνων, για παράδειγμα χρησιμοποιώντας ένα ζεύγος φουσητήρων. Έτσι, ο Fothergill καθιστά σαφώς κατανοητή και προτείνει τον καθορισμό της πνευμονικής βλάβης, που θα μπορούσε να προκληθεί από τη μηχανική αναπνοή [7,8].

Διακόσια είκοσι πέντε χρόνια αργότερα, ένα κλασικό άρθρο απορρίφθηκε από το New England Journal of Medicine, επειδή ένας από τους συγγραφείς πίστευε, ότι το σύνδρομο που περιγράφεται –Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS- δεν ήταν πραγματικά ένα νέο σύνδρομο, αλλά μάλλον μια άλλη εκδήλωση του «πνεύμονα του αναπνευστήρα» ή αυτού που σήμερα καλείται επαγόμενη από τον αναπνευστήρα πνευμονική βλάβη (Ventilator Induced Lung Injury, VILI) [7].

Από το 1970 πολυάριθμες μελέτες σε ζώα έδειξαν, ότι οι πνεύμονες μπορεί να τραυματιστούν κατά τη διάρκεια της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής [9] και στους πιθανούς

μηχανισμούς περιλαμβάνονται η δυσλειτουργία της πλασματικής μεμβράνης (νέκρωση και απελευθέρωση μεσολαβητών από τα κατεστραμμένα κύτταρα), η βλάβη της εξωκυττάριας ουσίας, η αγγειακή δυσλειτουργία [10], το πνευμονικό οίδημα, η κυψελιδική πρωτεϊνώση, η εισροή πολυμορφοκυττάρων και η απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής [11].

Στην δεκαετία του 1970 η ακολουθούμενη στρατηγική για την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στο σύνδρομο της Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) ήταν αναπνεόμενος όγκος (Tidal Volume- $V_T$ ) της τάξης των 12-15 ml/kg B.Σ. με θετική τελοεκπνευστική πίεση της τάξης των 5-10 cmH<sub>2</sub>O. «Αερίζουμε χιλιάδες ασθενείς με αυτόν τον τρόπο και η μόνη παρενέργεια είναι η υποκαπνία» ήταν η δήλωση που έκαναν οι Pontoppidan et al στο New England Journal of Medicine το 1972 [12]. Ωστόσο, από τα μέσα του 1970 υπήρξε προοδευτική αναγνώριση της πιθανής βλάβης από το μηχανικό αερισμό και τελικά το 2000 η Acute Respiratory Distress Syndrome Network trial [1] έδειξε, ότι σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη ή ARDS η θνησιμότητα μειώθηκε, όταν αυτοί αντιμετωπίστηκαν με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους (6ml/kg ιδανικού σωματικού βάρους, Predicted Body Weight-PBW), σε σχέση με υψηλότερα επίπεδα αναπνεόμενου όγκου (12ml/kg PBW), γεγονός που έχει στοιχειοθετήσει αυξανόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον για τους παθογενετικούς μηχανισμούς του VILI [13].

Μεταξύ των ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομεία, αυτοί που απαιτούν εντατική φροντίδα, ενδέχεται να έχουν έναν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας πνευμονικής βλάβης [14]. Ρυθμίσεις του αναπνευστήρα και ιδιαίτερα οι υψηλοί αναπνεόμενοι όγκοι κατά τις πρώτες 48 ώρες εισαγωγής στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) [15], είναι γνωστό ότι δύνανται να προκαλέσουν ένα σύνδρομο, που είναι κλινικά και παθολογικά δυσδιάκριτο από το ARDS, την σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονική βλάβη-Ventilator associated lung injury [16].

Σε ασθενείς με υποκείμενη πνευμονική και συστηματική φλεγμονή, αερισμός με υψηλούς  $V_T$  από 10-15ml/kg ιδανικού σωματικού βάρους (predicted body weight, PBW) και χαμηλά έως μέτρια επίπεδα θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure, PEEP) σχετίστηκε με αυξημένα ενδοκυψελιδικά και συστηματικά επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών. Αντίθετα, μηχανικός αερισμός με μέτρια προς υψηλά επίπεδα PEEP και χαμηλούς  $V_T$ , περίπου 6 ml/kg PBW, εξασφάλιζε ικανοποιητική ανταλλαγή αερίων, μείωνε τα ενδοκυψελιδικά και συστηματικά επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών και βελτίωνε την πρόγνωση. Επιπρόσθετα, πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν, ότι μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με υψηλότερους  $V_T$  και μηδενική τελοεκπνευστική πίεση, προκαλεί, όχι μόνο παραγωγή κυτταροκινών, αλλά και απελευθέρωση αυτών από τους πνεύμονες στην συστηματική κυκλοφορία [17].

Πράγματι, η μείωση του αναπνεόμενου όγκου είναι σήμερα η μόνη παρέμβαση που έχει αποδειχθεί, ότι βελτιώνει την έκβαση σε ασθενείς με εγκατεστημένο ALI/ARDS. Δεν είναι γνωστό, ωστόσο, εάν οι αρχικές ρυθμίσεις του αναπνευστήρα μπορούν να προκαλέσουν ή να συμβάλλουν στην ανάπτυξη ARDS σε ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν ARDS κατά την έναρξη του μηχανικού αερισμού [16], γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για πολλούς λόγους. Πρώτον, η ανάπτυξη οξείας πνευμονικής βλάβης αποτελεί σημαντική επιπλοκή για αυτούς τους ασθενείς, γιατί εκτός από την αρχική νόσο, επιβαρύνονται με μία κατάσταση, που έχει λίγες θεραπευτικές επιλογές και σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Δεύτερον, η όσιμη εμφάνιση οξείας πνευμονικής βλάβης χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα κακή πρόγνωση, με υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με ασθενείς που εισήχθησαν με ALI. Τρίτον, και ίσως πιο σημαντικό, αν υπήρχε τρόπος πρόωμης ανίχνευσης των ασθενών σε κίνδυνο για ανάπτυξη ALI, πιθανά να ήμασταν σε θέση να τροποποιήσουμε την κλινική πορεία τους, την εγκατάσταση ALI και τη συναφή νοσηρότητα [14].

Ο αναδυόμενος προβληματισμός φαίνεται να περιπλέκεται ακόμα περισσότερο όταν πρόκειται για τον αερισμό ασθενών με οξεία εγκεφαλική βλάβη, λόγω των εξαιρετικά

σύνθετων νευροπνευμονικών αλληλεπιδράσεων. Ο μηχανικός αερισμός στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη απαιτεί πολύπλευρη αξιολόγηση, στην οποία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο τύπος και η σοβαρότητα της πνευμονικής και εγκεφαλικής βλάβης, η επίδραση του εγκεφαλικού τραυματισμού στον πνεύμονα και η επακόλουθη εγκεφαλική πνευμονική και συστηματική φλεγμονώδης απόκριση, η επίδραση της υπερκαπνίας στην εγκεφαλική λειτουργία και αιμοδυναμικές παράμετροι, διασφαλίζοντας την επαρκή εγκεφαλική πίεση άρδευσης και φλεβική επιστροφή καθώς και την αποφυγή ενδοκράνιας υπέρτασης.

Συμπερασματικά, γίνεται καταφανής η ανάγκη παρακολούθησης της επίδρασης του εισπνεόμενου όγκου στο μηχανικό stress των πνευμόνων, καθώς και του βαθμού συμμετοχής του στην εγκατάσταση πνευμονικής φλεγμονής και βλάβης από το μηχανικό αερισμό.

Στα πλαίσια αυτά, την τελευταία εικοσαετία υπήρξε μια έκρηξη του ενδιαφέροντος για την ανάλυση συστατικών της αναπνοής, ως μέσο για την παρακολούθηση της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress των πνευμόνων. Αν και οι περισσότερες μελέτες είχαν εστιαστεί στο εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου, διάφορα άλλα πτητικά αέρια (π.χ. μονοξείδιο του άνθρακα), έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Επιπλέον, πολλές ενδογενείς ουσίες (φλεγμονώδεις μεσολαβητές, κυτταροκίνες, οξειδωτικά) μπορούν να ανιχνευθούν στο εκπνεόμενο συμπύκνωμα (Exhaled Breath Condensate-EBC), ανοίγοντας νέες προοπτικές στη μελέτη της πνευμονικής φλεγμονής και βλάβης από το μηχανικό αερισμό [18].

Η συλλογή του εκπνεόμενου αέρα ψύχοντας τον, (Exhaled Breath Condensate-EBC), είναι μία μη επεμβατική μέθοδος, ασφαλής, με δυνατότητες επανάληψης και εφαρμογής ακόμη και σε ασθενείς με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια [18–22]. Το υλικό που συλλέγεται περιέχει κατά 99% υδρατμούς και κατά ένα πολύ μικρό μέρος σταγονίδια με υδατοδιαλυτές πτητικές ουσίες μερικές των οποίων είναι όξινης, και μη πτητικές ουσίες όπως κυτταροκίνες, λευκοτριένια, πεπτίδια, ισοπροστανία, επιφανειοδραστικό παράγοντα (surfactant), άλατα,

οξειδωτικές ουσίες, και μικρού μοριακού βάρους βιολογικά ενεργούς διαβιβαστές, όπως η αδενοσίνη [22]. Το EBC έχει χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση φλεγμονωδών παθήσεων των πνευμόνων, όπως το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι διάμεσες πνευμονοπάθειες, καθώς και το ARDS [23], και σε αντίθεση με το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (bronchoalveolar lavage, BAL), μπορεί να συλλέγεται με ασφάλεια, κατ' επανάληψη στον ίδιο ασθενή, ακόμα και σε ασθενείς με κρίσιμη αναπνευστική ανεπάρκεια [21].

Οι νέοι ορίζοντες στην μελέτη του EBC εξαπλώνονται πέρα από την εφαρμογή, στην κατανόηση μηχανισμών των πνευμονικών νοσημάτων και την παρακολούθηση των ασθενών: η ανάλυση του EBC θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην έγκαιρη ανίχνευση πνευμονικής βλάβης σε υγιή άτομα [21, 22, 24]. Πρόκειται για έναν καινούργιο τομέα ο οποίος χρειάζεται επιπλέον συλλογή δεδομένων ώστε να τεκμηριωθεί η θέση του EBC είτε ως απλά μία ερευνητική μέθοδος, είτε ως αντικειμενικός δείκτης παρακολούθησης των ασθενών στην κλινική πράξη [22].

*Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω και θεωρώντας ότι δεν έχει ακόμη καθιερωθεί ένας πρακτικός δείκτης μηχανικού στρες των πνευμόνων, η ανάλυση του EBC θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην διερεύνηση του ρόλου του εισπνεόμενου όγκου στην πνευμονική φλεγμονή και βλάβη από μηχανικό αερισμό.*



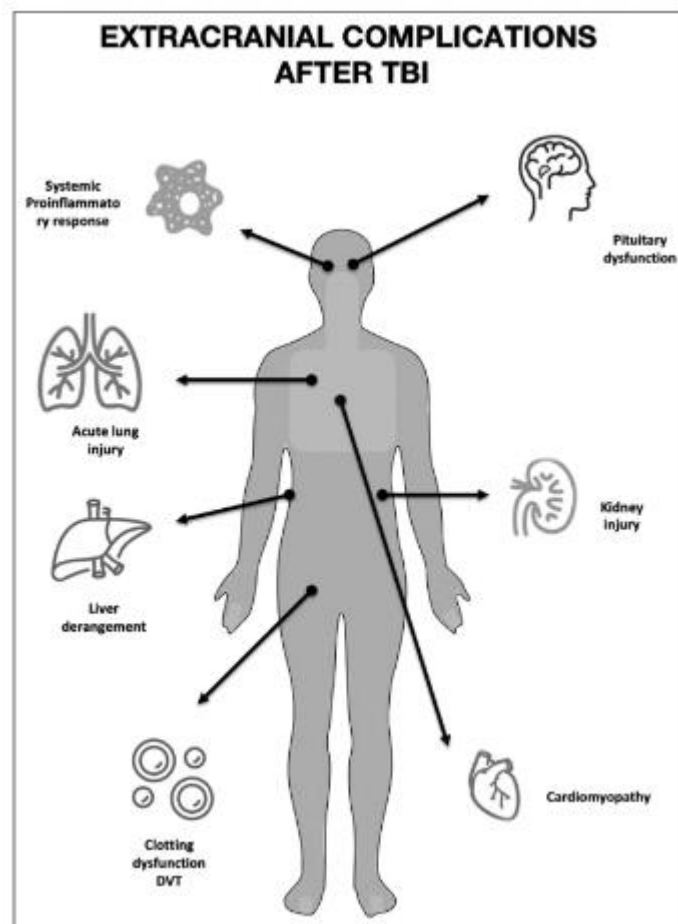
## 1. Περιφερικές αλληλεπιδράσεις στην οξεία εγκεφαλική βλάβη

Η οξεία εγκεφαλική βλάβη αποτελεί ένα μείζον και σοβαρό υγειονομικό και κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα, που συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα [25]. Πιο συγκεκριμένα η οξεία κρανιοεγκεφαλική κάκωση παρουσιάζει επίπτωση της τάξης των 200 περιπτώσεων ανά 100.000 πληθυσμό [25], ενώ για την υπαραχνοειδή αιμορραγία αναφέρεται αντίστοιχη επίπτωση 2 μέχρι 22 περιπτώσεων ανά 100.000 πληθυσμού το χρόνο [26]. Επιπρόσθετα, η οξεία κρανιοεγκεφαλική κάκωση αποτελεί την επικρατούσα αιτία θνητότητας και εκσεσημασμένης επίπτωσης νευρολογικών ελλειμμάτων σε νεαρούς ενήλικες στο δυτικό κόσμο [27].

Η κρανιοεγκεφαλική κάκωση παρουσιάζεται ποικίλη βαρύτητα από κινητικά και αισθητικά ελλείμματα με επακόλουθες διαταραχές της φυσικής δραστηριότητας, ήπιες διαταραχές του επιπέδου συνείδησης μέχρι κώμα, ποικίλα νευρολογικά ελλείμματα και αναπηρίες [28, 29], ψυχικές και κοινωνικές επιδράσεις, όπως διαταραχές συγκέντρωσης της προσοχής, άγχος, ευερεθιστότητα και δυσχέρεια στην κοινωνική επανένταξη [30].

Μία πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών καταδεικνύουν, ότι η οξεία εγκεφαλική βλάβη αποτελεί έναν βιοχημικό καταρράκτη σχετιζόμενο με πληθώρα παθοφυσιολογικών διεργασιών, που δεν περιορίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά που μπορεί να σχετίζεται με ευρεία συστηματική επίδραση, επηρεάζοντας την λειτουργία πολλαπλών οργάνων και συστημάτων, όπως ο πνεύμονας, η καρδιά, οι νεφροί, το ήπαρ, το γαστρεντερικό, το μυοσκελετικό και ανοσολογικό σύστημα [25, 29]. Οι υπεύθυνοι παθογενετικοί μηχανισμοί αποτελούν δευτερεύοντες επιβλαβείς καταρράκτες, πυροδοτούμενους από την κρανιοεγκεφαλική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της δυσλειτουργίας και φλεγμονής του κεντρικού νευρικού συστήματος [29].

Η επαγόμενη από την οξεία εγκεφαλική βλάβη ενεργοποίηση του συστήματος υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφριδίων με επακόλουθη υπερκορτιζολαιμία έχει μείζονες επιδράσεις στην πρόκληση στρες και συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης [31]. Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί η ανάλογη με την βαρύτητα της βλάβης ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος με επακόλουθη απελευθέρωση καταρράκτη κατεχολαμινών [32]. Η σημαντική έκκριση κατεχολαμινών στη συστηματική κυκλοφορία αποτελεί ένα επαρκώς μελετημένο φαινόμενο, που επηρεάζει σημαντικά την ανοσολογική απόκριση ασθενών με οξεία εγκεφαλική βλάβη [33], ενώ αντίστροφα προφλεγμονώδεις κυτοκίνες για παράδειγμα η ιντερλευκίνη-1 μπορεί να αυξήσουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [33].



**Εικόνα 1.** Εξωκρανιακές επιπλοκές της οξείας εγκεφαλικής βλάβης [25]

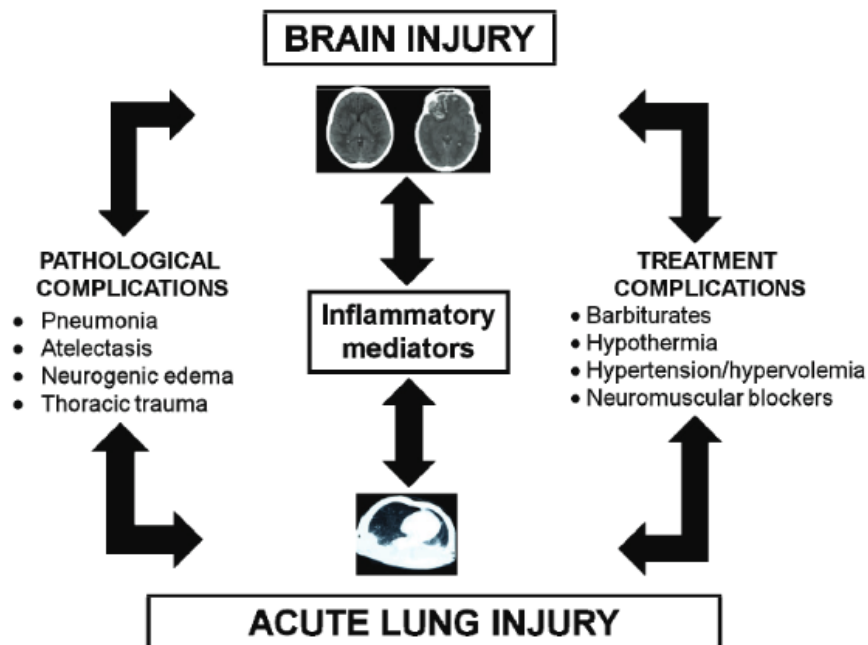
Επομένως, οι ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη βρίσκονται επιπρόσθετα αντιμέτωποι με εξωκρανιακές περιφερικές μεταβολικές συνιστώσες με επακόλουθη δευτερογενή βλάβη απομακρυσμένων οργάνων και συστημάτων [34], η επίδραση των οποίων στην έκβαση της σοβαρής κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης παρέμενε για πολλά χρόνια αμφιλεγόμενη [34–37]. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν, ότι η σοβαρή εξωκρανιακή βλάβη αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα στην έκβαση ασθενών με οξεία εγκεφαλική βλάβη [38, 39]. Στους ασθενείς αυτούς περιλαμβάνονται ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση, υπαραχνοειδή αιμορραγία, οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοκρανιακή αιμορραγία, επιληψία και λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος [31].

Από το σύνολο των δυνητικών οργάνων στόχων, ο πνεύμονας φαίνεται να είναι το πιο ευάλωτο με εκδήλωση ποικίλων κλινικών συνδρομών, όπως πνευμονία του αναπνευστήρα σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων και νευρογενές πνευμονικό οίδημα [31, 40].

### **1.1 Από τον εγκέφαλο στον πνεύμονα**

Η παθοφυσιολογία της εγκεφαλικά επαγόμενης πνευμονικής βλάβης παραμένει ακόμα και στις μέρες μας αμφιλεγόμενη. Η θεωρία της βλάβης από έκρηξη (blast injury), η οποία προτείνει συνδυασμό «υδροστατικών μηχανισμών» και «υψηλής διαπερατότητας», αμφισβητήθηκε πρόσφατα από την τεκμηριωμένη διαπίστωση, ότι η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη πνευμονικής δυσλειτουργίας σχετιζόμενη με οξεία εγκεφαλική βλάβη [41], ενώ η θεωρία του διπλού χτυπήματος «double hit» φαίνεται να κερδίζει έδαφος [31, 40, 41].

Η απότομη αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, που οδηγεί σε νευρωνική συμπίεση, ισχαιμία ή άλλου τύπου βλάβη, πιστεύεται ότι προκαλεί έντονη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και απελευθέρωση κατεχολαμινών με επακόλουθη πνευμονική αγγειοσύσπαση, γεγονός που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της πνευμονικής δυσλειτουργίας [42]. Ο θεμελιώδης ρόλος των κατεχολαμινών στην παθογένεια της οξείας νευροπνευμονικής αλληλεπίδρασης αποδεικνύεται και από το γεγονός, ότι η αναστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας μέσω ενδοθηκικής έγχυσης φαιτολαμίνης ή η εκ προτέρων χορήγηση φαινοξυβενζαμίνης σε ζωικά μοντέλα καταστέλλει εν μέρει την παθολογική νευροπνευμονική αλληλεπίδραση [43]. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, οι συγκεκριμένες παρατηρήσεις εξηγούν εν μέρει την παθογένεια του νευρογενούς πνευμονικού οιδήματος, μέσω νευροκαρδιακών και νευροαιμοδυναμικών παραμέτρων [42]. Επιπρόσθετα, είναι καλά τεκμηριωμένο, ότι οι ασθενείς με νευρογενές πνευμονικό οίδημα, λόγω οξείας τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης παρουσιάζουν καρδιακή δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων του stunned μυοκαρδίου και της καρδιομυοπάθειας Takotsubo με πιθανή μείωση του κλάσματος εξώθησης και αύξηση του κινδύνου εγκεφαλικής ισχαιμίας, σχετιζόμενης με αγγειόσπασμο [44, 45].



**Εικόνα 2.** Παράγοντες που επηρεάζουν την εγκεφαλοπνευμονική αλληλεπίδραση [46]

Η νευροαιμοδυναμική θεωρία υποστηρίζει, ότι η εγκατάσταση και η διατήρηση του νευρογενούς πνευμονικού οιδήματος συνδέεται άμεσα με τη συμπαθητική εκφόρτιση, η οποία εκτρέπει την αιματική ροή από την υψηλής αντίστασης συστηματική κυκλοφορία στην χαμηλής αντίστασης πνευμονική κυκλοφορία, οδηγώντας σε δραματική αύξηση της πνευμονικής αγγειακής πίεσης και υδροστατικό πνευμονικό οίδημα [47–49]. Πειραματικά μοντέλα έχουν καταδείξει αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας καθώς και των πιέσεων στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία. Σε κάθε περίπτωση παρά το γεγονός, ότι υδροστατικές παράμετροι και η καρδιακή ανεπάρκεια παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση του νευρογενούς πνευμονικού οιδήματος, δυσκολεύονται να εξηγήσουν την παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων και πρωτεϊνών στο κυψελιδικό υγρό [40], ευρήματα τα οποία θα μπορούσαν να εξηγηθούν τουλάχιστον εν μέρει στα πλαίσια της θεωρίας blast, όπου η υπέρταση και η υπερογκαιμία οδηγούν σε βλάβες των πνευμονικών αγγείων με παροδική αύξηση της αγγειακής πίεσης και ρήξη της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης και ακολούθως σε διαταραγμένη πνευμονική τριχοειδική διαπερατότητα και πνευμονική αιμορραγία [48].

### 1.1.1 Η θεωρία της βλάβης από έκρηξη (blast theory)

Η θεωρία της βλάβης από έκρηξη υποστηρίζει ως ακρογωνιαίο λίθο της παθογένειας του νευρογενούς πνευμονικού οιδήματος την διαταραγμένη αγγειακή διαπερατότητα [50] και αναγνωρίζεται ως επί το πλείστον ως υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός [51]. Η συμπαθητική καταιγίδα, που ακολουθεί μία απότομη αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, οδηγεί σε παροδική αύξηση της ενδαγγειακής πίεσης με επακόλουθη βλάβη της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης και διαρροή πλάσματος πλούσιου σε πρωτεΐνες [50]. Η θεωρία αυτή περιλαμβάνει τη συνύπαρξη υψηλής υδροστατικής πίεσης, όπως υποστηρίζεται από τη χαμηλή αναλογία πνευμονικής πρωτεΐνης/ πλάσματος [52] και την ενδοθηλιακή βλάβη με υψηλή διαπερατότητα, όπως υποδεικνύεται από την αυξημένη συσσώρευση πνευμονικής αγγειακής πρωτεΐνης [53].

Η σχέση μεταξύ μαζικής συμπαθητικής ενεργοποίησης και νευρογενούς πνευμονικού οιδήματος υποστηρίζεται από περαιτέρω πειραματικές μελέτες. Οι Avlonitis και συνεργάτες ανέστειλαν την φλεγμονώδη πνευμονική βλάβη σε αρουραίους, μέσω περιορισμού της υπερτασικής απόκρισης με την χρήση α-αδρενεργικού ανταγωνιστή. Συγχρόνως, η συγκεκριμένη παρέμβαση μείωσε τους συστηματικούς δείκτες φλεγμονής και διατήρησε την ακεραιότητα της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Στην ίδια μελέτη, η χρήση νοραδρεναλίνης για την διόρθωση της νευρογενούς υπότασης φάνηκε να βελτιώνει τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και την οξυγόνωση [54]. Περαιτέρω πειραματικές μελέτες συνεισφέρουν στη διαλεύκανση αυτής της θεωρίας. Ο Maron μελέτησε τη μεταβολή της πνευμονικής αγγειακής διαπερατότητας για το λεύκωμα σε απομονωμένο αγγειούμενο κάτω αριστερό λοβό κουνελιών σε σχέση με μεταβολές της πίεσης, που μπορούν να συνοδεύουν το νευρογενές πνευμονικό οίδημα. Οι ερευνητές κατέληξαν, ότι απαιτούνται τουλάχιστον 70 torr φλεβικής πίεσης για να σημειωθεί εξαγγείωση πρωτεΐνης και

καταγράφουν μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της φλεβικής πίεσης και του συντελεστή οσμωτικής ανάκλασης για τις συνολικές πρωτεΐνες [55]. Περαιτέρω, οι Bosso και συνεργάτες μελέτησαν postmortem τη σχέση μεταξύ βαρύτητα της πνευμονικής υπέρτασης και Extravascular Lung Water (EVLW) σε βαγοτομημένα και μη βαγοτομημένα κουνέλια με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση του EVLW σε καμία από τις δύο ομάδες, ενώ αύξησή του μπόρεσε να διαπιστωθεί σε τιμές αρτηριακής πίεσης υψηλότερες από 25 torr [56]. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα παλαιότερης μελέτης [57], όπου οι ερευνητές συμπέραναν, ότι η αυξημένη πνευμονική αγγειακή διαπερατότητα μπορεί να ακολουθεί την ενδοκράνια υπέρταση και ότι η παρουσία σταθερά αυξημένης πνευμονικής αγγειακής πίεσης δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο είναι περιορισμένα, λόγω της έλλειψης καταγραφής της ενδοκρανιακής πίεσης στην έναρξη του συμβάματος και περιορίζονται σε case reports και σποραδικές αναφορές. Σε κάθε περίπτωση, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν την εμμένουσα βλάβη της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης με ή χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια ή αλλαγές στην συστηματική αρτηριακή πίεση, φαινόμενο το οποίο περιγράφεται ως «αδρενεργική υπερευαισθησία του φλεβικού αγγείου [50, 58, 59] .

### **1.1.2 Αδρενεργική υπερευαισθησία του πνευμονικού αγγείου**

Όπως προαναφέρθηκε, σε ορισμένους ασθενείς υπό συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση αναφέρεται νευρογενές πνευμονικό οίδημα χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια [59]. Επομένως, το νευρογενές πνευμονικό οίδημα μπορεί να αποτελεί, μερικώς τουλάχιστον, συνέπεια της μεμονωμένης πνευμονικής φλεβικής αγγειοσύσπασης μετά από μαζική συμπαθητική ενεργοποίηση στα πλαίσια της ενδοκρανιακής βλάβης [31, 40]. Ιδιαίτερη σημασία στην εξέλιξη του φαινομένου φαίνεται να διαδραματίζουν οι α- και β-αδρενεργικοί υποδοχείς των πνευμονικών αγγείων [40]. Στο παρελθόν διάφορα πειραματικά μοντέλα επιχείρησαν να

διαλευκάνουν τη σχέση μεταξύ της αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας και την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος, που δεν μπορούσε να εξηγηθεί αποκλειστικά μέσω των αιμοδυναμικών διαταραχών. Οι McClellan και συνεργάτες εξέτασαν αναισθητοποιημένους σκύλους με αυξημένη ενδοκράνια πίεση και διαπίστωσαν μία τριπλάσια αύξηση της πνευμονικής αγγειακής διαπερατότητας σχετιζόμενη με μέτρια αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής, συμπεραίνοντας ότι τα νευρολογικά συμβάματα καθαυτά επιδρούν στην αύξηση της πνευμονικής διαπερατότητας ανεξάρτητα από την εγκατάσταση αιμοδυναμικών διαταραχών [53]. Παλαιότερα, οι Peterson και συνεργάτες χορήγησαν  $\alpha$ -αδρενεργικούς αναστολείς σε αναισθητοποιημένα πρόβατα με σταδιακά αυξανόμενη ενδοκράνια πίεση, διαπιστώνοντας την πρόληψη της εγκατάστασης πνευμονικού οιδήματος με ελάσσονες επιδράσεις στη συστηματική αρτηριακή πίεση, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση της άμεσης αδρενεργικής δράσης στο πνευμονικό ενδοθήλιο [60].

### **1.1.3 Η θεωρία του διπλού χτυπήματος (Double Hit Model)**

Εκτός από τη θεωρία της «blast injury», η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη πνευμονικής δυσλειτουργίας στην οξεία εγκεφαλική βλάβη. Μελέτες σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη καταδεικνύουν την ενδοκράνια παραγωγή και απελευθέρωση ενός βιοχημικού καταρράκτη κυτταροκινών στην συστηματική κυκλοφορία, που μπορεί να προκαλέσει οργανική δυσλειτουργία, συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και δευτεροπαθή ιστική δυσλειτουργία [34, 61]. Η εγκεφαλική μικρογλοία και τα αστροκύτταρα του εγκεφάλου φαίνεται να είναι οι κύριες εστίες παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη, ενώ η αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού επιτρέπει τη διέλευση των μεταβολιτών στη συστηματική

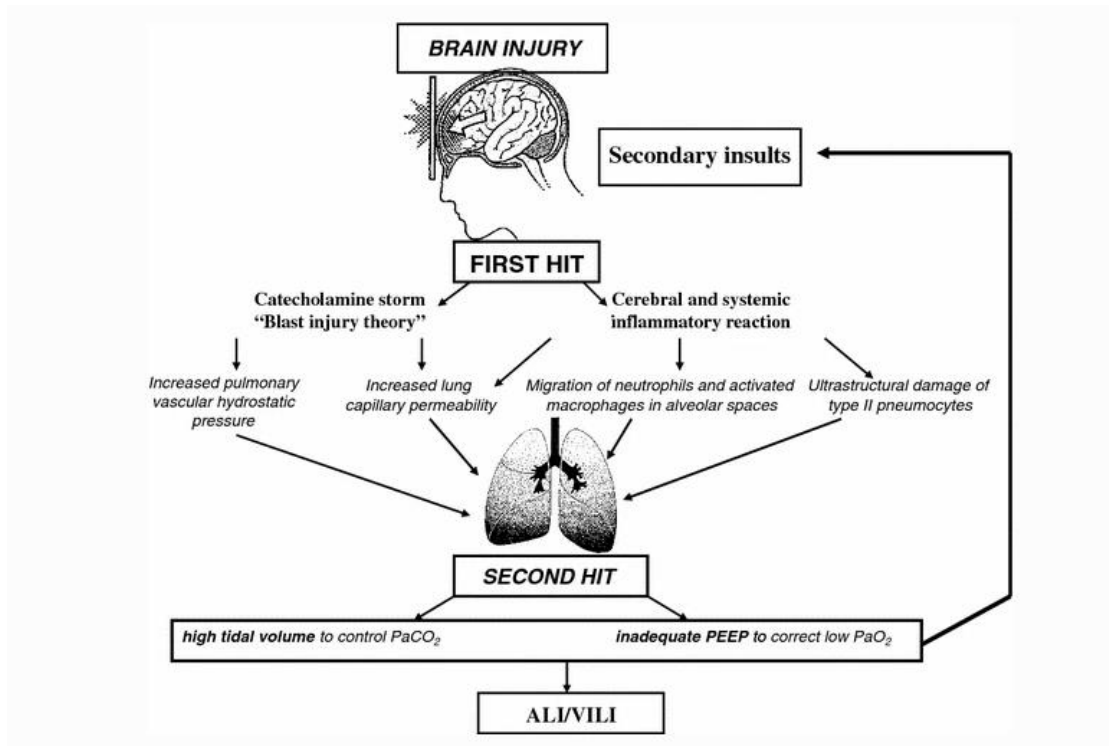


κυκλοφορία, προκαλώντας δευτερογενείς επιπλοκές και πολυοργανική δυσλειτουργία [61–64].

Αυτή η καταιγίδα παραγωγής φλεγμονωδών μεσολαβητών οδηγεί στην δημιουργία ενός έντονα φλεγμονώδους περιβάλλοντος: το πρώτο χτύπημα (the first hit). Επομένως, τα διάφορα όργανα καθίσταται πιο επιρρεπή και ευαίσθητα σε επακόλουθα συμβάματα, το δεύτερο χτύπημα (the second hit), όπως ο μηχανικός αερισμός, οι λοιμώξεις, οι χειρουργικές επεμβάσεις, που υπό φυσιολογικές συνθήκες θα διέδραμαν χωρίς ιδιαίτερες επιπτώσεις [31]. Οξεία φλεγμονώδης απάντηση τόσο στον εγκέφαλο όσο και στον πνεύμονα στα πλαίσια οξέος εγκεφαλικού συμβάματος μπόρεσε να αποδειχθεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα.

Πειραματικά επαγόμενη τραυματική εγκεφαλική αιμορραγία συνοδεύεται από αύξηση της έκφρασης των μορίων διακυτταρικής προσκόλλησης 1 (intercellular adhesion molecules-1, ICAM-1), καθώς και του ιστικού παράγοντα, τόσο στον εγκέφαλο όσο και στους πνεύμονες. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε σταδιακή στρατολόγηση ουδετερόφιλων με επακόλουθη μορφολογική πνευμονική βλάβη όπως διαταραχή της κυψελιδικής μεμβράνης [65]. Επιπλέον, η τραυματική εγκεφαλική βλάβη σε ποντίκια αύξησε παρατεταμένα την υπεροξειδωση των λιπιδίων στον πνεύμονα και κατέστρεψε προοδευτικά τις ενδοκυττάρειες μεμβράνες των πνευμονοκυττάρων τύπου II [66]. Οι Kalsotra και συνεργάτες κατέδειξαν μία σημαντική μετανάστευση μακροφάγων και ουδετεροφίλων στους μείζονες αεραγωγούς και τους κυψελιδικούς χώρους 24 ώρες μετά τον τραυματισμό, που συσχετίστηκε με πνευμονική παραγωγή λευκοτριένης B4 [67], ενώ οι Fisher και συνεργάτες περιέγραψαν υψηλότερα επίπεδα ιντερλευκίνης-8 στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα εγκεφαλικά νεκρών δοτών σε σχέση με υγιή άτομα ή μηχανικά υποστηριζόμενους ασθενείς χωρίς εγκεφαλική βλάβη. Η ίδια ομάδα περιγράφει επίσης μία καλή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ιντερλευκίνης-8 και της διείσδυσης ουδετερόφιλων στους πνεύμονες [68]. Πειραματικά μοντέλα μελέτης εξωκρανιακής φλεγμονής σε πειραματόζωα με ενδοκρανιακή βλάβη καταδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά φλεγμονής, οιδήματος και νέκρωσης σε διάφορα όργανα,

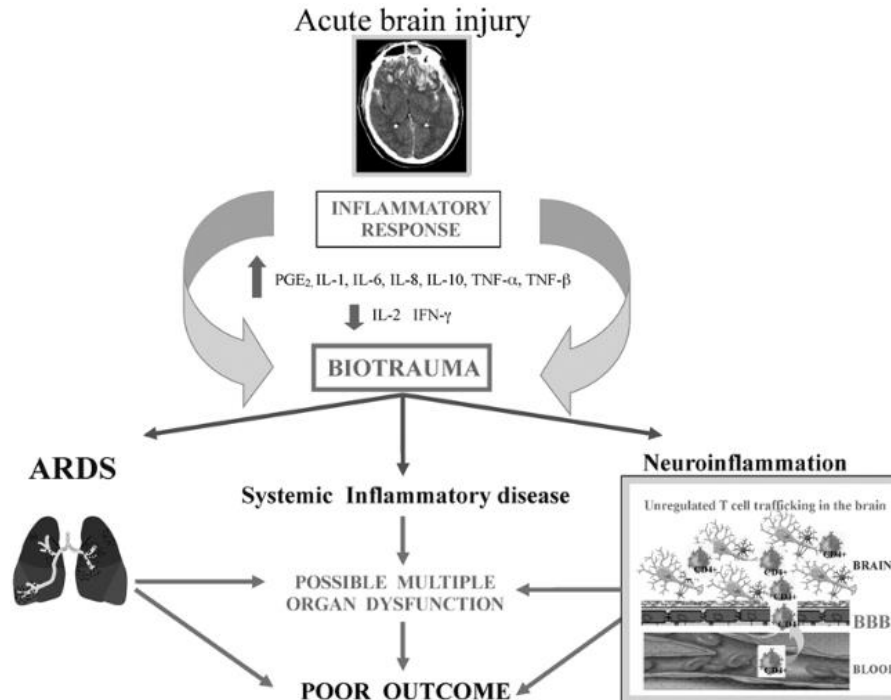
συμπεριλαμβανομένων και των πνευμόνων, ακόμα και απουσία υποάρδευσης ή υποξαιμίας [69].



**Εικόνα 2.** Παθοφυσιολογία της οξείας πνευμονικής βλάβης σε ασθενείς με μεμονωμένη εγκεφαλική βλάβη: Η θεωρία του διπλού χτυπήματος [41]

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι η ανοσολογική αντίσταση των αεραγωγών μπορεί να μεταβληθεί στα πολύ πρώιμα στάδια του εγκεφαλικού τραυματισμού [70, 71]. Οι Skrabal και συνεργάτες διερεύνησαν την φλεγμονώδη απάντηση των οργάνων 6 μέχρι 48 ώρες μετά την εγκατάσταση διάχυτης εγκεφαλικής βλάβης και εγκεφαλικό θάνατο και περιέγραψαν μία προς τα πάνω ρύθμιση πληθώρας προφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη-1β και η ιντερλευκίνη-6 στους πνεύμονες των πειραματόζωων [72], μεσολαβητές οι οποίοι αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα [29]. Φαίνεται, ότι τα κατά τα αρχικά στάδια της εγκεφαλικής βλάβης λαμβάνουν χώρα ταχείες, αρχικά μη ειδικές, αλλά επίμονες φλεγμονώδεις αποκρίσεις της μικρογλοίας/μακροφάγων

[73]. Στην ουσία, αυτοί οι φλεγμονώδεις παράγοντες αποτελούν μεσολαβητές που μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, ενώ η προς τα πάνω αναπροσαρμογή του διαλυτού μορίου διακυτταρικής προσκόλλησης ICAM-1 έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα εγκεφαλικής βλάβης [72, 73].



**Εικόνα 3.** Ανοσολογική αλληλεπίδραση εγκεφάλου πνεύμονα στην οξεία εγκεφαλική βλάβη [74]

Παρόμοια, οι Cobelens και συνεργάτες [75] διαπίστωσαν, ότι η επαγόμενη υπαραχνοειδής αιμορραγία σε πειραματόζωα προκαλεί την εισροή ουδετερόφιλων στον πνεύμονα, ενώ ενισχύει την έκφραση των μορίων πνευμονικής προσκόλλησης E-σελεκτίνη, του μορίου διακυτταρικής προσκόλλησης ICAM-1 και του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 [75]. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Mc Keating και συνεργάτες διαπιστώνοντας φυσιολογικές μέσες συγκεντρώσεις ICAM-1 στον ορό κατά την εισαγωγή ασθενών με εγκεφαλική βλάβη, που όμως αυξήθηκαν σημαντικά στις 96 ώρες. Η αύξηση αυτή συσχετίστηκε σημαντικά με κακή νευρολογική έκβαση [76].

Σε πειραματική μελέτη του 2014 οι Nicolls και συνεργάτες έδειξαν, ότι η οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με οξεία εγκεφαλική βλάβη, μεσολαβείται από μία πυρηνική πρωτεΐνη που λειτουργεί ως πρώιμος μεσολαβητής της φλεγμονής την High Mobility Group Box-1 8 (HMGB-1). Η πρωτεΐνη αυτή ενεργοποιεί περαιτέρω φλεγμονώδεις αποκρίσεις, μέσω δέσμησης στον υποδοχέα των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (Receptor for Advanced Glycation End Products-RAGE). Οι συγγραφείς επισημαίνουν τη δυνητική σημασία της θεραπευτικής στόχευσης του άξονα HMGB-1/ RAGE, όσον αφορά στην ικανότητα αναστολής των πνευμονικών επιπλοκών μετά από οξεία εγκεφαλική βλάβη, καθώς το RAGE εκφράζεται ιδιαίτερα στα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, ερμηνεύοντας την ευαισθησία των πνευμόνων σε ασθενείς με εγκεφαλικό τραυματισμό [77]. Η σοβαρή εγκεφαλική βλάβη μπορεί να επάγει πνευμονική βλάβη μέσω μεσολαβητών, όπως είναι οι νευροκινίνες, καθώς παρατηρείται απελευθέρωση των εν λόγω μεσολαβητών σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη [51, 78, 79]. Μεσολαβητές, όπως η νευροκινίνη A και η ουσία P ενοχοποιούνται για την πρόκληση βρογχόσπασμου, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και προσκόλλησης των λευκοκυττάρων [51, 78], ενώ αντιστρόφως έχει αποδειχθεί, ότι η δυσλειτουργία του υποδοχέα της ουσίας P προστατεύει από την πνευμονική φλεγμονή [80].

Η επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην σύνθετη νευρο-ανοσοποιητική αλληλεπίδραση. Οι πρώτες μελέτες εξέτασαν τους μηχανισμούς με τους οποίους περιφερικά ανοσολογικά ερεθίσματα συμμετέχουν στην εκδήλωση πυρετού και στην ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τόνισαν τη σημασία του κοιλιακού συστήματος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, το οποίο επιτρέπει την επίδραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών της συστηματικής κυκλοφορίας στην εγκεφαλική λειτουργία. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 διαπιστώθηκε, ότι υποδιαφραγματική διατομή του παρασυμπαθητικού νεύρου μειώνει τις εγκεφαλικές επιδράσεις των κυτταροκινών στη συστηματική κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την παρουσία ενός εγκεφαλικού διαμερίσματος κυτταροκινών έστρεψε το

ενδιαφέρον σε ότι αφορά στην μετάδοση ανοσολογικών μηνυμάτων από τις κοιλίες του εγκεφάλου στις νευρικές οδούς. Έκτοτε, διάφορες νευροανατομικές μελέτες επιβεβαίωσαν την παρουσία μιας ταχείας οδού επικοινωνίας μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και εγκεφάλου με την μεσολάβηση του παρασυμπαθητικού νεύρου. Αυτή η νευρική οδός συμπληρώνεται από ένα χυμικό μονοπάτι, που περιλαμβάνει κυτοκίνες, που παράγονται στις κοιλίες και τα χοριοειδή πλέγματα, καθώς και κυτταροκινών προερχόμενων από το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Ανάλογα με την προέλευση τους, αυτές οι τοπικά παραγόμενες κυτοκίνες μπορούν να διεγείρουν νευρώνες που σχετίζονται με συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου είτε να διαχέονται μέσω ανακατανομής όγκου στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, όπου και ασκούν τη δράση τους. Η ενεργοποίηση λαμβάνει χώρα είτε άμεσα είτε με τη μεσολάβηση διαφόρων προσταγλανδινών [81]. Επομένως, το νευρικό σύστημα μέσω ενός φλεγμονώδους αντανεκλαστικού του παρασυμπαθητικού νεύρου μπορεί να αναστείλει την παραγωγή κυτταροκινών αποτρέποντας κατά αυτόν τον τρόπο τη βλάβη και τον θάνατο των ιστών, γεγονός που στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως παρασυμπαθητική αντιφλεγμονώδης οδός (cholinergic anti-inflammatory pathway). Η προστατευτική δράση του παρασυμπαθητικού νεύρου στις επιβλαβείς επιπτώσεις της φλεγμονώδους αντίδρασης έχει καταδειχθεί σε μοντέλα πειραματικής σήψης, ενδοτοξιναιμίας, βλάβης ισχαιμίας/επαναγγείωσης, αιμορραγικής καταπληξίας, αρθρίτιδας καθώς και σε άλλα φλεγμονώδη σύνδρομα [82]. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζονται από περαιτέρω μελέτες, στις οποίες καταδεικνύεται, ότι η ενδοκράνια υπέρταση μπορεί να τροποποιήσει την ανοσορρυθμιστική λειτουργία του παρασυμπαθητικού και ότι η διέγερσή του οδήγησε σε αναστολή της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών. Ο προστατευτικός ρόλος της χολινεργικής αντιφλεγμονώδους οδού αποδεικνύεται επιπρόσθετα από την επιδείνωση της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονικής βλάβης μετά από πειραματική βαγοτομή [83].

Επομένως, το μοντέλο του διπλού χτυπήματος (double hit model) θα μπορούσε τουλάχιστον εν μέρει να ερμηνεύσει την πνευμονική δυσλειτουργία, που σχετίζεται με την οξεία εγκεφαλική βλάβη. Η αδρενεργική καταιγίδα σε συνδυασμό με την εγκεφαλική και συστηματική φλεγμονώδη απάντηση (πρώτο χτύπημα, first hit) οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία του πνεύμονα σε ένα επόμενο ζημιογόνο παράγοντα (δεύτερο χτύπημα, second hit), όπως ο μηχανικός αερισμός ή η βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση, που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων [51].

#### **1.1.4 Ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων**

Η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων είναι συχνή και σοβαρή επιπλοκή μετά από εγκεφαλική βλάβη και συχνά διαλάθει της προσοχής των θεραπόντων ιατρών. Η ακριβής παθοφυσιολογία της μετατραυματικής υποφυσιακής ανεπάρκειας παραμένει αντικείμενο εντατικής έρευνας, πιθανολογείται όμως, ότι εκτός από το πρωτογενές μηχανικό σύμβαμα, δευτερεύοντες επιδράσεις, όπως υπόταση, υποξία, ενδοκράνια υπέρταση, αλλαγές στην αιματική ροή, επίδραση φαρμάκων, μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της διαταραχής [84–86]. Σε παρουσία υποφυσισμού επηρεάζονται τόσο η βραχυχρόνια όσο και η μακροχρόνια πρόγνωση των ασθενών, ενώ χρόνια δυσλειτουργία της υπόφυσης μπορεί να επιμείνει σε 15 μέχρι 20% των ασθενών. Δυστυχώς η απουσία ειδική συμπτωματολογίας και η έλλειψη συγχρονισμένης προσέγγισης οδηγούν σε υποδιάγνωση της διαταραχής [87, 88]. Η πιο κοινή ενδοκρινική ανεπάρκεια είναι αυτή της αυξητικής ορμόνης και ακολουθούν η γοναδοτροπίνη, η κορτιζόλη και οι θυρεοειδικές ορμόνες [89]. Η οξεία φάση της δυσλειτουργίας του οπισθίου λοβού της υπόφυσης μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στην έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Οι διαταραχές αυτές μπορούν να πάρουν τη μορφή του συνδρόμου είτε της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης [89, 90] είτε του κεντρικού άποιου διαβήτη, η εμφάνιση του οποίου σχετίζεται με τη

βαρύτητα της βλάβης και την ανάπτυξη ενδοκράνιας υπέρτασης [91], ενώ το σύνδρομο εγκεφαλικής απώλειας άλατος αποτελεί μία συχνή διαταραχή της ομοιόστασης του νατρίου σε ασθενείς με σοβαρή οξεία εγκεφαλική βλάβη [92].

Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο η επίδραση της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων στο στρες και την συστηματική φλεγμονώδη απόκριση μετά από τραυματισμό [31]. Η επίδραση των διαταραχών του άξονα στην παθογένεια της πνευμονικής βλάβης έχει επίσης διερευνηθεί σε πληθώρα πειραματικών και κλινικών μελετών.

Στην αρχική φάση του τραύματος μεσολαβητές της φλεγμονής όπως η ιντερλευκίνη-6 ενεργοποιούν έντονα τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων με αποτέλεσμα τη ραγδαία αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης άμεσα μετά τον τραυματισμό. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί καθοριστικό γεγονός για την εκδήλωση του συνδρόμου της αντισταθμιστικής φλεγμονώδους απάντησης (compensatory inflammatory response syndrome) [93–95]. Οι ευεργετικές επιδράσεις της υπερκορτιζολαιμίας στην μείωση των επιδράσεων της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης και την προστασία των περιφερικών οργάνων από τις συνέπειές της είναι καλά τεκμηριωμένες στη βιβλιογραφία [31, 95, 96]. Επιπρόσθετα τα γλυκοκορτικοειδή, τα οποία είναι τελικό παράγωγο ενός ιδιαίτερα σύνθετου νευροενδοκρινικού συστήματος, έχουν πολλαπλές επιδράσεις σε κύτταρα και μόρια του ανοσολογικού συστήματος διεγείροντας την ανοσολογική απόκριση εναντίον των λοιμώξεων [97].

Εκτιμάται ότι 50% των ασθενών με μέτρια έως σοβαρή τραυματική εγκεφαλική βλάβη παρουσιάζουν τουλάχιστον παροδική οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια [98, 99]. Προδιαθεσικοί παράγοντες, που ενισχύουν την εμφάνιση επινεφριδιακής ανεπάρκειας θεωρούνται η νεότερη ηλικία, η βαρύτητα του αρχικού τραυματισμού, τα πρώιμα ισχαιμικά

συμβάματα, καθώς και η χρήση ετομιδάτης και άλλων κατασταλτικών παραγόντων [100]. Η σημασία της εμφάνισης επινεφριδιακής ανεπάρκειας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση καταδεικνύεται από την επιβαρυσμένη γενική και νευρολογική πρόγνωση, καθώς και την υψηλότερη θνητότητα, που έχει παρατηρηθεί σ' αυτήν την ομάδα ασθενών, ενώ η αρνητική επίδρασή της στις αιμοδυναμικές παραμέτρους καθιστά αναγκαία την χρήση υψηλότερων δόσεων αγγειοσυσπαστικών [98–100]. Επιπρόσθετα φαίνεται, ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση και συνοδή επινεφριδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν συχνότερα συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, όπως διαφαίνεται από τα υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-6 σε αυτούς τους ασθενείς [99, 101].

Οι αλλαγές στις νευροενδοκρινικές αποκρίσεις ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση εμφανίζονται νωρίς στην πορεία της νόσου και με υψηλή συχνότητα, ενώ παρουσιάζουν άμεση συσχέτιση με την κλινική και ακτινολογική βαρύτητα του αρχικού συμβάματος [99, 102]. Η ιντερλευκίνη-6 αποτελεί μία πολυλειτουργική κυτοκίνη, που παράγεται από μία ποικιλία κυττάρων υπό την επίδραση πολλαπλών ερεθισμάτων και υπόκειται σε πολύπλοκους ελεγκτικούς μηχανισμούς. Σε πολυτραυματίες φαίνεται, ότι η παραγωγή της ιντερλευκίνης-6 σχετίζεται με τη βαρύτητα του τραυματισμού, τις επιπλοκές και την θνησιμότητα, καθώς θεωρείται, ότι η αύξηση της βρίσκεται σε απόλυτη αναλογική συσχέτιση με τη βαρύτητα του τραυματισμού [103]. Συνακόλουθα υποστηρίζεται η υπόθεση, ότι η δευτερογενής ανεπάρκεια των επινεφριδίων θα μπορούσε να εκθέσει τους ασθενείς στις καταστροφικές επιδράσεις της ανεξέλεγκτης φλεγμονώδους αντίδρασης με συνοδό ανοσοκαταστολή και επακόλουθη πρόκληση νοσοκομειακών λοιμώξεων, ιδιαίτερα πνευμονίας σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα [104, 105].

## **1.2 Από τον πνεύμονα στον εγκέφαλο**

Το σύνδρομο πολλαπλής οργανικής δυσλειτουργίας αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Στα πλαίσια των



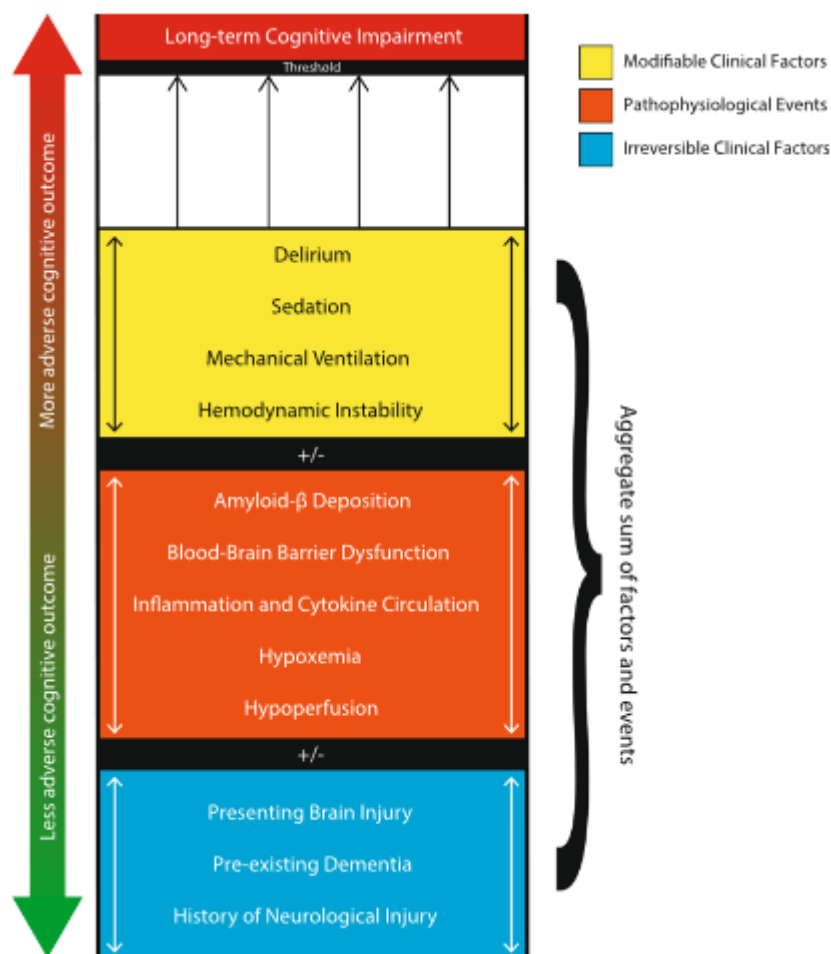
εκδηλώσεων του συνδρόμου περιλαμβάνονται εδώ και αρκετά χρόνια και οι γνωσιακές διαταραχές, οι οποίες έχουν την παθοφυσιολογική βάση τους στις σύνθετες νευροπνευμονικές αλληλεπιδράσεις.

Η γνωσιακή δυσλειτουργία απαντάται συχνά σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς τόσο κατά τη διάρκεια της οξείας νόσησης όσο και πολύ μετά την επιτυχή αντιμετώπιση της [106, 107]: 70 μέχρι 100% κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, 46 μέχρι 80% μετά ένα έτος και 20% μετά πέντε χρόνια [108–109]. Παράγοντες κινδύνου για μακροχρόνια γνωστική εξασθένηση περιλαμβάνουν αθροιστικά την παρουσία μη αναστρέψιμων κλινικών παραμέτρων, δυνητικά τροποποιήσιμων επιπλοκών και παθοφυσιολογικών συμβαμάτων, που ενδέχεται να λάβουν χώρα στη φυσική πορεία του ARDS [110]. Ως τέτοιοι παράγοντες αναφέρονται η προϋπάρχουσα γνωστική έκπτωση, συνυπάρχουσες νευρολογικές βλάβες, τυχόν ύπαρξη παραληρήματος, ο μηχανικός αερισμός, η παρατεταμένη έκθεση σε κατασταλτικά φάρμακα, η σήψη, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες στη μονάδα εντατικής θεραπείας που μπορούν να λειτουργήσουν συνεργιστικά σε διάφορους συνδυασμούς.

Αν και οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραδεν είναι απόλυτα σαφείς, πιστεύεται ευρέως ότι η ανάπτυξη νευρολογικής δυσλειτουργίας, λόγω οξείας συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης ή διαταραχών στην αγγειοεγκεφαλική δυναμική, συμβάλλει στη γνωσιακή έκπτωση μετά από ARDS [110].

Η ασθενής συμπεριφορά (sickness behavior) αναφέρεται σε ένα συντονισμένο σύνολο αλλαγών της συμπεριφοράς, που αναπτύσσεται σε πάσχοντες κατά τη διάρκεια λοίμωξης. Σε μοριακό επίπεδο οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την παραγωγή, απελευθέρωση και τις εγκεφαλικές δράσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1α και -1β, η ιντερλευκίνη-6 και ο TNF-α. Το κλινικό σύνδρομο που προκύπτει περιλαμβάνει ένα

συνδυασμό συμπτωμάτων, όπως μειωμένη συγκέντρωση, κακουχία, έλλειψη κινήτρου, ψυχοκινητική καθυστέρηση και κατάθλιψη [111]. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν, ότι η λοίμωξη καθώς και η συνδεδεμένη με αυτή φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί δυνητικά να επηρεάσει επιλεκτικά τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος [112].



**Εικόνα 4.** Παράγοντες κινδύνου και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που συμβάλλουν στην γνωσιακή έκπτωση σε ασθενείς με ARDS και οξεία πνευμονική βλάβη [110]

Αρκετές πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν, ότι ακόμα και ήπια οξεία συστηματική φλεγμονή μπορεί να διεγείρει υπέρμετρες συμπεριφορικές διαταραχές και γνωστική δυσλειτουργία σε ηλικιωμένα άτομα ή άτομα με προϋπάρχουσα εκφυλιστική παθολογία [113].

### 1.2.1 Μηχανικός αερισμός, φλεγμονή και γνωστική επίδραση

Ο μηχανικός αερισμός συνδέεται άρρηκτα με γνωστική εξασθένηση, έκπτωση της ποιότητας ζωής και διαταραχές του θυμικού, εύρημα το οποίο γίνεται καταφανές στην καθημερινή κλινική πράξη ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα με προϋπάρχοντα γνωσιακά ελλείμματα. Οι παθοφυσιολογικές μεταβολές στους ασθενείς αυτούς συνήθως περιλαμβάνουν ποικίλο βαθμό συσσώρευσης αμυλοειδούς β, φλεγμονή του νευρικού συστήματος και δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Σε πειραματική μελέτη των Jackson και συνεργατών, φάνηκε ότι ο μηχανικός αερισμός προκαλεί εκτός από σημαντική αύξηση του εγκεφαλικού διαλυτού αμυλοειδούς β 1-40, σημαντική αύξηση νευροφλεγμονωδών κυτοκινών, τόσο σε ποντίκια άγριου τύπου όσο και σε ποντίκια με νόσο Αλτσχάιμερ, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αντανακλούνταν στο πλάσμα. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, της συγκέντρωσης του εγκεφαλικού αμυλοειδούς β 1-40, όπως επίσης και αρκετών νευροφλεγμονωδών βιοδεικτών σχετιζόμενων με τη νόσο Αλτσχάιμερ, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών TNF-α και της ιντερλευκίνης-6 [114].

Ακόμα και η χρήση μικρής διάρκειας μηχανικού αερισμού φαίνεται να σχετίζεται με ανάλογη ανοσολογική αντίδραση, παραγωγή νευροφλεγμονωδών μεσολαβητών και συμβολή στην νευροπαθολογία της νόσου Αλτσχάιμερ σε ποντίκια με και χωρίς προϋπάρχουσα παθολογία εγκεφαλικής νόσου Αλτσχάιμερ [115]. Παρατεταμένη διάρκεια μηχανικού αερισμού συνεπάγεται παρατεταμένη έκθεση των ασθενών σε κατασταλτική αγωγή και αναισθητικούς παράγοντες. Παρά το γεγονός, ότι υφίστανται διάφορες μορφές παραληρήματος, όπως το σχετιζόμενο με καταστολή, το υποξικό και το σηπτικό, φαίνεται ότι το σχετιζόμενο με την κατασταλτική θεραπεία αντιπροσωπεύει την συχνότερη μορφή. Η παρατεταμένη διάρκειά του σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση [116]. Στους υπεύθυνους παθογενετικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται η μειωμένη κάθαρση της κατασταλτικής θεραπείας, η οξεία

επί χρόνια διαταραχή της χολινεργικής μετάδοσης σε ηλικιωμένους, ενώ η παροδική αξονική βλάβη μπορεί να συμμετέχει στην επαγόμενη από τα κατασταλτικά μακροχρόνια γνωστική έκπτωση [110, 116, 117].

### **1.2.2 Φλεγμονή και υποξαιμία**

Πειραματικές μελέτες σχετικά με την παθογένεια του ARDS ενοχοποιούν ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών, όπως χημική μηχανική βλάβη, βλάβη σχετιζόμενη με το μηχανικό αερισμό και συνδυασμό πνευμονικής βλάβης με συστηματικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως σήψη. Ιστοπαθολογικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία ουδετεροφιλικής κυψελιδίτιδας, βλάβη του κυψελιδικού επιθηλίου και ενδοθηλίου, σχηματισμό υαλίνων μεμβρανών και μικροαγγειακούς θρόμβους [118]. Παρά το γεγονός, ότι στα περισσότερα μοντέλα μελέτης του ARDS χρησιμοποιείται στρατηγική υψηλού όγκου, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται, ότι ο μηχανικός αερισμός αφ'εαυτού, ακόμα και με χαμηλότερους όγκους ενοχοποιείται για την πρόκληση πνευμονικής βλάβης [119]. Δεδομένα από πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν, ότι ο μηχανικός αερισμός προκαλεί τοπικά ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και φλεγμονή σε ποντίκια με φυσιολογικό πνεύμονα, που μπορεί δυνητικά να επεκταθεί στην συστηματική κυκλοφορία και κατ' επέκταση σε απομακρυσμένα όργανα, όπως ο εγκέφαλος [120].

Οι υποθέσεις, που μελετούν την παθοφυσιολογία της νευρολογικής βλάβης στα πλαίσια του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων, συμπεριλαμβάνουν κατά κύριο λόγο δύο παθογενετικούς μηχανισμούς, την σχετιζόμενη με την υποξαιμία νευρολογική δυσλειτουργία καθώς και την επαγόμενη από κυτοκίνες βλάβη [121]. Ο ιππόκαμπος, δομή που συμμετέχει στη διαδικασία εκμάθησης και μνήμης φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην υποξία, όπως καταδεικνύεται από νεκροτομικές μελέτες ασθενών με παραλήρημα. Ωστόσο, αποτελέσματα μελετών υποστηρίζουν ότι το ARDS μπορεί να

οδηγήσει σε βλάβη του ιππόκαμπου ανεξάρτητα από το βαθμό της υποξίας [122–123]. Η ομάδα των Bickebach και συνεργατών μελέτησε την επίπτωση της γνωσιακής δυσλειτουργίας σε τυχαιοποιημένες ομάδες χοίρων με ARDS σχετιζόμενο με μηχανικό αερισμό έναντι ομάδας υποξικών χοίρων χωρίς ARDS. Μεταξύ των ατόμων με ARDS διαπιστώθηκε ισχυρότερη γνωσιακή έκπτωση και τάση για φλεγμονή του ιππόκαμπου καθώς και συστηματική έκφραση της ιντερλευκίνης-6 και του TNF- $\alpha$ . Η οξυγόνωση μεταξύ των ομάδων ήταν συγκρίσιμη, γεγονός που καταδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονώδους αντίδρασης στην πρόκληση νευρολογικής βλάβης [124].

Μία από τις συχνές επιπλοκές της σήψης είναι η ανάπτυξη ARDS. Η σήψη συχνά συνοδεύεται από εγκεφαλική δυσλειτουργία, που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Χαρακτηρίζεται από περίπλοκους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που προκύπτουν τόσο από φλεγμονώδεις όσο και από μη φλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις σε ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου. Στους υπεύθυνους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται η υπερβολική μικρογλοιακή ενεργοποίηση, η μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, η δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η επηρεασμένη νευροδιαβίβαση. Η εγκεφαλική λειτουργία δύναται επίσης να επιδεινωθεί μέσω της παρατεταμένης φλεγμονής, της σοβαρής υποξαιμίας και της επίμονης υπεργλυκαιμίας [125]. Η διαταραχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης στην πρώιμη σηπτική καταπληξία μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη εγκεφαλοπάθειας, σχετιζόμενη με την σήψη. Η παραγωγή συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου από την ενδοτοξίνη μπορεί να προκαλέσει έκσεσημασμένη αγγειοδιαστολή, απώλεια του αγγειακού τόνου και ρύθμισης της αγγειακής αντίστασης [110, 126]. Ακολούθως, δύναται να επηρεαστεί η εγκεφαλική αυτορρύθμιση, καθώς εξαρτάται άμεσα από τον εγκεφαλικό αγγειακό τόνο, καθοριστικός παράγοντας του οποίου είναι η συγκέντρωση CO<sub>2</sub>. Η παραπάνω υπόθεση υποστηρίζεται από την μελέτη των Taccone και συνεργατών, η οποία καταδεικνύει,

ότι η αρτηριακή πίεση είναι μειωμένη στην πλειονότητα των ασθενών με σηπτικό σοκ, ειδικά παρουσία υπερκαπνίας [126]. Τέλος σε μια προοπτική μελέτη, που περιέλαβε 170 ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων της S-100β πρωτεΐνης, αντανακλώντας σημαντικά σοβαρότερη εγκεφαλοπάθεια [127].

### 1.2.3 Εγκεφαλική βλάβη και μηχανικός αερισμός

Εκτός από την αμιγή πνευμονική βλάβη, η στρατηγική μηχανικού αερισμού θα μπορούσε να επηρεάσει την περιφερική ροή αίματος και την οξυγόνωση του εγκεφάλου. Μεταξύ μηχανικού αερισμού με υψηλούς και χαμηλούς όγκους, φαίνεται ότι ο προστατευτικός αερισμός οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης και του μεταβολισμού του εγκεφαλικού ιστού καθώς και μειωμένη απελευθέρωση κυτοκινών σε σύγκριση με τον αερισμό υψηλών όγκων [128]. Οι Quilez και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση του αναπνεόμενου όγκου στον εγκέφαλο αρουραίων, που αερίζονταν μηχανικά, χρησιμοποιώντας τον c-fos, ο οποίος συνιστά ένδειξη νευρωνικής ενεργοποίησης. Η φλεγμονώδης απόκριση (TNF- $\alpha$ ) και η έκφρασή του c-fos στον οπισθοσπληνικό φλοιό και τον θάλαμο ήταν υψηλότερη στην ομάδα υψηλού αναπνεόμενου όγκου σε σχέση με την ομάδα προστατευτικού αερισμού, υποδεικνύοντας την ιατρογενή επίδραση του μηχανικού αερισμού στον εγκέφαλο [129].

Τα οφέλη της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης στην διαχείριση ασθενών με ARDS είναι καλά τεκμηριωμένα στη διεθνή βιβλιογραφία [1]. Παρόλα αυτά, η χρήση της συνδέεται με παθοφυσιολογικές μεταβολές, όπως η επίδραση της στην εγκεφαλική φλεβική απορροή και συστηματική φλεβική επιστροφή με τελικό αποτέλεσμα τη σύγχρονη παρουσία ενδοκράνιας υπέρτασης και μειωμένης εγκεφαλικής πίεσης [130]. Από την άλλη πλευρά, φαίνεται σε παλαιότερες μελέτες, ότι η εφαρμογή PEEP αύξησε την ενδοκράνια πίεση όταν η βασική τιμή

της ενδοκράνιας πίεσης ήταν χαμηλότερη από την εφαρμοζόμενη PEEP, αλλά είχε μικρότερη επίδραση στην εγκεφαλική αιμάτωση όταν η ενδοκράνια πίεση ήταν υψηλότερη [131]. Επιπρόσθετα, η εφαρμογή της μπορεί να οδηγήσει σε ενδοκράνια υπέρταση μέσω της επακόλουθης υπερκαπνίας και πνευμονικής υπερδιάτασης [131]. Σε πειραματικά μοντέλα φάνηκε, ότι η εφαρμογή υψηλής PEEP δεν επηρεάζει την ενδοκρανιακή πίεση ή την περιφερική εγκεφαλική ροή αίματος αφεαυτής, όμως λόγω των προαναφερόμενων αιμοδυναμικών μεταβολών μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της εγκεφαλο-αγγειακής αυτορρύθμισης [132]. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από μελέτες σε διασωληνωμένους ασθενείς, όπου η εφαρμογή υψηλής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης φαίνεται να επηρεάζει την εγκεφαλική πίεση άρδευσης, λόγω της μείωσης της μέσης αρτηριακής πίεσης, χωρίς να επιδρά στα επίπεδα της ενδοκρανιακής πίεσης [133].

Συνεπώς, η εφαρμογή μηχανικού αερισμού επιδρά στην εγκεφαλική μικροκυκλοφορία προκαλώντας εγκεφαλική δυσλειτουργία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ARDS, επιδεινώνοντας τόσο την σηπτική εγκεφαλική υποάρδευση όσο και την εγκεφαλική κάθαρση του αμυλοειδούς-β [110, 134].

## 2. Μηχανικός αερισμός στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη

### 2.1 Μηχανικός αερισμός στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη και φυσιολογικό πνεύμονα

Ο εκτιμώμενος αριθμός ασθενών που απαιτούν μηχανικό αερισμό λόγω οξείας εγκεφαλικής βλάβης εκτιμάται σε περισσότερους από 200.000 ετησίως, γεγονός που μεταφράζεται σε υψηλό κοινωνικό φορτίο και μέσο εκτιμώμενο ετήσιο κόστος για τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής περισσότερο από 25 δισεκατομμύρια δολάρια [135]. Ενώ η πρόγνωση των βαρέως πασχόντων ασθενών με εγκεφαλική βλάβη προσδιορίζεται κυρίως από την υποκείμενη νευρολογική παθολογία, τόσο η αποφυγή όσο και η αντιμετώπιση συστηματικών επιπλοκών συμβάλλουν στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών αυτών [136].

Τις τελευταίες δεκαετίες η στρατηγική προστατευτικού μηχανικού αερισμού, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλών αναπνεόμενων όγκων και της εφαρμογής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης, είναι εν των ων ουκ άνευ για τον αερισμό ασθενών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Πρόσφατα στοιχεία καταδεικνύουν, ότι ο αερισμός με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο μπορεί επίσης να είναι ευεργετικός και για ασθενείς χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια. Ωστόσο, σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη, ιδιαίτερα σε αυτούς με ενδοκράνια υπέρταση, τα υψηλά επίπεδα PEEP μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την πίεση εγκεφαλικής άρδευσης και κατ' επέκταση την εγκεφαλική αιμάτωση [132, 137].

Ενώ το σύνολο των δεδομένων σχετικά με τις στρατηγικές μηχανικού αερισμού, τον απογαλακτισμό και την αποσωλήνωση είναι πλούσιο για ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, λείπουν τα αντίστοιχα δεδομένα για ασθενείς που απαιτούν μηχανικό αερισμό λόγω εγκεφαλικής βλάβης, καθώς οι ασθενείς αυτοί συχνά αποκλείονται από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στις μονάδες εντατικής θεραπείας [130]. Ακόμα και οι πιο



πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση βαρέως πασχόντων ασθενών με εγκεφαλική βλάβη και φυσιολογικό πνεύμονα στερούνται συστάσεων για στρατηγικές προστατευτικού μηχανικού αερισμού [138], παρά το γεγονός ότι η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή μη νευρολογική επιπλοκή σε αυτούς τους ασθενείς (23%) [139]. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι στην καθ' ημέρα κλινική πράξη η εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού σε νευρολογικούς και νευροχειρουργικούς ασθενείς παραμένει σχετικά ασυνήθης στις ευρωπαϊκές μονάδες νεύρο-εντατικής θεραπείας [140].

Ο μηχανικός αερισμός είναι θεμελιώδους σημασίας για την ανάνηψη βαρέως πασχόντων ασθενών με εγκεφαλική βλάβη, καθώς βελτιώνει την ιστική παροχή οξυγόνου, συμβάλλοντας στη ρύθμιση της εγκεφαλικής αγγειακής αντιδραστικότητας και την διασφάλιση της προστασίας των αεραγωγών [141]. Ωστόσο κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εγκεφαλική βλάβη προκαλεί αλλαγές στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, αλλαγές οι οποίες λαμβάνουν χώρα άμεσα μετά το αρχικό σύμπτωμα [51]. Επιπλέον, φαίνεται, ότι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων και η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονική βλάβη είναι σχετικά συχνή σε ασθενείς με οξεία κρανιοεγκεφαλική κάκωση, καθώς και εγκεφαλική αιμορραγία, και σχετίζεται με χειρότερη νευρολογική έκβαση και μακρύτερη νοσηλεία [142–144]. Όπως προαναφέρθηκε, η οξεία εγκεφαλική βλάβη διεγείρει μία οξεία φλεγμονώδη απάντηση με πολλαπλές δευτερογενείς επιπτώσεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σύνδρομο πολλαπλής οργανικής ανεπάρκειας [67].

Το νευρογενές πνευμονικό οίδημα, οι σχετιζόμενες με νευροδιαβιβαστές επιπλοκές ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες των νευροπροστατευτικών θεραπειών, όπως η καταστολή και ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αντικατοπτρίζουν επιπρόσθετους μηχανισμούς πνευμονικής βλάβης [51, 141]. Οι στρατηγικές μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS έχουν αλλάξει δραματικά τα τελευταία χρόνια κυρίως, λόγω της αναγνώρισής της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονικής βλάβης. Πλέον, η χρήση προστατευτικού μηχανικού αερισμού

έχει τεκμηριωθεί επανειλημμένα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ασθενών με πνευμονική βλάβη, μειώνοντας τις επιπλοκές και τις ανεπιθύμητες ενέργειες και βελτιώνοντας τη συνολική πρόγνωση των ασθενών με ARDS. Η στρατηγική προστατευτικού αερισμού περιλαμβάνει τη χρήση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων και κατάλληλης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης, μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο ανάπτυξης δυνάμεων, που ευνοούν την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η θετική τελοεκπνευστική πίεση συμβάλλει επιπρόσθετα στη στρατολόγηση κολλαπσαρισμένων πνευμονικών περιοχών [145]. Επιπλέον, σύμφωνα με τη θεωρία του διπλού χτυπήματος, που καθορίζεται από την πρωτοπαθή βλάβη κατά τη διάρκεια του οξέος εγκεφαλικού συμβάματος και την δευτεροπαθή επίδραση παραμέτρων κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, φαίνεται ότι οι πνεύμονες μπορούν να γίνουν πιο ευαίσθητοι στις επιβλαβείς συνέπειες του μηχανικού αερισμού και κατ'επέκταση στην ανάπτυξη της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονικής βλάβης [41, 146, 147].

Ο επιθετικός υπεραερισμός (αρτηριακή  $PCO_2 < 25$  mmHg) αποτέλεσε για δεκάδες χρόνια τον ακρογωνιαίο λίθο στο χειρισμό ασθενών με τραυματική εγκεφαλική βλάβη, λόγω της επίδρασης του στην μείωση της ενδοκράνιας πίεσης. Ενδοκράνια υπέρταση αναπτύσσει περί το 40% των ασθενών με οξεία κρανιοεγκεφαλική κάκωση και υψηλή ή μη ελεγχόμενη ενδοκράνια πίεση αποτελεί μία από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου και αναπηρίας μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Σε κάθε περίπτωση όμως, ο υπεραερισμός ελαττώνει την ενδοκράνια πίεση προκαλώντας εγκεφαλική αγγειοσύσπαση και επακόλουθα μείωση της εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης με κίνδυνο σοβαρής εγκεφαλικής ισχαιμίας [148]. Σύμφωνα με τις οδηγίες για την διαχείριση της σοβαρής τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, ο υπεραερισμός και η επακόλουθη υποκαπνία συστήνεται μόνο σαν μία απόλυτα προσωρινή παρέμβαση για την μείωση της ενδοκράνιας πίεσης, ενώ θα πρέπει οπωσδήποτε να

αποφεύγεται τις πρώτες 24 ώρες μετά τον τραυματισμό, αν η εγκεφαλική πίεση άρδευσης είναι ελαττωμένη [148].

Σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη φαίνεται, ότι η εφαρμογή μέτριας θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης έχει ευεργετικές επιδράσεις στην πρόληψη της πνευμονικής βλάβης. Στην μελέτη των Koutsoukou και συνεργατών η εφαρμογή μέτριων επιπέδων PEEP για πέντε μέρες μείωσε τη στατική ελαστικότητα και την ελάχιστη αντίσταση, αποτρέποντας περαιτέρω πνευμονική δυσλειτουργία [149]. Περαιτέρω, η εφαρμογή μηδενικής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης σε εγκεφαλικά πάσχοντες ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα συνδέθηκε με πρώιμες και παρατεταμένες αυξήσεις των κυκλοφορούν δεικτών φλεγμονής σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε PEEP της τάξης των 8 cmH<sub>2</sub>O [24]. Η αποφυγή της τελοεκπνευστικής κυψελιδικής σύμπτωσης και η διατήρηση ανοιχτών προηγούμενα συμπτωτικών κυψελίδων με την εφαρμογή PEEP μπορεί να προστατεύσει από τον τραυματισμό, που οφείλεται στο κλείσιμο των αεραγωγών ή την ετερογενή συστολή [149]. Η εφαρμογή PEEP συμβάλλει στην διατήρηση της ομογένειας του πνεύμονα μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό της πίεσης σε σημεία επικοινωνίας μεταξύ διαφορετικών πνευμονικών μονάδων με διαφορετικά επίπεδα διάτασης και διατηρεί τον πνεύμονα ανοιχτό καθ' όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, αποτρέποντας το τοπικό άνοιγμα και κλείσιμο [150].

Ενώ η εφαρμογή PEEP φαίνεται να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με ARDS [1], πρόσφατες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε ανοιχτό χειρουργείο κοιλίας, έδειξαν ότι οι χαμηλοί αναπνεόμενοι όγκοι, αλλά όχι η υψηλή PEEP βελτιώνουν την πρόγνωση ασθενών με φυσιολογικό πνεύμονα [151, 152]. Οι αυξήσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, που προκαλούνται από την εφαρμογή PEEP μπορεί να έχουν επιβλαβή αποτελέσματα, ιδιαίτερα σχετιζόμενων με τον κίνδυνο παρακώλυσης της φλεβικής

απορροής, οδηγώντας σε αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης. Ορισμένες μελέτες αναφέρονται στις επιδράσεις της χρήσης PEEP στις εγκεφαλικές αιμοδυναμικές παραμέτρους. Οι Mascia και συνεργάτες εφάρμοσαν τυχαιοποιημένα PEEP της τάξης των 5 και 10 cmH<sub>2</sub>O σε 12 ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη και ARDS και διαπίστωσαν μία σημαντική αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης σχετιζόμενη με την αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα στους ασθενείς με επαγόμενη κυψελιδική υπερδιάταση [134]. Η τιτλοποίηση των επιπέδων PEEP σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη και ARDS είχε ως αποτέλεσμα αποδεκτές μεταβολές των συστηματικών και εγκεφαλικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης από 15 σε 18 cmH<sub>2</sub>O και της μείωσης της εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης από 78 σε 72 mmHg [153]. Ως εκ τούτου, η χρήση PEEP σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη φαίνεται να είναι ασφαλής σε παρουσία υπερδιάτασης και αύξησης του νεκρού χώρου, υπό την προϋπόθεση, ότι τόσο η συστηματική όσο και η εγκεφαλική αιμοδυναμική παρακολουθούνται στενά [153].

Πειραματικές μελέτες εξέτασαν την επίδραση των επιπέδων PEEP στην ενδοκρανιακή πίεση, την εγκεφαλική ροή αίματος και την συστηματική αιμοδυναμική και έδειξαν, ότι υψηλά επίπεδα PEEP δεν είχαν αρνητική επίδραση στην ενδοκρανιακή πίεση, την τάση οξυγόνου του εγκεφαλικού ιστού ή την περιφερική εγκεφαλική αιματική ροή. Αντιθέτως, σε ασθενείς με σοβαρή υπαραχνοειδή αιμορραγία η σταδιακή αύξηση της PEEP είχε σαν συνέπεια σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και της περιφερικής εγκεφαλικής ροής αίματος. Φαίνεται, ότι η εφαρμογή PEEP δεν μεταβάλλει την ενδοκρανιακή πίεση ή την περιφερική εγκεφαλική ροή άμεσα, αλλά έμμεσα μέσω της αρνητικής της επίδρασης στις μακροαιμοδυναμικές μεταβλητές σε περίπτωση διαταραγμένης εγκεφαλικής αυτορρύθμισης [132]. Μελέτες μέτρησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής σε σχέση με την αύξηση της PEEP σε ασθενείς με ARDS δεν κατέδειξαν σημαντική μείωση στην ταχύτητα ροής του αίματος [154]. Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και από την μελέτη των Caricato και

συνεργατών, όπου δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στην εγκεφαλική και συστηματική αιμοδυναμική με την εφαρμογή PEEP της τάξης των 0, 5, 8 και 12 cmH<sub>2</sub>O σε ασθενείς με σοβαρή εγκεφαλική βλάβη υπό την προϋπόθεση ότι η ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος διατηρούνταν σε χαμηλά επίπεδα [155]. Συνεπώς, φαίνεται, ότι η χρήση PEEP σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη είναι μία σχετικά ασφαλής διαδικασία υπό την προϋπόθεση, ότι εφαρμόζεται στενή παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της συστηματικής και εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Η διατήρηση ευογκαιμίας με την χρήση υπέρτονων διαλυμάτων θα μπορούσε επίσης να συνεισφέρει στην αποτροπή της ανεπιθύμητης μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της εγκεφαλικής πίεσης άρδευσης μετά από εφαρμογή διαφόρων επιπέδων PEEP [137].

Από την άλλη, η προσέγγιση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα, η οποία επηρεάζει αρνητικά την ενδοκρανιο πίεση. Η αύξηση της PaCO<sub>2</sub> προκαλεί άμεσα αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αρτηριών και συνεπώς αύξηση του όγκου του εγκεφαλικού αίματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ενδοκράνια υπέρταση [51, 143]. Η μελέτη των εγκεφαλοπνευμονικών αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς με σύγχρονη εγκεφαλική και πνευμονική βλάβη κατά την εφαρμογή χαμηλών επιπέδων PEEP έδειξε, ότι σε ασθενείς με „σχετικά χαμηλή ενδοκράνιο πίεση“ όταν η εφαρμογή PEEP προκάλεσε κυψελιδική υπερδιάταση και υπερκαπνία αυξήθηκε και η ενδοκράνιος πίεση. Αντίθετα, όταν η PEEP είχε ως αποτέλεσμα την κυψελιδική στρατολόγηση τόσο η ενδοκράνιος πίεση όσο και η εγκεφαλική αιμάτωση δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές [143]. Παραδόξως, σε μία αναδρομική μελέτη που περιέλαβε 620 ασθενείς με υπαραχνοειδή αιμορραγία που νοσηλεύτηκαν σε MEΘ, 170 ασθενείς που είχαν μέση ενδοκρανιο πίεση  $48 \pm 26$  mmHg επιπλέχθηκαν από οξεία πνευμονική βλάβη. Αξιοσημείωτα οι τιμές της PCO<sub>2</sub> και του pH σε 51 από αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι αερίστηκαν με στρατηγική προστατευτικού μηχανικού αερισμού δεν διέφεραν σημαντικά από αυτές που μετρήθηκαν σε

ασθενείς υπό συμβατικό μηχανικό αερισμό, υποδηλώνοντας ότι η εγκεφαλική βλάβη και ενδοκράνια υπέρταση δεν αναστέλλονται αποκλειστικά από την εφαρμογή προστατευτικού αερισμού [156].

Καταλήγοντας παρόλο που δεν υπάρχουν ατράνταχτα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την στρατηγική μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη και φυσιολογικό πνεύμονα, συγκεκριμένες τακτικές μηχανικού αερισμού σε αυτό τον πληθυσμό θα μπορούσαν ενδεχομένως να βελτιώσουν τη νευρολογική έκβαση και να αποτρέψουν ενδεχόμενη πνευμονική βλάβη, διορθώνοντας τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ή ελέγχοντας τις επιδράσεις εγκεφαλικής φλεγμονής σε περιφερειακά όργανα και ιδιαίτερα στους πνεύμονες. Ο μηχανικός αερισμός με χαμηλούς όγκους και εφαρμογή μέτριας PEEP θα πρέπει να εξετάζεται σε αυτούς τους ασθενείς με στόχο την επίτευξη νορμοξαιμίας και νορμοκαπνίας. Λόγω της έλλειψης σαφών στοιχείων και συστάσεων και της αμφίβολης ποιότητας των διαθέσιμων μελετών, οι κλινικές αποφάσεις σχετικά με την στρατηγική μηχανικού αερισμού θα πρέπει να λαμβάνονται κατά περίπτωση, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά, τους κινδύνους και τα οφέλη των ασθενών, καθώς και τη σχετιζόμενη με τη νευρολογική κατάσταση πρόγνωση των ασθενών. Η αιμοδυναμική παρακολούθηση της εγκεφαλικής και συστηματικής κυκλοφορίας, καθώς και της εγκεφαλικής οξυγόνωσης αποτελούν αναπόσπαστα εργαλεία για την αξιολόγηση των επιδράσεων και τον έγκαιρο εντοπισμό δυνητικών επιπλοκών του προστατευτικού μηχανικού αερισμού [157].

## **2.2 Μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη και ARDS**

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων ορίστηκε για πρώτη φορά το 1994 και αποτελεί μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από ανθεκτική υποξαιμία και άκαμπτους πνεύμονες [158–160]. Έκτοτε προέκυψαν διάφορα

ζητήματα σχετικά με την αξιοπιστία και την εγκυρότητα του πρώτου ορισμού. Ενεργοποιώντας μία διαδικασία συναίνεσης, μία ομάδα εμπειρογνομόνων που συγκλήθηκε το 2011, ανέπτυξε τον ορισμό του Βερολίνου εστιάζοντας στη σκοπιμότητα, την αξιοπιστία, την εγκυρότητα και την αντικειμενική αξιολόγηση της απόδοσής του [1]. Σύμφωνα με αυτόν, το ARDS ορίζεται ως ένα σύνδρομο οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας που δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας και λαμβάνει χώρα εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη ενός γνωστού κλινικού συμβάματος ή πρόκειται για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα και συνοδεύεται από αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος [161]. Ουσιαστικές διαφορές σε σχέση με τον προηγούμενο ορισμό είναι, ότι πλέον χρησιμοποιείται ο όρος οξεία πνευμονική βλάβη (Acute Lung Injury, ALI) και το ότι η χρήση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών εγκαταλείφθηκε, καθώς στο ARDS μπορεί να συνυπάρχει υδροστατικό πνευμονικό οίδημα που προκαλείται από καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερογκαιμία. Επιπλέον αμφισβητήθηκε η αξία του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας [161].

Από την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου το 1967 υπήρξε ένας υπέρογκος αριθμός μελετών που επικεντρώθηκαν στην παθογένεση του συνδρόμου και τις δυνατικές θεραπείες του. Η στρατηγική μηχανικού αερισμού με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους και περιορισμό της πίεσης plateau κάτω από 30 cmH<sub>2</sub>O σχετίζεται με ταχύτερη εξασθένηση της φλεγμονώδους απόκρισης και έχει αποδειχθεί ζωτικής σημασίας στην αντιμετώπιση ασθενών με ARDS [162–164]. Η χρησιμότητα της στρατηγικής προστατευτικού μηχανικού αερισμού έχει αποδειχθεί σε αρκετές ομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων βαρέως πασχόντων ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας και ασθενών κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, ωστόσο η επέκταση της χρήσης του σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη, καθώς οι περισσότερες από τις προστατευτικές τακτικές μηχανικού αερισμού σχετίζονται κίνδυνο ενδοκράνιας υπέρτασης [165, 166].

Ο μηχανικός αερισμός είναι πολύ συχνά απαραίτητος στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη, ενώ σε περίπτωση ανάπτυξης αναπνευστικής ανεπάρκειας αυτή φαίνεται να είναι πολυαιτιολογική (πνευμονία από εισρόφηση, πνευμονική τραυματική βλάβη, νευρογενές πνευμονικό οίδημα, οξεία πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με μετάγγιση κ.λ.π.). Σε περίπτωση ταυτόχρονης παρουσίας οξείας εγκεφαλικής βλάβης και ARDS οι αναπνευστικοί θεραπευτικοί χειρισμοί μπορεί να είναι πολύ δύσκολοι, καθώς οι στόχοι του αερισμού συχνά έρχονται σε σύγκρουση σε αυτές τις δύο παθολογίες [167].

Η διαχείριση του ARDS σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη διαφέρει ποικιλοτρόπως σε σχέση με τον χειρισμό μη νευρολογικών ασθενών. Η στρατηγική μηχανικού αερισμού θα πρέπει να είναι δίπλα προστατευτική, τόσο για τον πνεύμονα όσο και για τον εγκέφαλο. Η προσαρμογή των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα κατευθύνεται από τις αλληλεπιδράσεις του αερισμού θετικής πίεσης με την ενδοκράνια κυκλοφορία, την εγκεφαλική προσαρμογή, τα εγκεφαλικά αυτορρυθμιστικά αποθέματα με στόχο την αποφυγή της ενδοκράνιας υπέρτασης και την διατήρηση επαρκούς εγκεφαλικής ροής. Οι καθιερωμένες τακτικές αντιμετώπισης της ανθεκτικής υποξαιμίας, όπως το prone positioning είναι δυνατόν να εφαρμοστούν, αλλά απαιτούν αυστηρό έλεγχο της ενδοκράνιας πίεσης. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας για την αντιμετώπιση της υπερκαπνίας εξακολουθούν και είναι περιορισμένα. Το ARDS, που σχετίζεται με εγκεφαλική βλάβη, χαρακτηρίζεται από διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, που καθορίζονται από μία διασταυρούμενη αλληλεπίδραση μεταξύ νευρογενούς φλεγμονώδους διεργασίας, ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος και συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης και μπορεί να επιδεινωθεί από διάφορους νευροεντατικολογικούς χειρισμούς. Αυτές, οι καθοριστικής σημασίας διάφορες επιβάλλουν διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του ARDS σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη [130]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες



οδηγίες του Brain Trauma Foundation, που δημοσιεύτηκαν το 2017, κύριοι στόχοι σε ασθενείς με οξεία κρανιοεγκεφαλική παθολογία είναι η αποφυγή υποξίας και εγκεφαλικής υποάρδευσης. Κεντρικός στόχος είναι η πρόληψη των υποξικών επιπλοκών, που επιτυγχάνεται με τη διατήρηση επαρκούς πίεσης εγκεφαλικής άρδευσης και εγκεφαλικής παροχής οξυγόνου [168]. Δυστυχώς τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία, σχετικά με τη διαχείριση ασθενών με ταυτόχρονη παρουσία οξείας εγκεφαλικής και πνευμονικής βλάβης, είναι ελλιπή και ως εκ τούτου απαιτείται ρεαλιστική προσέγγιση αυτών των ασθενών.

### **2.2.1 Στόχοι αερισμού**

Καθοριστικής σημασίας για την πρόγνωση ασθενών με οξεία νευρολογική βλάβη είναι η διατήρηση νορμοξαιμίας, καθώς έχει δείχθει, ότι η παρουσία υποξαιμίας αποτελεί σημαντική δευτεροπαθή επιπλοκή μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη και μαζί με την υπόταση και την υπερθερμία σχετίζεται με δυσμενή έκβαση [126]. Τα επιθυμητά επίπεδα του  $PO_2$  μπορούν να κατευθυνθούν αξιόπιστα με τη χρήση της εγκεφαλικής ιστικής τάσης οξυγόνου ή τον σφαγιτιδικό φλεβικό κορεσμό [168].

Οι δυσμενείς επιδράσεις της υποξαιμίας στην πρόγνωση ασθενών με κρανιοεγκεφαλική κάκωση επιβεβαιώθηκαν από τη μελέτη IMPACT, όπου περισσότεροι από 9.000 ασθενείς με οξεία τραυματική εγκεφαλική βλάβη συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Από την ανάλυση προέκυψε, ότι η αρτηριακή υποξαιμία οδηγεί σε μειωμένη παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο οδηγώντας επιπρόσθετα σε αγγειοδιαστολή και ενδοκράνια υπέρταση [167–169]. Οι τρέχουσες οδηγίες συστήνουν την αποφυγή  $PO_2$  κάτω από 60 mmHg και την διατήρηση νορμοξαιμίας, σε αντίθεση με τον στόχο της  $PO_2$  σε αμιγώς ARDS ασθενείς, ο οποίος τίθεται στα 55 μέχρι 80 mmHg [1, 167].

### 2.2.2 Διοξείδιο του άνθρακα

Η κλασική μελέτη ARMA έδειξε μειωμένη θνησιμότητα, καθώς και μικρότερη διάρκεια μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS που υποβλήθηκαν σε στρατηγική προστατευτικού αερισμού σε σύγκριση με ασθενείς που αερίστηκαν με υψηλούς όγκου. Αναμενόμενα, οι ασθενείς στην ομάδα του προστατευτικού αερισμού παρουσίασαν κατά μέσο όρο υψηλότερη μερική πίεση διοξειδίου συγκριτικά με την ομάδα των υψηλών όγκων (44 vs 40mmHg). Συνυπολογίζοντας τα οφέλη του προστατευτικού αερισμού στην πρόγνωση ασθενών με ARDS, η επιστημονική κοινότητα θεμελίωσε την έννοια της επιτρεπτής υπερκαπνίας, η οποία είναι κοινώς αποδεκτή σε ασθενείς με ARDS [1].

Η μερική αρτηριακή πίεση του διοξειδίου του άνθρακα αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της εγκεφαλικής ροής αίματος. Πιστεύεται, ότι οι μεταβολές της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα επιδεινώνουν την κλινική έκβαση σε πολλές νευρολογικές οντότητες, επηρεάζοντας την πίεση εγκεφαλικής άρδευσης. Οι μέτριες αυξήσεις της  $PCO_2$  μπορούν να οδηγήσουν σε υψηλότερο εγκεφαλικό όγκο αίματος και να αποδιοργανώσουν την ενδοκράνια πίεση [170]. Ο Grubb και συνεργατες έδειξαν, ότι ο όγκος του εγκεφαλικού αίματος σχετίζεται γραμμικά με την μέση αρτηριακή πίεση του διοξειδίου του άνθρακα [171]. Βασιζόμενοι στην παραπάνω παθοφυσιολογική συσχέτιση, ο αερισμός ασθενών με οξεία εγκεφαλική βλάβη παραδοσιακά κατευθύνθηκε με τελικό στόχο τον αυστηρό έλεγχο της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα. Αυτή η έννοια αμφισβητήθηκε από κλινικά δεδομένα που δείχνουν, ότι ο υπεραερισμός μπορεί να είναι επιβλαβής καθώς η υποκαπνία και η επακόλουθη αγγειακή συστολή μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενή εγκεφαλική ισχαιμία [170].

### 2.2.3 Αναπνεόμενος όγκος

Δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη βέλτιστη αναπνευστική συχνότητα και των αναπνεόμενων όγκων για την επίτευξη του στόχου της PaCO<sub>2</sub> του και παραδοσιακά υψηλότεροι αναπνεόμενοι όγκοι εφαρμόζονται σε αυτή την ομάδα των ασθενών [136]. Ωστόσο, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν, ότι μετά από σοβαρή εγκεφαλική βλάβη η χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας πνευμονικής βλάβης και οξείας ενδοκράνιας υπέρτασης. Ομοίως οι υψηλότερες driving pressures αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ARDS [172]. Επιπλέον, σε ασθενείς σε φάση ανάρρωσης από οξεία πνευμονική βλάβη, όσο μικρότερος είναι ο χρόνος αύξησης της εισπνοής (inspiratory rise time) τόσο μικρότερο θα είναι το εισπνευστικό έργο υποστήριξης της αναπνοής [173]. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που είναι αναγκαίος ο μηχανικός αερισμός, φαίνεται ότι η επιλογή αερισμού με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο της τάξης των 6 ml/kg, επαρκή επίπεδα θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης και περιορισμό της πίεσης plateau κάτω από 30 cmH<sub>2</sub>O μειώνει τη θνησιμότητα κατά 10% [1]. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές, που εξετάζουν στρατηγικές προστατευτικού αερισμού συχνά αποκλείουν ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη και ως εκ τούτου λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα στο εξειδικευμένο κομμάτι της νευροεντατικολογίας. Πράγματι, σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη η χρήση προστατευτικού αερισμού είναι αμφιλεγόμενη και μπορεί να παρουσιάζει και αντενδείξεις, καθώς όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να αυξήσει την ενδοκράνιο πίεση στα πλαίσια της επιτρεπτής υπερκαπνίας και της χρήσης υψηλών πιέσεων κατά τη διάρκεια του recruitment. Σε κάθε περίπτωση, η διατήρηση της ομοιοστασίας του εγκεφάλου έναντι πολλαπλών εσωτερικών και εξωτερικών ερεθισμάτων, που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νευρολογικής βλάβης, μπορεί να επηρεαστεί καθοριστικά από τους θεραπευτικούς χειρισμούς, ειδικά σε ό,τι αφορά στις αναπνευστικές, αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους της [74].

Υπάρχουν όμως και στοιχεία από μία μικρή αναδρομική μελέτη 12 ασθενών με υπαραχνοειδή αιμορραγία και ARDS, που υποβλήθηκαν σε προστατευτικό μηχανικό αερισμό, ότι μερική τάση του διοξειδίου του άνθρακα της τάξης των 50 μέχρι 60 mmHg δεν επηρέασε αρνητικά την ενδοκράνια πίεση [174]. Λόγω των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων και της δυσκολίας του χειρισμού ασθενών με οξεία εγκεφαλική βλάβη και ARDS, έχει προταθεί η χρήση βιοδεικτών, που δύνανται να υποστηρίξουν την μελέτη των νευροπνευμονικών επιδράσεων και τα αποτελέσματα των διαφόρων στρατηγικών μηχανικού αερισμού. Συγκεκριμένα, ειδικοί διαμεσολαβητές της φλεγμονής, της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και της πνευμονικής επιθηλιακής βλάβης μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι. Σε μεγάλο αριθμό βαρέως πασχόντων ασθενών, έχει προταθεί μία ομάδα επτά βιοδεικτών (συμπεριλαμβανομένων των RAGE, PCP-III, ANG-2, ιντερλευκίνης- 8, ιντερλευκίνης- 10 και TNF-a) για την διαφοροποίηση ασθενών με εγκεφαλικά επαγόμενο ARDS [175].

Παραδοσιακά, ο μηχανικός αερισμός στόχευε στην νορμοκαπνία. Αυτό οδήγησε στην χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων, υψηλότερων από 9 ml/kg, η οποία αργότερα αποδείχθηκε, ότι επιδεινώνει την πνευμονική βλάβη [128, 155]. Επομένως, σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη ο πρότυπος χειρισμός θα μπορούσε να είναι ο αερισμός του ασθενούς σε νορμοκαπνία (επίπεδα PCO<sub>2</sub> μεταξύ 33.75 και 37.5 mmHg) [176], αλλά ο στόχος αυτός αποτελεί πρόκληση σε ασθενείς με ARDS. Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να λησμονάται, ότι ο παραδοσιακός αερισμός με υψηλούς όγκους έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ARDS, ιδίως όταν εφαρμόζονται αναπνεόμενοι όγκοι υψηλότεροι από 10 ml/kg [134, 167].

Καταλήγοντας, όταν συνυπάρχουν ARDS και οξεία εγκεφαλική βλάβη, πρέπει να βρεθεί μία ισορροπία μεταξύ των επιπέδων του διοξειδίου του άνθρακα και της προστασίας των

πνευμόνων. Ενδεχομένως να μην υπάρχει απόλυτη αντένδειξη για την εφαρμογή προστατευτικού αερισμού στην οξεία εγκεφαλική βλάβη. Οι τιμές της  $PCO_2$  πρέπει να αναπροσαρμόζονται, εξαρτώμενες από την ενδοκράνια πίεση. Επιπλέον, η εντατική παρακολούθηση της εγκεφαλικής λειτουργίας μπορεί να επιτρέψει την ανοχή υψηλότερης ενδοκράνιας πίεσης, εάν ο εγκεφαλικός μεταβολισμός παραμείνει αμετάβλητος [167].

#### **2.2.4 Θετική τελοεκπνευστική πίεση**

Όπως ακροφυγώς συζητήθηκε και παραπάνω, υπάρχουν θεωρητικές ανησυχίες, ότι η εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τις εγκεφαλικές αιμοδυναμικές παραμέτρους, καθώς η αυξημένη μέση ενδοθωρακική πίεση, που σχετίζεται με την PEEP, μπορεί να μειώσει την εγκεφαλική φλεβική επιστροφή και συνεπώς να αυξήσει την ενδοκράνια πίεση [167, 177]. Οι Mascia και συνεργάτες πρότειναν, ότι η ενδοκράνια πίεση αυξάνεται σημαντικά όταν εφαρμόζεται θετική τελοεκπνευστική πίεση σε περίπτωση, που η εφαρμογή της οδηγεί σε κυψελιδική υπερδιάταση και σημαντική αύξηση της  $PCO_2$ , ενώ σε περίπτωση κυψελιδικού recruitment η ενδοκράνια πίεση δεν αλλάζει [134]. Σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με φυσιολογική ενδοκρανιακή πίεση, PEEP της τάξεως των 5 cmH<sub>2</sub>O δεν άλλαξε σημαντικά την ενδοκρανιακή πίεση. Η κλινική σημασία της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης σε επίπεδα PEEP της τάξης των 10 και 15 cmH<sub>2</sub>O τέθηκε υπό αμφισβήτηση, καθώς η πίεση εγκεφαλικής άρδευσης παρέμεινε αμετάβλητη σε επίπεδα πάνω από 60 mmHg. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν, ότι εάν τις τιμές της PEEP είναι χαμηλότερες από τις τιμές της ICP, τότε η ακόλουθη αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης δεν οδηγεί σε ενδοκράνια υπέρταση [131]. Σε μία πειραματική μελέτη που συμπεριέλαβε τόσο υγιείς χοίρους όσο και χοίρους με εγκεφαλικό επεισόδιο, η εφαρμογή υψηλού PEEP φάνηκε ότι δεν επηρεάζει την ενδοκράνια πίεση ή την περιφερική εγκεφαλική αιματική ροή αφ' εαυτής, αλλά μπορεί έμμεσα να επηρεάσει την εγκεφαλική αιμάτωση μέσω της αρνητικής της επίδρασης στις

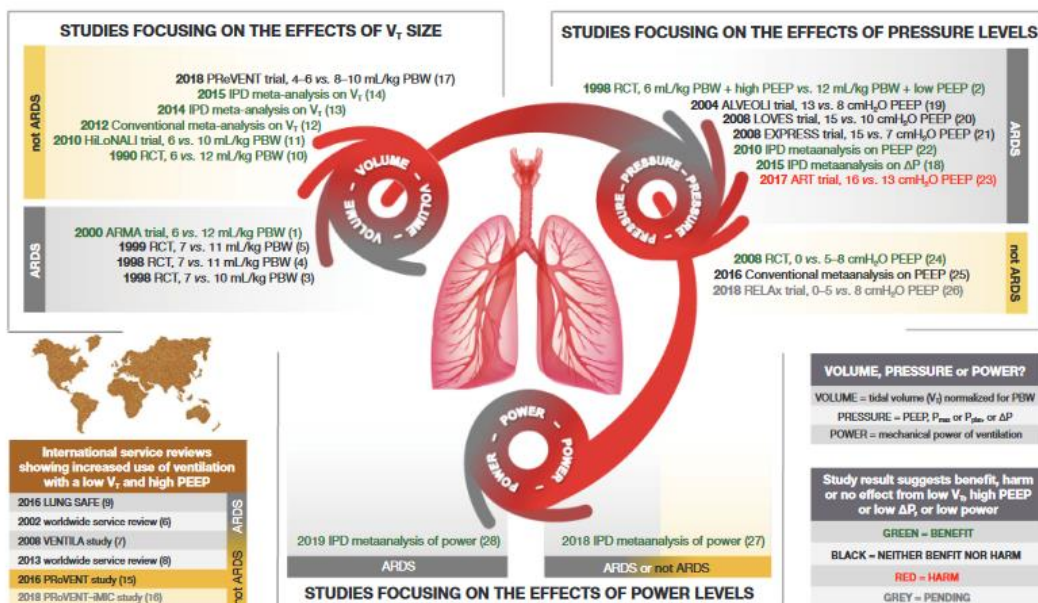
μακροαιμοδυναμικές μεταβλητές, σε περίπτωση διαταραγμένης εγκεφαλοαγγειακής αυτορρύθμισης [132]. Μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και υπαραχνοειδή αιμορραγία διαπίστωσαν, ότι ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης με την εφαρμογή υψηλής PEEP, είναι η σχετιζόμενη με την PEEP μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Σε όλες τις περιπτώσεις, όταν η μέση αρτηριακή πίεση αποκαταστάθηκε σε επιθυμητά επίπεδα, η πίεση εγκεφαλικής άρδευσης και η εγκεφαλική ροή επέστρεψαν στις βασικές τους τιμές [132, 133], καταδεικνύοντας ότι η εφαρμογή PEEP σε ασθενείς με οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο, ακόμα και σε επίπεδα της τάξης των 12 mmHg, μπορεί να είναι ασφαλής, υπό την προϋπόθεση, ότι διατηρείται η μέση αρτηριακή πίεση [133]. Επιπλέον, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, σε ασθενείς με χαμηλή ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος η αύξηση της PEEP προκάλεσε αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, αλλά μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, της πίεσης εγκεφαλικής άρδευσης και της μέσης ταχύτητας ροής της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, χωρίς όμως σημαντική επίδραση στην εγκεφαλική και συστηματική αιμοδυναμική. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η παρακολούθηση της αναπνευστικής ευενδοτότητας μπορεί να είναι χρήσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση των επιβλαβών επιπτώσεων της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης στο ενδοκρανιακό σύστημα ασθενών με φυσιολογική ευενδοτότητα [178].

Επομένως, η εφαρμογή PEEP σε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη θεωρείται ασφαλής εάν

1. η αιμοδυναμική σταθερότητα και η ευογκαιμία διατηρούνται, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιδράσεις της PEEP στην εγκεφαλική πίεση άρδευσης και
2. η τιμή της είναι χαμηλότερη από αυτή της ενδοκράνιας πίεσης, έτσι ώστε να αποφευχθεί μείωση της φλεβικής επιστροφής [74], δρώντας ευεργετικά στην οξυγόνωση του εγκεφάλου [179].

### 3. Μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η ιατρική βιβλιογραφία έχει εμπλουτιστεί με πολλές δημοσιεύσεις, που εξετάζουν στρατηγικές επεμβατικού αερισμού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και περιλαμβάνουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μεταanalύσεις, καθώς και επισκόπησεις. Για πολυετή χρονική περίοδο οι έρευνες σχετικά με τον προστατευτικό μηχανικό αερισμό εστίασαν σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για τις επιδράσεις του μηχανικού αερισμού σε ασθενείς χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια αυξάνεται σημαντικά [180]. Αν και υπάρχει συναίνεση σχετικά με την εφαρμογή προστατευτικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS, τα ερωτηματικά που τίθενται για τον αερισμό ασθενών με φυσιολογικούς πνεύμονες ή με-μη-ARDS-σχετιζόμενη πνευμονική βλάβη παραμένουν εν πολλοίς ανοιχτά [181].

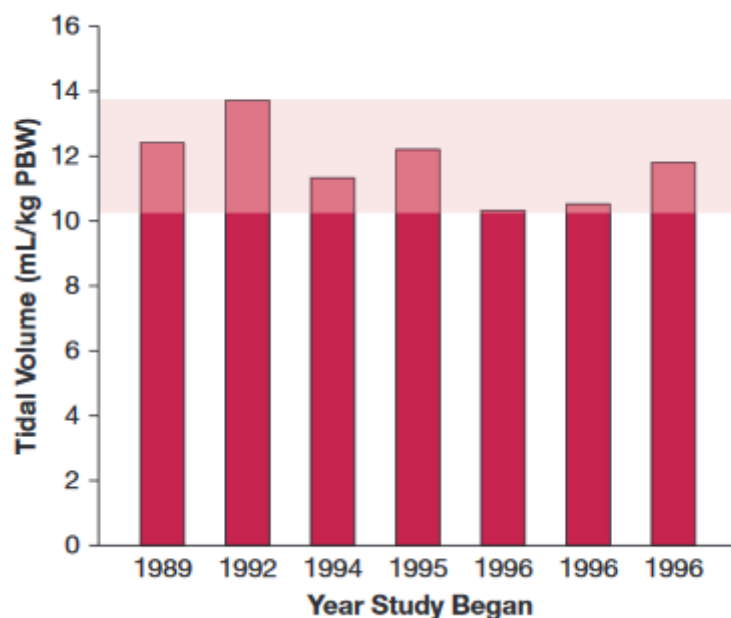


Εικόνα 5. Κλινικές μελέτες, μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις σε ασθενείς με και χωρίς ARDS [182]

Ο μηχανικός αερισμός ως επεμβατική υποστηρικτική στρατηγική είναι συχνά απαραίτητος στην αντιμετώπιση βαρέως πασχόντων ασθενών. Ωστόσο, υπάρχουν σαφή και αυξανόμενα δεδομένα, τόσο από πειραματικές όσο και από κλινικές μελέτες, ότι η χρήση του μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις, όπως αυξημένο κίνδυνο πνευμονίας, αιμοδυναμικές διαταραχές και διαταραχές που σχετίζονται με την καταστολή και μυοχάλαση. Επιπλέον, ο μηχανικός αερισμός αφ' εαυτού μπορεί να εκκινήσει πνευμονική βλάβη, κατάσταση που είναι γνωστή ως πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα [183, 184], καθώς και βλάβη των αναπνευστικών μυών [185, 186]. Πράγματι, ο μηχανικός αερισμός μπορεί να οδηγήσει σε ένα μοτίβο πνευμονικής δυσλειτουργίας, που συνδυάζει την κοιλιακή υπερδιάταση και τη ραχιαία σύμπτωση του πνευμονικού ιστού. Ο συνδυασμός αυτός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του VILI. Περαιτέρω, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις, κυρίως από ζωικά μοντέλα, αλλά και στον άνθρωπο, που υποστηρίζουν, ότι ο μηχανικός αερισμός μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό των διαφραγματικών μυϊκών ινών και ατροφία του διαφράγματος, κατάσταση η οποία περιγράφεται ως «δυσλειτουργία του διαφράγματος που προκαλείται από τον αναπνευστήρα» [186].

Όπως προαναφέρθηκε, οι επιβλαβείς επιδράσεις της χρήσης υψηλών αναπνεόμενων όγκων αναγνωρίστηκαν μετά το 2000 με τη δημοσίευση της μελέτης ορόσημο στην αντιμετώπιση ασθενών με ARDS, με την εφαρμογή της στρατηγικής των χαμηλών





**Εικόνα 6.** Αναπνεόμενοι όγκοι που χρησιμοποιήθηκαν σε μεγάλες κλινικές μελέτες κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 [187]

αναπνοών όγκων [1]. Αρχικά, ορισμένοι ερευνητές καθώς και κλινικοί γιατροί ήταν απρόθυμοι να αποδεχθούν τα ευρήματα της ARMA, όμως επόμενες κλινικές μελέτες καθώς και μία μετα-ανάλυση επιβεβαίωσαν τα ευεργετικά αποτελέσματα της χρήσης χαμηλού αναπνεόμενου όγκου σε ασθενείς με ARDS ή οξεία πνευμονική βλάβη [188]. Επί του παρόντος, ο μηχανικός αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος της φροντίδας ασθενών με ARDS [189, 190, 191]. Παρόλα αυτά, παραμένει ακόμα και σήμερα αβέβαιο, εάν ο προστατευτικός αερισμός θα πρέπει να επεκταθεί ανεξαιρέτως σε όλους τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς. Τα αποτελέσματα μετααναλύσεων έδειξαν, ότι οι ασθενείς χωρίς ARDS ευνοούνται επίσης από την εφαρμογή χαμηλών αναπνεόμενων όγκων [192]. Ωστόσο, κατά την αξιολόγηση των δεδομένων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι οι μετααναλυόμενες μελέτες έχουν όλες μεθοδολογικά προβλήματα και ότι η μεγάλη πλειοψηφία αυτών περιλαμβάνει ασθενείς κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας για χειρουργική επέμβαση.

Η καθολική χρήση προστατευτικού αερισμού αντιμετωπίζεται από πολλούς ερευνητές και κλινικούς γιατρούς με σκεπτικισμό, καθώς συχνά απαιτούνται υψηλότερες αναπνευστικές συχνότητες, που αυξάνουν την ανάγκη καταστολής, τον κίνδυνο παραληρήματος και την επίκτητη νευρομυϊκή δυσλειτουργία [193–195]. Στα επιχειρήματα κατά της καθολικής χρήσης προστατευτικού αερισμού περιλαμβάνονται επίσης ο κίνδυνος συμπτώσης του πνευμονικού ιστού και η αύξηση της πιθανότητας ασυγχρονίας με τον αναπνευστήρα [196–198]. Επιπλέον, σε ασθενείς με πνευμονική βλάβη που αερίζονται με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους, η αυξημένη προσπάθεια κατά τη διάρκεια της αυτόματης αναπνοής θα μπορούσαν να προκαλέσουν ένα φαινόμενο pendelluft (κίνηση αέρα από μη εξαρτώμενες σε εξαρτώμενες περιοχές του πνεύμονα, χωρίς αλλαγή στον αναπνεόμενο όγκο), αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο πνευμονικής βλάβης [199].

Οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης προστατευτικού αερισμού θα μπορούσαν να αντισταθμίσουν τις ευνοϊκές του επιδράσεις, ειδικά σε ασθενείς χωρίς ARDS, ενώ η χρήση αερισμού με χαμηλούς όγκους δεν συνιστάται ακόμα στις οδηγίες για τον αερισμό ασθενών χωρίς ARDS [200, 201].

### **3.1 Μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης**

Η γενική αναισθησία μεταβάλλει την πνευμονική φυσιολογία, λόγω της απώλειας του αναπνευστικού μυϊκού τόνου, η οποία σε συνδυασμό με τον ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό οδηγεί σε ατελεκτασία και υποξυγοναιμία [202]. Οι περιοδικές αναπνοές μεγάλων όγκων, που συνδυάζονται με πιέσεις επαρκείς, ώστε να εκπτυχθούν και πάλι συμπτωτικά πνευμονικά διαμερίσματα επαναφέρουν την νορμοξαιμία. Έτσι, όταν οι ασθενείς αερίζονται με σταθερά υψηλούς αναπνεόμενους όγκους, η σταδιακή μείωση της τάσης του οξυγόνου εξαφανίζεται

[203]. Καθώς οι γνώσεις μας για το VILI αυξάνονται καθημερινά και τα στοιχεία/δεδομένα για την καθοριστική επίδραση του προστατευτικού αερισμού στην έκβαση ασθενών με ARDS μεγαλώνουν, οι συνήθεις αναισθησιολογικές τακτικές με την χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων τέθηκαν υπό αμφισβήτηση [204, 205]. Μία από τις πρώτες μελέτες, στα μέσα της δεκαετίας του 2000, που περιέλαβε ασθενείς με μη φυσιολογικό πνεύμονα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πνευμονεκτομή, έδειξε ότι οι ασθενείς που αερίστηκαν με υψηλότερους όγκους ανέπτυξαν συχνότερα μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια [206]. Παρόμοια, μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, φάνηκε ότι αναπνεόμενοι όγκοι υψηλότεροι από 10 ml/kg αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας και παρατεταμένης παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας [201]. Σε μία πολυκεντρική διπλή-τυφλή μελέτη, που τυχαιοποίησε 400 ασθενείς σε ενδιάμεσο έως υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονικών επιπλοκών μετά από μείζονα κοιλιακή χειρουργική επέμβαση, η στρατηγική προστατευτικού αερισμού συσχετίστηκε με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα [152]. Μία μεγάλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 15 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 2127 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υποστήριξε μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση μεταξύ των μετεγχειρητικών πνευμονικών επιπλοκών και των υψηλών αναπνεόμενων όγκων [207]. Φαίνεται επίσης, ότι ο προστατευτικός αερισμός με αναπνεόμενο όγκο 6 μέχρι 8 ml/kg και PEEP 8 με 10 cmH<sub>2</sub>O σε εγκεφαλικά νεκρούς, δυνητικούς δότες οργάνων μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των διαθέσιμων για μεταμόσχευση πνευμόνων σε σύγκριση με τον αερισμό με υψηλότερους όγκους και χαμηλότερη PEEP (3 με 5 cmH<sub>2</sub>O) [208].

Με δεδομένο, ότι κάθε χρόνο πραγματοποιούνται περισσότερες από 300 εκατομμύρια χειρουργικές επεμβάσεις παγκοσμίως, γίνεται κατανοητό, ότι η βελτιστοποίηση της στρατηγικής μηχανικού αερισμού αποκτά μείζονα σημασία, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι πνευμονικές μετεγχειρητικές επιπλοκές και να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών [209, 210].

### **3.2 Μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας**

Ίσως το μεγαλύτερο επίτευγμα στην ιστορία της εντατικής θεραπείας, να είναι η μετατροπή εργαστηριακών παρατηρήσεων, σχετιζόμενων με την παθοφυσιολογία της επαγόμενης από τον αναπνευστήρα πνευμονικής βλάβης, σε καλά δομημένες κλινικές μελέτες, που συνέκριναν διάφορες στρατηγικές μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Μέχρι το 1993 υπήρχε συναίνεση, ότι ο μηχανικός αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους, που συνοδεύεται από χαμηλές πιέσεις plateau θα μπορούσε να μειώσει την προκαλούμενη από τον αναπνευστήρα πνευμονική βλάβη. Παρά την υπάρχουσα υπόθεση «δεν υπήρχε απόδειξη, ότι κάποια από αυτές τις τεχνικές θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση των ασθενών με ARDS» [211]. Μεταξύ του 1998 και του 2000 πέντε μελέτες εξέτασαν διάφορες παραλλαγές προστατευτικού αερισμού, ενώ η μετα-ανάλυση τους το 2002 καταδεικνύει, ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις επιδράσεις των χαμηλών αναπνεόμενων όγκων μεταξύ των πέντε δοκιμών [212]. Οι θετικές μελέτες χρησιμοποίησαν ομάδα ελέγχου που έλαβε μηχανικό αερισμό με υψηλούς, δυνητικά επιβλαβείς αναπνεόμενους όγκους. Αντιθέτως, η στρατηγική αερισμού στην θεραπευτική ομάδα (treatment group) αφορούσε χαμηλότερους, δυνητικά προστατευτικούς αναπνεόμενους όγκους. Η συζήτηση, σχετικά με το αν μία ενδιάμεση στρατηγική αερισμού θα μπορούσε να είναι εξίσου αποτελεσματική ή εάν ο αναπνεόμενος όγκος είναι απλώς ένα υποκατάστατο που οδηγεί στο επιθυμητό αποτέλεσμα (για παράδειγμα την μείωση της μηχανικής ισχύος ή της driving pressure που μειώνει την πνευμονική βλάβη) αποτελεί ακόμα και στις μέρες μας αντικείμενο ευρείας συζήτησης και κριτικής [180, 213].

Παρόλα αυτά, δεν θα πρέπει να παραβλέπει κανείς, ότι οι ασθενείς με ARDS αποτελούν μόνο ένα μικρό ποσοστό των περισσότερων από 13 εκατομμυρίων ασθενών παγκοσμίως, που χρειάζονται μηχανικό αερισμό για την θεραπεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας ανά έτος [214]. Το ερώτημα φαίνεται να περιπλέκεται ακόμα περισσότερο, όταν πρόκειται για μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς χωρίς αναπνευστική βλάβη ή ακόμα και με φυσιολογικό πνεύμονα, καθώς η στρατηγική μηχανικού αερισμού με χαμηλούς όγκους περιλαμβάνει συχνά την χρήση υψηλότερων αναπνευστικών συχνοτήτων, η οποία προϋποθέτει ισχυρότερη καταστολή και συχνότερη μυοχαλαση, αυξημένο κίνδυνο ασυγχρονίας ασθενούς αναπνευστήρα και υψηλότερη επίπτωση νευρομυϊκής αδυναμίας [180].

Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συνέκριναν στρατηγική αερισμού με χαμηλό  $V_T$  (6 ml/kg) με στρατηγική παραδοσιακού μηχανικού αερισμού ( $V_T$  10-12 ml/kg) σε ασθενείς χωρίς ή σε κίνδυνο για ARDS έδειξαν όφελος από τη χρήση των χαμηλών όγκων σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη πνευμονικής λοίμωξης και οξείας πνευμονικής βλάβης [215, 216]. Θα πρέπει ωστόσο να παρατηρήσει κανείς, ότι τα δεδομένα, όσον αφορά το όφελος από τη χρήση του προστατευτικού αερισμού στις δύο αυτές μελέτες, είναι λιγότερο πειστικά αν συγκριθούν με τα αποτελέσματα της κλασικής μελέτης ARMA [1]. Αυτό οφείλεται για παράδειγμα στο γεγονός, ότι οι παράμετροι έκβασης ήταν σε μεγάλο βαθμό υποκειμενικοί στην πρώτη μελέτη [215], ενώ η δεύτερη διακόπηκε νωρίς, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο την ισχύ της [216]. Επιπρόσθετα, ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών αποτέλεσε αδύναμο σημείο και των δύο μελετών [215, 216]. Παρόλα αυτά, τρεις μετααναλύσεις φαίνεται να επιβεβαιώνουν τα ευρήματα αυτών των μελετών [192, 207, 217]. Καθοδηγούμενες από τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης ARMA σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας [1] και από τα ευρήματα μελετών ασθενών χωρίς ARDS [192, 215–218], οι στρατηγικές αερισμού με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους έγιναν ιδιαίτερα δημοφιλείς και σε ασθενείς χωρίς ARDS [219].

Σε αντίθεση με τις προαναφερόμενες μελέτες, μία πρόσφατη μεγάλη μελέτη δεν απέδειξε κανένα όφελος με την χρήση μικρών έναντι ενδιάμεσων αναπνεόμενων όγκων σε ασθενείς χωρίς ARDS υπό μηχανικό αερισμό [220]. Ο κύριος τελικός στόχος της μελέτης PReVENT ήταν ο αριθμός ημερών χωρίς αναπνευστήρα και η θνητότητα στις 28 μέρες. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τον κύριο τελικό στόχο. Επίσης, διαφορές δεν μπόρεσαν να τεκμηριωθούν σε σχέση με την θνησιμότητα, την διάρκεια νοσηλείας και την ανάπτυξη πνευμονικών επιπλοκών. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι μία στρατηγική αερισμού με ενδιάμεσους αναπνεόμενους όγκους μπορεί να οδηγήσει στα ίδια αποτελέσματα, σε ότι αφορά τον αριθμό ημερών χωρίς αναπνευστήρα και την θνητότητα στις 28 μέρες σε σχέση με μία τακτική προστατευτικού αερισμού [220]. Το πρωτόκολλο της μελέτης PReVENT επικρίθηκε έντονα σε συνοδευτικό άρθρο με τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων [211]. Θεωρήθηκε, ότι το πρωτόκολλο υπήρξε αρκετά σύνθετο και όχι κατάλληλο για να παρέχει αρκετή διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου. Επίσης θεωρήθηκε, ότι η μελέτη υπήρξε underpowered, εν μέρει λόγω του ετερογενούς πληθυσμού της [211]. Περαιτέρω, λόγω του ότι η διαφορά στις τιμές των αναπνεόμενων όγκων μεταξύ των δύο ομάδων ήταν μικρή, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην επέκταση των συμπερασμάτων σε χρήση αερισμού με υψηλότερους όγκους [181].

Από την άλλη πλευρά εγείρεται το ερώτημα, αν ο προστατευτικός αερισμός θα μπορούσε να προκαλέσει κυψελιδική δυσλειτουργία και αστάθεια οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο ατελεκτασίας και επακόλουθο άνοιγμα και κλείσιμο της κυψελιδικής μονάδας [221], ενώ συγχρόνως ελλοχεύει ο δυνητικός κίνδυνος της μείωσης της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και αύξησης της διαφοράς πίεσης ( $\Delta P$ ), που θα μπορούσε να οδηγήσει σε πνευμονική βλάβη. Η εφαρμογή PEEP θα μπορούσε να στρατολογήσει και να σταθεροποιήσει την κυψελιδική μονάδα μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο την  $\Delta P$ , όταν

εφαρμόζεται προστατευτικός αερισμός [221]. Σε κάθε περίπτωση όμως, η εφαρμογή PEEP μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάταση μη εξαρτωμένων τμημάτων του πνεύμονα, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της ΔΡ.

Τρεις βασικές κλινικές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν όφελος από την εφαρμογή υψηλού PEEP σε σχέση με χαμηλό PEEP σε ασθενείς με ARDS [222–224]. Αντιθέτως, η μετα-ανάλυση των τριών αυτών μελετών έδειξε, ότι τα υψηλότερα επίπεδα PEEP συσχετίστηκαν με βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με μέτριο μέχρι σοβαρό ARDS, ενώ απέτυχε να αποδείξει βελτιωμένη επιβίωση στο νοσοκομείο [225]. Αντίθετα, από ό,τι θα περίμενε κανείς, φάνηκε ότι μία στρατηγική αερισμού με υψηλό PEEP, το οποίο διαβαθμίζεται σε σχέση με την ευενδοτότητα του αναπνευστικού συστήματος, αύξησε την συνολική θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, σε σχέση με την στρατηγική αερισμού με χαμηλό PEEP [226]. Στην προσπάθεια να μπορέσει να τιτλοποιηθεί ιδανικά το υψηλό PEEP η μελέτη EPVENT-2 συνέκρινε μία στρατηγική εφαρμογής PEEP κατευθυνόμενης από συχνές μετρήσεις της οισοφαγικής πίεσης σε σχέση με την κλασική χρήση των πινάκων PEEP/FiO<sub>2</sub>. Η μελέτη απέτυχε επίσης να αποδείξει όφελος με τη μέτρηση των οισοφαγικών πιέσεων σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό [227].

Τα δεδομένα για την προφυλακτική χρήση υψηλής PEEP σε ασθενείς χωρίς ARDS φαίνεται να είναι αμφιλεγόμενα. Τα αποτελέσματα μιας παλαιότερης πολυκεντρικής τυχαιοποιημένες κλινικής μελέτης καταδεικνύουν, ότι η προφυλακτική εφαρμογή PEEP της τάξης 5 με 8 cmH<sub>2</sub>O μειώνει την επίπτωση υποξαιμίας και την συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας του αναπνευστήρα [228]. Αντιθέτως, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φάνηκε, ότι η εφαρμογή υψηλότερων επιπέδων PEEP δεν οδήγησε σε μείωση της νοσοκομειακής θνητότητας, καθώς και της διάρκειας του αερισμού [229]. Σε κάθε περίπτωση, με ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης RELAX

(REstricted vs Liberal positive end-expiratory pressure in patients without ARDS), που εκτελείται σε 13 ολλανδικές μονάδες εντατικής θεραπείας και αναμένεται να συμπεριλάβει 980 ασθενείς χωρίς ARDS. Στην μελέτη αυτή εξετάζεται η υπόθεση, κατά πόσο η εφαρμογή της χαμηλότερης δυνατή PEEP μπορεί να μην υπολείπεται σε σχέση με την κάθε μέρα χρησιμοποιούμενη PEEP των 8 εκατοστών της στήλης νερού [230].

Συμπερασματικά φαίνεται, ότι η πλειοψηφία των μέχρι στιγμής υπαρχόντων δεδομένων συντείνει στην εφαρμογή στρατηγικής προστατευτικού αερισμού σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με φυσιολογικούς πνεύμονες. Η προφυλακτική εφαρμογή υψηλής PEEP σε αυτούς τους ασθενείς θεωρείται αβέβαιη και αποτελεί αντικείμενο συζήτησης και έρευνας.



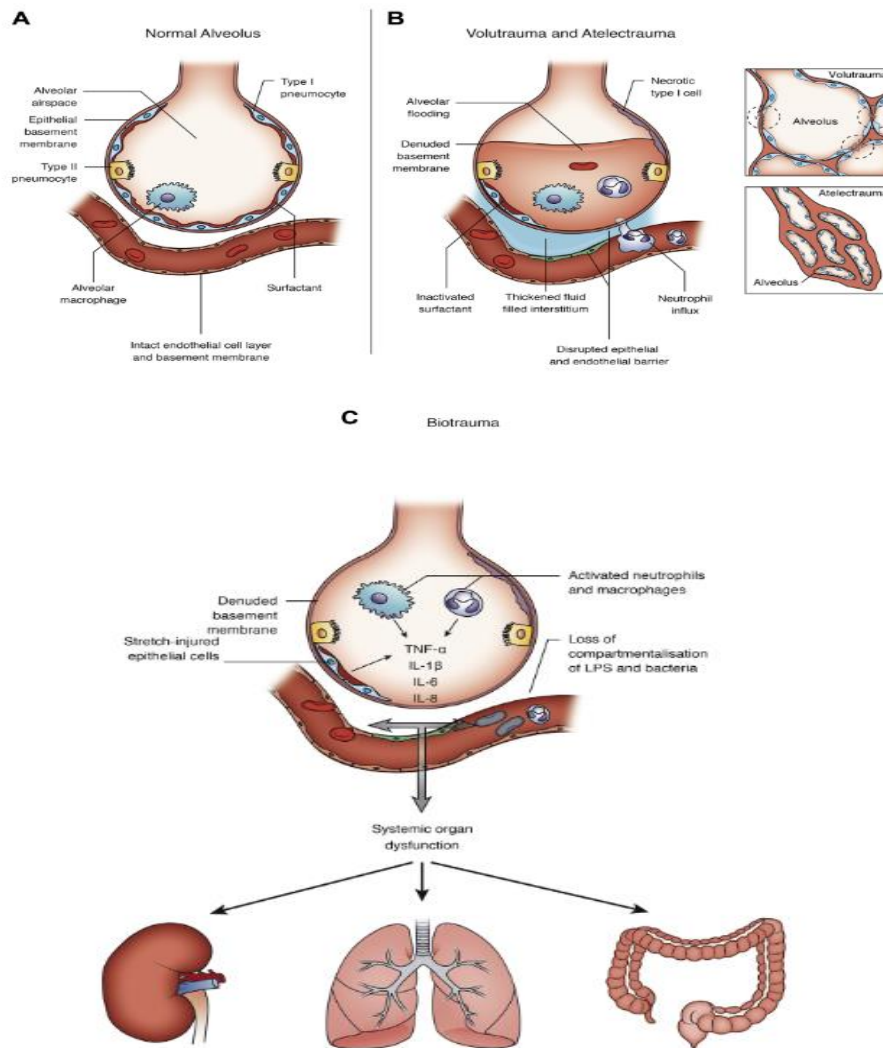
#### 4. Κυτταροκίνες

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, στις οποίες ανήκουν ο παράγοντας νέκρωσης όγκων- α (TNF-α), η ιντερλευκίνη (IL) -1 και η IL-6 αποτελούν βασικούς ρυθμιστές της φλεγμονής που σχετίζονται με πληθώρα πνευμονολογικών νοσολογικών οντοτήτων και ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων του άσθματος, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου (ΧΑΠ), της οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI) / του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), της σαρκοείδωσης και της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης (IPF). Οι κυτοκίνες αυτές διαδραματίζουν έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονώδους διεργασίας, καθώς χαρακτηρίζονται από πολυάριθμες και αρκετά διαφορετικές δράσεις. Σε αυτές περιλαμβάνονται η διέγερση της συσσώρευσης των λευκοκυττάρων, η διέγερση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης σε θέσεις τραυματισμού και λοίμωξης, καθώς και το οξειδωτικό στρες, η νέκρωση, η απόπτωση, η αγγειογένεση και η αναδιαμόρφωση των ιστών [231].

##### 4.1 Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor α, TNF-α)

Αν και η εξαιρετικά ενδιαφέρουσα ιστορία του TNF- α μπορεί να χρονολογηθεί έναν αιώνα πίσω, το όνομα «παράγοντας νέκρωσης των όγκων» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1962 για την περιγραφή της δράσης παλινδρόμησης επί του σαρκώματος 37, που προκλήθηκε πειραματικά στον όρο ποντικών, που έλαβαν πολυσακχαρίτη του μικροβίου *Serratia marcescens*. Το 1975 από την ομάδα των Carswell και συνεργατών αποδείχθηκε, ότι η παλινδρόμηση, η οποία παρατηρήθηκε είναι αποτέλεσμα της δράσης του TNF-α [232, 233].

Ο TNF-α παράγεται κατά κύριο λόγο από μονοκύτταρα και μακροφάγα [234–235] ως πρόδρομη ένωση, που συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη γνωστή και ως διαμεμβρανικός



**Εικόνα 7.** Α) η φυσιολογική κυψελίδα. Β) Δυσλειτουργική κυψελίδα, λόγω του μηχανικού αερισμού, με βλάβη του πνευμονικού ενδοθηλίου και επιθηλίου, πνευμονικό οίδημα πλούσιο σε πρωτεΐνες και ενεργοποιημένα μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Το ογκότραυμα και το atelectrauma (Β) οδηγούν σε περαιτέρω διαταραχή του κυψελιδικού τριχοειδικού φραγμού και αυξημένη διαπερατότητα, χαρακτηριστικό του πειραματικού VILI. C) οι μηχανικές δυνάμεις επίσης προκαλούν αύξηση των συγκεντρώσεων των προφλεγμονωδών μεσολαβητών (συμπεριλαμβανομένων των IL-1b, του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα, IL-8 και IL-6) στους απομακρυσμένους χώρους του πνεύμονα. Η απώλεια διαμερισματοποίησης στον πνεύμονα έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση αυτών των μεσολαβητών στη συστηματική κυκλοφορία όπου μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στη δυσλειτουργία των τελικών οργάνων [237].

TNF- $\alpha$ . Στην συνέχεια ο διαμεμβρανικός TNF- $\alpha$  διασπάται από το μετατρεπτικό του ένζυμο (TNF- $\alpha$  converting enzyme) στην βιολογικά δραστική του μορφή, η οποία είναι διαλυτή [236]. Η δομή του προσομοιάζει με ορμόνη, που μπορεί να εξασκήσει τη δράση της αυτοκρινώς ή παρακρινώς ή ακόμα και σε απομακρυσμένα σημεία, μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Έχει διαπιστωθεί μία πληθώρα φλεγμονωδών μεσολαβητών, που διεγείρουν την παραγωγή του TNF- $\alpha$ , συμπεριλαμβανομένων βακτηριδιακών πολυσακχαριτών, της ιντερλευκίνης 1 και 2, της ιντερφερόνης  $\gamma$ , του παράγοντα διέγερσης των αποικιών των μακροφάγων και του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων [235, 238, 239].

Οι πολυάριθμες δράσεις του TNF- $\alpha$  λαμβάνουν χώρα, μέσω της σύνδεσής του σε υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Δομικά, διακρίνονται δύο τύποι υποδοχέων, ο τύπος 1 (πρωτεΐνη 55-kDa) και ο τύπος 2 (πρωτεΐνη 75 kDa) [240]. Ο τύπος 1 περιλαμβάνει μία νεκρή αλυσίδα και εκφράζεται από τους περισσότερους τύπους κυττάρων, ενώ τύπος 2 εκφράζεται κατά κύριο λόγο στα ανοσοκύτταρα, τα νευρικά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα [234]. Παρόλο, που η παρουσία ενός υποδοχέα TNF- $\alpha$  είναι απαραίτητη για την εκδήλωση των βιολογικών του δράσεων, δεν φαίνεται να υπάρχει αναλογική συσχέτιση μεταξύ του πλήθους των υποδοχέων και της έντασης της βιολογικής απόκρισης στον TNF- $\alpha$  [239].

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων μπορεί να συνδεθεί με σχεδόν εφάμιλλη συγγένεια τόσο στους δύο υποδοχείς του όσο και στη λεμφοτοξίνη, μία κυτταροτοξική πρωτεΐνη που παράγεται από τα λεμφοειδή κύτταρα. Από τη στιγμή της σύνδεσής του TNF- $\alpha$  στους υποδοχείς του, ενεργοποιείται ένας καταρράκτης σηματοδότησης, που περιλαμβάνει πληθώρα μεσολαβητών, όπως η ενεργοποιημένη μιτογόνος πρωτεϊνική κινάση, οδηγώντας την ενεργοποίηση σειράς μεταγραφικών παραγόντων [241]. Η ενεργοποίηση αυτών των ενδοκυττάρων οδών παίζει σημαντικό ρόλο στην απόπτωση, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση, που επάγεται από τον TNF- $\alpha$ , καθώς επίσης και την παραγωγή

προφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ιντερλευκίνες (IL-6, IL-8, IL-18), επαγωγίμης σύνθεσής του οξειδίου του αζώτου, κυκλοξυγενάσης και λιποξυγενάσης, ενώ παρατηρείται και αυτοεπαγωγίμη παραγωγή TNF-α [234].

#### 4.1.1 Βιολογικές δράσεις του TNF-α

Ο TNF-α προσομοιάζει ιδιαιτέρως στο πεπτιδίο καχεκτίνη, η οποία χαρακτηρίζεται από την ιδιότητα της να προκαλεί πυρετό και απώλεια βάρους [234, 242]. Στα πλαίσια της επαγωγής της καχεξίας, ο TNF-α παρεμβαίνει στον μεταβολισμό των λιπιδίων, αναστέλλοντας την σύνθεση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, του ενζύμου που διασπά τα λιπαρά οξέα από τα τριγλυκερίδια [242]. Την πιο σημαντική δράση του TNF-α αποτελεί ο ρόλος του ως κύριος μεσολαβητής της φλεγμονής με συνέπεια την εκδήλωση των παθοφυσιολογικών συνεπειών του. Ο TNF-α αποτελεί ένα ισχυρό χημειοτακτικό ερέθισμα για τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα, ενώ ενισχύει και την παραγωγή χημοκινών από τα μακροφάγα. Στις φλεγμονώδεις δράσεις του συγκαταλέγονται επίσης η ενίσχυση της ρύθμισης των μορίων προσκόλλησης, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στη μετανάστευση λευκοκυττάρων σε θέσεις φλεγμονής. Στα μόρια προσκόλλησης περιλαμβάνονται το μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 και το μόριο προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων-1 [243]. Επιπλέον, ο TNF-α συνεισφέρει στη φλεγμονώδη διεργασία, μέσω της επαγόμενης αγγειοδιαστολής και της μετανάστευσης και προσκόλλησης των λευκοκυττάρων σε τραυματικές θέσεις [243, 244], δράσεις οι οποίες μεσολαβούνται από την απελευθέρωση εικοσανοειδών και παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων τα [243, 244]. Είναι καλά τεκμηριωμένο, ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες χαρακτηρίζονται από οξειδωτικό στρες με συμμετοχή οξειδίων του αζώτου και ο TNF-α θεωρείται μείζον επαγωγέας οξειδωτικού και νιτροζωτικού στρες σε κύτταρα φλεγμονής [245, 246]. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων

ευαίσθητων στην οξειδοαναγωγή, ενισχύοντας κατά αυτόν τον τρόπο την έκφραση γονιδίων, που εμπλέκονται στο μηχανισμό της φλεγμονής. Στην ενίσχυση του οξειδωτικού στρες συμβάλλει επίσης η εξάλειψη της κυτταρικής γλουταθειόνης και κατ' επέκταση της προοξειδωτικής της δράσης [246, 247]. Οι αυξήσεις του TNF-α σχετίζονται με την κυτταροτοξικότητα, δράση η οποία ακολουθεί την σύνδεση του TNF-α στον υποδοχέα τύπου 1 στην κυτταρική μεμβράνη. Αυτό οδηγεί στην στρατολόγηση της νεκρής αλυσίδας του υποδοχέα τύπου 1, καθώς και στην ενεργοποίηση κασπασών, που λειτουργούν ως θεμελιώδη προαποπτωτικά ένζυμα [234]. Περαιτέρω, η ενεργοποίηση των κασπασών συμβάλλει στην κυτταρική απόπτωση απελευθερώνοντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια και τα κυτοχρώματα c και Bax [234, 248]. Η πρόκληση απόπτωσης μεσολαβείται τόσο από τον διαλυτό όσο και από τον διαμεμβρανικό TNF-α κλίση [249].

Επίσης, με την ισχυρή μιτογόνο δράση του, αποτελεί ένα ισχυρό ερέθισμα για τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων [250]. Η δράση αυτή θεωρείται, ότι μεσολαβείται, τουλάχιστον εν μέρει, από την προς τα πάνω ρύθμιση της κυκλίνης-D1, καθώς και την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα AP-1. Η πνευμονική ίνωση και η πάχυνση του επιθηλίου θεωρείται, ότι παθοφυσιολογικά μεσολαβείται μερικώς από τον TNF-α- επαγόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό [251, 252]. Στους μηχανισμούς της ίνωσης συγκαταλέγονται επίσης η TNF-α- διαμεσολαβούμενη εστιακή συσσώρευση ινοβλαστών και εναπόθεση κολλαγόνου, μέσω της αυξημένης έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας και τον μετασχηματισμό του αυξητικού παράγοντα β, μόρια τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ιστική αναδιαμόρφωση και ινογένεση [252–255].

#### 4.1.2 TNF-α και οξεία πνευμονική βλάβη/ARDS

Όπως είναι γνωστό, η οξεία πνευμονική βλάβη και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων αποτελούν σοβαρά αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, που χαρακτηρίζονται από τον συνδυασμό φλεγμονώδους απόκρισης, σοβαρής υποξαιμίας, διάχυτων πνευμονικών διηθημάτων και μείωση της πνευμονικής ενδοτικότητας [256]. Τα αρχικά στάδια της οξείας πνευμονικής βλάβης χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη αντίδραση με δυσλειτουργία του κυψελιδικού επιθηλίου και του ενδοθηλιακού φραγμού, αιμορραγία και πνευμονικό οίδημα, που χαρακτηριστικά είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες. Την πρόιμη φλεγμονώδη φάση διαδέχεται η πολλαπλασιαστική φάση με πολλαπλασιασμό των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων και διάμεση ίνωση [257, 258]. Στην μετέπειτα πορεία της νόσου εγκαθίσταται ίνωση και εμφύσημα, καθώς και διαταραχή της φυσιολογικής πνευμονικής αρχιτεκτονικής [257, 258].

Σε πληθώρα κλινικών μελετών έχουν επιβεβαιωθεί αυξημένα επίπεδα TNF-α στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και τον ορό ασθενών με οξεία πνευμονική βλάβη και ARDS [259–267]. Επίσης φαίνεται, ότι αυξημένα επίπεδα TNF-α σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα κατά τους πρώτους μήνες από την εγκατάσταση της βλάβης [261]. Έχει επίσης δειχθεί μία αυξημένη έκφραση του υποδοχέα τύπου 2 του TNF-α στα πνευμονικά μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα ασθενών με ARDS [268]. Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα ασθενών με ARDS φαίνεται να είναι έντονα εξαρτώμενες από τα baseline πλάσματικά επίπεδα των δύο υποδοχέων του TNF-α [269], ενώ η *in vitro* κυτταροτοξικότητα του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ασθενών σε πρώιμο στάδιο οξείας πνευμονικής βλάβης υποδηλώνει κάποιου βαθμού δυσλειτουργία του ενδοθηλιακού φραγμού [261].

Σε πειραματικά μοντέλα οξείας πνευμονικής βλάβης ή ARDS επαγόμενου μέσω ενδοτοξίνης, εξωσωματικής κυκλοφορίας ή μηχανικού αερισμού αποδεικνύεται η συμμετοχή

του TNF-α στην παθογένεια της διαταραχής [256, 262, 270]. Ο TNF-α θεωρείται ως ο εναρκτήριο παράγοντας στην παθοφυσιολογία των πρώιμων σταδίων της νόσου, καθώς συσσωρεύεται άμεσα και σε ικανές ποσότητες μετά την πρόκληση πνευμονικής βλάβης σε πειραματόζωα [262]. Φαίνεται, ότι μονοκλωνικά αντι-TNF-α-αντισώματα, είτε ως μοναδική παρέμβαση είτε σε συνδυασμό με ιβουπροφαίνη, μειώνουν την ένταση της οξείας πνευμονικής βλάβης σε πειραματικά μοντέλα χοίρων [271], ενώ ποντίκια που στερούνται υποδοχέων TNF-α φαίνεται να προστατεύονται από την οξεία πνευμονική βλάβη στα πλαίσια μηχανικού αερισμού [272, 273]. Κατά ανάλογο τρόπο, η αναστολή του υποδοχέα TNFR55, μέσω κατευθυνόμενου αντισώματος μειώνει την πνευμονική βλάβη που εγκαθίσταται στα πλαίσια μηχανικού αερισμού ή επάγεται από ενδοτοξίνη, ενώ το αντί-TNF-α-αντίσωμα φαίνεται να είναι αναποτελεσματικό [274]. Ανάλογα, κλινικές δοκιμές, που χρησιμοποίησαν μονοκλωνικό αντίσωμα σε ασθενείς με πνευμονική βλάβη στα πλαίσια σήψης δεν κατάφεραν να αποδείξουν όφελος στην επιβίωση [275, 276].

Από την άλλη πλευρά μελέτες με πρωτεΐνη σύντηξης του υποδοχέα p55 στα πλαίσια σοβαρού σηπτικού σοκ δείχνουν μείωση της θνησιμότητας [277]. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν αποκλίνουσες επιδράσεις της δέσμευσης του TNF-α στους υποδοχείς του στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Οι μέχρι στιγμής κλινικές μελέτες υποδεικνύουν, ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα τύπου 1 πυροδοτεί την φλεγμονώδη αντίδραση στους πνεύμονες, ενώ η ενεργοποίηση του υποδοχέα τύπου 2 φαίνεται να δρα προστατευτικά. Αυτή η ιδιαιτερότητα πιθανά να μπορεί να ερμηνεύσει την αναποτελεσματικότητα της μη επιλεκτικής θεραπείας κατά του TNF- α στην οξεία πνευμονική βλάβη.

## 4.2 Ιντερλευκίνη-1β

Η οικογένεια των μελών των κυτταροκινών της ιντερλευκίνης-1 και των υποδοχέων τους, αποτελεί μεμονωμένο παράδειγμα στην ανοσολογία, καθώς όλα τα μέλη της οικογένειας και οι υποδοχείς τους (Toll Receptors, TLR) εμφανίζουν παρόμοιες λειτουργικές συνιστώσες. Η ομάδα της ιντερλευκίνης-1 περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη ομάδα κυτταροκινών είναι κυρίως υπεύθυνη για την έμφυτη ανοσία. Σχεδόν το σύνολο των ζωντανών οργανισμών χρησιμοποιούν λιγότερο από 5% την υποστήριξη των B- και T-λεμφοκυττάρων, ενώ στην συντριπτική πλειοψηφία η ανοσοποιητική απάντηση εξαρτάται από έμφυτους ανοσοποιητικούς μηχανισμούς. Η έμφυτη ανοσία λαμβάνει χώρα στα πλαίσια φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία καταρχάς λειτουργεί αμυντικά. Στην περίπτωση όμως, που λάβει ανεξέλεγκτες διαστάσεις, μπορεί να καταστεί επιζήμια για την επιβίωσή [278]. Στην οικογένειά της ιντερλευκίνης-1 περιλαμβάνονται 11 μέλη κυτταροκινών και 10 μέλη των υποδοχέων της. Φαίνεται, ότι η ομάδα της ιντερλευκίνης-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της επιβλαβούς φλεγμονής. Επίσης, στις λειτουργίες τους περιλαμβάνονται η αύξηση της μη ειδικής αντοχής στη λοίμωξη και η ανάπτυξη ανοσιακής απάντησης σε ξένα αντιγόνα. Η φλεγμονώδης και αμυντική απόκριση του ξενιστή συνιστούν την έμφυτη ανοσία, ενώ η αύξηση της αντιγονικής απόκρισης συνιστά την επίκτητη ανοσία. Χαρακτηριστικό της έμφυτης ανοσίας είναι η απουσία ειδικότητας, γεγονός που καταδεικνύεται από τις πολλαπλές μη ειδικές βιολογικές ιδιότητες των μελών της οικογένειάς της ιντερλευκίνης-1. Η σημαντικότητα των ιντερλευκινών-1 έγινε κατανοητή με την ανακάλυψη, ότι η κυτταροπλασματική περιοχή του υποδοχέα τύπου I της ιντερλευκίνης-1 (IL-1R1) εντοπίζεται επίσης την πρωτεΐνη Toll της μύγας των φρούτων [279]. Το λειτουργικό τμήμα του κυτοσολικού τμήματος του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 ορίζεται ως αλυσίδα του υποδοχέα Toll της ιντερλευκίνης-1 [280].



Συμπερασματικά, βασικές ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως η έκλυση καταρράκτη κυτταροκινών και χυμοκινών, η επαγωγή της κυκλοοξυγενάσης τύπου 2, η σύνθεση νιτρικών οξειδίων, καθώς και η αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης αποτελούν εν μέρει αποτέλεσμα της δράσης της ιντερλευκίνης-1 και των TLR-συνδετών.

Τόσο η οικογένεια των ιντερλευκινών-1 όσο και η οικογένεια των TLR αυξάνουν με ειδικό τρόπο την αντιγονική αναγνώριση και διεγείρουν την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Η ιδιότητα της ιντερλευκίνης-1 να διεγείρει τα λεμφοκύτταρα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1979 [281] και περιγράφεται πλέον με τον όρο «θεμελιώδης ιδιότητα της επίκτητης ανοσοαπόκρισης». Μεταξύ των μελών της οικογένειας της ιντερλευκίνης-1, η ιντερλευκίνη-1β είναι το πιο μελετημένο μέλος της οικογένειας [282]. Σε κάθε περίπτωση φαίνεται, ότι στην πορεία της εξέλιξης η ιντερλευκίνη-1β ανέπτυξε σημαντικές αμυντικές ιδιότητες εναντίον των λοιμώξεων [283]. Σε αυτή την δημοσίευση, που αποτελεί ορόσημο της ανοσολογίας, καταδεικνύεται, ότι έστω και μία μικρή δόση ανασυνδυσμένης ιντερλευκίνης-1β προστατεύει πειραματόζωα από θανατηφόρο βακτηριακή λοίμωξη απουσία ουδετερόφιλων.

Η ανθρώπινη ιντερλευκίνη-1β απομονώθηκε ομοιογενώς για πρώτη φορά το 1977 με ειδική διεργασία παραγωγής μονοφασικού πυρετού σε πειραματικά μοντέλα [284]. Η αρχικά παρατηρούμενη χαμηλή δραστηριότητα της ιντερλευκίνης-1β αντιμετωπίστηκε σκεπτικιστικά μέχρι την κλωνοποίηση του cDNA της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-1β το 1984 [285]. Κατά την διάρκεια των επόμενων χρόνων, μέσω της διαθεσιμότητας της ανασυνδυσμένης ιντερλευκίνης-1β, η μελέτη των πιθανών βιολογικών δράσεών της επεκτάθηκε δραματικά. Παρόλο, που φαίνεται, ότι ανασυνδυσμένη ιντερλευκίνη-1β παίζει σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή, αναμφισβήτητη είναι και η συμμετοχή της στην παθοφυσιολογία παθολογικών διεργασιών. Όπως αποδείχθηκε από κλινικές μελέτες, χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά

αντισώματα εναντίον της ιντερλευκίνης-1β [286]. Νεότερες μελέτες με τη χρήση αντισωμάτων εναντίον της ιντερλευκίνης-1β κατέδειξαν τον ουσιώδη ρόλο της στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και της προόδου και εξέλιξης καρκινικών νόσων [287, 288].

Μετά από διέγερση μονοκυττάρων αίματος, μέσω λιποπολυσακχαρίτη, τα επίπεδα του mRNA της ιντερλευκίνης-1β αυξάνονται ραγδαία μέσα σε 15 λεπτά και αγγίζουν τα μέγιστα επίπεδα μετά από τέσσερις ώρες. Στην συνέχεια αρχίζουν να μειώνονται, λόγω του χρόνου ημιζωής του mRNA και τις δράσεις του micro-RNA. Ωστόσο, όταν η ιντερλευκίνη-1β αυτοεπάγει την σύνθεση της, τα επίπεδα του mRNA διατηρούνται για περισσότερες από 24 ώρες [289].

Λόγω του ότι η ιντερλευκίνη-1β μπορεί να διεγείρει την παραγωγή μιας μεγάλης ποικιλίας χημειοτακτικών κυτοκινών, όπως το μονοκυτταρικό χημειοτακτικό πεπτίδιο, το φλεγμονώδες πεπτίδιο των μακροφάγων, την ιντερλευκίνη-8 και τον ουδετεροφιλικό ενεργοποιητή των επιθηλιακών κυττάρων [290–293], καταλαμβάνει κεντρική θέση στην εξέλιξη του φλεγμονώδους καταρράκτη κυτταροκινών.

Αρκετές μελέτες έχουν προσδιορίσει την παρουσία αυτής της φλεγμονώδους και τον κυτοκίνη στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων [266, 294–296]. Ο φυσικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1ra) έχει επίσης ανιχνευθεί στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με σοβαρή οξεία πνευμονική βλάβη [295–297], καθώς λειτουργεί ανασταλτικά στη σύνδεση της ιντερλευκίνης-1 στον κύριο υποδοχέα σηματοδότησης στην κυτταρική επιφάνεια [298, 299]. Εντυπωσιακά, όταν μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης-1β σε σχέση με τον ανταγωνιστή της σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, παρατηρήθηκε μία σχέση 1:1 σε υγιείς

εθελοντές, ενώ η αναλογία σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας άγγιξε τον λόγο 10:1. Ο υψηλός αυτός λόγος είναι αντιπροσωπευτικός της επίμονης και παρατεταμένης φλεγμονώδους απόκρισης, που λαμβάνει χώρα στους πνεύμονες ασθενών με ARDS [295]. Σε κάθε περίπτωση όμως, οι απόλυτες συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης-1β στο βρογχοκυψελιδικό υγρό ασθενών με ARDS μπορεί να κυμαίνονται, εξαρτώμενες από την δοκιμασία προσδιορισμού [266, 294–297]. Για παράδειγμα, ο Park και συνεργάτες προσδιόρισαν έναν λόγο ιντερλευκίνης-1β:IL-1ra της τάξης του 1:10 χρησιμοποιώντας διαφορετικές ανοσολογικές μεθόδους [296]. Τα πράγματα φαίνονται να περιπλέκονται ακόμα περισσότερο με την ανακάλυψη του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 τύπου II (SIL-1RII), ο οποίος ενισχύει την ανασταλτική δράση του IL-1ra και ο οποίος επίσης ανιχνεύεται στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με σοβαρή οξεία πνευμονική βλάβη [296, 300]. Περαιτέρω, φαίνεται ότι στα πλαίσια της φλεγμονώδους διεργασίας ο υποδοχέας της ιντερλευκίνης-1β, IL-1RI, μπορεί να αποβάλλεται διατηρώντας την ικανότητά του να συνδέεται στον IL-1ra, παρακωλύοντας κατ' επέκταση την ανασταλτική δράση του [300]. Επιπρόσθετα, η σηματοδότηση μέσω του συμπλόκου ιντερλευκίνης-1β-συνδέτης- υποδοχέας προϋποθέτει τη σύνδεση μιας περαιτέρω πρωτεΐνης, της βοηθητικής πρωτεΐνης του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1β [301, 302]. Αντιλαμβάνεται λοιπόν κανείς, ότι είναι δύσκολο να συγκριθούν μεμονωμένες τιμές ιντερλευκίνης-1β, ενώ υπογραμμίζεται από πολλές μελέτες η σημασία της άμεσης μέτρησης της βιολογικής της δραστηριότητας, η οποία βρίσκεται αυξημένη στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ARDS, υποσημαίνοντας την υπάρχουσα προφλεγμονώδη δραστηριότητα [296, 303, 304]. Οι παρατηρήσεις αυτές βρίσκονται σε σύμπνοια με τα ευρήματα μελετών, που προσδιόρισαν τη βιολογική δραστηριότητα της ιντερλευκίνης-1β στο κυψελιδικό υγρό ασθενών με σοβαρή οξεία πνευμονική βλάβη με την χρήση εξειδικευμένων αναλύσεων [305] ή σε πειραματικά in vitro μοντέλα επιθηλιακών κυττάρων επούλωσης τραύματος [306, 307]. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν την πιθανή συμμετοχή της ιντερλευκίνης-1β στην διεργασία επιθηλιακής και

είναι ινωδοπολλαπλασιαστικής αποκατάστασης. Με αυξανόμενο ενδιαφέρον υποστηρίζεται τα τελευταία 30 χρόνια η σχέση μεταξύ της παραγωγής της ιντερλευκίνης-1β και των υποδοχέων της με την βαρύτητα και την έκβαση της πνευμονικής βλάβης [296], υποδηλώνοντας τον καθοριστικό ρόλο της προεξάρχουσας αυτής κυτταροκίνης στην παθογένεση της οξείας πνευμονικής βλάβης και του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων.

### **4.3 Ιντερλευκίνη-10**

Η ιντερλευκίνη-10 χαρακτηρίζεται από την ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση της, την αναστολή της παραγωγής των μακροφάγων, καθώς και την ισχυρή συσχέτιση της με την έκφραση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων [308–314]. Η κυτταροκίνη αυτή έχει εντοπιστεί στο κυψελιδικό υγρό ασθενών με σοβαρή οξεία πνευμονική βλάβη, με τα επίπεδα της να παρουσιάζουν αναλογική συσχέτιση με την επιβίωση [297]. Η ιντερλευκίνη-10 συμμετέχει επίσης στην φθίνουσα ρύθμιση της έκφρασης των μορίων HLA-DR σε μονοκύτταρα πασχόντων από σηπτική καταπληξία, ενώ φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην τροποποίηση της απόκρισης κατά τη διάρκεια λοιμώξεων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς [315]. Φαίνεται να φτάνει στα μέγιστα επίπεδα της την πρώτη ημέρα της εγκατάστασης του ARDS, ενώ δεν δύναται πλέον να ανιχνευτεί τρεις εβδομάδες μετά [296]. Ο λόγος TNF-α:IL-10 μειώνεται κατά την έναρξη του ARDS και αυξάνεται σε φυσιολογικά επίπεδα με την αποδρομή της ασθένειας [296]. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν στο γεγονός, ότι σε ασθενείς με οξεία σοβαρή πνευμονική βλάβη που καταφέρνουν να επιβιώσουν για χρονικό διάστημα τριών εβδομάδων ο λόγος TNF-α προς ιντερλευκίνη-10 τάσσεται υπέρ μιας αμιγούς αντιφλεγμονώδους καταστάσης με την πάροδο του χρόνου.

#### 4.4 Νιτρικό οξείδιο και μεταβολίτες

Η πρώτη περιγραφή του νιτρικού οξειδίου πραγματοποιήθηκε το 1772 [316], ενώ τα επόμενα χρόνια ανακαλύφθηκε το αγγειοδιασταλτικό νιτρογλυκερίνη που δρα μέσω της αύξησης της παραγωγής νιτρικού οξειδίου [317, 318]. Η πρώτη μελέτη της δράσης της νιτρογλυκερίνης σε υγιείς εθελοντές έλαβε χώρα από την ομάδα του Constantin Hering το 1949 [317], ενώ μερικά χρόνια αργότερα η νιτρογλυκερίνη επιστρατεύτηκε από τον William Murrell για τη θεραπεία της στηθάγχης [317]. Η πρώτη αναφορά σχετικά με την ιστική παραγωγή νιτρικών έγινε από τον Mitchell και την ομάδα του 1916 [319], ενώ η δοσοεξαρτώμενη αύξηση της στεφανιαίας ροής στην χορήγηση νιτρώδους νατρίου περιγράφηκε από τον Bodo το 1928 [320]. Την δεκαετία του 1970 περιγράφηκε, ότι ουσίες που περιέχουν νιτρώδη μπορούν να διεγείρουν την γουανυλική κυκλάση και να αυξήσουν την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη cGMP, προκαλώντας αγγειακή χάλαση [317].

Η απόδειξη, ότι είναι απαραίτητη η παρουσία ενδοθηλιακών κυττάρων για την μέσω ακετυλοχολίνης επαγόμενη αγγειακή χάλαση, μέσω του παράγοντα χάλασης του ενδοθηλίου προήλθε το 1980 από τους Furchgott και Zawadzki [321]. Μερικά χρόνια αργότερα αποδείχθηκε, ότι ο παράγοντας χαλάρωσης του ενδοθηλίου και το νιτρικό οξείδιο αποτελούν πανομοιότυπα ή σχεδόν πανομοιότυπα μόρια [321, 323]. Η σημαντικότητα του νιτρικού οξειδίου ως μόριο που συμμετέχει σε ποικίλους φυσιολογικούς και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αναγνωρίστηκε το 1999, όπου οι Furchgott, Ignarro και Murad τιμήθηκαν με το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας για έρευνα στο πεδίο του νιτρικού οξειδίου [316].

Η παραγωγή του νιτρικού οξειδίου λαμβάνει χώρα σε όλους τους ιστούς [324] και είναι γενικά αποδεκτό, ότι οι διαφορές φυσιολογικές του δράσεις είναι εξαρτώμενες από την τοπική παραγωγή [325–327]. Το νιτρικό οξείδιο προέρχεται από την L-αργινίνη, μέσω της

δράσης του ενζύμου συνθετάση του νιτρικού οξειδίου, διαδικασία η οποία λαμβάνει χώρα σε δύο ξεχωριστά βήματα μόνο-οξυγόνωσης. Στο πρώτο στάδιο η L-αργινίνη μετατρέπεται σε N-υδροξυαργινίνη σε μία αντίδραση, η οποία προϋποθέτει την παρουσία ενός μορίου οξυγόνου και ενός NADPH, καθώς και την παρουσία τετραϋδροβιοπτερίνης. Σε ένα δεύτερο στάδιο, η οξείδωση της N-υδροξυαργινίνης οδηγεί στο σχηματισμό κιτρουλίνης και νιτρικού οξειδίου [328]. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον τρεις ενζυμικές ισομορφές της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου, συμπεριλαμβανομένων νευρωνικών, επαγωγικών και ενδοθηλιακών ισομορφών [329–331]. Περαιτέρω, έχει προταθεί η ύπαρξη μιτοχονδριακών συνθετασών του νιτρικού οξειδίου [332], ενώ περιγράφεται και η ανεξάρτητη από την συνθετάση παραγωγή νιτρικού οξειδίου [333, 334]. Η μη ενζυματική παραγωγή νιτρικού οξειδίου με μείωση ενός ηλεκτρονίου στο μόριο του νιτρώδους άλατος, το οποίο αποτελεί αποθήκη νιτρικού οξειδίου στο αίμα και στους ιστούς [335], φαίνεται να έχει καθολική παρουσία, η οποία επιταχύνεται δραματικά κάτω από υποξικές συνθήκες [336], γεγονός που τροποποιεί ριζικά τη γενική πεποίθηση, ότι τα νιτρικά και νιτρώδη είναι προϊόντα αποβολής του νιτρικού οξειδίου [337].

Η ιστική αποθήκευση του νιτρικού οξειδίου δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή [338], ενώ καταστάσεις, όπως η ισχαιμία, η υποξία και ο τραυματισμός στις οποίες η οδός L-αργινίνης /NOS είναι επηρεασμένη, φαίνεται να προάγουν την κατανάλωση NOx (νιτρώδη και νιτρικά=NOx) με συνέπεια την παραγωγή νιτρικού οξειδίου [339, 340]. Η steady-state συγκέντρωση του νιτρικού οξειδίου εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κάθαρσής του [341], ενώ ο χρόνος ημιζωής του in vivo είναι κατά πάσα πιθανότητα μικρότερος από 0,1 sec [342]. Παρουσία ύδατος το νιτρικό οξείδιο διασπάται σε νιτρώδες άλας [341, 343], ενώ σε πλούσιο σε οξυγόνο περιβάλλον σε νιτρικό άλας [341]. Πλήρης οξείδωση σε νιτρώδες άλας παρατηρείται επίσης και στο πλάσμα, όπου παραμένει σε σταθερή κατάσταση για αρκετές ώρες [341]. Αντίθετα, σε ολικό αίμα παρατηρείται γρήγορη

μετατροπή σε νιτρικά [341], μέσω της αντίδρασης του με την οξυαιμοσφαιρίνη, τελικά προϊόντα της οποίας είναι η μεθαιμοσφαιρίνη και το νιτρικό άλας [343]. Στο αίμα την απορρόφηση του νιτρικού οξειδίου από τα ερυθρά αιμοσφαίρια ακολουθεί η παραγωγή νιτρικών η οποία αποτελεί την κύρια μεταβολική οδό για την ενδογενή παραγωγή νιτρικού οξειδίου [343]. Το 90% του νιτρικού οξειδίου μετατρέπεται *in vivo* σε νιτρικά, τα οποία αποτελούν το σταθερό προϊόν σχηματισμού νιτρικού οξειδίου [344] με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία 5 με 8 ώρες, ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για τα νιτρώδη είναι 110 δευτερόλεπτα [345, 346]. Στα πλαίσια του βραχέος χρόνου ημίσειας ζωής του νιτρικού οξειδίου, στην πράξη προσδιορίζονται οι μεταβολίτες του στον όρο ως αντιπροσωπευτικοί της παραγωγής NO *in vivo* [325, 347, 348], ενώ θεωρείται ότι ο προσδιορισμός των NOx στον ορό και στο πλάσμα είναι η πιο κατάλληλη μέθοδος για τον προσδιορισμό της σύνθεσης NO *in vivo* [343]. Οι συγκεντρώσεις νιτρικών στο αίμα αντικατοπτρίζει σε ικανό βαθμό τη συγκέντρωση νιτρωδών και νιτρικών στο υπόλοιπο σώμα [338].

#### **4.4.1 Φυσιολογία του νιτρικού οξειδίου**

Το νιτρικό οξύ χαρακτηρίζεται από την καθολική παρουσία του στον οργανισμό και τις πλειοτροπικές του δράσεις [331, 349, 350], καθώς διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην λειτουργία σχεδόν όλων των βιολογικών συστημάτων [330, 351]. Αποτελεί έναν σημαντικό και ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα, ενώ συγκαταλέγεται στους βασικούς ρυθμιστές της αγγειακής ομοιόστασης, μέσω της δράσης του στην αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, καθώς και του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης [352–354].

Η μνήμη [352], η μετάδοση νευρικών ερεθισμάτων [355–358], η ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας [350], η άμυνα του ξενιστή [356], η απόπτωση [359], η αναπαραγωγή [360] και

λιπόλυση [361] συγκαταλέγονται στις πολυπληθείς φυσιολογικές δράσεις του νιτρικού οξειδίου. Επίσης, συμμετέχει στη ρύθμιση της απελευθέρωσης ορμονών από τον άξονα υποθαλάμου υπόφυσης [357], ενώ αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης [362]. Ακόμα, φαίνεται να παίζει ρόλο στην απελευθέρωση κατεχολαμινών και την παραγωγή στεροειδών από τα επινεφρίδια [356], όπως επίσης και στη ρύθμιση του μεταβολισμού της ινσουλίνης και των υδατανθράκων [363, 364]. Η δράση του νιτρικού οξειδίου επεκτείνεται επίσης στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, ενώ το νιτροπρωσσικό νάτριο, το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο του νιτρικού οξειδίου αυξάνει τη συγκέντρωση του cGMP στα θυρεοειδικά κύτταρα [362, 365].

Η επαγωγική μορφή της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου εντοπίστηκε αρχικά στα κυψελιδικά μακροφάγα, ενώ φάνηκε ότι η δραστηριότητα της αυξάνεται παρουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών και ενδοτοξινών. Η έκφραση της επαγωγικής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου στους αεραγωγούς προάγεται από πληθώρα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μεταξύ των οποίων ο TNF- $\alpha$ , η ιντερφερόνη- $\gamma$  και ιντερλευκίνη-1 $\beta$  [366, 367]. Ενώ για μεγάλο χρονικό διάστημα θεωρούνταν, ότι η προέλευση της επαγωγικής συνθετάσης εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στα κυψελιδικά μακροφάγα, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν διαφορετικά σημεία προέλευσης, όπως το επιθήλιο των εγγύς και άπω βρογχιολίων [368], τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II [369], οι πνευμονικοί ινοβλάστες [370], οι λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και των βροχών [371], τα μαστοκύτταρα [372], τα ουδετερόφιλα [373], καθώς και τα ενδοθηλιακά κύτταρα [323]. Μία από τις καλύτερα μελετημένες δράσεις της επαγωγικής συνθετάσης είναι ο ρόλος της στη φλεγμονώδη απόκριση εναντίον λοιμωδών παραγόντων, μέσω ισχυρά αντιδραστικών ριζών, οι οποίες απενεργοποιούν ένζυμα που περιέχουν σίδηρο και τροποποιούν διάφορες πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα την εκδήλωση κυτταροστατικών και τοξικών δράσεων εναντίον των παθογόνων [367].



Μικρές ποσότητες νιτρικού οξειδίου συμμετέχουν στη ρύθμιση ποικίλων φυσιολογικών διεργασιών, όπως η μεταφορά νευρικών ερεθισμάτων, η βρογχοδιαστολή, η παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα, η βλεννογονική έκκριση, ενώ σημαντικές είναι και οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις του. Αντίθετα, παθολογικές συγκεντρώσεις νιτρικού οξειδίου παρουσιάζουν τοξική δράση. Άλλοι παράγοντες, που ρυθμίζουν τη δράση του NO περιλαμβάνουν τον ρυθμό παραγωγής του, τον χρόνο κυκλοφορίας του, καθώς και την συγκέντρωση οξυγόνου και άλλων ριζών [374]. Οι δράσεις του νιτρικού οξειδίου μπορεί να εξαρτώνται από το cGMP ή να είναι ανεξάρτητες από αυτό και πολλές διεργασίες, όπως για παράδειγμα η χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, μάλλον χρησιμοποιούν και τις δύο οδούς [375]. Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, το οξείδιο του αζώτου μπορεί να εμφανίσει κυτταροτοξικές δράσεις, στην εκδήλωση των οποίων βασικό ρόλο διαδραματίζει η αλληλεπίδραση του νιτρικού οξειδίου με ρίζες υπεροξειδίου [376]. Η επακόλουθη παραγωγή υπεροξυνιτρίτη μπορεί να λειτουργήσει είτε ως αθώο νιτρικό άλας είτε ως ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρική βλάβη. Η νίτρωση της τυροσίνης είτε οδηγεί σε μη αναστρέψιμη δυσλειτουργία πρωτεϊνών είτε πυροδοτεί την παραγωγή μορίων που σχετίζονται με κυτταροτοξικότητα [377–379]. Ο παραγόμενος υπεροξυνιτρίτης σε συνδυασμό με το νιτρικό οξείδιο μπορεί να έχει επιβλαβείς επιδράσεις στο DNA και τη διαδικασία επισκευής του, ενώ μέσω ποικιλίας αντιδράσεων της συμβάλλει στην κυτταρική απόπτωση [380].

#### **4.4.2 Νιτρικό οξείδιο και φλεγμονή των αεραγωγών**

Η αυξημένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου ενδογενώς χαρακτηρίζεται από μακροχρόνιες επιβλαβείς συνέπειες και φαίνεται ότι εμπλέκεται στην ηωσινοφιλική φλεγμονή που διέπει την παθοφυσιολογία του βρογχικού άσθματος. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν, ότι το νιτρικό οξείδιο μπορεί να συμμετέχει σε μη ειδικούς μηχανισμούς άμυνας εναντίον

παθογόνων, καθώς και στην διεργασία σηματοδότησης μεταξύ μακροφάγων και T-λεμφοκυττάρων [381]. Τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό άμυνας του ξενιστή και στην παθοφυσιολογία χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών. Από το είδος των κυτταροκινών, που εκκρίνονται κατά την ενεργοποίηση, διαφοροποιούνται δύο τύποι βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων τα κύτταρα Th1, που συνδέονται με την απελευθέρωση ιντερλευκίνης-2 και ιντερφερόνης-γ, ενώ η παραγωγή των ιντερλευκινών-4, -5 και -10 έχει τη βάση της τα

Το είδος των κυτταροκινών, που παράγεται καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργία των υποομάδων των T-λεμφοκυττάρων [384]. Τα βοηθητικά κύτταρα Th-1 παράγουν ιντερφερόνη, η οποία συνεισφέρει στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και τον θάνατο των παθογόνων [385]. Ανάλογα της L-αργινίνης οδηγούν σε αναστολή της σύνθεσης νιτρικού οξειδίου με αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία ιδιαίτερα σε παρασιτικές λοιμώξεις [386–388]. Η διέγερση της έκκρισης ιντερλευκίνης-4 από τα κύτταρα Th2 είναι κρίσιμης σημασίας για την παραγωγή IgE, ενώ επηρεάζει επίσης την έκφραση του μορίου αγγειακής κυτταρικής προσκόλλησης, το οποίο αποτελεί απαραίτητη συνθήκη για την προσκόλληση των ηωσινόφιλων. Η αλληλεπίδραση και η ισορροπία μεταξύ των δύο τύπων βοηθητικών κυττάρων προσδιορίζει σε σημαντικό βαθμό την έκβαση διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων. Μελέτες καταδεικνύουν, ότι τα βοηθητικά κύτταρα Th1 μπορούν να διεγερθούν αντιγονικά και να παράγουν ικανές ποσότητες νιτρικού οξειδίου. Ακόμα φαίνεται, ότι το νιτρικό οξύ είναι δυνητικός αναστολέας της έκκρισης ιντερλευκίνης-2 και ιντερφερόνης-γ από τα βοηθητικά Th1 λεμφοκύτταρα, αλλά έχει μηδαμινή επίδραση στη σύνθεση ιντερλευκίνης-4 από τα κύτταρα Th2. Επομένως, μπορεί να συμπεράνει κανείς, ότι το νιτρικό οξύ φαίνεται να επιδρά αυτορρυθμιστικά στους άλλους ανοσοπαθολογικούς μηχανισμούς, που περιλαμβάνουν τα κύτταρα Th1 [389].

Το νιτρικό οξείδιο, που παράγεται από τα μακροφάγα, τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και τα Th1 λεμφοκύτταρα διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ενίσχυση και συντήρηση της φλεγμονώδους διεργασίας τόσο στο αλλεργικό όσο και στο μη αλλεργικό άσθμα. Έκθεση σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1β και ο TNF-α, καθώς και η ιντερφερόνη-γ, που εκκρίνονται από μακροφάγα και κύτταρα Th1 αντίστοιχα, μπορεί να επάγει την σύνθεση της επαγωγικής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου από τα επιθηλιακά κύτταρα. Επίσης πιθανολογείται, ότι στα πλαίσια ιογενών λοιμώξεων μπορεί να διεγερθεί η παραγωγή επαγωγικής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, αυξάνοντας κατά αυτό τον τρόπο την έκκριση νιτρικού οξειδίου κατά τους ασθματικούς παροξυσμούς. Επακόλουθα, η αυξημένη παραγωγή νιτρικού οξειδίου στο επιθήλιο των αεραγωγών οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Th2, μέσω καταστολής των κυττάρων Th1 και μείωσης των επιπέδων της ιντερφερόνης γ. Πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα καταδεικνύουν, ότι οι παθοφυσιολογικές εκδηλώσεις της αλλεργικής νόσου των αεραγωγών, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η διήθηση από ηωσινόφιλα, η μικροαγγειακή διαρροή και η απόφραξη των αεραγωγών, είναι σημαντικά μικρότερες σε μεταλλαγμένα NOS2 πειραματόζωα απ' ότι σε πειραματόζωα άγριου τύπου [390]. Περαιτέρω ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι η καταστολή της αλλεργικής φλεγμονώδους διεργασίας χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης-γ, αλλά όχι από μείωση της παραγωγής τόσο της ιντερλευκίνης-4 όσο και της ιντερλευκίνης-5. Στην σημαντικά βελτιωμένη έκκριση ιντερφερόνης-γ στα μεταλλαγμένα πειραματόζωα αποδίδεται η καταστολή των ηωσινοφίλων και της δραστηριότητας της νόσου, καθώς η *in vivo* εξάντληση της επανέφερε την αλλεργική παθοφυσιολογία στα πειραματόζωα [390]. Επομένως, η μειωμένη δραστηριότητα της ιντερφερόνης-γ φαίνεται να προάγει την αλλεργική φλεγμονώδη διεργασία. Επίσης, έχει φανεί από διάφορες μελέτες, ότι το νιτρικό οξείδιο αναστέλλει την προερχόμενη από τα μακροφάγα απελευθέρωση ιντερλευκίνης-12, η οποία επάγει τα κύτταρα

Th1 [391], ενώ οι παράγοντες, που συμμετέχουν στην παραγωγή νιτρικού οξειδίου αυξάνουν την παραγωγή ιντερλευκίνης-4 από τα Th2 κύτταρα [392].

## 5. Συλλογή του εκπνεόμενου αέρα ψύχοντας τον (Exhaled Breath Condensate, EBC)

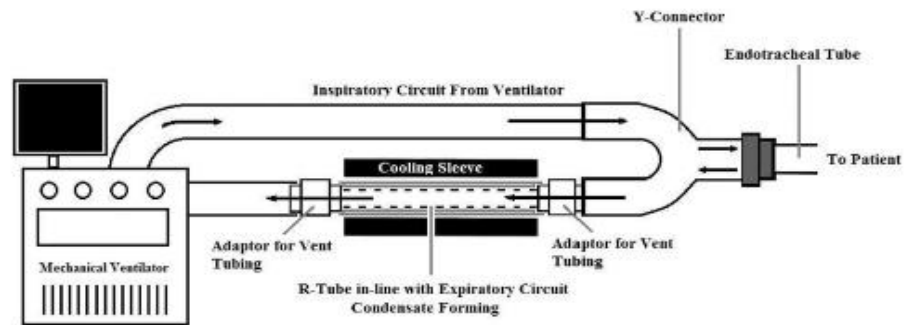
Η συλλογή του εκπνεόμενου αέρα ψύχοντας τον είναι μία πολλά υποσχόμενη πηγή βιοδεικτών πνευμονικής νόσου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι το EBC δεν είναι βιοδείκτης, αλλά μάλλον μία μήτρα, στην οποία μπορούν να αναγνωριστούν βιοδείκτες κατά παρόμοιο τρόπο όπως στο αίμα, τον ιδρώτα, τα δάκρυα, τα ούρα και το σάλιο. Το EBC μπορεί να χαρακτηριστεί είτε ως σωματική έκκριση είτε ως συμπύκνωμα εκπνεόμενου αερίου και συνεπώς όχι σωματικό υγρό. Υπάρχουν τρεις κύριες συνεισφέρουσες στο EBC. Η πρώτη είναι σωματίδια ή σταγονίδια μεταβλητού μεγέθους, που αερολύονται από το υγρό επένδυσης των αεραγωγών- τέτοια σωματίδια πιθανώς αντανακλούν το ίδιο το υγρό. Η δεύτερη αντιπροσωπεύει το απεσταγμένο νερό, που συμπυκνώνεται από την αέρια φάση, από την σχεδόν υδατοκορεσμένη εκπνοή, αραιώνοντας ουσιαστικά την πρώτη συνιστώσα. Τρίτη συνιστώσα θεωρούνται τα υδατοδιαλυτά πτητικά που εκπνέονται και απορροφούνται στη συμπυκνωμένη αναπνοή. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τόσο τα μη πτητικά συστατικά, που προέρχονται κυρίως από τα σωματίδια του υγρού επένδυσης των αεραγωγών, όσο και τα υδατοδιαλυτά πτητικά συστατικά που βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις και επομένως προσδιορίζονται ευκολότερα από τις μη πτητικές ενώσεις [393].

Το πρώτο άρθρο, όπου περιγράφεται η χρήση του EBC και η δυναμική δυναμική της συμπύκνωσης του εκπνεόμενου αέρα σε μία παγωμένη επιφάνεια από γυαλί, δημοσιεύθηκε το 1980 [394]. Από τότε η επιστημονική κοινότητα έδωσε συνεχώς μεγαλύτερη βαρύτητα στη χρήση της μεθόδου, ενώ τα τελευταία 20 με 25 χρόνια έχουν δημοσιευθεί εκατοντάδες εργασίες, καθιστώντας το EBC ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό και την παρακολούθηση φλεγμονωδών διεργασιών των αεραγωγών [19]. Η συλλογή του εκπνεόμενου αέρα ψύχοντας τον θεωρείται κατάλληλη για διαχρονικές μελέτες, καθώς είναι απόλυτα μη επεμβατική μέθοδος, μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και

θεωρείται χρήσιμη για την αξιολόγηση της θεραπείας διαφόρων φαρμακολογικών τακτικών [395].

Σε σύγκριση με τον βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, το EBC εμπεριέχει δείγματα μεγαλύτερου τμήματος της αναπνευστικής οδού, συμπεριλαμβανομένων του υγρού επένδυσης των κυψελίδων και υγρού προερχόμενου από τους μεγαλύτερους αεραγωγούς. Παρά το γεγονός, ότι το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα θεωρείται από τις πιο αξιόπιστες μεθόδους για την ανάκτηση δείγματος κυττάρων και υγρού του αναπνευστικού συστήματος, φαίνεται ότι το EBC παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα, καθώς πρόκειται για μία μη επεμβατική μέθοδο που μπορεί να εκτελείται επανειλημμένα, δεν διεγείρει φλεγμονώδη απόκριση και δεν εισάγει ξένες ουσίες στον πνεύμονα [396]. Παρόλα αυτά η χρήση του EBC στην καθημερινή κλινική πράξη διέπεται από περιορισμούς, που πρέπει να ξεκαθαριστούν πριν το EBC χρησιμοποιηθεί ευρέως, ως επικυρωμένο ερευνητικό και κλινικό εργαλείο. Υπάρχουν πολλές επιλογές για την συλλογή δειγμάτων EBC τόσο σε μη διασωληνωμένους όσο και σε μηχανικά εργαζόμενος ασθενείς. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές συσκευές, με διαφορετικές τεχνικές ψύξης, σχήμα συσκευής, υλικά και επιστρώσεις. Αν και στην πάροδο των ετών αναπτύχθηκαν τυποποιημένες μέθοδοι συλλογής για συγκεκριμένους μεμονωμένους βιοδείκτες, η ανάπτυξη μιας ενιαίας τυποποιημένης συλλογής CBC, που θα περιλαμβάνει το σύνολο των βιοδεικτών φαντάζει λιγότερο πιθανή [393].

Αναφορικά με την συλλογή EBC σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, διάφορες μελέτες έχουν περιγράψει τις εμπορικά διαθέσιμες συσκευές και τον τρόπο λειτουργίας τους. Οι προσαρμοσμένες συσκευές συλλογής EBC κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας σωλήνες, που συχνά αναφέρονται ως Teflon, γυαλί ή γυάλινους θαλάμους, που τελικά συνδέονται με το εκπνευστικό σκέλος του αναπνευστήρα. Ένα μεγάλο τμήμα του σωλήνα βυθίζεται σε κατάλληλο μηχανισμό ψύξης. Το απώτερο άκρο περιλαμβάνει είτε σωλήνα είτε δοχείο συλλογής [397].



**Εικόνα 8.** Σχηματική παράσταση συλλογής εκπνεόμενου συμπυκνώματος σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς [397]

Διάφορες μελέτες χρησιμοποιούν διαφορετικές εμπορικά διαθέσιμες συσκευές για συλλογή EBC σε διασωληνωμένους ασθενείς. Παραδείγματα αποτελούν το R-Tube (Respiratory Research, USA), το ECoScreen (FILT Lung and Chest Diagnostics, Ltd Germany), το TURBO-DECCS (Medivac, Italy) και το ANACON (Biostec, Valencia, Spain) [397]. Το ECoScreen αποτελεί μία, συγκριτικά με τις υπόλοιπες, μεγαλύτερη συσκευή συλλογής, που διαθέτει πρόσθετο εξοπλισμό, όπως ένα προαιρετικό σπιρόμετρο και ξεχωριστούς θαλάμους συλλογής, έτσι ώστε να είναι εφικτή η κλασματοποίηση του συμπυκνώματος και η λήψη δείγματος από διαφορετικά σημεία του αναπνευστικού συστήματος, παγίδα σιέλου και ένα ηλεκτρικό σύστημα ψύξης, που εξασφαλίζει τη σταθερή θερμοκρασία του συμπυκνωτή. Το τελευταίο αποτελεί μειονέκτημα της συσκευής καθώς είναι αδύνατη η αλλαγή της θερμοκρασίας ψύξης, εφόσον αυτό είναι επιθυμητό. Η χρήση του ECoScreen σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς απαιτεί πρόσθετα συνδετικά, έτσι ώστε να προσαρμοστεί η συσκευή στο κύκλωμα εκπνοής του αναπνευστήρα [397]. Η διάρκεια της δειγματοληψίας διαφέρει μεταξύ των μελετών. Συνήθως η διάρκεια κυμαίνεται από 10 έως 30 λεπτά, έχει όμως αναφερθεί και ωραία συλλογή. Ο χρόνος αυτός συνήθως αρκεί για τη συλλογή 1 μέχρι 3 ml EBC. Στην συσκευή ECoScreen η ποσότητα του EBC εξαρτάται αναλογικά από τον συνολικό εκπνεόμενο όγκο, την αναπνευστική συχνότητα και τις συνολικές συγκεντρώσεις βιοδεικτών,

όπως η πρωτεΐνη και η ουρία [398]. Τα δείγματα EBC πρέπει να καταψύχονται άμεσα μετά τη συλλογή και να αποθηκεύεται στους  $-70^{\circ}\text{C}$ , μέχρι την ανάλυση για τον προσδιορισμό των βιοδεικτών [22].

Αρκετές ενώσεις έχουν προσδιοριστεί στο EBC. Σε αυτές περιλαμβάνονται η αμμωνία, τα λευκοτριένια, η ισοπροσάνη, το υπεροξείδιο του υδρογόνου, κυτοκίνες, πεπτιδία και οξείδια του αζώτου [22].

Οι μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς, λόγω της κρισιμότητας της ασθένειας, θα μπορούσαν να επωφεληθούν μέγιστα από τη διαγνωστική δυναμική του EBC, καθώς πρόκειται για μέθοδο μη επεμβατική και εύκολα αναπαραγώγιμη. Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών σε μηχανικά αεριζόμενους, βαρέως πάσχοντες ασθενείς εξετάζει βιοδείκτες που συνδέονται με φλεγμονώδεις διεργασίες του αναπνευστικού συστήματος. Η φλεγμονή των αεραγωγών σε οξείες και χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις αντικατοπτρίζεται εν μέρει στο παθολογικό pH στο υγρό επένδυσης των αεραγωγών. Παραδείγματα αποτελούν το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η κυστική ίνωση και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, όπου το pH του συμπυκνώματος είναι όξινο και γίνεται ακόμα πιο όξινο με την κλινική επιδείνωση του ασθενούς, ενώ ομαλοποιείται με τη βελτίωσή του. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν την συνεχή παρακολούθηση του pH σε πάσχοντες ασθενείς, καθώς θεωρείται ασφαλής και αξιόπιστη, ενώ τονίζεται και η συσχέτιση με προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και φλεγμονώδη διεργασία στο σύνολο της [399, 400]. Τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης, της 8-ισοπροσάνης και των οξειδίων του αζώτου έχουν μελετηθεί εκτενώς και βρίσκονται αυξημένα σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ή χωρίς πνευμονική βλάβη [397, 401, 402]. Επίσης, μελέτες που εξέτασαν μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με φλεγμονώδεις πνευμονοπάθειες, διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα ενός ευρέος φάσματος κυτταροκινών σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές καπνίζοντες και μη καπνίζοντες [403, 404].

Η συμβολή της χρήσης του EBC ως ασφαλούς μη επεμβατικής μεθόδου διάγνωσης και παρακολούθησης πνευμονικών παθολογιών σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς είναι



ανεκτίμητη. Η ασφάλεια του ασθενούς με συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων, κατά τη διάρκεια της συλλογής, είναι σημαντική για την έγκαιρη ανίχνευση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο μη επεμβατικός χαρακτήρας του EBC μπορεί να αντικαταστήσει άλλες διαγνωστικές τακτικές περισσότερο επεμβατικές, όπως η βρογχοσκόπηση, η βρογχοκυψελιδική πλύση και η βιοψία, των οποίων η εφαρμογή δεν είναι πάντα εύκολη ή δυνατή σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Προϋπόθεση όμως για αυτό, αποτελεί η τυποποίηση της μεθόδου (Standardisation), η οποία θα πρέπει να είναι συγκεκριμένη, για συγκεκριμένους δείκτες με τον προσδιορισμό κανονικών τιμών αναφοράς. Για τον σκοπό αυτό η συλλογή του EBC σε υγιείς εθελοντές ή σε εθελοντές, που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό για προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως έλεγχος για τη λήψη τιμών αναφοράς. Η πρώτη συνιστώσα την τυποποίηση του EBC είναι η καταγραφή των συνθηκών συλλογής και επεξεργασίας για συγκεκριμένους μεσολαβητές, προκειμένου να συγκριθούν τα δεδομένα μεταξύ διαφόρων μελετών. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται συγκριτικές μελέτες μεταξύ συσκευών και τεχνικών συλλογής, καθώς και τρόπων και συνθηκών αερισμού. Η τυποποίηση θα πρέπει να είναι συγκεκριμένη για κάθε μεμονωμένο βιοδιαμεσολαβητή, με ιδιαίτερη βαρύτητα στις ιδανικές συνθήκες συλλογής [397].

### **III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 6. Ερευνητική υπόθεση

Ο μηχανικός αερισμός αποτελεί καθοριστικής σημασίας θεραπευτική παρέμβαση στην αντιμετώπιση βαρέως πασχόντων ασθενών. Ως επεμβατική παρέμβαση θα πρέπει στο μέγιστο δυνατό βαθμό να είναι ασφαλής ή όσο το δυνατόν λιγότερο επιβλαβής. Ωστόσο, πολυάριθμες πειραματικές και κλινικές μελέτες καταδεικνύουν, ότι ο μηχανικός αερισμός αποτελεί έναν εν δυνάμει ανεξάρτητο παράγοντα επιδείνωσης ή ακόμα και πρόκλησης πνευμονικής βλάβης [183, 184] και δυσλειτουργίας των αναπνευστικών μυών [185, 405]. Έχει διαπιστωθεί, ότι ο μηχανικός αερισμός αφ' εαυτού μπορεί να οδηγήσει σε ένα παθολογικό μοντέλο αερισμού, το οποίο συνδυάζει συγχρόνως πνευμονική υπερδιάταση με καθολική σύμπτωση τμημάτων του πνεύμονα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην ονομαζόμενη επαγόμενη από τον αναπνευστήρα πνευμονική βλάβη. Περαιτέρω, η μη φυσιολογική χρήση των αναπνευστικών μυών κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και η εγκαθιστάμενη ατροφία των διαφραγματικών μυοϊνών συμβάλλουν στην εγκατάσταση της δυσλειτουργίας του διαφράγματος [186].

Το 2000 αποτέλεσε έτος ορόσημο στην ιστορία της Εντατικής Θεραπείας, λόγω της δημοσίευσης της μελέτης ARMA, στην οποία αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά οι επιβλαβείς επιδράσεις της παραδοσιακής στρατηγικής μηχανικού αερισμού με τη χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων [1]. Πολλοί ήταν εκείνοι, που αρχικά αντιμετώπισαν τη μελέτη ARMA με σκεπτικισμό, κωλύμενοι να αποδεχτούν τα ευρήματα της. Ωστόσο, επόμενες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, σε ότι αφορά τον αερισμό ασθενών με ARDS [188].

Επί του παρόντος, ο προστατευτικός αερισμός με χρήση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης ασθενών με ARDS [189–191]. Ωστόσο,

αναπάντητο παραμένει το ερώτημα κατά πόσο μία στρατηγική προστατευτικού αερισμού θα πρέπει ανεξαιρέτως να επεκταθεί σε όλους τους ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας και ιδιαίτερα σε αυτούς με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία. Απάντηση προσπάθησε να δώσει μία μετα-ανάλυση πριν από μερικά χρόνια, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα, ότι η μείωση του αναπνεόμενου όγκου μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη και σε ασθενείς χωρίς ARDS [192]. Σε κάθε περίπτωση όμως, κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων διαφόρων μετα-αναλύσεων θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη, ότι σχεδόν όλες αν όχι όλες έχουν μεθοδολογικές ελλείψεις, ενώ συγκεκριμένα για τον προστατευτικό αερισμό οι περισσότερες από αυτές περιλαμβάνουν ασθενείς κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας στα πλαίσια προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, που δεν μπορεί να γενικευτεί ανεξαιρέτως και στον αερισμό βαρέως πασχόντων ασθενών στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Η καθολική χρήση αερισμού με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους αντιμετωπίζεται επιφυλακτικά, καθώς έχουν διατυπωθεί πολυάριθμα επιχειρήματα κατά της αδιάκριτης χρήσης του. Ο προστατευτικός αερισμός απαιτεί υψηλότερες αναπνευστικές συχνότητες, αυξάνοντας επακόλουθα τις ανάγκες καταστολής [193], τον κίνδυνο παραληρήματος σε [194], καθώς και την νευρομυϊκής αδυναμίας [195]. Επίσης μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη σύμπτωση πνευμονικών περιοχών [198], ενώ αυξάνεται και η επίπτωση ασυμφωνίας ασθενούς αναπνευστήρα [197]. Ακόμα οι αυξημένες προσπάθειες εκ μέρους των ασθενών για αυτόματο αερισμό μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη πνευμονικής βλάβης μέσω του φαινομένου *pendelluft*, δηλαδή την μεταφορά αέρα από εξαρτώμενες σε μη εξαρτώμενες περιοχές του πνεύμονα [199].

Οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από την χρήση αερισμού με χαμηλούς όγκους θα μπορούσαν να αντισταθμίσουν τις δυνητικές ευνοϊκές επιδράσεις του, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ασθενείς με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς τα αναμενόμενα ευεργετικά αποτελέσματα από την χρήση προστατευτικού αερισμού είναι

σημαντικά μικρότερα σε σχέση με ARDS ασθενείς, ενώ μέχρι και σήμερα ο προστατευτικός αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους δεν συνιστάται επισήμως για τον αερισμό ασθενών χωρίς ARDS, γεγονός που οδηγεί σε πληθώρα ανεπιθύμητων καθημερινών πρακτικών παραλλαγών [200, 201]. Η ανάγκη μιας ιδανικά σχεδιασμένης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, στην οποία θα συγκρίνεται ο αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους με την παραδοσιακή στρατηγική μηχανικού αερισμού αποτελεί σταθερή απαίτηση της κοινότητας της Εντατικής Θεραπείας [9, 184, 192, 216].

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστεί, εάν ο αερισμός με αναπνεόμενους όγκους 6 ml/kg είναι ωφελιμότερος από τον αερισμό με όγκους 12ml/kg σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με φυσιολογικό πνεύμονα, προσδιορίζοντας σειρά φλεγμονωδών μεσολαβητών στο εκπνεόμενο συμπύκνωμα. Συγκεκριμένα υποθέσαμε, ότι ο αερισμός με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο μπορεί να διατηρήσει την φλεγμονώδη απάντηση σε χαμηλότερα επίπεδα και συνεπώς να συμβάλει στην ευνοϊκότερη έκβαση των ασθενών.

## 7. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 7.1 Σκοπός

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση του μηχανικού αερισμού με χαμηλό εισπνεόμενο όγκο (6ml/kg ΒΣ) και υψηλό εισπνεόμενο όγκο (12ml/kg ΒΣ) στους μετρούμενους οξειδωτικούς και φλεγμονώδεις δείκτες του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (EBC) ασθενών της ΜΕΘ με φυσιολογικούς πνεύμονες. Καθώς, η ανάλυση του (EBC) αντικατοπτρίζει την σύσταση του υγρού, που επικαλύπτει το πνευμονικό επιθήλιο [22], οι μετρήσεις του pH και των οξειδωτικών/φλεγμονωδών δεικτών μας δίνουν την δυνατότητα να εκτιμήσουμε την φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί ο μηχανικός αερισμός με στόχο να εξεταστεί η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν οι εν λόγω δείκτες ως προγνωστικοί/διαγνωστικοί για την παρακολούθηση του ασθενούς.

Συγκεκριμένα, πρωταρχική έκβαση της παρούσας μελέτης ήταν η μεταβολή στα επίπεδα της IL-1β του EBC από την τιμή αναφοράς κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο πρωτόκολλο της μελέτης και 24, 48 και 96 ώρες αργότερα. Δευτερευόντως, εξετάστηκαν επίσης και άλλοι βιοδείκτες, ήτοι TNF-α, IL-10 και μεταβολίτες του πρωτοξειδίου του αζώτου (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>).

### 7.2 Πληθυσμός και δείγμα της μελέτης

Ο πληθυσμός στόχος αφορούσε σε διασωληνωμένους ασθενείς της ΜΕΘ με μη επηρεασμένη αναπνευστική λειτουργία ήτοι με ΑΕΕ, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, υπαραχνοειδείς και εγκεφαλικές αιμορραγίες. Η εκτίμηση της αναπνευστικής επάρκειας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του LISS (Murray Lung Injury Severity Score) [406]. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 18 ετών και άνω και άμφω των φύλων. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν η παρουσία πνευμονικών νοσημάτων. Στη μελέτη συμμετείχαν τελικά 18

άτομα, κατανεμημένα σε δύο ομάδες, υψηλού και χαμηλού αναπνεόμενου όγκου (12 και 6ml/kg ιδανικού βάρους, αντίστοιχα).

### **7.3 Διαδικασία και Πρωτόκολλο παρακολούθησης**

Αυτή η προοπτική, μονή -τυφλή τυχαιοποιημένη (αναλογία υποκειμένων 1:1) μελέτη παράλληλων ομάδων πραγματοποιήθηκε στην ΜΕΘ του Παν/κού Νοσοκομείου Λάρισας κατά τη διάρκεια 24 μηνών (2010-2012). Οι ασθενείς συμπεριελήφθησαν διαδοχικά στη μελέτη, εφόσον πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: 1) ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών, 2) φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, 3) παρακολούθηση ICP (ενδοκρανιακή πίεση) και 4) μηχανικό αερισμό με ελεγχόμενου όγκου διάρκειας λιγότερο των 24ωρών. Τα κριτήρια αποκλεισμού είχαν ως εξής: 1) ιστορικό χρόνιας πνευμονικής νόσου 2) υποξαιμία, ή  $PO_2/FiO_2$  (λόγος μερικής αρτηριακής πίεσης οξυγόνου προς το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου) 300 mmHg ή λιγότερο, 3) ένδειξη ασθένειας στην απλή ακτινογραφία θώρακος ή στην αξονική τομογραφία του ασθενούς, 4) κύηση, 5) αιμοδυναμική αστάθεια, 6) ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, 7) νεφρική ανεπάρκεια και 8) πνευμονική εισρόφηση. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Παν/μίου Θεσσαλίας και δόθηκε συναίνεση μετά από συγκατάθεση από το συνοδό του ασθενούς.

Καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης, ο ρυθμός αναπνοών, η θετική τελοεκπνευστική πίεση και το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου είχαν ρυθμιστεί έτσι ώστε ο κορεσμός του οξυγόνου να παραμένει πάνω από 94%. Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό καταστολή με τη χρήση μιδαζολάμης ή προποφόλης με την προσθήκη κιτρικής φεντανύλης και τοποθετημένοι σε ύπτια θέση, με κλίση 30-40<sup>0</sup> περίπου. Ο αιμοδυναμικός στόχος ήταν η διατήρηση της ICP σε επίπεδα μικρότερα των 20 mm Hg, εγκεφαλική πίεση άρδευσης μεταξύ 60 και 70 mmHg και της πίεσης plateau σε επίπεδα μικρότερα των 30 cm H<sub>2</sub>O .

Ασθενείς για τους οποίους -και για οποιοδήποτε λόγο- χρειάστηκαν αλλαγές στο παραπάνω πρωτόκολλο μηχανικού αερισμού ή εκδήλωσαν σημεία λοίμωξης του αναπνευστικού ή πίεση plateau μεγαλύτερη των 30 cm H<sub>2</sub>O ή ICP μεγαλύτερη των 20 mmHg για περισσότερο από 5 λεπτά, αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

Ο υπολογισμός του ιδανικού βάρους πραγματοποιήθηκε με βάση τους κάτωθι τύπους:

Για τους άνδρες [(Υψος(cm)-154)χ0.9]+50

Για τις γυναίκες [(Υψος(cm)-154)χ0.9]+45,5

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 10 ημέρες και συλλογή EBC γινόταν στην εισαγωγή τους (Ημέρα 0) και κατά τις ημέρες 1, 2 και 4. Ανεπιθύμητες εκβάσεις ήταν η ανάπτυξη πνευμονίας του αναπνευστήρα, ARDS ή σήψης, τα οποία και καταγράφονταν.

Η πρωταρχική έκβαση της παρούσας μελέτης ήταν η μεταβολή στα επίπεδα της IL-1β του EBC από την τιμή αναφοράς κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο πρωτόκολλο της μελέτης και 24, 48 και 96 ώρες αργότερα. Εξετάστηκαν επίσης και άλλοι βιοδείκτες, ήτοι TNF-α, IL-10 και μεταβολίτες του πρωτοξειδίου του αζώτου (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>).

Επειδή στο συγκεκριμένο πεδίο υπάρχει έλλειψη μελετών για τον προσδιορισμό του μεγέθους του δείγματος, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες προσδιορισμού της IL-1β στο βρογχοκυψελιδικό εκπλυμα και στο EBC στο πλαίσιο πρόκλησης πνευμονικής βλάβης σχετιζόμενου με τον αναπνευστήρα που δείχνουν ευρείες (έως και 5πλάσιες) μεταβολές στην συγκέντρωση της IL-1β. Θεωρώντας, ότι ένα μέγεθος επίδρασης της τάξης του 2 είναι ρεαλιστικό ακολούθησε ανάλυση ισχύος σε επίπεδο σημαντικότητας p=0,05 και ισχύ 95%, σύμφωνα με την οποία το μέγεθος δείγματος κάθε ομάδας προσδιορίστηκε σε 8 άτομα.



## 7.4 Κλινική αξιολόγηση

Οι βαθμολογίες Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II και Lung Injury Severity χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου στην ΜΕΘ, εξαρχής και καθημερινά για τις επόμενες 4 ημέρες. Η ενδοκρανιακή πίεση και η πίεση άρδευσης του εγκεφάλου προσδιορίστηκαν επίσης πριν και μετά τη συλλογή του EBC. Η οξεοβασική ισορροπία αξιολογήθηκε σε δείγματα αίματος.

Αμέσως πριν και μετά τη συλλογή του EBC, προσδιορίζονταν ο αναπνευστικός όγκος, ο αναπνευστικός ρυθμός, ο κατά λεπτό λεπτός αερισμός, εφαρμοζόμενη θετική τελοεπνευστική πίεση, η πίεση plateau, η μέγιστη πίεση, η μέση πίεση, η αντίσταση και η στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος. Καταγράφηκαν επίσης η ενδοκρανιακή πίεση και πίεση άρδευσης του εγκεφάλου πριν και μετά τη συλλογή EBC.

## 7.5 Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (EBC)

Το συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα συλλέχθηκε στην αρχή και κατόπιν στις 24, 48 και 96 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού. Η συλλογή του EBC πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας (σύμφωνα με τις συστάσεις της ATS/ERS task force 2005) [22]. Ο τύπος του μηχανικού αερισμού παρέμεινε σταθερός κατά τη δειγματοληψία και ήταν ο ίδιος για κάθε ασθενή στα διαφορετικά χρονικά σημεία δειγματοληψίας, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.

Οι ασθενείς που υποβάλλονταν στις μετρήσεις ήταν αιμοδυναμικά και αναπνευστικά σταθεροί, βρίσκονταν σε πλήρη καταστολή (λόγω της βασικής τους νόσου) και αερίζονταν

με Volume Control Ventilation, με συχνότητα αναπνοών το λεπτό που επέτρεπε την διατήρηση του pH εντός φυσιολογικών ορίων (7.35-7.45) και FiO<sub>2</sub> που επέτρεπε την διατήρηση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος πάνω από 94%. Ο εκπνεόμενος αέρας, χωρίς να έχει προηγηθεί υγραποίηση [21] του εισπνεόμενου, διερχόταν μέσω ενός συστήματος συμπύκνωσης, γεγονός που οδηγεί στην καθίζησή του και τελικά την συλλογή του βασικά υπό μορφή υδρατμών.

Το σύστημα συμπύκνωσης, μια εμπορικά διαθέσιμη συσκευή (Ecoscreen, Jaeger, Germany) ήταν συνδεδεμένο μέσω ενός ειδικού κυκλώματος (FILT, lung and chest diagnostics Ltd. Berlin Germany) στο εκπνευστικό σκέλος του κυκλώματος του αναπνευστήρα, για 30 λεπτά. Η σύνδεση πραγματοποιούνταν στην ελάχιστη δυνατή απόσταση από τον τραχειοσωλήνα (παράκαμψη του φίλτρου) με ευθεία συνδετικά, ώστε να μειώνεται όσο το δυνατόν περισσότερο ο νεκρός χώρος. Τα δοχεία συλλέκτες έχουν μονόδρομη εισπνευστική βαλβίδα ώστε να αποκλείουν την εισπνοή του ψυχρού αέρα μέσα από τον ψύκτη, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων. Η θερμοκρασία συμπύκνωσης ρυθμίστηκε στους  $-20^{\circ}\text{C}$  και συντηρήθηκε από μια μονάδα ψύξης. Η διάρκεια του χρόνου συλλογής του EBC ήταν 30 λεπτά, στο οποίο παραγόταν ένα συμπύκνωμα ποσότητας περίπου 1 έως 3 mL. Τα δείγματα τοποθετούνταν ισόποσα σε 3 έως 4 φιαλίδια και αποθηκεύονταν στους  $-80^{\circ}\text{C}$ .

## 7.6 Προσδιορισμός κυτοκινών

Χρησιμοποιήθηκε το κιτ (Quantikine ELISA, R&D Systems, Inc) για τη μέτρηση των IL-1 $\beta$ , IL-10, και TNF- $\alpha$ . Για την μέτρηση των νιτρωδών, τα αρχικά EBC κλάσματα επώαστηκαν για 30 λεπτά στους  $37^{\circ}\text{C}$  με νιτρική αναγωγή (10 mU) και φωσφοϋδρογονάση του nicotinamide adenine dinucleotide (100  $\mu\text{M}$ ) για τη μετατροπή όλων των νιτρικών που περιέχονται στο EBC σε νιτρώδη. Στη συνέχεια, προσδιορίστηκε η ολική συγκέντρωση των

νιτρωδών χρησιμοποιώντας την αντίδραση Griess, η οποία μετατρέπει τα νιτρικά σε μια βαθιά μοβ αζωτούχα ένωση. Μετρήθηκε η απορρόφηση του προϊόντος αντίδρασης Griess στα 540 nm με φασματοφωτομετρική πλάκα ανάγνωσης. Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης της μεθόδου ήταν 0,2  $\mu\text{M}$ . Κάθε δείγμα EBC αναλύθηκε εις τριπλούν.

**Τα δείγματα υποβάλλονταν στις παρακάτω αναλύσεις:**

**-Οξείδια του αζώτου ( $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ ) και άλλα παράγωγά του:**

Η μέτρηση τους γινόταν, όπως έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία [404, 407-412].

**-Μέτρηση κυτταροκινών (IL-1 $\beta$ , IL-10, και TNF- $\alpha$ ):**

Η μέτρηση τους γινόταν, όπως έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία με EIA/ELISA kits [404, 409, 413].

## 7.7 Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με SPSS for windows version 16.0. (SPSS Inc. Chicago Illinois). Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές  $\pm$  απόκλιση. Η κανονικότητα των κατανομών εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων χαμηλού και υψηλού όγκου (παράγοντας 1) μεταξύ των διαδοχικών χρονικών σημείων (παράγοντας 2) αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία two way repeated measures analysis of variance. Οι διαφορές στις διάφορες χρονικές στιγμές μεταξύ των δύο ομάδων αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία Student  $t$  test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο  $p = 0.05$ .

## 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη περιελήφθησαν αρχικά 20 ασθενείς, 11 στην ομάδα υψηλού όγκου και 9 στην ομάδα χαμηλού όγκου. Δύο ασθενείς στην ομάδα υψηλού όγκου εξαιρέθηκαν από την ανάλυση, λόγω λοίμωξης, που σχετιζόταν με τον αναπνευστήρα και ενδοκράνιας υπέρτασης. Οι τιμές αναφοράς και οι αναπνευστικές παράμετροι των δύο ομάδων παρουσιάζονται στους πίνακες 1 και 2. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στις τιμές αναφοράς μεταξύ των δύο ομάδων, ούτε στην κλίμακα GOS κατά την ημέρα του εξιτηρίου από τη ΜΕΘ και 6 μήνες αργότερα.

Η μέση τιμή της ηλικίας ήταν  $54,25 \pm 12,0$  έτη στην ομάδα χαμηλού όγκου και  $57,62 \pm 9,66$  στην ομάδα υψηλού όγκου, ενώ η μέση τιμή στη βαθμολογία APACHE ήταν  $16,59 \pm 5,59$  και  $20,33 \pm 6,25$  αντίστοιχα (πιν. 1). Αναφορικά με τα αίτια εισαγωγής, η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορούσε σε ισχαιμικό ΑΕΕ και έπονταν οι ασθενείς με εγκεφαλική/ενδοκοιλιακή αιμορραγία (πιν. 2)

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη

<b>Αναπνεόμενος όγκος</b>			
<b>Μεταβλητή</b>	Χαμηλός (n=9)	Υψηλός (n=9)	p
Ηλικία, ΜΤ(ΤΑ), έτη	54,25 (12,0)	57,62 (9,66)	0,55
Άνδρας/Γυναίκα, No, (%)	8/1 (89/11)	8/1 (89/11)	
APACHE II score, ΜΤ(ΤΑ)	16,59 (5,59)	20,33 (6,25)	0,29
LISS, ΜΤ(ΤΑ)	0,62 (0,17)	0,75 (0,43)	0,73
ΜΤ: Μέση Τιμή, ΤΑ: Τυπική Απόκλιση			
Συντομογραφίες : APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluations; LISS, Lung Injury Severity Score			

## Πίνακας 2. Αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ

Αίτιο εισαγωγής, Νο, (%)	Αναπνεόμενος όγκος	
	Χαμηλός (n=9)	Υψηλός (n=9)
ΑΕΕ	8 (89)	9 (100)
- Εγκεφαλική αιμορραγία	3 (33)	3 (33)
- Υπαραχνοειδής αιμορραγία	1 (11)	1 (11)
- Εγκεφαλική/ενδοκοιλιακή αιμορραγία	4 (44)	3 (33)
- Ρήξη αγγειακής δυσπλασίας	0 (0)	2 (22)
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση	1 (11)	0 (0)
ΑΕΕ, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο		

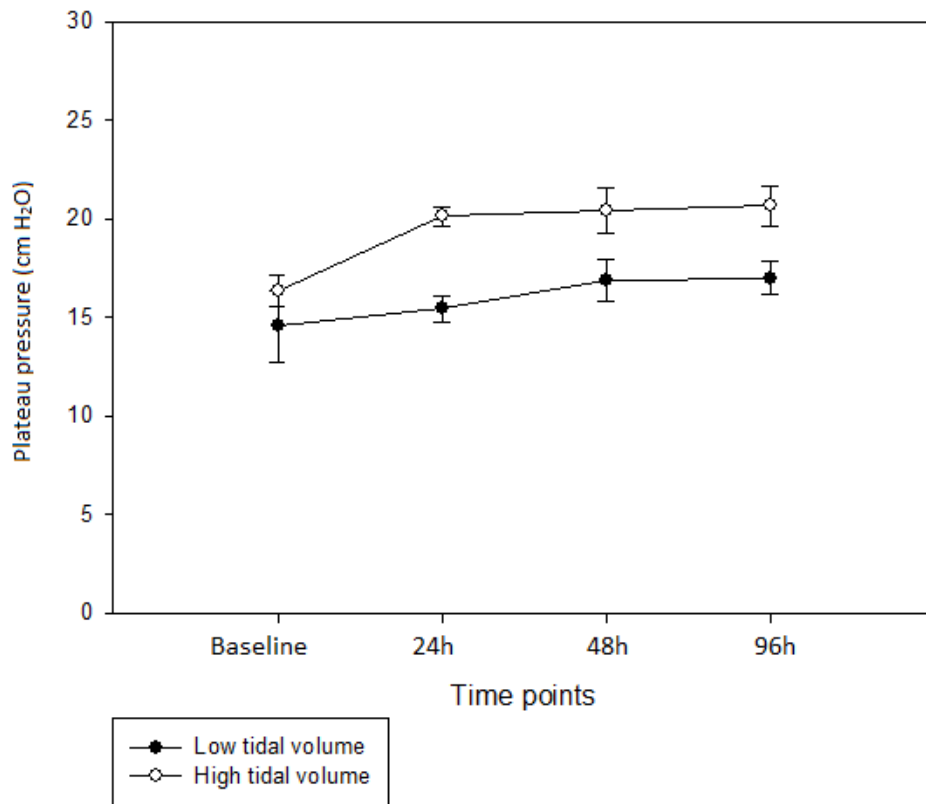
Στατιστικά σημαντικές διαφορές αναδείχθηκαν στις παραμέτρους μηχανικού αερισμού, τόσο μεταξύ των δύο ομάδων, όσο και εντός των ομάδων στις διάφορες χρονικές στιγμές (πίνακας 3). Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα υψηλού όγκου οι στατιστικά σημαντικές διαφορές αναδείχθηκαν μεταξύ των διάφορων χρονικών σημείων. Η peak pressure ήταν υψηλότερη στην ομάδα υψηλού όγκου σε όλα τα χρονικά σημεία, με εξαίρεση την τιμή αναφοράς, αλλά χωρίς να φτάνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Η plateau pressure διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δυο ομάδες σε όλα τα χρονικά σημεία (η μεση διαφορά κυμαινόταν μεταξύ 2,1 cm H<sub>2</sub>O στην τιμή αναφοράς μέχρι και 4.5 cm H<sub>2</sub>O στις 96 ώρες).

**Πίνακας 3.** Οι πνευμονικές μηχανικές παράμετροι σε ασθενείς υπο μηχανικό αερισμό με χαμηλό (6 ml/kg) και υψηλό (12 ml/kg) αναπνεόμενο όγκο στα διάφορα χρονικά σημεία<sup>a</sup>

Χαμηλός αναπνεόμενος όγκος (n=9)					Υψηλός αναπνεόμενος όγκος (n=9)			
Παράμετρος	Τιμή αναφοράς	24h	48h	96h	Τιμή αναφοράς	24h	48h	96h
<sup>b</sup> P <sub>plat</sub> cm H <sub>2</sub> O	14,4 (5,1)	15,7 (1,9) <sup>c</sup>	17,1 (3,1) <sup>c</sup>	16,5 (2,8) <sup>c</sup>	16,5 (2,4)	20,2 (1,5)	20,9 (3,3)	21,0 (3,0)
P <sub>peak</sub> , cm H <sub>2</sub> O	26,7 (6,6)	28,5(6,5)	29,4 (5,4)	31,4 (5,2)	24,4 (5,2)	30,0 (1,8) <sup>d</sup>	31,6 (4,4) <sup>d</sup>	33,6 (4,6) <sup>d</sup>
P <sub>mean</sub> , cm H <sub>2</sub> O	10,4 (2,0)	11,1 (1,6)	12,3 (2,2)	12,8 (1,7)	10,1 (1,5)	10,4 (1,5)	13,2 (6,5)	12,6 (2,8)
PEEP, cm H <sub>2</sub> O	5,9 (0,9)	5,9 (0,9)	6,7 (1,7)	6,9 (1,4)	5,4 (0,7)	5,4 (0,7)	5,4 (0,7)	6,0 (1,5)
C <sub>st</sub> , L/cm H <sub>2</sub> O	49,1 (13,1)	46,7 (14,2)	45,3 (11,1)	47,5 (14,7)	48,5 (7,7)	54,9 (6,0)	53,0 (4,2)	52,1 (11,4)
R <sub>s</sub> , cm H <sub>2</sub> O	10,8 (1,9)	11,8 (2,9)	11,4 (2,7)	13,3 (4,6)	11,3 (3,4)	11,3 (2,5)	13,8 (3,7)	13,7 (1,9)
Pao <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	350 (121)	367 (114)	344 (92)	335 (130)	333 (79)	349 (49)	330 (90)	320 (75)
<sup>a</sup> Οι τιμές εμφανίζονται ως Μέσες Τιμές (ΜΤ) και Τυπική Απόκλιση (ΤΑ)								
<sup>b</sup> P <sub>plat</sub> , plateau pressure; P <sub>peak</sub> , peak airway pressure; P <sub>mean</sub> , mean airway pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; C <sub>st</sub> στατική ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος; R <sub>s</sub> ,αντίσταση αναπνευστικού συστήματος; Pao <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , λογος μερικής αρτηριακής πίεσης οξυγόνου προς το κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου								
<sup>c</sup> σημαντική διαφορά (p<0,05) ανάμεσα στην ομάδα χαμηλού και υψηλού αναπνεόμενου όγκου								
<sup>d</sup> σημαντική διαφορά (p<0,05) μεταξύ των διαφόρων χρονικών σημείων εντός της ίδιας ομάδας								

Στο γράφημα 1 παρουσιάζεται η μεταβολή της πίεσης plateau στα διάφορα χρονικά σημεία της μελέτης στις δύο ομάδες.

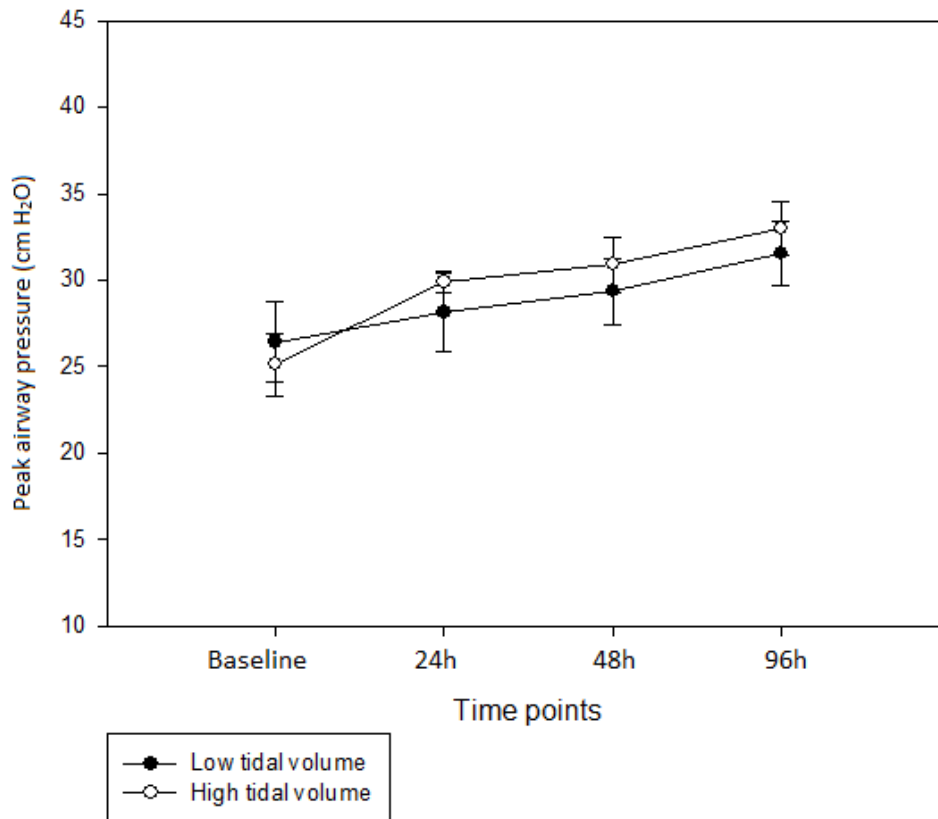
**Γράφημα 1.** Plateau πίεση στα διάφορα χρονικά σημεία στις δύο ομάδες





Στο γράφημα 2 παρουσιάζεται η μεταβολή της peak πίεσης στα διάφορα χρονικά σημεία της μελέτης στις δύο ομάδες.

**Γράφημα 2.** Η Peak πίεση στα διάφορα χρονικά σημεία στις δύο ομάδες

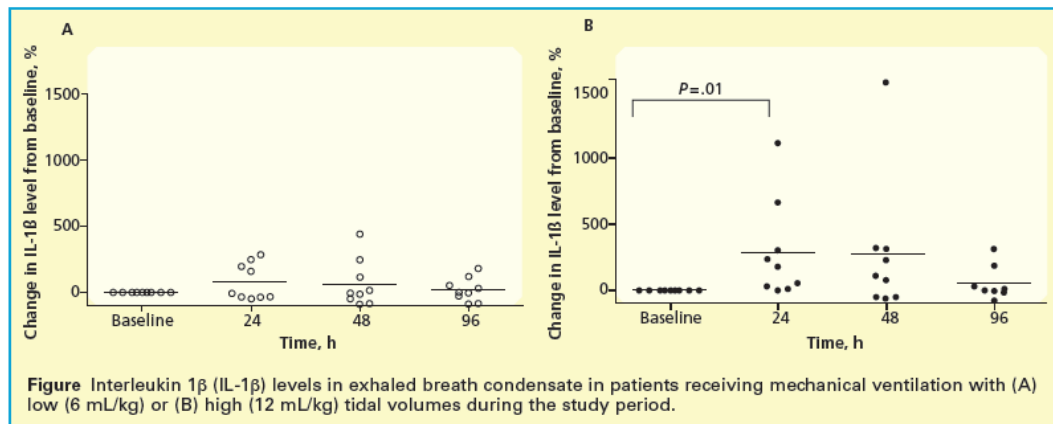


Οι τιμές αναφοράς των βιοδεικτών του EBC φαίνονται στον πίνακα 3. Τα επίπεδα ιντερλευκίνης-1β αυξήθηκαν σημαντικά στις 24 ώρες συγκριτικά με τις τιμές αναφοράς στην ομάδα υψηλού όγκου ( $p=0,01$ ), αλλά όχι στην ομάδα χαμηλού όγκου. Μετά τις 24 ώρες, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1β μειώθηκαν και στις δύο ομάδες (εικόνα 9). Ωστόσο, σε κανένα χρονικό σημείο δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Οι τιμές των NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>, IL-10, και TNF-α παρουσίασαν μεν διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων χρονικών σημείων, αλλά δεν ανευρέθηκαν σημαντικές διαφορές είτε μεταξύ της ίδιας είτε μεταξύ των διαφορετικών ομάδων. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ποσοστιαία μεταβολή της plateau pressure και των βιοδεικτών.

**Πίνακας 4.** Οι δείκτες φλεγμονής στο EBC ασθενών υπο μηχανικό αερισμό με υψηλό και χαμηλό όγκο αερισμού στα διάφορα χρονικά σημεία της μελέτης

Χαμηλός αναπνεόμενος όγκος (n=9)					Υψηλός αναπνεόμενος όγκος (n=9)			
Δείκτης <sup>b</sup>	Τιμή αναφοράς	24h	48h	96h	Τιμή αναφοράς	24h	48h	96h
NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> , μM	2,11 (1,50)	4,70 (2,70)	1,57 (1,40)	1,98 (1,78)	2,28 (2,5)	1,25 (1,2)	4,1 (6,2)	1,4 (1,3)
TNF-α, pg/ml	2,12 (1,54)	2,13 (0,80)	1,97 (1,03)	2,1 (1,17)	2,2 (1,67)	1,97 (1,3)	2,35 (1,95)	2,25 (1,55)
IL-1β, pg/ml	0,04 (0,01)	0,09 (0,15)	0,05 (0,06)	0,05 (0,02)	0,03 (0,01)	0,13 (0,08) <sup>c</sup>	0,09 (0,11)	0,05 (0,02)
IL-10, pg/ml	0,40 (0,28)	0,41 (0,21)	0,51 (0,70)	0,52 (0,34)	0,45 (0,16)	0,51 (0,17)	0,62 (0,18)	0,64 (0,26)
<sup>a</sup> Οι τιμές εμφανίζονται ως Μέση Τιμή (MT) και Τυπική Απόκλιση (TA) <sup>b</sup> NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> , total nitric oxide metabolites; TNF-α παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α; IL-1β, ιντερλευκίνη 1β; IL-10, ιντερλευκίνη 10, <sup>c</sup> σημαντική διαφορά (p<0,05) μεταξύ των διαφόρων χρονικών σημείων εντός της ίδιας ομάδας								

**Εικόνα 9.** Η μεταβολή της IL-1β στο EBC ασθενών υπο μηχανικό αερισμό με υψηλό και χαμηλό όγκο αερισμού στα διάφορα χρονικά σημεία της μελέτης



## 9. Συζήτηση και Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη, υψηλοί αναπνεόμενοι όγκοι της τάξης των 12 mL / kg συσχετίστηκαν με μια στατιστικά σημαντική, αλλά παροδική αύξηση των επιπέδων IL-1β στο EBC σε ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη με προηγουμένως φυσιολογικούς πνεύμονες. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει, ότι η χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων για την πρόκληση υπεραερισμού και επίτευξη φυσιολογικών ή χαμηλών τιμών μερικής πίεση του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα (υποκαπνία) σε ασθενείς με ενδοκρανιακή υπέρταση μπορεί να είναι επιζήμια [143, 148].

Θεωρείται, ότι πνευμονικές επιπλοκές, οι οποίες αναπτύσσονται στο 20-25% των ασθενών με οξεία εγκεφαλική βλάβη, έχουν ισχυρό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα αυτών των ασθενών. Η ανάπτυξη ALI/ARDS στον ασθενή με οξεία εγκεφαλική βλάβη αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και πτωχής έκβασης [41].

Οι παθοφυσιολογικές αρχές του VILI είναι ιδιαίτερα σύνθετες και διέπονται από διαφορετικές αλληλεπικαλυπτόμενες αλληλεπιδράσεις. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνουν: (α) υψηλούς αναπνεόμενους όγκους, που μπορούν να προκαλέσουν υπερδιάταση, (β) κυκλικό κλείσιμο και διάνοιξη μικρών περιφερικών αεραγωγών κατά τον αναπνευστικό κύκλο, οδηγώντας σε δυσλειτουργία τόσο του βρογχικού επιθηλίου όσο και του παρεγχύματος, γ) πνευμονικό stress, λόγω αύξησης της διαπνευμονικής πίεσης (η διαφορά μεταξύ κυψελιδικής και υπεζωκοτικής πίεσης), (δ) απενεργοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, η οποία οδηγεί σε αύξηση της επιφανειακής τάσης, ε) χαμηλός όγκος πνευμόνων που σχετίζεται με την κατάργηση και την αποστρατολόγηση ασταθών πνευμονικών μονάδων (atelectrauma) [184], (στ) πνευμονική παραγωγή και

απελευθέρωση στην συστηματική κυκλοφορία φλεγμονωδών διαμεσολαβητών που μεταδίδονται από τον πνεύμονα (βιοτραύμα) [185].

Πειραματικές και κλινικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας καταδεικνύουν δύο βασικούς μηχανισμούς που οδηγούν στο VILI: Πρώτον, απευθείας κυτταρική βλάβη που προάγει την απελευθέρωση κυτοκινών στον κυψελιδικό χώρο και την συστηματική κυκλοφορία. Δεύτερον, ο λεγόμενος μηχανισμός «μηχανικής μεταγωγής» (mechanotransduction). Η επαναλαμβανόμενη κυκλική διάταση κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού διεγείρει τα κυψελιδικά επιθηλιακά και αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω τασεοευαίσθητων πρωτεϊνών που σχετίζονται με την κυτταρική μεμβράνη και καναλιών ιόντων [414].

Μεταξύ αρκετών παραγόντων, που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη πνευμονικής βλάβης, οι ρυθμίσεις του αναπνευστήρα φαίνεται να συγκαταλέγονται στους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες [192, 207].

Η χρήση υψηλότερων αναπνεόμενων όγκων αποτέλεσε την συνήθη τακτική αερισμού κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων για πολλά χρόνια, δεδομένου ότι η χρήση υψηλότερων όγκων διατηρεί ανοικτά συμπτωτικά τμήματα των πνευμόνων και ως εκ τούτου αποτρέπει την ανάγκη για υψηλά κλάσματα οξυγόνου. Επιπλέον, η σχετικά σύντομη χρήση υψηλότερων αναπνεόμενων όγκων δεν θεωρήθηκε ιδιαίτερα επιβλαβής [415], αν και σε πειραματικές καθώς και κλινικές μελέτες προκύπτει, ότι το VILI μπορεί να αναπτυχθεί άμεσα μετά την έναρξη του αερισμού [119, 216]. Τέλος, υποτέθηκε ότι η εφαρμογή χαμηλότερων αναπνεόμενων όγκων θα μπορούσε να ενισχύσει τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενης διάνοιξης και κλεισίματος μερικώς ατελεκτατικού ιστού [415]. Όπως προαναφέρθηκε, οι επιβλαβείς επιδράσεις της χρήσης υψηλών αναπνεόμενων όγκων αναγνωρίστηκαν μετά το 2000 με τη δημοσίευση της μελέτης ορόσημο στην αντιμετώπιση ασθενών με ARDS, με την εφαρμογή της στρατηγικής των χαμηλών αναπνεόμενων όγκων [1].

Περαιτέρω, το 2000, οι Chaney et al. έδειξαν σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, ότι η μείωση του αναπνεόμενου όγκου από 12 σε 6 mL/kg PBW μείωσε την πνευμονική βλάβη σε 25 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση χρησιμοποιώντας καρδιοπνευμονική παράκαμψη [416]. Ενισχυτικά, σε πειραματικά μοντέλα φάνηκε, ότι ο αερισμός με υψηλούς αναπνεόμενους όγκους οδήγησε σε τοπική και συστηματική φλεγμονή. Συγκεκριμένα φάνηκε, ότι οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης του ενδοπνευμονικού παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α και της φλεγμονώδους πρωτεΐνης-2 των μακροφάγων σε ζωικά μοντέλα ποντικών χωρίς προηγούμενη πνευμονική βλάβη [417]. Η ιστική βλάβη οδηγεί με την σειρά της στην ενεργοποίηση πολύπλοκων σηματοδοτικών οδών, μέσω του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β (NF-κΒ) με αποτέλεσμα την παραγωγή πληθώρας προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ιντερλευκίνης (IL) -6, IL-8, IL-1β και TNF-α [414].

Αρχικά, ορισμένοι ερευνητές καθώς και κλινικοί γιατροί ήταν απρόθυμοι να αποδεχθούν τα ευρήματα της ARMA, όμως οι προαναφερόμενες κλινικές και πειραματικές μελέτες, καθώς και μία μετα-ανάλυση φάνηκαν να συντείνουν στα ευεργετικά αποτελέσματα της χρήσης χαμηλού αναπνεόμενου όγκου σε ασθενείς με ARDS ή οξεία πνευμονική βλάβη [188]. Επί του παρόντος, ο μηχανικός αερισμός με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος της φροντίδας ασθενών με ARDS [189–191].

Η επίδραση του αερισμού με υψηλούς αναπνεόμενους όγκους στην πρόκληση φλεγμονής των πνευμόνων σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη πνευμονική βλάβη έχει αξιολογηθεί προηγουμένως σε κλινικές μελέτες, αλλά κυρίως βραχυπρόθεσμα [216, 418]. Μελέτη που περιελάμβανε χειρουργικούς ασθενείς έδειξε ότι η χρήση αναπνεόμενου όγκου 10 mL/kg δεν είχε ως αποτέλεσμα σχετική αύξηση σε ποικιλία δεικτών στο EBC (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, νιτρώδες άλας, νιτρικό άλας, TNF-α) μετά από 60 λεπτά αερισμού [419]. Από τους Memtsoudis και συνεργάτες αξιολογήθηκε η φλεγμονή σε ασθενείς με υγιείς πνεύμονες μετά

από 6 και 12 ώρες μηχανικού αερισμού με αναπνεόμενο όγκο είτε 12 mL/kg είτε 6 mL/kg και μετρήθηκαν τα επίπεδα πλάσματος των IL-6 και IL-8. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων [418]. Μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή, που πραγματοποιήθηκε από τους Zurancich et al. έδειξε ότι αναπνεόμενοι όγκοι 10-12 mL/kg PBW σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη καρδιακή χειρουργική επέμβαση συσχετίστηκε με αυξημένη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυτοκινών στο πλάσμα και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα 6 ώρες μετά την έναρξη της επέμβασης σε σχέση με τον αερισμό με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους [420]. Επιπλέον, σε άλλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάνηκε, ότι η μείωση του όγκου των αναπνεόμενων όγκων από 9 σε 5 mL/kg PBW συσχετίστηκε με μειωμένη έκκριση προφλεγμονωδών μεσολαβητών περι- και μετεγχειρητικά, βελτίωση της οξυγόνωσης και μικρότερη διάρκεια μετεγχειρητικού μηχανικού αερισμού σε 52 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οισοφαγεκτομή [421].

Στη μελέτη μας, αξιολογήσαμε τους φλεγμονώδεις δείκτες στο EBC κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 ημερών και διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα της IL-1β αυξήθηκαν σημαντικά 24 ώρες μετά την εφαρμογή αερισμού με υψηλούς αναπνεόμενους όγκους, προτού μειωθούν τις επόμενες ημέρες. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι ο υψηλός αναπνεόμενος όγκος μπορεί να ενέχει κίνδυνο για φλεγμονή των πνευμόνων, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική βλάβη, επαναλαμβάνοντας τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που αξιολόγησαν φλεγμονώδεις δείκτες σε βρογχοκυψελιδικό πνευμονικό υγρό και EBC για παρατεταμένη περίοδο μετά από μηχανικό αερισμό [226, 421, 422]. Αυτά τα δεδομένα μπορεί να υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο βλάβης των πνευμόνων, όταν οι αναπνεόμενοι όγκοι κυμαίνονται μεταξύ 9 και 15 mL/kg [1, 17, 216, 409, 410, 421, 422].

Στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των προαναφερόμενων μελετών θα πρέπει κανείς να λάβει υπόψη, ότι ορισμένες από τις προαναφερθείσες έρευνες περιελάμβαναν ασθενείς με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6 και TNF-α στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και

χειρότερη οξυγόνωση κατά την έναρξη του μηχανικού αερισμού, υποδεικνύοντας προϋπάρχουσα υποκλινική ή διαλάθουσα φλεγμονή των πνευμόνων ή παράγοντες κινδύνου για οξεία πνευμονική βλάβη, όπως εξωπνευμονική σήψη, λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και εγκαύματα. Επιπλέον, μια μεγάλη ανάλυση δεδομένων από τους Neto et al έδειξε συσχέτιση μεταξύ αναπνεόμενου όγκου και ανάπτυξης ARDS σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως σήψη και καρδιακή ανακοπή [207]. Έτσι, θα μπορούσε να υποστηριχθεί, ότι ο υψηλός αναπνεόμενος όγκος ενέχει κίνδυνο για πνευμονική βλάβη όταν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη δεν είχαν καμία ένδειξη πνευμονικής νόσου ή κάποια κατάσταση που θα μπορούσε να λειτουργήσει ως προδιαθεσικός παράγοντας για επικείμενη πνευμονική βλάβη. Επιπλέον, ο πληθυσμός της μελέτης μας δεν είχε σημεία συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης, το οποίο θα μπορούσε να υποδηλώνει φλεγμονώδη διαδικασία εκτός του αναπνευστικού συστήματος. Στους ασθενείς μας τα baseline επίπεδα κυτοκίνης των NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>, IL-10, IL-1β και TNF-α ήταν παρόμοια ή ακόμη και χαμηλότερα συγκρινόμενα με αυτά σε άλλες μελέτες, στις οποίες οι ομάδες ελέγχου περιελάμβαναν υγιή άτομα ή μη διασωληνωμένους ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δείκτες φλεγμονής στο EBC συσχετίζονται θετικά με τον υψηλό αναπνεόμενο όγκο, που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με MEΘ χωρίς ARDS. Ωστόσο, τα δεδομένα για την IL-1β και τις άλλες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στο EBC είναι περιορισμένα και διαθέσιμα μόνο βραχυπρόθεσμα [24, 401, 419].

Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της IL-1β έφθασαν τις μέγιστες τιμές τους στο EBC 24 ώρες μετά την εφαρμογή υψηλών αναπνεόμενων όγκων, αυξανόμενα περίπου 400% σε σύγκριση με την αρχική τιμή και στη συνέχεια μειώθηκαν. Αυτή η αύξηση στα επίπεδα της IL-1β ήταν στατιστικά σημαντική στην ομάδα υψηλού όγκου, αλλά δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα χρονικά σημεία που αξιολογήθηκαν ή σε επίπεδα άλλων κυτοκινών.



Η ιντερλευκίνη-1β είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής πρώιμης απόκρισης της φλεγμονής. Λειτουργεί χημειοτακτικά για τα ουδετρόφιλα και διεγείρει την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών. Οι συγκεντρώσεις της IL-1β βρίσκονται αυξημένες στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με πνευμονική βλάβη, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της IL-1β παρατηρήθηκαν στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με εγκατεστημένο ARDS, με μέγιστες καταγεγραμμένες τιμές 12,4 pg / mL [294, 296]. Η προσωρινή αύξηση και η επακόλουθη μείωση της IL-1β στην ομάδα του υψηλού αναπνεόμενου όγκου στην μελέτη μας μπορεί να αντικατοπτρίζει ένα φλεγμονώδες ερέθισμα, που από μόνο του δεν μπορεί να προκαλέσει σημαντική φλεγμονώδη απόκριση, απουσία άλλων ερεθισμάτων πνευμονικής βλάβης (π.χ. λοίμωξη, ARDS) σε φυσιολογικούς πνεύμονες.

Ο κατάλληλος αναπνεόμενος όγκος για μηχανικό αερισμό ασθενών χωρίς υποκείμενη πνευμονική βλάβη ήταν για πολλά χρόνια και παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενος. Παραδοσιακά, έχουν χρησιμοποιηθεί υψηλοί αναπνεόμενοι όγκοι 10 έως 15 mL ανά χιλιόγραμμο προβλεπόμενου σωματικού βάρους για τη βελτίωση της οξυγόνωσης και την επίτευξη φυσιολογικών ή ακόμη και χαμηλών επιπέδων διοξειδίου του άνθρακα και pH [17, 143, 192].

Παρόλα αυτά, παραμένει ακόμα και σήμερα αβέβαιο, εάν ο προστατευτικός αερισμός θα πρέπει να επεκταθεί ανεξαιρέτως σε όλους τους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς. Τα αποτελέσματα μετααναλύσεων έδειξαν, ότι οι ασθενείς χωρίς ARDS ευνοούνται επίσης από την εφαρμογή χαμηλών αναπνεόμενων όγκων [192]. Ωστόσο, κατά την αξιολόγηση των δεδομένων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι οι μετααναλυόμενες μελέτες έχουν όλες

μεθοδολογικά προβλήματα και ότι η μεγάλη πλειοψηφία αυτών περιλαμβάνει ασθενείς κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας για χειρουργική επέμβαση.

Η καθολική χρήση προστατευτικού αερισμού αντιμετωπίζεται από πολλούς ερευνητές και κλινικούς γιατρούς με σκεπτικισμό, καθώς συχνά απαιτούνται υψηλότερες αναπνευστικές συχνότητες, που αυξάνουν την ανάγκη καταστολής, τον κίνδυνο παραληρήματος και την επίκτητη νευρομυϊκή δυσλειτουργία [193–195]. Στα επιχειρήματα κατά της καθολικής χρήσης προστατευτικού αερισμού περιλαμβάνονται επίσης ο κίνδυνος συμπτώσης του πνευμονικού ιστού και η αύξηση της πιθανότητας ασυγχρονίας με τον αναπνευστήρα [196–198]. Επιπλέον, σε ασθενείς με πνευμονική βλάβη που αερίζονται με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους, η αυξημένη προσπάθεια κατά τη διάρκεια της αυτόματης αναπνοής θα μπορούσαν να προκαλέσουν ένα φαινόμενο *pendelluft* (κίνηση αέρα από μη εξαρτώμενες σε εξαρτώμενες περιοχές του πνεύμονα, χωρίς αλλαγή στον αναπνεόμενο όγκο), αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο πνευμονικής βλάβης [199].

Οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης προστατευτικού αερισμού θα μπορούσαν να αντισταθμίσουν τις ευνοϊκές του επιδράσεις, ειδικά σε ασθενείς χωρίς ARDS, ενώ η χρήση αερισμού με χαμηλούς όγκους δεν συνιστάται ακόμα στις οδηγίες για τον αερισμό ασθενών χωρίς ARDS [200, 201].

Οι περισσότερες μελέτες, που συγκρίνουν συμβατικό με προστατευτικό αερισμό έχουν χρησιμοποιήσει αναπνεόμενους όγκους της τάξης των 12 mL/kg [17, 143, 192]. Παρόμοια, χρησιμοποιήσαμε έναν αναπνεόμενο όγκο 12 mL/kg στην ομάδα του συμβατικού αερισμού. Οι ασθενείς μας δεν είχαν προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, ενώ οι πιέσεις plateau, αν και σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα υψηλών όγκων, ήταν πάντα κάτω από το κρίσιμο επίπεδο

των 30 cm H<sub>2</sub>O. Σε αυτά τα χαμηλά επίπεδα της πίεσης plateau είναι πιθανό να μην ευοδώνεται η διατμητικά-επαγόμενη οξεία πνευμονική βλάβη [207, 423, 424].

Στην μελέτη μας δεν παρατηρήθηκαν κλινικά ευρήματα πνευμονικής βλάβης μετά από 96 ώρες συμβατικού μηχανικού αερισμού. Επιπλέον, η αξιολόγηση μέσω της κλίμακας GOS ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Ωστόσο, το δείγμα της μελέτης μας μπορεί να ήταν πολύ μικρό για την ανίχνευση κλινικά σημαντικών συμβαμάτων, οπότε και δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα

Προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική βλάβη -κυρίως ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένο χειρουργείο- έδειξαν ότι η χρήση υψηλών αναπνεόμενων όγκων μπορεί να έχει επιβλαβή αποτελέσματα, ακόμη και μετά από βραχεία περίοδο εφαρμογής [17, 152, 192, 201, 206, 425]. Ωστόσο, αναπνεόμενος όγκος δεν ήταν πάντα στο ίδιο επίπεδο.

Αξιολογήσαμε επίσης τα αποτελέσματά μας για το κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου τιμές, επειδή υψηλές συγκέντρωσεις οξυγόνου (> 50%) μπορεί να προκαλέσουν πνευμονική φλεγμονή και δεν βρήκαμε καμία διαφορά μεταξύ των 2 στρατηγικών εξαερισμού.

Υπάρχουν όμως επιπρόσθετοι περιορισμοί, που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας. Η μελέτη αυτή δεν ήταν πολυκεντρική και επιπρόσθετα η φλεγμονή των πνευμόνων αξιολογήθηκε με χρήση EBC, ενώ οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες μελέτησαν τους φλεγμονώδεις πνευμονικούς μεσολαβητές με την χρήση βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος [17, 216, 422, 426]. Διαφορετικές μέθοδοι μέτρησης μπορεί να καταλήξουν σε διαφορετικά επίπεδα φλεγμονής των πνευμόνων. Επιπρόσθετα, η ακριβής προέλευση του EBC είναι αβέβαιη και η συμβολή κάθε συστατικού της αναπνευστικής οδού

στο τελικό δείγμα είναι δύσκολο να προσδιοριστεί [396]. Από την άλλη πλευρά, το EBC είναι μια επικυρωμένη μέθοδος αξιολόγησης και είναι λιγότερο επεμβατική από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, το οποίο μπορεί να σχετίζεται με προσωρινές διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων και να διεγείρει την φλεγμονώδη απόκριση [396].

Ως εκ τούτου, συγκρίσεις αυτής της μελέτης και προηγούμενων μελετών σε ό,τι αφορά στα απόλυτα επίπεδα των βιοδεικτών που βρέθηκαν θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Επιπλέον, οι τιμές αναφοράς για ασθενείς σε ΜΕΘ δεν έχουν τεκμηριωθεί. Και τέλος, η μελέτη λεπτομερών μηχανικών παραμέτρων, που θα μπορούσαν να παράσχουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την διάταση του πνευμονικού παρεγχύματος κατά τον αερισμό υψηλού όγκου, όπως οι διαπνευμονικές πιέσεις, δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί.

Συμπερασματικά, τα ευρήματά μας δείχνουν ότι σε βαρέως πάσχοντες, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική βλάβη, ο βραχυπρόθεσμος μηχανικός αερισμός με αναπνεόμενους όγκους 12 mL/kg μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη απόκριση στους πνεύμονες, όπως μετράται από τα επίπεδα IL-1β στο EBC.

## Βιβλιογραφία

1. Acute Respiratory Distress Syndrome, N., et al., *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
2. Vesalius, A., *De humani corporis fabrica : Basel, 1543*. 1998: Octavo edition. Palo Alto, CA : Octavo, [1998] ©1998.
3. Jones AF, i., *Improvement in vacuum apparatus for treating diseases. U.S. patent*. 1864: US44198A.
4. Emerson JH, L.J., *The evolution of iron lungs: respirators of the body-encasing type*. 1958: Cambridge: JH Emerson & Company.
5. Sykes MK, B.J., *The anaesthetist and the fever hospital*, in *Anaesthesia and the practice of medicine: historical perspectives.*, B.J. Sykes MK, Editor. 2007, The Royal Society of Medicine Press Ltd. : London. p. 161–171.
6. Lassen, H.C., *A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency*. Lancet, 1953. **1**(6749): p. 37-41.
7. Slutsky, A.S., *Lung injury caused by mechanical ventilation*. Chest, 1999. **116**(1 Suppl): p. 9S-15S.
8. Fothergill, J., *Observations on a Case Published in the Last Volume of the Medical Essays, &c. of Recovering a Man Dead in Appearance, by Distending the Lungs with Air*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series I, 1744. **43**: p. 275-281.

9. Gajic, O., et al., *Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation*. Crit Care Med, 2004. **32**(9): p. 1817-24.
10. Wrigge, H. and P. Pelosi, *Tidal volume in patients with normal lungs during general anesthesia: lower the better?* Anesthesiology, 2011. **114**(5): p. 1011-3.
11. Faller, S., et al., *Inhaled hydrogen sulfide protects against ventilator-induced lung injury*. Anesthesiology, 2010. **113**(1): p. 104-15.
12. Gattinoni, L., et al., *Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention*. Eur Respir J Suppl, 2003. **47**: p. 15s-25s.
13. Frank, J.A., P.E. Parsons, and M.A. Matthay, *Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies*. Chest, 2006. **130**(6): p. 1906-14.
14. Galvin, I. and N.D. Ferguson, *Acute Lung Injury in the ICU: Focus on Prevention*, in *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011*, J.-L. Vincent, Editor. 2011, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 117-128.
15. Mascia, L., *Ventilatory setting in severe brain injured patients: does it really matter?* Intensive Care Med, 2006. **32**(12): p. 1925-7.
16. Gajic, O., et al., *Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients*. Intensive Care Med, 2005. **31**(7): p. 922-6.
17. Pinheiro de Oliveira, R., et al., *Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R39.
18. Kharitonov, S.A. and P.J. Barnes, *Exhaled markers of pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1693-722.

19. Mutlu, G.M., et al., *Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(5): p. 731-7.
20. Muller, W.G., et al., *Safety and feasibility of exhaled breath condensate collection in ventilated infants and children*. Eur Respir J, 2006. **28**(3): p. 479-85.
21. Moloney, E.D., et al., *Exhaled breath condensate detects markers of pulmonary inflammation after cardiothoracic surgery*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(1): p. 64-9.
22. Horvath, I., et al., *Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions*. Eur Respir J, 2005. **26**(3): p. 523-48.
23. Gessner, C., et al., *Exhaled breath condensate nitrite and its relation to tidal volume in acute lung injury*. Chest, 2003. **124**(3): p. 1046-52.
24. Korovesi, I., et al., *Exhaled breath condensate in mechanically ventilated brain-injured patients with no lung injury or sepsis*. Anesthesiology, 2011. **114**(5): p. 1118-29.
25. Robba, C., et al., *Extracranial complications after traumatic brain injury: targeting the brain and the body*. Curr Opin Crit Care, 2020. **26**(2): p. 137-146.
26. Petridis, A.K., et al., *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(13): p. 226-236.
27. Finnie, J.W. and P.C. Blumbergs, *Traumatic brain injury*. Vet Pathol, 2002. **39**(6): p. 679-89.
28. Galgano, M., et al., *Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors*. Cell Transplant, 2017. **26**(7): p. 1118-1130.
29. McDonald, S.J., et al., *Beyond the Brain: Peripheral Interactions after Traumatic Brain Injury*. J Neurotrauma, 2020. **37**(5): p. 770-781.

30. Andelic, N., et al., *Disability, physical health and mental health 1 year after traumatic brain injury*. *Disabil Rehabil*, 2010. **32**(13): p. 1122-31.
31. Mrozek, S., et al., *Crosstalk between brain, lung and heart in critical care*. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020. **39**(4): p. 519-530.
32. Koiv, L., et al., *Changes of sympatho-adrenal and hypothalamo-pituitary-adrenocortical system in patients with head injury*. *Acta Neurol Scand*, 1997. **96**(1): p. 52-8.
33. Kinoshita, K., *Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care*. *J Intensive Care*, 2016. **4**: p. 29.
34. Ho, K.M., M. Burrell, and S. Rao, *Extracranial injuries are important in determining mortality of neurotrauma*. *Crit Care Med*, 2010. **38**(7): p. 1562-8.
35. Jacobs, B., et al., *Outcome prediction in mild traumatic brain injury: age and clinical variables are stronger predictors than CT abnormalities*. *J Neurotrauma*, 2010. **27**(4): p. 655-68.
36. Lefering, R., et al., *Head injury and outcome--what influence do concomitant injuries have?* *J Trauma*, 2008. **65**(5): p. 1036-43; discussion 1043-4.
37. Sarrafzadeh, A.S., et al., *Secondary insults in severe head injury--do multiply injured patients do worse?* *Crit Care Med*, 2001. **29**(6): p. 1116-23.
38. Watanabe, T., et al., *Outcomes after Traumatic Brain Injury with Concomitant Severe Extracranial Injuries*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018. **58**(9): p. 393-399.
39. Abdelmalik, P.A., et al., *Acute Traumatic Coagulopathy Accompanying Isolated Traumatic Brain Injury is Associated with Worse Long-Term Functional and Cognitive Outcomes*. *Neurocritical Care*, 2016. **24**(3): p. 361-370.



40. Mrozek, S., J.M. Constantin, and T. Geeraerts, *Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients*. *World J Crit Care Med*, 2015. **4**(3): p. 163-78.
41. Mascia, L., *Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model*. *Neurocrit Care*, 2009. **11**(3): p. 417-26.
42. Davison, D.L., M. Terek, and L.S. Chawla, *Neurogenic pulmonary edema*. *Crit Care*, 2012. **16**(2): p. 212.
43. Brashear, R.E. and J.C. Ross, *Hemodynamic effects of elevated cerebrospinal fluid pressure: alterations with adrenergic blockade*. *J Clin Invest*, 1970. **49**(7): p. 1324-33.
44. Bahloul, M., et al., *Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction*. *Am J Crit Care*, 2006. **15**(5): p. 462-70.
45. Mayer, S.A., et al., *Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*, 1999. **30**(4): p. 780-6.
46. Pelosi, P. and P.R. Rocco, *The lung and the brain: a dangerous cross-talk*. *Crit Care*, 2011. **15**(3): p. 168.
47. O'Leary, R.M., J, *Neurogenic pulmonary oedema*. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2011. **11**: p. 1743-1816.
48. Theodore, J. and E.D. Robin, *Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema*. *Lancet*, 1975. **2**(7938): p. 749-51.
49. Sarnoff, S.J. and L.C. Sarnoff, *Neurohemodynamics of pulmonary edema. II. The role of sympathetic pathways in the elevation of pulmonary and stemic vascular pressures following the intracisternal injection of fibrin*. *Circulation*, 1952. **6**(1): p. 51-62.
50. Theodore, J. and E.D. Robin, *Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE)*. *Am Rev Respir Dis*, 1976. **113**(4): p. 405-11.

51. Koutsoukou, A., et al., *Respiratory mechanics in brain injury: A review*. World J Crit Care Med, 2016. **5**(1): p. 65-73.
52. Smith, W.S. and M.A. Matthay, *Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema*. Chest, 1997. **111**(5): p. 1326-33.
53. McClellan, M.D., I.M. Dauber, and J.V. Weil, *Elevated intracranial pressure increases pulmonary vascular permeability to protein*. J Appl Physiol (1985), 1989. **67**(3): p. 1185-91.
54. Avlonitis, V.S., et al., *The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor*. Am J Transplant, 2005. **5**(4 Pt 1): p. 684-93.
55. Maron, M.B., *Effect of elevated vascular pressure transients on protein permeability in the lung*. J Appl Physiol (1985), 1989. **67**(1): p. 305-10.
56. Bosso, F.J., S.A. Lang, and M.B. Maron, *Role of hemodynamics and vagus nerves in development of fibrin-induced pulmonary edema*. J Appl Physiol (1985), 1990. **69**(6): p. 2227-32.
57. Bowers, R.E., et al., *Increased pulmonary vascular permeability follows intracranial hypertension in sheep*. Am Rev Respir Dis, 1979. **119**(4): p. 637-41.
58. Melon, E., et al., *Altered capillary permeability in neurogenic pulmonary oedema*. Intensive Care Med, 1985. **11**(6): p. 323-5.
59. Keegan, M.T. and W.L. Lanier, *Pulmonary edema after resection of a fourth ventricle tumor: possible evidence for a medulla-mediated mechanism*. Mayo Clin Proc, 1999. **74**(3): p. 264-8.

60. Peterson, B.T., J.C. Ross, and K.L. Brigham, *Effect of naloxone on the pulmonary vascular responses to graded levels of intracranial hypertension in anesthetized sheep*. Am Rev Respir Dis, 1983. **128**(6): p. 1024-9.
61. McKeating, E.G., et al., *Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury*. Br J Anaesth, 1997. **78**(5): p. 520-3.
62. Habgood, M.D., et al., *Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice*. Eur J Neurosci, 2007. **25**(1): p. 231-8.
63. Morganti-Kossmann, M.C., et al., *Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword*. Curr Opin Crit Care, 2002. **8**(2): p. 101-5.
64. Rhodes, J.K., et al., *Expression of interleukin-6 messenger RNA in a rat model of diffuse axonal injury*. Neurosci Lett, 2002. **335**(1): p. 1-4.
65. Wu, S., et al., *Enhanced pulmonary inflammation following experimental intracerebral hemorrhage*. Exp Neurol, 2006. **200**(1): p. 245-9.
66. Yildirim, E., et al., *Ultrastructural changes in tracheobronchial epithelia following experimental traumatic brain injury in rats: protective effect of erythropoietin*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(12): p. 1423-9.
67. Kalsotra, A., et al., *Brain trauma leads to enhanced lung inflammation and injury: evidence for role of P4504Fs in resolution*. J Cereb Blood Flow Metab, 2007. **27**(5): p. 963-74.
68. Fisher, A.J., et al., *Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury*. Lancet, 1999. **353**(9162): p. 1412-3.

69. Heuer, J.F., et al., *Effects of acute intracranial hypertension on extracerebral organs: a randomized experimental study in pigs*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2012. **73**(5): p. 289-95.
70. Pelosi, P., P. Severgnini, and M. Chiaranda, *An integrated approach to prevent and treat respiratory failure in brain-injured patients*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(1): p. 37-42.
71. Holland, M.C., et al., *The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury*. J Trauma, 2003. **55**(1): p. 106-11.
72. Skrabal, C.A., et al., *Organ-specific regulation of pro-inflammatory molecules in heart, lung, and kidney following brain death*. J Surg Res, 2005. **123**(1): p. 118-25.
73. Kelley, B.J., J. Lifshitz, and J.T. Povlishock, *Neuroinflammatory responses after experimental diffuse traumatic brain injury*. J Neuropathol Exp Neurol, 2007. **66**(11): p. 989-1001.
74. Mazzeo, A.T., V. Fanelli, and L. Mascia, *Brain-lung crosstalk in critical care: how protective mechanical ventilation can affect the brain homeostasis*. Minerva Anesthesiol, 2013. **79**(3): p. 299-309.
75. Cobelens, P.M., et al., *Interferon-beta attenuates lung inflammation following experimental subarachnoid hemorrhage*. Crit Care, 2010. **14**(4): p. R157.
76. McKeating, E.G., P.J. Andrews, and L. Mascia, *Leukocyte adhesion molecule profiles and outcome after traumatic brain injury*. Acta Neurochir Suppl, 1998. **71**: p. 200-2.
77. Nicolls, M.R. and V.E. Laubach, *Traumatic brain injury: lungs in a RAGE*. Sci Transl Med, 2014. **6**(252): p. 252fs34.

78. Rall, J.M., D.A. Matzilevich, and P.K. Dash, *Comparative analysis of mRNA levels in the frontal cortex and the hippocampus in the basal state and in response to experimental brain injury*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2003. **29**(2): p. 118-31.
79. Campos, M.M. and J.B. Calixto, *Neurokinin mediation of edema and inflammation*. *Neuropeptides*, 2000. **34**(5): p. 314-22.
80. Chavolla-Calderón, M., M.K. Bayer, and J.J. Fontán, *Bone marrow transplantation reveals an essential synergy between neuronal and hemopoietic cell neurokinin production in pulmonary inflammation*. *J Clin Invest*, 2003. **111**(7): p. 973-80.
81. Dantzer, R., et al., *Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent?* *Auton Neurosci*, 2000. **85**(1-3): p. 60-5.
82. Tracey, K.J., *Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(2): p. 289-96.
83. dos Santos, C.C., et al., *Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(4): p. 471-82.
84. Scranton, R.A. and D.S. Baskin, *Impaired Pituitary Axes Following Traumatic Brain Injury*. *J Clin Med*, 2015. **4**(7): p. 1463-79.
85. Sav, A., et al., *Pituitary pathology in traumatic brain injury: a review*. *Pituitary*, 2019. **22**(3): p. 201-211.
86. You, W., et al., *Risk Factors for Anterior Hypopituitarism in Patients With Traumatic Brain Injury*. *J Craniofac Surg*, 2019. **30**(7): p. 2119-2123.
87. Caputo, M., et al., *Clinical picture and the treatment of TBI-induced hypopituitarism*. *Pituitary*, 2019. **22**(3): p. 261-269.
88. Quinn, M. and A. Agha, *Post-Traumatic Hypopituitarism-Who Should Be Screened, When, and How?* *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018. **9**: p. 8.

89. Masel, B.E. and R. Urban, *Chronic Endocrinopathies in Traumatic Brain Injury Disease*. J Neurotrauma, 2015. **32**(23): p. 1902-10.
90. Vespa, P.M., *Hormonal dysfunction in neurocritical patients*. Curr Opin Crit Care, 2013. **19**(2): p. 107-12.
91. Tsagarakis, S., M. Tzanela, and I. Dimopoulou, *Diabetes insipidus, secondary hypoadrenalism and hypothyroidism after traumatic brain injury: clinical implications*. Pituitary, 2005. **8**(3-4): p. 251-4.
92. Leonard, J., et al., *Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2015. **23**: p. 98.
93. Offner, P.J., E.E. Moore, and D. Ciesla, *The adrenal response after severe trauma*. Am J Surg, 2002. **184**(6): p. 649-53; discussion 653-4.
94. Chrousos, G.P., *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation*. N Engl J Med, 1995. **332**(20): p. 1351-62.
95. Munford, R.S. and J. Pugin, *Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(2): p. 316-21.
96. Moore, F.A., et al., *Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon*. J Trauma, 1996. **40**(4): p. 501-10; discussion 510-2.
97. Webster, J.I., L. Tonelli, and E.M. Sternberg, *Neuroendocrine regulation of immunity*. Annu Rev Immunol, 2002. **20**: p. 125-63.
98. Dimopoulou, I., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels*. Crit Care Med, 2004. **32**(2): p. 404-8.

99. Dimopoulou, I., et al., *Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors*. Intensive Care Med, 2004. **30**(6): p. 1051-7.
100. Cohan, P., et al., *Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study*. Crit Care Med, 2005. **33**(10): p. 2358-66.
101. Hoen, S., et al., *Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock*. Anesthesiology, 2002. **97**(4): p. 807-13.
102. Agha, A., et al., *Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **60**(5): p. 584-91.
103. Gebhard, F., et al., *Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans?* Arch Surg, 2000. **135**(3): p. 291-5.
104. Hoover, L., et al., *Systemic inflammatory response syndrome and nosocomial infection in trauma*. J Trauma, 2006. **61**(2): p. 310-6; discussion 316-7.
105. Giannoudis, P.V., *Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update*. Injury, 2003. **34**(6): p. 397-404.
106. Hopkins, R.O. and S. Brett, *Chronic neurocognitive effects of critical illness*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(4): p. 369-75.
107. Milbrandt, E.B. and D.C. Angus, *Potential mechanisms and markers of critical illness-associated cognitive dysfunction*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(4): p. 355-9.
108. Herridge, M.S., et al., *Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers*. Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 725-738.
109. Wilcox, M.E., et al., *Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions*. Crit Care Med, 2013. **41**(9 Suppl 1): p. S81-98.

110. Sasannejad, C., E.W. Ely, and S. Lahiri, *Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 352.
111. Dantzer, R., *Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **933**: p. 222-34.
112. Harrison, N.A., et al., *Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation*. Biol Psychiatry, 2009. **66**(5): p. 415-22.
113. Cunningham, C. and A.M. Maclullich, *At the extreme end of the psychoneuroimmunological spectrum: delirium as a maladaptive sickness behaviour response*. Brain Behav Immun, 2013. **28**: p. 1-13.
114. Jackson, J.C., et al., *Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1226-34.
115. Lahiri, S., et al., *Acute neuropathological consequences of short-term mechanical ventilation in wild-type and Alzheimer's disease mice*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 63.
116. Girard, T.D., et al., *Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(3): p. 213-222.
117. Evered, L., et al., *Association of Changes in Plasma Neurofilament Light and Tau Levels With Anesthesia and Surgery: Results From the CAPACITY and ARCADIAN Studies*. JAMA Neurol, 2018. **75**(5): p. 542-547.
118. Matute-Bello, G., C.W. Frevert, and T.R. Martin, *Animal models of acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008. **295**(3): p. L379-99.



119. Wolthuis, E.K., et al., *Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice*. Crit Care, 2009. **13**(1): p. R1.
120. Hegeman, M.A., et al., *Ventilator-induced endothelial activation and inflammation in the lung and distal organs*. Crit Care, 2009. **13**(6): p. R182.
121. Fries, M., et al., *S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury*. Anesthesiology, 2005. **102**(4): p. 761-7.
122. Neves, G., S.F. Cooke, and T.V. Bliss, *Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality*. Nat Rev Neurosci, 2008. **9**(1): p. 65-75.
123. Janz, D.R., et al., *Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study*. J Crit Care, 2010. **25**(3): p. 538 e7-12.
124. Bickenbach, J., et al., *Neurological outcome after experimental lung injury*. Respir Physiol Neurobiol, 2011. **179**(2-3): p. 174-80.
125. Sonnevile, R., et al., *Understanding brain dysfunction in sepsis*. Ann Intensive Care, 2013. **3**(1): p. 15.
126. Stocchetti, N., et al., *Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review*. Crit Care, 2015. **19**: p. 186.
127. Nguyen, D.N., et al., *Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1967-74.
128. Bickenbach, J., et al., *Low tidal volume ventilation in a porcine model of acute lung injury improves cerebral tissue oxygenation*. Anesth Analg, 2009. **109**(3): p. 847-55.

129. Quilez, M.E., et al., *Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats*. Crit Care, 2011. **15**(3): p. R124.
130. Oddo, M. and G. Citerio, *ARDS in the brain-injured patient: what's different?* Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 790-793.
131. McGuire, G., et al., *Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure*. Crit Care Med, 1997. **25**(6): p. 1059-62.
132. Muench, E., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation*. Crit Care Med, 2005. **33**(10): p. 2367-72.
133. Georgiadis, D., et al., *Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke*. Stroke, 2001. **32**(9): p. 2088-92.
134. Mascia, L., et al., *Cerebro-pulmonary interactions during the application of low levels of positive end-expiratory pressure*. Intensive Care Med, 2005. **31**(3): p. 373-9.
135. Asehnoune, K., et al., *A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project*. Intensive Care Med, 2017. **43**(7): p. 957-970.
136. Asehnoune, K., A. Roquilly, and R. Cinotti, *Respiratory Management in Patients with Severe Brain Injury*. Crit Care, 2018. **22**(1): p. 76.
137. Doblár, D.D., et al., *The effect of positive end-expiratory pressure ventilation (PEEP) on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure in goats*. Anesthesiology, 1981. **55**(3): p. 244-50.

138. Connolly, E.S., Jr., et al., *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2012. **43**(6): p. 1711-37.
139. Zygun, D.A., et al., *Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury*. Crit Care Med, 2005. **33**(3): p. 654-60.
140. Pelosi, P., et al., *Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients*. Crit Care Med, 2011. **39**(6): p. 1482-92.
141. Stevens, R.D., C. Lazaridis, and J.A. Chalela, *The role of mechanical ventilation in acute brain injury*. Neurol Clin, 2008. **26**(2): p. 543-63, x.
142. Hendrickson, C.M., et al., *The acute respiratory distress syndrome following isolated severe traumatic brain injury*. J Trauma Acute Care Surg, 2016. **80**(6): p. 989-97.
143. Mascia, L., et al., *High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study*. Crit Care Med, 2007. **35**(8): p. 1815-20.
144. Elmer, J., et al., *Acute respiratory distress syndrome after spontaneous intracerebral hemorrhage\**. Crit Care Med, 2013. **41**(8): p. 1992-2001.
145. Bruni, A., et al., *Mechanical ventilation in brain injured patients: seeing the forest for the trees*. J Thorac Dis, 2017. **9**(10): p. 3483-3487.
146. Lopez-Aguilar, J., et al., *Massive brain injury enhances lung damage in an isolated lung model of ventilator-induced lung injury*. Crit Care Med, 2005. **33**(5): p. 1077-83.
147. Sekhon, M.S., P.N. Ainslie, and D.E. Griesdale, *Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 90.

148. Brain Trauma, F., et al., *Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation.* J Neurotrauma, 2007. **24 Suppl 1**: p. S87-90.
149. Koutsoukou, A., et al., *Respiratory mechanics in brain-damaged patients.* Intensive Care Med, 2006. **32**(12): p. 1947-54.
150. Cressoni, M., et al., *Does high PEEP prevent alveolar cycling?* Med Klin Intensivmed Notfmed, 2018. **113**(Suppl 1): p. 7-12.
151. Hemmes, S.N., et al., *High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2014. **384**(9942): p. 495-503.
152. Futier, E., et al., *A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery.* N Engl J Med, 2013. **369**(5): p. 428-37.
153. Lou, M., et al., *Is high PEEP ventilation strategy safe for acute respiratory distress syndrome after severe traumatic brain injury?* Brain Inj, 2012. **26**(6): p. 887-90.
154. Schramm, P., et al., *Influence of PEEP on cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in patients with acute respiratory distress syndrome.* J Neurosurg Anesthesiol, 2013. **25**(2): p. 162-7.
155. Caricato, A., et al., *Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance.* J Trauma, 2005. **58**(3): p. 571-6.
156. Kahn, J.M., et al., *Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome.* Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 196-202.
157. Robba, C., et al., *Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice.* Crit Care, 2019. **23**(1): p. 388.

158. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.
159. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
160. Bernard, G.R., et al., *Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee*. Intensive Care Med, 1994. **20**(3): p. 225-32.
161. Ranieri, V.M., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. Jama, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
162. Fanelli, V., et al., *Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options*. J Thorac Dis, 2013. **5**(3): p. 326-34.
163. Ranieri, V.M., et al., *Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 2000. **284**(1): p. 43-4.
164. Parsons, P.E., et al., *Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury*. Crit Care Med, 2005. **33**(1): p. 1-6; discussion 230-2.
165. Fernandez-Bustamante, A., et al., *Perioperative lung protective ventilation in obese patients*. BMC Anesthesiol, 2015. **15**: p. 56.
166. Borsellino, B., et al., *Mechanical ventilation in neurocritical care patients: a systematic literature review*. Expert Rev Respir Med, 2016. **10**(10): p. 1123-32.
167. Della Torre, V., et al., *Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it?* J Thorac Dis, 2017. **9**(12): p. 5368-5381.
168. Carney, N., et al., *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition*. Neurosurgery, 2017. **80**(1): p. 6-15.

169. Gupta, A.K., et al., *Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers*. *Anesth Analg*, 1997. **85**(4): p. 817-20.
170. Roberts, B.W., et al., *Effects of PaCO<sub>2</sub> derangements on clinical outcomes after cerebral injury: A systematic review*. *Resuscitation*, 2015. **91**: p. 32-41.
171. Grubb, R.L., Jr., et al., *The effects of changes in PaCO<sub>2</sub> on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time*. *Stroke*, 1974. **5**(5): p. 630-9.
172. Tejerina, E., et al., *Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury*. *J Crit Care*, 2017. **38**: p. 341-345.
173. Chiumello, D., et al., *Effect of different inspiratory rise time and cycling off criteria during pressure support ventilation in patients recovering from acute lung injury*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(11): p. 2604-10.
174. Petridis, A.K., et al., *The effect of lung-protective permissive hypercapnia in intracerebral pressure in patients with subarachnoid haemorrhage and ARDS. A retrospective study*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2010. **152**(12): p. 2143-5.
175. Fremont, R.D., et al., *Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis*. *J Trauma*, 2010. **68**(5): p. 1121-7.
176. Lawrence, T., et al., *Traumatic brain injury in England and Wales: prospective audit of epidemiology, complications and standardised mortality*. *BMJ Open*, 2016. **6**(11): p. e012197.
177. Patlak, J., S.P. Jinadasa, and M.D. Boone, *Ventilatory Strategies in the Brain-injured Patient*. *Int Anesthesiol Clin*. **56**(1): p. 131-146.

178. Edgerton, C.A., et al., *Airway pressure release ventilation does not increase intracranial pressure in patients with traumatic brain injury with poor lung compliance*. J Crit Care, 2019. **50**: p. 118-121.
179. Nemer, S.N., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on brain tissue oxygen pressure of severe traumatic brain injury patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study*. J Crit Care, 2015. **30**(6): p. 1263-6.
180. Simonis, F.D., et al., *PReVENT--protective ventilation in patients without ARDS at start of ventilation: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 226.
181. Rackley, C.R. and N.R. MacIntyre, *Low Tidal Volumes for Everyone?* Chest, 2019. **156**(4): p. 783-791.
182. Simonis, F.D., A. Serpa Neto, and M.J. Schultz, *The tidal volume fix and more*. J Thorac Dis, 2019. **11**(8): p. E117-E122.
183. Pinhu, L., et al., *Ventilator-associated lung injury*. Lancet, 2003. **361**(9354): p. 332-40.
184. Slutsky, A.S. and V.M. Ranieri, *Ventilator-induced lung injury*. N Engl J Med, 2013. **369**(22): p. 2126-36.
185. Levine, S., et al., *Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans*. N Engl J Med, 2008. **358**(13): p. 1327-35.
186. Petrof, B.J., S. Jaber, and S. Matecki, *Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction*. Curr Opin Crit Care, 2010. **16**(1): p. 19-25.
187. Thompson, B.T., et al., *Clinicians' approaches to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS*. Chest, 2001. **120**(5): p. 1622-7.

188. Putensen, C., et al., *Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury*. *Ann Intern Med*, 2009. **151**(8): p. 566-76.
189. Esteban, A., et al., *Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **177**(2): p. 170-7.
190. Matthay, M.A., L.B. Ware, and G.A. Zimmerman, *The acute respiratory distress syndrome*. *J Clin Invest*, 2012. **122**(8): p. 2731-40.
191. Needham, D.M., et al., *Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study*. *BMJ*, 2012. **344**: p. e2124.
192. Serpa Neto, A., et al., *Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis*. *JAMA*, 2012. **308**(16): p. 1651-9.
193. Ferguson, N.D., *Low tidal volumes for all?* *JAMA*, 2012. **308**(16): p. 1689-90.
194. Seymour, C.W., et al., *Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium*. *Crit Care Med*, 2012. **40**(10): p. 2788-96.
195. Lipshutz, A.K. and M.A. Gropper, *Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit*. *Anesthesiology*, 2013. **118**(1): p. 202-15.
196. Kallet, R.H., et al., *Implementation of a low tidal volume ventilation protocol for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome*. *Respir Care*, 2001. **46**(10): p. 1024-37.



197. Kallet, R.H., et al., *Effects of tidal volume on work of breathing during lung-protective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 8-14.
198. Kallet, R.H., et al., *Lung collapse during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Respir Care, 2001. **46**(1): p. 49-52.
199. Yoshida, T., et al., *Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(12): p. 1420-7.
200. Azevedo, L.C., et al., *Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study*. Crit Care, 2013. **17**(2): p. R63.
201. Lellouche, F., et al., *High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery*. Anesthesiology, 2012. **116**(5): p. 1072-82.
202. Ferris, B.G., Jr. and D.S. Pollard, *Effect of deep and quiet breathing on pulmonary compliance in man*. J Clin Invest, 1960. **39**: p. 143-9.
203. Bendixen, H.H., J. Hedley-Whyte, and M.B. Laver, *Impaired Oxygenation in Surgical Patients during General Anesthesia with Controlled Ventilation. A Concept of Atelectasis*. N Engl J Med, 1963. **269**: p. 991-6.
204. Borges, J.B., M.B.P. Amato, and G. Hedenstierna, *The Increasing Call for Protective Ventilation During Anesthesia*. JAMA Surg, 2017. **152**(9): p. 893-894.
205. Neto, A.S., et al., *Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(4): p. 272-80.

206. Fernandez-Perez, E.R., et al., *Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(1): p. 14-8.
207. Neto, A.S., et al., *Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis*. *Crit Care Med*, 2015. **43**(10): p. 2155-63.
208. Mascia, L., et al., *Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2010. **304**(23): p. 2620-7.
209. Weiser, T.G., et al., *Size and distribution of the global volume of surgery in 2012*. *Bull World Health Organ*, 2016. **94**(3): p. 201-209F.
210. Wanderer, J.P., et al., *Temporal trends and current practice patterns for intraoperative ventilation at U.S. academic medical centers: a retrospective study*. *BMC Anesthesiol*, 2015. **15**: p. 40.
211. Rubenfeld, G.D. and M. Shankar-Hari, *Lessons From ARDS for Non-ARDS Research: Remembrance of Trials Past*. *JAMA*, 2018. **320**(18): p. 1863-1865.
212. Eichacker, P.Q., et al., *Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(11): p. 1510-4.
213. Gattinoni, L., et al., *Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power*. *Intensive Care Med*, 2016. **42**(10): p. 1567-1575.
214. Adhikari, N.K., et al., *Critical care and the global burden of critical illness in adults*. *Lancet*, 2010. **376**(9749): p. 1339-46.
215. Lee, P.C., et al., *Are low tidal volumes safe?* *Chest*, 1990. **97**(2): p. 430-4.

216. Determann, R.M., et al., *Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. R1.
217. Serpa Neto, A., et al., *Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis*. Intensive Care Med, 2014. **40**(7): p. 950-7.
218. Serpa Neto, A., et al., *Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis*. Anesthesiology, 2015. **123**(1): p. 66-78.
219. Neto, A.S., et al., *Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PRoVENT): an international, multicentre, prospective study*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(11): p. 882-893.
220. Simonis, F.D., et al., *Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2018. **320**(18): p. 1872-1880.
221. Amato, M.B., et al., *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 1998. **338**(6): p. 347-54.
222. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 327-36.
223. Meade, M.O., et al., *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 637-45.

224. Mercat, A., et al., *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 646-55.
225. Briel, M., et al., *Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2010. **303**(9): p. 865-73.
226. Cavalcanti, A.B., et al., *Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2017. **318**(14): p. 1335-1345.
227. Beitler, J.R., et al., *Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(9): p. 846-857.
228. Manzano, F., et al., *Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients*. Crit Care Med, 2008. **36**(8): p. 2225-31.
229. Serpa Neto, A., et al., *Associations between positive end-expiratory pressure and outcome of patients without ARDS at onset of ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Ann Intensive Care, 2016. **6**(1): p. 109.
230. Algera, A.G., et al., *RELAX - REstricted versus Liberal positive end-expiratory pressure in patients without ARDS: protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2018. **19**(1): p. 272.

231. Malaviya, R., J.D. Laskin, and D.L. Laskin, *Anti-TNF $\alpha$  therapy in inflammatory lung diseases*. Pharmacol Ther, 2017. **180**: p. 90-98.
232. O'Malley, W.E., B. Achinstein, and M.J. Shear, *Journal of the National Cancer Institute, Vol. 29, 1962: Action of bacterial polysaccharide on tumors. II. Damage of sarcoma 37 by serum of mice treated with Serratia marcescens polysaccharide, and induced tolerance*. Nutr Rev, 1988. **46**(11): p. 389-91.
233. Carswell, E.A., et al., *An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(9): p. 3666-70.
234. Aggarwal, B.B., S.C. Gupta, and J.H. Kim, *Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey*. Blood, 2012. **119**(3): p. 651-65.
235. Suzuki, J., et al., *Cytokine secretion from human monocytes potentiated by P-selectin-mediated cell adhesion*. Int Arch Allergy Immunol, 2013. **160**(2): p. 152-60.
236. Horiuchi, T., et al., *Transmembrane TNF- $\alpha$ : structure, function and interaction with anti-TNF agents*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(7): p. 1215-28.
237. Curley, G.F., et al., *Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications*. Chest, 2016. **150**(5): p. 1109-1117.
238. Barbara, J.A., X. Van ostade, and A. Lopez, *Tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): the good, the bad and potentially very effective*. Immunol Cell Biol, 1996. **74**(5): p. 434-43.
239. Semenzato, G., *Tumour necrosis factor: a cytokine with multiple biological activities*. Br J Cancer, 1990. **61**(3): p. 354-61.
240. Aggarwal, B.B., *Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword*. Nat Rev Immunol, 2003. **3**(9): p. 745-56.

241. Garg, A.K. and B.B. Aggarwal, *Reactive oxygen intermediates in TNF signaling*. Mol Immunol, 2002. **39**(9): p. 509-17.
242. Clark, I.A., *How TNF was recognized as a key mechanism of disease*. Cytokine Growth Factor Rev, 2007. **18**(3-4): p. 335-43.
243. Kelly, M., J.M. Hwang, and P. Kubes, *Modulating leukocyte recruitment in inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **120**(1): p. 3-10.
244. Camussi, G., et al., *The molecular action of tumor necrosis factor-alpha*. Eur J Biochem, 1991. **202**(1): p. 3-14.
245. Blaser, H., et al., *TNF and ROS Crosstalk in Inflammation*. Trends Cell Biol, 2016. **26**(4): p. 249-261.
246. Rahman, I., *Regulation of nuclear factor-kappa B, activator protein-1, and glutathione levels by tumor necrosis factor-alpha and dexamethasone in alveolar epithelial cells*. Biochem Pharmacol, 2000. **60**(8): p. 1041-9.
247. Obrador, E., et al., *Regulation of tumour cell sensitivity to TNF-induced oxidative stress and cytotoxicity: role of glutathione*. Biofactors, 1998. **8**(1-2): p. 23-6.
248. Garcia-Ruiz, C., et al., *Defective TNF-alpha-mediated hepatocellular apoptosis and liver damage in acidic sphingomyelinase knockout mice*. J Clin Invest, 2003. **111**(2): p. 197-208.
249. Klimp, A.H., et al., *A potential role of macrophage activation in the treatment of cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2002. **44**(2): p. 143-61.
250. Lu, G., et al., *Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 induce activation of MAP kinase and SAP kinase in human neuroma fibroblasts*. Neurochem Int, 1997. **30**(4-5): p. 401-10.

251. Allen, J.T. and M.A. Spiteri, *Growth factors in idiopathic pulmonary fibrosis: relative roles*. Respir Res, 2002. **3**: p. 13.
252. Sasaki, M., et al., *Differential regulation of metalloproteinase production, proliferation and chemotaxis of human lung fibroblasts by PDGF, interleukin-1beta and TNF-alpha*. Mediators Inflamm, 2000. **9**(3-4): p. 155-60.
253. Oikonomou, N., et al., *Soluble TNF mediates the transition from pulmonary inflammation to fibrosis*. PLoS One, 2006. **1**: p. e108.
254. Piguet, P.F., et al., *Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis*. Nature, 1990. **344**(6263): p. 245-7.
255. Sullivan, D.E., et al., *Tumor necrosis factor-alpha induces transforming growth factor-beta1 expression in lung fibroblasts through the extracellular signal-regulated kinase pathway*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005. **32**(4): p. 342-9.
256. Matuschak, G.M. and A.J. Lechner, *Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment*. Mo Med, 2010. **107**(4): p. 252-8.
257. Tomashefski, J.F., Jr., *Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome*. Clin Chest Med, 2000. **21**(3): p. 435-66.
258. Vasudevan, A., R. Lodha, and S.K. Kabra, *Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. Indian J Pediatr, 2004. **71**(8): p. 743-50.
259. Antonelli, M., et al., *Leukotrienes and alpha tumor necrosis factor levels in the bronchoalveolar lavage fluid of patient at risk for the adult respiratory distress syndrome*. Minerva Anestesiol, 1994. **60**(9): p. 419-26.
260. Bauer, T.T., et al., *Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls*. Thorax, 2000. **55**(1): p. 46-52.

261. Hamacher, J., et al., *Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(5): p. 651-6.
262. Li, B.Q., et al., *Effect of penehyclidine hydrochloride on patients with acute lung injury and its mechanisms*. Chin J Traumatol, 2010. **13**(6): p. 329-35.
263. Reper, P. and W. Heijmans, *High-frequency percussive ventilation and initial biomarker levels of lung injury in patients with minor burns after smoke inhalation injury*. Burns, 2015. **41**(1): p. 65-70.
264. Roten, R., et al., *Plasma levels of tumor necrosis factor in the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1991. **143**(3): p. 590-2.
265. Singh, S., et al., *A comparative study of bronchoscopic microsample probe versus bronchoalveolar lavage in patients with burns-related inhalational injury, acute lung injury and chronic stable lung disease*. Respiration, 2015. **89**(1): p. 19-26.
266. Suter, P.M., et al., *High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(5): p. 1016-22.
267. Vaillant, P., et al., *The role of cytokines in human lung fibrosis*. Monaldi Arch Chest Dis, 1996. **51**(2): p. 145-52.
268. Grau, G.E., et al., *Phenotypic and functional analysis of pulmonary microvascular endothelial cells from patients with acute respiratory distress syndrome*. Lab Invest, 1996. **74**(4): p. 761-70.
269. Parsons, P.E., et al., *Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2005. **288**(3): p. L426-31.



270. Kao, S.J., et al., *N-acetylcysteine abrogates acute lung injury induced by endotoxin*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006. **33**(1-2): p. 33-40.
271. Mullen, P.G., et al., *Combined ibuprofen and monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha attenuate hemodynamic dysfunction and sepsis-induced acute lung injury*. J Trauma, 1993. **34**(5): p. 612-20; discussion 620-1.
272. Maniatis, N.A., et al., *Acid-induced acute lung injury in mice is associated with P44/42 and c-Jun N-terminal kinase activation and requires the function of tumor necrosis factor alpha receptor I*. Shock, 2012. **38**(4): p. 381-6.
273. Wilson, M.R., et al., *Differential roles of p55 and p75 tumor necrosis factor receptors on stretch-induced pulmonary edema in mice*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007. **293**(1): p. L60-8.
274. Bertok, S., et al., *Selective inhibition of intra-alveolar p55 TNF receptor attenuates ventilator-induced lung injury*. Thorax, 2012. **67**(3): p. 244-51.
275. Abraham, E., et al., *Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group*. Lancet, 1998. **351**(9107): p. 929-33.
276. Abraham, E., et al., *Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group*. JAMA, 1995. **273**(12): p. 934-41.
277. Abraham, E., et al., *p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group*. JAMA, 1997. **277**(19): p. 1531-8.
278. Dinarello, C.A., *Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity*. Immunol Rev, 2018. **281**(1): p. 8-27.

279. Gay, N.J. and F.J. Keith, *Drosophila Toll and IL-1 receptor*. Nature, 1991. **351**(6325): p. 355-6.
280. Heguy, A., et al., *Amino acids conserved in interleukin-1 receptors (IL-1Rs) and the Drosophila toll protein are essential for IL-1R signal transduction*. J Biol Chem, 1992. **267**(4): p. 2605-9.
281. Rosenwasser, L.J., C.A. Dinarello, and A.S. Rosenthal, *Adherent cell function in murine T-lymphocyte antigen recognition. IV. Enhancement of murine T-cell antigen recognition by human leukocytic pyrogen*. J Exp Med, 1979. **150**(3): p. 709-14.
282. Dinarello, C.A., *Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases*. Blood, 2011. **117**(14): p. 3720-32.
283. van der Meer, J.W., et al., *A low dose of recombinant interleukin 1 protects granulocytopenic mice from lethal gram-negative infection*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(5): p. 1620-3.
284. Dinarello, C.A., L. Renfer, and S.M. Wolff, *Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(10): p. 4624-7.
285. Auron, P.E., et al., *Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. **81**(24): p. 7907-11.
286. Dinarello, C.A. and J.W. van der Meer, *Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans*. Semin Immunol, 2013. **25**(6): p. 469-84.
287. Ridker, P.M., et al., *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(12): p. 1119-1131.

288. Ridker, P.M., et al., *Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10105): p. 1833-1842.
289. Schindler, R., P. Ghezzi, and C.A. Dinarello, *IL-1 induces IL-1. IV. IFN-gamma suppresses IL-1 but not lipopolysaccharide-induced transcription of IL-1*. *J Immunol*, 1990. **144**(6): p. 2216-22.
290. Baggiolini, M., A. Walz, and S.L. Kunkel, *Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils*. *J Clin Invest*, 1989. **84**(4): p. 1045-9.
291. Walz, A., et al., *Structure and neutrophil-activating properties of a novel inflammatory peptide (ENA-78) with homology to interleukin 8*. *J Exp Med*, 1991. **174**(6): p. 1355-62.
292. Standiford, T.J., et al., *Alveolar macrophage-derived cytokines induce monocyte chemoattractant protein-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells*. *J Biol Chem*, 1991. **266**(15): p. 9912-8.
293. Standiford, T.J., et al., *Macrophage inflammatory protein-1 alpha expression in interstitial lung disease*. *J Immunol*, 1993. **151**(5): p. 2852-63.
294. Siler, T.M., et al., *Immunoreactive interleukin-1 in bronchoalveolar lavage fluid of high-risk patients and patients with the adult respiratory distress syndrome*. *Exp Lung Res*, 1989. **15**(6): p. 881-94.
295. Goodman, R.B., et al., *Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **154**(3 Pt 1): p. 602-11.
296. Park, W.Y., et al., *Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(10 Pt 1): p. 1896-903.

297. Donnelly, S.C., et al., *The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome*. *Ann Intern Med*, 1996. **125**(3): p. 191-6.
298. Arend, W.P., et al., *An IL-1 inhibitor from human monocytes. Production and characterization of biologic properties*. *J Immunol*, 1989. **143**(6): p. 1851-8.
299. Arend, W.P., *Interleukin-1 receptor antagonist*. *Adv Immunol*, 1993. **54**: p. 167-227.
300. Burger, D., et al., *The inhibitory activity of human interleukin-1 receptor antagonist is enhanced by type II interleukin-1 soluble receptor and hindered by type I interleukin-1 soluble receptor*. *J Clin Invest*, 1995. **96**(1): p. 38-41.
301. Sims, J.E., *IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family*. *Curr Opin Immunol*, 2002. **14**(1): p. 117-22.
302. Jensen, L.E., et al., *IL-1 signaling cascade in liver cells and the involvement of a soluble form of the IL-1 receptor accessory protein*. *J Immunol*, 2000. **164**(10): p. 5277-86.
303. Pugin, J., et al., *Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(6 Pt 1): p. 1850-6.
304. Pugin, J., et al., *The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*, 1999. **27**(2): p. 304-12.
305. Olman, M.A., et al., *Microarray analysis indicates that pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury mediates inflammation, mitogen gene expression, and fibroblast proliferation through bioactive interleukin-1*. *Chest*, 2002. **121**(3 Suppl): p. 69S-70S.

306. Geiser, T., et al., *Interleukin-1beta augments in vitro alveolar epithelial repair*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000. **279**(6): p. L1184-90.
307. Geiser, T., et al., *Pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury augments in vitro alveolar epithelial repair by an IL-1beta-dependent mechanism*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(6): p. 1384-8.
308. Fiorentino, D.F., M.W. Bond, and T.R. Mosmann, *Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones*. J Exp Med, 1989. **170**(6): p. 2081-95.
309. Fiorentino, D.F., et al., *IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages*. J Immunol, 1991. **147**(11): p. 3815-22.
310. Bogdan, C., Y. Vodovotz, and C. Nathan, *Macrophage deactivation by interleukin 10*. J Exp Med, 1991. **174**(6): p. 1549-55.
311. Ralph, P., et al., *IL-10, T lymphocyte inhibitor of human blood cell production of IL-1 and tumor necrosis factor*. J Immunol, 1992. **148**(3): p. 808-14.
312. Dickensheets, H.L., et al., *Interleukin-10 upregulates tumor necrosis factor receptor type-II (p75) gene expression in endotoxin-stimulated human monocytes*. Blood, 1997. **90**(10): p. 4162-71.
313. Wanidworanun, C. and W. Strober, *Predominant role of tumor necrosis factor-alpha in human monocyte IL-10 synthesis*. J Immunol, 1993. **151**(12): p. 6853-61.
314. Armstrong, L. and A.B. Millar, *Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome*. Thorax, 1997. **52**(5): p. 442-6.

315. Fumeaux, T. and J. Pugin, *Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(11): p. 1475-82.
316. Yetik-Anacak, G. and J.D. Catravas, *Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease*. Vascul Pharmacol, 2006. **45**(5): p. 268-76.
317. Marsh, N. and A. Marsh, *A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000. **27**(4): p. 313-9.
318. Ignarro, L.J., *After 130 years, the molecular mechanism of action of nitroglycerin is revealed*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(12): p. 7816-7.
319. I.S., M.H.H.S.H.A.G., *The origin of the nitrates in the urine*. Journal of Biological Chemistry, 1916. **24**: p. 461-490.
320. Bodo, R., *The effect of the "heart-tonics" and other drugs upon the heart-tone and coronary circulation*. J Physiol, 1928. **64**(4): p. 365-87.
321. Furchgott, R.F., *A research trail over half a century*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1995. **35**: p. 1-27.
322. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(24): p. 9265-9.
323. Palmer, R.M., A.G. Ferrige, and S. Moncada, *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor*. Nature, 1987. **327**(6122): p. 524-6.
324. Higashino, H., Tabuchi, M., Yamagata, S., Kurita, T., Miya, H., Mukai, H., Miya, Y. , *Serum nitric oxide metabolite levels in groups of patients with various diseases in comparison of healthy control subjects* Journal of Medical Sciences, 2010. **10**: p. 1-11.

325. Baylis, C. and P. Vallance, *Measurement of nitrite and nitrate levels in plasma and urine--what does this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide system?* Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998. **7**(1): p. 59-62.
326. Lundberg, J.O. and M. Govoni, *Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide.* Free Radic Biol Med, 2004. **37**(3): p. 395-400.
327. Baylis, C., *Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease.* Am J Physiol Renal Physiol, 2008. **294**(1): p. F1-9.
328. Knowles, R.G. and S. Moncada, *Nitric oxide synthases in mammals.* Biochem J, 1994. **298** ( Pt 2): p. 249-58.
329. Wu, G. and C.J. Meininger, *Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors.* Annu Rev Nutr, 2002. **22**: p. 61-86.
330. Dudzinski, D.M., et al., *The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase.* Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2006. **46**: p. 235-76.
331. Pacher, P., J.S. Beckman, and L. Liaudet, *Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease.* Physiol Rev, 2007. **87**(1): p. 315-424.
332. Ghafourifar, P. and C. Richter, *Nitric oxide synthase activity in mitochondria.* FEBS Lett, 1997. **418**(3): p. 291-6.
333. Lundberg, J.O., et al., *Intragastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air.* Gut, 1994. **35**(11): p. 1543-6.
334. Benjamin, N., et al., *Stomach NO synthesis.* Nature, 1994. **368**(6471): p. 502.
335. Raat, N.J., et al., *Dietary nitrate and nitrite modulate blood and organ nitrite and the cellular ischemic stress response.* Free Radic Biol Med, 2009. **47**(5): p. 510-7.
336. Lundberg, J.O. and E. Weitzberg, *The biological role of nitrate and nitrite: the times they are a-changin'.* Nitric Oxide, 2010. **22**(2): p. 61-3.

337. Lundberg, J.O., et al., *Cardioprotective effects of vegetables: is nitrate the answer?* Nitric Oxide, 2006. **15**(4): p. 359-62.
338. Wagner, D.A., et al., *Metabolic fate of an oral dose of 15N-labeled nitrate in humans: effect of diet supplementation with ascorbic acid.* Cancer Res, 1983. **43**(4): p. 1921-5.
339. Lopez-Ramos, J.C., et al., *Evidence of a decrease in nitric oxide-storage molecules following acute hypoxia and/or hypobaria, by means of chemiluminescence analysis.* Nitric Oxide, 2005. **13**(1): p. 62-7.
340. Alef, M.J., et al., *Nitrite-generated NO circumvents dysregulated arginine/NOS signaling to protect against intimal hyperplasia in Sprague-Dawley rats.* J Clin Invest, 2011. **121**(4): p. 1646-56.
341. Kelm, M., *Nitric oxide metabolism and breakdown.* Biochim Biophys Acta, 1999. **1411**(2-3): p. 273-89.
342. Tsikas, D., *Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids.* Free Radic Res, 2005. **39**(8): p. 797-815.
343. Tsikas, D., *Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research.* J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2007. **851**(1-2): p. 51-70.
344. Wennmalm, A., et al., *Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study.* Circ Res, 1993. **73**(6): p. 1121-7.
345. Bryan, N.S. and M.B. Grisham, *Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples.* Free Radic Biol Med, 2007. **43**(5): p. 645-57.
346. Watanabe, T., et al., *Influence of sex and age on serum nitrite/nitrate concentration in healthy subjects.* Clin Chim Acta, 2000. **301**(1-2): p. 169-79.



347. Moshage, H., et al., *Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation*. Clin Chem, 1995. **41**(6 Pt 1): p. 892-6.
348. Ghasemi, A., M. Hedayati, and H. Biabani. *Protein precipitation methods evaluated for determination of serum nitric oxide end products by the Griess assay*. 2007.
349. Stuart-Smith, K., *Demystified. Nitric oxide*. Mol Pathol, 2002. **55**(6): p. 360-6.
350. Joost, H.G. and M.H. Tschop, *NO to obesity: does nitric oxide regulate fat oxidation and insulin sensitivity?* Endocrinology, 2007. **148**(10): p. 4545-7.
351. Yoon, S., et al., *Smoking status-dependent association of the 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of endothelial nitric oxide synthase gene with plasma nitric oxide concentrations*. Clin Chim Acta, 2002. **324**(1-2): p. 113-20.
352. Moncada, S., *Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine*. J R Soc Med, 1999. **92**(4): p. 164-9.
353. Cannon, R.O., 3rd, *Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium*. Clin Chem, 1998. **44**(8 Pt 2): p. 1809-19.
354. Pandolfi, A. and N. Di Pietro, *High glucose, nitric oxide, and adenosine: a vicious circle in chronic hyperglycaemia?* Cardiovasc Res, 2010. **86**(1): p. 9-11.
355. Garthwaite, J., S.L. Charles, and R. Chess-Williams, *Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain*. Nature, 1988. **336**(6197): p. 385-8.
356. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacol Rev, 1991. **43**(2): p. 109-42.
357. Dawson, T.M. and V.L. Dawson, *Nitric oxide synthase: role as a transmitter/mediator in the brain and endocrine system*. Annu Rev Med, 1996. **47**: p. 219-27.

358. Wiesinger, H., *Arginine metabolism and the synthesis of nitric oxide in the nervous system*. Prog Neurobiol, 2001. **64**(4): p. 365-91.
359. Bredt, D.S. and S.H. Snyder, *Nitric oxide: a physiologic messenger molecule*. Annu Rev Biochem, 1994. **63**: p. 175-95.
360. Inoue, T., et al., *Increases in serum nitrite and nitrate of a few-fold adversely affect the outcome of pregnancy in rats*. J Pharmacol Sci, 2004. **95**(2): p. 228-33.
361. Andersson, K., et al., *A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo*. Br J Pharmacol, 1999. **126**(7): p. 1639-45.
362. Vargas, F., et al., *The endocrine system in chronic nitric oxide deficiency*. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(1): p. 1-12.
363. Hintze, T.H., *Prologue: Nitric oxide--hormones, metabolism, and function*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **281**(6): p. H2253-5.
364. Shankar, R.R., et al., *Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance*. Diabetes, 2000. **49**(5): p. 684-7.
365. Fellet, A.L., et al., *Nitric oxide and thyroid gland: modulation of cardiovascular function in autonomic-blocked anaesthetized rats*. Exp Physiol, 2004. **89**(3): p. 303-12.
366. Vallance, P., *Nitric oxide*. Biologist (London, England), 2001. **48**: p. 153-158.
367. Ricciardolo, F.L., et al., *Nitric oxide in health and disease of the respiratory system*. Physiol Rev, 2004. **84**(3): p. 731-65.
368. Pechkovsky, D.V., et al., *Pattern of NOS2 and NOS3 mRNA expression in human A549 cells and primary cultured AEC II*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002. **282**(4): p. L684-92.

369. Warner, R.L., et al., *Lung sources and cytokine requirements for in vivo expression of inducible nitric oxide synthase*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1995. **12**(6): p. 649-61.
370. Romanska, H.M., et al., *iNOS gene upregulation is associated with the early proliferative response of human lung fibroblasts to cytokine stimulation*. J Pathol, 2002. **197**(3): p. 372-9.
371. Griffith, O.W. and D.J. Stuehr, *Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism*. Annu Rev Physiol, 1995. **57**: p. 707-36.
372. Gilchrist, M., et al., *Nitric oxide synthase and nitric oxide production in in vivo-derived mast cells*. J Leukoc Biol, 2002. **71**(4): p. 618-24.
373. Blackford, J.A., Jr., et al., *Intratracheal instillation of silica up-regulates inducible nitric oxide synthase gene expression and increases nitric oxide production in alveolar macrophages and neutrophils*. Am J Respir Cell Mol Biol, 1994. **11**(4): p. 426-31.
374. Morgan, L., *Nitric oxide: a challenge to chiropractic*. The Journal of the Canadian Chiropractic Association, 2000. **44**.
375. Domenico, R., *Pharmacology of nitric oxide: molecular mechanisms and therapeutic strategies*. Curr Pharm Des, 2004. **10**(14): p. 1667-76.
376. Aizawa, H., *Role of nitric oxide in airway inflammation and hyperresponsiveness in bronchial asthma*. Allergy International, 1999. **48**: p. 25-30.
377. Cucchiaro, G., et al., *Inducible nitric oxide synthase in the lung and exhaled nitric oxide after hyperoxia*. Am J Physiol, 1999. **277**(3): p. L636-44.
378. Antosova, M., Plekova, J., Strapkova, A., Buday, T., *Nitric oxide-important messenger in human body*. Open Journal of Molecular and Integrative Physiology, 2012. **2**: p. 98-106.

379. Kleniewska, P. and A. Goraca, *Influence of endothelin 1 receptor blockers and a nitric oxide synthase inhibitor on reactive oxygen species formation in rat lungs*. *Physiol Res*, 2016. **65**(5): p. 789-798.
380. Ricciardolo, F.L., *Multiple roles of nitric oxide in the airways*. *Thorax*, 2003. **58**(2): p. 175-82.
381. Barnes, P.J. and F.Y. Liew, *Nitric oxide and asthmatic inflammation*. *Immunol Today*, 1995. **16**(3): p. 128-30.
382. Mosmann, T.R. and R.L. Coffman, *TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties*. *Annu Rev Immunol*, 1989. **7**: p. 145-73.
383. O'Garra, A. and N. Arai, *The molecular basis of T helper 1 and T helper 2 cell differentiation*. *Trends Cell Biol*, 2000. **10**(12): p. 542-50.
384. Romagnani, S., *Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more*. *Immunol Today*, 1991. **12**(8): p. 256-7.
385. Mills, C.D., et al., *M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm*. *J Immunol*, 2000. **164**(12): p. 6166-73.
386. Green, S.J., et al., *Activated macrophages destroy intracellular Leishmania major amastigotes by an L-arginine-dependent killing mechanism*. *J Immunol*, 1990. **144**(1): p. 278-83.
387. Chan, J., et al., *Killing of virulent Mycobacterium tuberculosis by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages*. *J Exp Med*, 1992. **175**(4): p. 1111-22.
388. Taylor-Robinson, A.W., et al., *The role of TH1 and TH2 cells in a rodent malaria infection*. *Science*, 1993. **260**(5116): p. 1931-4.

389. Taylor-Robinson, A.W., et al., *Regulation of the immune response by nitric oxide differentially produced by T helper type 1 and T helper type 2 cells*. Eur J Immunol, 1994. **24**(4): p. 980-4.
390. Xiong, Y., et al., *Inhibition of allergic airway inflammation in mice lacking nitric oxide synthase 2*. J Immunol, 1999. **162**(1): p. 445-52.
391. Huang, F.P., et al., *Nitric oxide regulates Th1 cell development through the inhibition of IL-12 synthesis by macrophages*. Eur J Immunol, 1998. **28**(12): p. 4062-70.
392. Chang, R.H., et al., *Nitric oxide increased interleukin-4 expression in T lymphocytes*. Immunology, 1997. **90**(3): p. 364-9.
393. Davis, M.D., A. Montpetit, and J. Hunt, *Exhaled breath condensate: an overview*. Immunol Allergy Clin North Am, 2012. **32**(3): p. 363-75.
394. Sidorenko, G.I., E.I. Zborovskii, and D.I. Levina, *[Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studying lung function)]*. Ter Arkh, 1980. **52**(3): p. 65-8.
395. Montuschi, P., *Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD*. Clin Chim Acta, 2005. **356**(1-2): p. 22-34.
396. Jackson, A.S., et al., *Comparison of biomarkers in exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(3): p. 222-7.
397. Carter, S.R., C.S. Davis, and E.J. Kovacs, *Exhaled breath condensate collection in the mechanically ventilated patient*. Respir Med, 2012. **106**(5): p. 601-13.
398. Konstantinidi, E.M., et al., *Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects*. ScientificWorldJournal, 2015. **2015**: p. 435160.
399. Walsh, B.K., et al., *Exhaled-breath condensate pH can be safely and continuously monitored in mechanically ventilated patients*. Respir Care, 2006. **51**(10): p. 1125-31.

400. Gessner, C., et al., *Exhaled breath condensate acidification in acute lung injury*. *Respir Med*, 2003. **97**(11): p. 1188-94.
401. Roca, O., et al., *Mechanical ventilation induces changes in exhaled breath condensate of patients without lung injury*. *Respir Med*, 2010. **104**(6): p. 822-8.
402. Romero, P.V., et al., *[Analysis of oxidative stress in exhaled breath condensate from patients with severe pulmonary infections]*. *Arch Bronconeumol*, 2006. **42**(3): p. 113-9.
403. Gessner, C., et al., *Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease*. *Respir Med*, 2005. **99**(10): p. 1229-40.
404. Sack, U., et al., *Multiplex analysis of cytokines in exhaled breath condensate*. *Cytometry A*, 2006. **69**(3): p. 169-72.
405. Jung, B., et al., *Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet: an in vivo and in vitro study*. *Anesthesiology*, 2010. **112**(6): p. 1435-43.
406. Murray, J.F., et al., *An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome*. *Am Rev Respir Dis*, 1988. **138**(3): p. 720-3.
407. Kostikas, K., et al., *pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(10): p. 1364-70.
408. Carpagnano, G.E., et al., *Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients*. *Chest*, 2002. **122**(4): p. 1162-7.
409. Wrigge, H., et al., *The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery*. *Anesth Analg*, 2004. **98**(3): p. 775-81, table of contents.

410. Wrigge, H., et al., *Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function.* *Anesthesiology*, 2000. **93**(6): p. 1413-7.
411. Koner, O., et al., *Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass.* *Intensive Care Med*, 2004. **30**(4): p. 620-6.
412. Bonetto, C., P. Terragni, and V.M. Ranieri, *Does high tidal volume generate ALI/ARDS in healthy lungs?* *Intensive Care Med*, 2005. **31**(7): p. 893-5.
413. Effros, R.M., et al., *The promise and perils of exhaled breath condensates.* *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004. **287**(6): p. L1073-80.
414. Lionetti, V., F.A. Recchia, and V.M. Ranieri, *Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms.* *Curr Opin Crit Care*, 2005. **11**(1): p. 82-6.
415. Tobin, M.J., *Mechanical ventilation.* *N Engl J Med*, 1994. **330**(15): p. 1056-61.
416. Chaney, M.A., et al., *Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass.* *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000. **14**(5): p. 514-8.
417. Wilson, M.R., et al., *High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury.* *J Appl Physiol (1985)*, 2003. **95**(4): p. 1385-93.
418. Memtsoudis, S.G., et al., *The effect of low versus high tidal volume ventilation on inflammatory markers in healthy individuals undergoing posterior spine fusion in the prone position: a randomized controlled trial.* *J Clin Anesth*, 2012. **24**(4): p. 263-9.

419. Fernandez-Bustamante, A., et al., *Early effect of tidal volume on lung injury biomarkers in surgical patients with healthy lungs*. *Anesthesiology*, 2014. **121**(3): p. 469-81.
420. Zupancich, E., et al., *Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **130**(2): p. 378-83.
421. Michelet, P., et al., *Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(5): p. 911-9.
422. Wolthuis, E.K., et al., *Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury*. *Anesthesiology*, 2008. **108**(1): p. 46-54.
423. Tobin, M.J., *Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(18): p. 1360-1.
424. Terragni, P.P., et al., *Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome*. *Anesthesiology*, 2013. **119**(4): p. 880-9.
425. Mols, G., H.J. Priebe, and J. Guttman, *Alveolar recruitment in acute lung injury*. *Br J Anaesth*, 2006. **96**(2): p. 156-66.
426. Ricard, J.D., D. Dreyfuss, and G. Saumon, *Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**(5): p. 1176-80.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Συνομύσεις

**ALI/ARDS** : Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome

**BAL** : Bronchoalveolar Lavage

**cGMP** : Cyclic Guanosine Monophosphate

**EBC**: Exhaled Breath Condensate

**EVLW** : Extravascular Lung Water

**FILT** : Lung and Chest Diagnostics Ltd. Berlin Germany

**HLA-DR**: Human Leukocyte Antigen – DR isotype

**HMGB-1** : High Mobility Group Box-1 8

**ICAM-1** : Intercellular Adhesion Molecules-1

**ICP** : Intracranial Pressure

**IL**: Interleukin

**IPF** : Σαρκοείδωσης και της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης

**LISS** : Lung Injury Severity Score

**NADPH** : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

**NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>** : Μεταβολίτες του Πρωτοξειδίου του Αζώτου

**NO<sub>x</sub>** : Νιτρώδη και Νιτρικά

**PaCO<sub>2</sub>** : Αρτηριακή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα

**PBW**: Predicted Body Weight

**PEEP** : Positive End-Expiratory Pressure

**RAGE**: Receptor for Advanced Glycation End Products

**SIL-1RII** : Soluble Interleukin-1 Receptor II

**Th2** : Βοηθητικά Κύτταρα τύπου II

**TLR**: Toll Receptors

**TNF** : Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων

**TNF- $\alpha$**  : Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων  $\alpha$

**VILI** : Ventilator Induced Lung Injury

**VT** : Tidal Volume

**$\Delta P$**  : Διαφορά πίεσης

**IgE** : Ανοσοσφαιρίνη E

**ME $\Theta$**  : Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

**NOS2** : Nitric Oxide Synthase 2



# HIGH-TIDAL-VOLUME MECHANICAL VENTILATION AND LUNG INFLAMMATION IN INTENSIVE CARE PATIENTS WITH NORMAL LUNGS

By Mairi Ziaka, MD, Demosthenes Makris, MD, PhD, George Fotakopoulos, MD, PhD, Irimi Tsilioni, PhD, Christina Befani, PhD, Panagiotis Liakos, PhD, Paris Zygoulis, MD, and Epaminondas Zakyntinos, MD, PhD

**Background** This study was conducted to investigate whether high-tidal-volume mechanical ventilation is associated with increased lung inflammation compared with low-tidal-volume mechanical ventilation in critically ill patients with no evidence of lung injury.

**Methods** In this prospective, single-blind, randomized (1:1), parallel-group study, 18 critically ill patients with normal lungs were randomly assigned to receive mechanical ventilation with a tidal volume of either 6 mL/kg (low tidal volume) or 12 mL/kg (high tidal volume) during the first 4 days in the intensive care unit.

**Results** At baseline and at 24, 48, and 96 hours, exhaled breath condensate was collected to measure interleukin 1 $\beta$ , interleukin 10, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and total nitric oxide metabolites. Interleukin 1 $\beta$  levels in exhaled breath condensate were significantly increased at 24 hours compared with baseline in the high-tidal-volume group but not in the low-tidal-volume group. The interleukin 1 $\beta$  increase in the high-tidal-volume group was transient. Exhaled breath condensate levels of interleukin 1 $\beta$ , interleukin 10, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and total nitric oxide metabolites did not differ significantly between the high-tidal-volume and low-tidal-volume groups at any time point.

**Conclusion** Short-term mechanical ventilation with a tidal volume of 12 mL/kg may trigger inflammatory responses in the lungs of intensive care unit patients without pre-existing lung injury. (*American Journal of Critical Care*. 2020;29:15-21)

©2020 American Association of Critical-Care Nurses  
doi:<https://doi.org/10.4037/ajcc2020161>

It is well established that mechanical ventilation with high tidal volumes and high airway pressures is detrimental to the lungs of patients with acute respiratory failure and has a negative impact on these patients' outcomes. Thus, it is generally agreed that low tidal volumes (6-8 mL/kg) should be used for mechanical ventilation in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome (ARDS). In the past decade, this concept of lung-protective ventilation has been extended to mechanical ventilation in general.<sup>1-6</sup> However, it is not known whether mechanical ventilation with high tidal volumes is detrimental to normal lungs.

It is not known whether mechanical ventilation with high tidal volumes harms normal lungs.

Given the lack of well-powered randomized controlled trials comparing the 2 ventilation strategies in patients with normal lung function,<sup>7-10</sup> we conducted the present study to evaluate whether a high-tidal-

volume (12 mL/kg) strategy was associated with increased lung inflammation compared with a low-tidal-volume (6 mL/kg) strategy in patients receiving mechanical ventilation who had no evidence of lung injury. Lung inflammation was assessed non-

invasively by means of exhaled breath condensate (EBC) biomarkers, such as interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-10, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and total nitric oxide metabolites (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>).

## Methods

This prospective, single-blind, individually randomized (in a 1:1 ratio), parallel-group study was conducted in the critical care unit of the University Hospital of Larissa, Larissa, Greece, during a 24-month period from 2010 to 2012. Patients were recruited by consecutive sampling and were included if they met the following criteria: (1) age 18 years or older, (2)

normal lung function, (3) intracranial pressure (ICP) monitoring, and (4) mechanical ventilation with volume control mode for less than 24 hours. Exclusion criteria were as follows: (1) history of chronic lung disease; (2) hypoxemia, or ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen of 300 mm Hg or less; (3) evidence of disease on chest radiograph and/or computed tomography; (4) pregnancy; (5) hemodynamic instability; (6) history of cardiac failure; (7) kidney or liver failure; and (8) lung aspiration. The study protocol was approved by the ethics committee of the hospital, and informed consent was obtained from each participant's next of kin.

Patients were randomly assigned after a simple randomization procedure to mechanical ventilation with a tidal volume of either 6 mL (low tidal volume) or 12 mL (high tidal volume) per kilogram of predicted body weight for at least 96 hours. Randomization was performed with a random numbers generator by an investigator with no clinical involvement in the trial. The primary investigators and data collectors were blinded to the ventilation assignment of the participants. All patients received ventilation with volume control mode; respiratory rate, positive end-expiratory pressure, and fraction of inspired oxygen were adjusted to maintain arterial oxygen saturation of more than 94%. Predicted body weight was defined as previously described.<sup>2</sup> All patients were sedated using midazolam or propofol plus fentanyl citrate and were placed in the supine position with a head tilt of approximately 40°. Hemodynamic goals were ICP of less than 20 mm Hg, cerebral perfusion pressure of 60 to 70 mm Hg, and plateau pressure of less than 30 cm H<sub>2</sub>O. Patients who, for any reason, required changes to the aforementioned protocol of mechanical ventilation or had signs of respiratory infections, plateau pressure 30 cm H<sub>2</sub>O or greater, or ICP 20 mm Hg or greater for more than 5 minutes were excluded from analysis.

## Outcomes

The primary outcome of the study was change in IL-1 $\beta$  level in EBC from baseline to 24, 48, and 96

## About the Authors

**Mairi Ziaka** is associate director, Department of Internal Medicine, Clinic Barmelweid, Switzerland, and lecturer, School of Dentistry, Danube Private University, Krems, Austria; during the study, she was specialized in intensive care medicine, Critical Care Department, University of Thessaly, Larissa, Greece. **Demosthenes Makris** is an associate professor; **Irini Tsilioni**, **Christina Befani**, and **Paris Zygoulis** are physicians; **Panagiotis Liakos** is an associate professor; and **Epaminondas Zakynthinos** is a professor and director; Intensive Care Medicine, Critical Care Department, University of Thessaly. **George Fotakopoulos** is a neurosurgeon academic fellow, Department of Neurosurgery, University of Thessaly.

**Corresponding author:** George Fotakopoulos, MD, PhD, Vounargo, Pyrgou, Ilias 27100, Greece (email: gftakop@yahoo.gr).

hours. We also assessed differences in other EBC biomarkers, such as TNF- $\alpha$ , IL-10, and nitric oxide metabolites (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>). Because of the lack of studies in a similar setting, data from previous investigations assessing IL-1 $\beta$  in bronchoalveolar lavage and EBC in the setting of ventilator-associated lung injury<sup>1,11</sup> were used to calculate population size. Interleukin 1 $\beta$  concentrations after lung injury increased by 100% to 500%, depending on the day of follow-up. Given the SDs observed, an effect size  $d$  ( $d = [\text{mean}_1 - \text{mean}_2]/s$ ) greater than 2 was used in calculations. With such an effect size, in order to detect a difference in changes from baseline between groups with a 2-sided significance level of .05 and a power of 95%, 8 patients had to be included in each group.

### Clinical Assessment

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Lung Injury Severity scores were used to assess disease and lung injury severity at intensive care unit (ICU) admission, at the time of the study entry, and daily for the next 4 days. Immediately before and after EBC collection, tidal volume, respiratory rate, minute ventilation, applied positive end-expiratory pressure, plateau pressure, peak pressure, mean pressure, respiratory system resistance, and respiratory system static compliance were recorded. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure also were recorded before and after EBC collection. Acid-base balance was evaluated in blood samples.

### Exhaled Breath Condensate

Exhaled breath condensate was collected at baseline and at 24, 48, and 96 hours of the assigned mechanical ventilation tidal volume modality. The collection of EBC was performed according to American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations.<sup>12</sup> Mechanical ventilation patterns remained stable during sampling and were the same for every patient at the different time points of sampling as previously described. Exhaled breath condensate was collected using a disposable handheld connecting device (ECO Screen, Viasys), which was attached to the expiratory limb of the ventilator circuit after the Y-shaped connecting piece of the circuit; the condensing temperature was set at -20°C and was maintained by a cooling unit as previously described.<sup>13</sup> The connection was made at the minimum possible distance from the endotracheal tube using straight conduits. The humidifying filter was omitted from the ventilatory circuit before sample collection. The duration of EBC collecting time was 30 minutes, which produced a condensate sample

of approximately 1 to 3 mL. Samples were placed in aliquot portions in 3 to 4 vials and stored at -80°C.

### Cytokine Assays

A human inflammation cytometric bead array kit (Quantikine ELISA, R&D Systems, Inc) was used to measure IL-1 $\beta$ , IL-10, and TNF- $\alpha$ . For nitrite measurement, initially EBC aliquots were incubated for 30 minutes at 37°C with nitrate reductase (10 mU) and nicotinamide adenine dinucleotide phosphohydrogenase (100  $\mu$ M) in order to convert all nitrate contained in the EBC to nitrite. Subsequently, total nitrite concentration was assayed using the Griess reaction, which converts nitrite into a deep purple azo compound.<sup>14</sup> Absorbance of the Griess reaction product was measured at 540 nm by a spectrophotometric plate reader. The lowest detection limit of the method was 0.2  $\mu$ M. Each EBC sample was analyzed in triplicate.

### Statistical Analysis

Data are presented as mean (SD). Normality of data was evaluated with the Shapiro-Wilk test. Two-way repeated-measures analysis of variance was performed to examine differences between the low-tidal-volume and high-tidal-volume groups (factor 1) and time points (factor 2). Differences at the various time points between the 2 groups were evaluated with the Student  $t$  test. Statistical significance was defined as  $P < .05$ . Statistical data were processed with IBM SPSS Statistics, version 17.0.

### Results

Twenty patients were included in the study: 11 assigned to the high-tidal-volume group and 9 to the low-tidal-volume group. Two patients in the high-tidal-volume group were excluded from analysis because of ventilation-associated infection and intracranial hypertension. Baseline characteristics and ventilatory parameters in the 2 groups are shown in Tables 1 and 2. No differences were found between groups in scores on the Glasgow Outcome Scale at ICU discharge and at 6 months.

Baseline EBC levels of the biomarkers assessed are shown in Table 3. Interleukin 1 $\beta$  levels were significantly increased at 24 hours compared with baseline in the high-tidal-volume group ( $P = .01$ ) but not in the low-tidal-volume group. After 24 hours, IL-1 $\beta$

The primary outcome of the study was change in IL-1 $\beta$  level in exhaled breath condensate from baseline to 24, 48, and 96 hours.

**Table 1**  
Baseline characteristics of study participants

Characteristic	Tidal volume		P
	Low (n=9)	High (n=9)	
Age, mean (SD), y	54.25 (12.0)	57.62 (9.66)	.55
Male/female, No. (%)	8/1 (89/11)	8/1 (89/11)	
APACHE II score, mean (SD)	16.59 (5.59)	20.33 (6.25)	.29
LISS, mean (SD)	0.62 (0.17)	0.75 (0.43)	.73
Cause of admission, No. (%)			.01
Stroke	8 (89)	9 (100)	
Cerebral hemorrhage	3 (33)	3 (33)	
Subarachnoid hemorrhage	1 (11)	1 (11)	
Cerebral/intraventricular hemorrhage	4 (44)	3 (33)	
Ruptured vascular malformation	0 (0)	2 (22)	
Traumatic brain injury	1 (11)	0 (0)	

Abbreviations: APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; LISS, Lung Injury Severity Score.

levels decreased in both groups (see Figure); no significant differences were found between groups in IL-1 $\beta$  levels at 24 hours or at any other time point. Values for NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>, IL-10, and TNF- $\alpha$  fluctuated across time in both groups, but no significant differences were found between or within groups. No significant association was found between percent change in plateau pressure and absolute percent change in EBC markers (data not shown).

Statistically significant differences ( $P < .001$ ) were found in respiratory system mechanical parameters both within and between groups (Table 2). For peak pressure, significant differences were found between the various time points within the high-tidal-volume group. Peak pressure was higher in the high-tidal-volume group than in the low-tidal-volume group at all time points (except baseline), but without

**Table 2**  
Pulmonary mechanical parameters in patients who received mechanical ventilation with low (6 mL/kg) or high (12 mL/kg) tidal volumes over time<sup>a</sup>

Parameter <sup>b</sup>	Low tidal volume (n=9)				High tidal volume (n=9)			
	Baseline	24 h	48 h	96 h	Baseline	24 h	48 h	96 h
P <sub>plat</sub> , cm H <sub>2</sub> O	14.4 (5.1)	15.7 (1.9) <sup>c</sup>	17.1 (3.1) <sup>c</sup>	16.5 (2.8) <sup>c</sup>	16.5 (2.4)	20.2 (1.5)	20.9 (3.3)	21.0 (3.0)
P <sub>peak</sub> , cm H <sub>2</sub> O	26.7 (6.6)	28.5 (6.5)	29.4 (5.4)	31.4 (5.2)	24.4 (5.2)	30.0 (1.8) <sup>d</sup>	31.6 (4.4) <sup>d</sup>	33.6 (4.6) <sup>d</sup>
P <sub>mean</sub> , cm H <sub>2</sub> O	10.4 (2.0)	11.1 (1.6)	12.3 (2.2)	12.8 (1.7)	10.1 (1.5)	10.4 (1.5)	13.2 (6.5)	12.6 (2.8)
PEEP, cm H <sub>2</sub> O	5.9 (0.9)	5.9 (0.9)	6.7 (1.7)	6.9 (1.4)	5.4 (0.7)	5.4 (0.7)	5.4 (0.7)	6.0 (1.5)
C <sub>st</sub> , L/cm H <sub>2</sub> O	49.1 (13.1)	46.7 (14.2)	45.3 (11.1)	47.5 (14.7)	48.5 (7.7)	54.9 (6.0)	53.0 (7.2)	52.1 (11.4)
R <sub>s</sub> , cm H <sub>2</sub> O	10.8 (1.9)	11.8 (2.9)	11.4 (2.7)	13.3 (4.6)	11.3 (3.4)	11.3 (2.5)	13.8 (3.7)	13.7 (1.9)
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	350 (121)	367 (114)	344 (92)	335 (130)	333 (79)	349 (49)	330 (90)	320 (75)

<sup>a</sup> Values are presented as mean (SD).

<sup>b</sup> P<sub>plat</sub>, plateau pressure; P<sub>peak</sub>, peak airway pressure; P<sub>mean</sub>, mean airway pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; C<sub>st</sub>, respiratory system static compliance; R<sub>s</sub>, respiratory system resistance; Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>, ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen.

<sup>c</sup> Significant difference ( $P < .001$ ) between the low-tidal-volume and high-tidal-volume groups.

<sup>d</sup> Significant difference ( $P < .001$ ) between the various time points within the group.

**Table 3**  
Exhaled breath condensate inflammatory indicators in patients receiving mechanical ventilation with low (6 mL/kg) or high (12 mL/kg) tidal volumes over time<sup>a</sup>

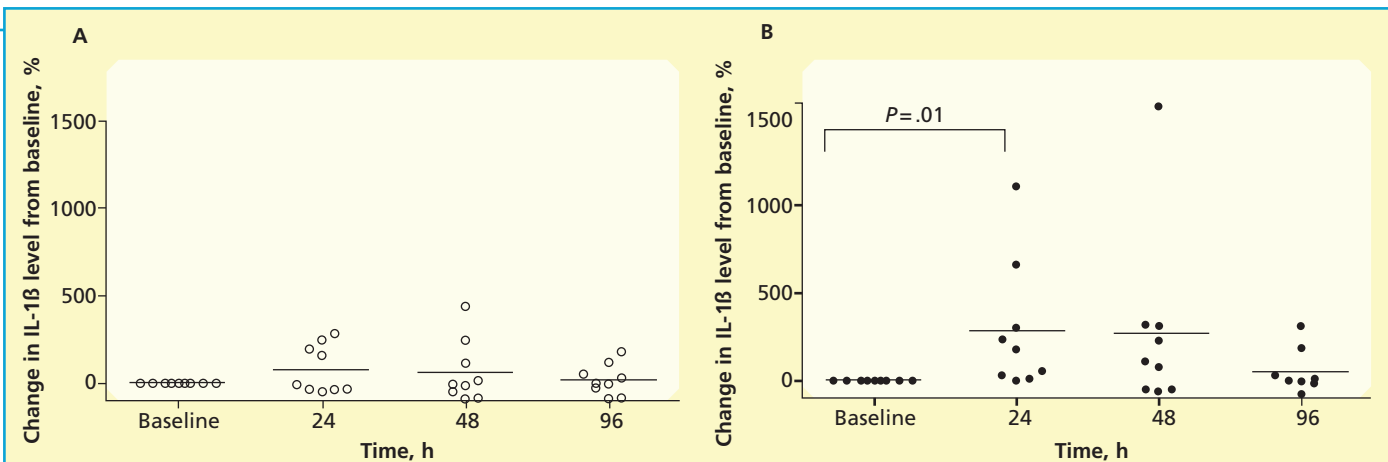
Indicator <sup>b</sup>	Low tidal volume (n=9)				High tidal volume (n=9)			
	Baseline	24 h	48 h	96 h	Baseline	24 h	48 h	96 h
NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> , $\mu$ M	2.11 (1.50)	4.70 (2.70)	1.57 (1.40)	1.98 (1.78)	2.28 (2.5)	1.25 (1.2)	4.1 (6.2)	1.4 (1.3)
TNF- $\alpha$ , pg/mL	2.12 (1.54)	2.13 (0.80)	1.97 (1.03)	2.1 (1.17)	2.2 (1.67)	1.97 (1.3)	2.35 (1.95)	2.25 (1.55)
IL-1 $\beta$ , pg/mL	0.04 (0.01)	0.09 (0.15)	0.05 (0.06)	0.05 (0.02)	0.03 (0.01)	0.13 (0.08) <sup>c</sup>	0.09 (0.11)	0.05 (0.02)
IL-10, pg/mL	0.40 (0.28)	0.41 (0.21)	0.51 (0.70)	0.52 (0.34)	0.45 (0.16)	0.51 (0.17)	0.62 (0.18)	0.64 (0.26)

<sup>a</sup> Values are presented as mean (SD).

<sup>b</sup> NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>, total nitric oxide metabolites; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ , interleukin 1 $\beta$ ; IL-10, interleukin 10.

<sup>c</sup> Significant difference ( $P = .01$ ) from baseline value within the group.





**Figure** Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) levels in exhaled breath condensate in patients receiving mechanical ventilation with (A) low (6 mL/kg) or (B) high (12 mL/kg) tidal volumes during the study period.

reaching statistical significance. Plateau pressure differed significantly between the 2 groups at all time points (the mean difference ranged from 2.1 cm H<sub>2</sub>O at baseline to 4.5 cm H<sub>2</sub>O at 96 hours).

## Discussion and Conclusion

In the present study, high tidal volumes of 12 mL/kg were associated with a statistically significant but transient increase in IL-1 $\beta$  levels in EBC in neurocritical patients with previously normal lungs. This finding indicates that the use of high tidal volumes to induce overventilation and achieve normal or low values for partial pressure of arterial carbon dioxide (hypocapnia) in patients with intracranial hypertension may be detrimental.<sup>15,16</sup>

The effect of high-tidal-volume ventilation on lung inflammation in patients without previous lung injury has been assessed previously, but mainly in the short term.<sup>1,5</sup> A study involving surgical patients indicated that the use of a tidal volume of 10 mL/kg did not result in a tidal volume-related increase in a variety of markers in EBC (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, nitrite, nitrate, TNF- $\alpha$ ) after 60 minutes of ventilation.<sup>17</sup> Memtsoudis et al<sup>5</sup> assessed inflammation in patients with healthy lungs after 6 and 12 hours of mechanical ventilation with a tidal volume of either 12 mL/kg or 6 mL/kg and studied plasma levels of IL-6 and IL-8; no significant difference was found between the groups. In our study, we assessed EBC inflammatory markers during a 4-day period and found that IL-1 $\beta$  levels increased significantly 24 hours after high-tidal-volume ventilation before declining during the next few days. This finding suggests that high tidal volume may carry a risk for lung inflammation even in patients without preexisting lung injury, echoing the results of previous studies that assessed inflammatory markers in bronchoalveolar lung fluid and EBC for an extended period after

mechanical ventilation.<sup>1,18,19</sup> These data may indicate a higher risk for lung injury when tidal volumes are between 9 and 15 mL/kg.<sup>1,3,4,6,18,19</sup>

Some of the aforementioned investigations included patients with significantly higher lavage-fluid levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  and a worse oxygenation index at baseline, indicating preexisting subclinical lung inflammation or risk factors for acute lung injury, such as extrapulmonary sepsis, central nervous system infection, and burns. Moreover, a large data analysis from Neto et al<sup>8</sup> showed an association between tidal volume and development of ARDS in patients with predisposing conditions, such as sepsis and cardiac arrest. Thus it could be argued that high tidal volume carries a risk for lung injury when other risk factors coexist. Patients in the present study had no evidence of lung disease or any condition known to be harmful to the lungs. Moreover, our study population did not have signs of systemic inflammatory response syndrome, which could indicate an inflammatory process outside the respiratory system. In addition, in our patients baseline cytokine levels of NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>, IL-10, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  were similar to or even lower than those in other studies, in which control groups included healthy individuals or nonintubated brain-injured patients.<sup>11,17,20</sup>

Recent studies have shown that inflammation markers in EBC are positively correlated with high tidal volume used in ICU patients without ARDS<sup>20</sup>; however, data for IL-1 $\beta$  and the other proinflammatory cytokines in EBC are limited and available only

**Interleukin 1 $\beta$  levels were significantly increased at 24 hours compared with baseline in the high-tidal-volume group ( $P=.01$ ) but not in the low-tidal-volume group.**

In critically ill patients without preexisting lung injury, short-term mechanical ventilation with tidal volumes of 12 mL/kg may trigger an inflammatory response in the lungs.

in the short term.<sup>17</sup> In the present study, IL-1 $\beta$  levels reached their peak values in EBC 24 hours after the application of high tidal volume, increasing about 400% compared with baseline and subsequently declining. This increase in IL-1 $\beta$  levels was statistically significant in the high-tidal-volume group, but no significant differences were found between groups at the time points assessed or in levels of other cytokines.

Interleukin 1 $\beta$  is an important early response mediator of inflammation. It is chemotactic for neutrophils and stimulates lymphocyte activation and proliferation for fibroblasts. Concentrations

of IL-1 $\beta$  are increased in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung injury; the highest concentrations of IL-1 $\beta$  were observed in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with established ARDS, reaching peak values of 12.4 pg/mL.<sup>21,22</sup> The temporary increase and subsequent decrease of IL-1 $\beta$  in the high-tidal-volume group in our study might reflect an inflammatory stimulus that by itself cannot trigger a

major inflammatory response in the absence of other stimuli of lung injury (eg, infection, ARDS) in normal lungs.

The appropriate tidal volume for mechanical ventilation of patients without existing lung injury has been controversial. Traditionally, high tidal volumes of 10 to 15 mL per kilogram of predicted body weight have been used to improve oxygenation and achieve normal or even low arterial carbon dioxide and pH levels.<sup>6,7,15</sup> Most studies comparing conventional with protective ventilation have used tidal volumes of 12 mL/kg.<sup>6,7,15</sup> Therefore, we used a tidal volume of 12 mL/kg in the high-tidal-volume arm. Our patients had no preexisting lung disease, and plateau airway pressures, although significantly higher in the high-tidal-volume group, were always below the critical level of 30 cm H<sub>2</sub>O. No clinical evidence of lung injury was apparent after ventilation with high tidal volumes for 96 hours. At this level of plateau pressure, an obvious stretch-induced lung injury might not occur.<sup>8,23,24</sup> In addition, patients' Glasgow Outcome Scale scores were similar in the 2 groups. However, our study sample might have been too small to detect clinically relevant events; thus, a firm conclusion regarding safety cannot be drawn. Previous studies in patients without preexisting lung

injury—mainly patients who underwent elective surgical procedures—showed that the use of high tidal volume can have deleterious effects, even after a short period of application.<sup>6,7,25-28</sup> However, tidal volume was not always at the same level. We also evaluated our results for individual fraction of inspired oxygen values, because a high concentration of oxygen (>50%) itself can induce pulmonary inflammation; we found no difference between the 2 ventilation strategies.

Some other limitations must be taken into account in interpreting our results. This was a single-center study in which lung inflammation was assessed using EBC, whereas most previous studies examining lung-fluid biomarkers used bronchoalveolar lavage.<sup>1,6,19,29</sup> Different methods of measurement may yield differing levels of lung inflammation. The exact origin of EBC is uncertain, and the contribution of each component of the respiratory tract to the final sample is difficult to determine.<sup>30</sup> On the other hand, EBC is a validated method of inflammation assessment and is less invasive than bronchoalveolar lavage, which may be associated with temporary disorders in air gas exchange and may itself increase inflammation.<sup>30</sup> Therefore, comparisons of this study and previous studies in terms of the absolute levels of biomarkers found should be made with caution. Moreover, reference values for ICU patients have not been established. Finally, more detailed mechanical parameters that might provide further insight into lung parenchymal stretching during high-tidal-volume ventilation, such as transpulmonary pressures, have not been studied.

In conclusion, our findings suggest that in critically ill patients without preexisting lung injury, short-term mechanical ventilation with tidal volumes of 12 mL/kg may trigger an inflammatory response in the lungs as measured by IL-1 $\beta$  levels in EBC.

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Dr George Krommydas for his assistance with statistical analysis.

#### FINANCIAL DISCLOSURES

None reported.

#### REFERENCES

1. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:R1.
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-1308.
3. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg*. 2004; 98(3):775-781.
4. Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation



- in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology*. 2000;93(6):1413-1417.
5. Memtsoudis SG, Bombardieri AM, MaY, Girardi FP. The effect of low versus high tidal volume ventilation on inflammatory markers in healthy individuals undergoing posterior spine fusion in the prone position: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 2012;24(4):263-269.
  6. Pinheiro de Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrove D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care*. 2010;14(2):R39.
  7. Neto AS, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651-1659.
  8. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al. Lung-protective ventilation with low tidal volumes and the occurrence of pulmonary complications in patients without acute respiratory distress syndrome: a systematic review and individual patient data analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2155-2163.
  9. Neto AS, Jaber S. What's new in mechanical ventilation in patients without ARDS: lessons from the ARDS literature. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):787-789.
  10. Villar J, Slutsky AS. Is acute respiratory distress syndrome an iatrogenic disease? *Crit Care*. 2010;14(1):120.
  11. Korovesi I, Papadomichelakis E, Orfanos SE, et al. Exhaled breath condensate in mechanically ventilated brain-injured patients with no lung injury or sepsis. *Anesthesiology*. 2011;114(5):1118-1129.
  12. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26(3):523-548.
  13. Muller WG, Morini F, Eaton S, Peters M, Jaffe A. Safety and feasibility of exhaled breath condensate collection in ventilated infants and children. *Eur Respir J*. 2006;28:479-485.
  14. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126(1):131-138.
  15. Mascia L, Zavala E, Bosma K, et al. High tidal volume is associated with the development of acute lung injury after severe brain injury: an international observational study. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1815-1820.
  16. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J Neurotrauma*. 2007;24(suppl 1):S87-S89.
  17. Fernandez-Bustamante A, Klawitter J, Repine JE, et al. Early effect of tidal volume on lung injury biomarkers in surgical patients with healthy lungs. *Anesthesiology*. 2014;121(3):469-481.
  18. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2006;105(5):911-919.
  19. Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology*. 2008;108(1):46-54.
  20. Roca O, Gómez-Ollés S, Cruz MJ, Muñoz X, Griffiths MJ, Masclans JR. Mechanical ventilation induces changes in exhaled breath condensate of patients without lung injury. *Respir Med*. 2010;104(6):822-828.
  21. Siler TM, Swierkosz JE, Hyers TM, Fowler AA, Webster RO. Immunoreactive interleukin-1 in bronchoalveolar lavage fluid of high-risk patients and patients with the adult respiratory distress syndrome. *Exp Lung Res*. 1989;15(6):881-894.
  22. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 pt 1):1896-1903.
  23. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome [editorial comment]. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1360-1361.
  24. Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2013;119(4):880-889.
  25. Fernández-Pérez ER, Keegan MT, Brown DR, Hubmayr RD, Gajic O. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology*. 2006;105(1):14-18.
  26. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428-437.
  27. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussièrès J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1072-1082.
  28. Mols G, Priebe HJ, Guttman J. Alveolar recruitment in acute lung injury. *Br J Anaesth*. 2006;96(2):156-166.
  29. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1176-1180.
  30. Jackson AS, Sandrini A, Campbell C, Chow S, Thomas PS, Yates DH. Comparison of biomarkers in exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(3):222-227.

---

To purchase electronic or print reprints, contact American Association of Critical-Care Nurses, 101 Columbia, Aliso Viejo, CA 92656. Phone, (800) 899-1712 or (949) 362-2050 (ext 532); fax, (949) 362-2049; email, reprints@aacn.org.

# Combined Intravenous and Intraventricular Administration of Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients with Central Nervous System Infection

Mairi Ziaka,<sup>a</sup> Sophia L. Markantonis,<sup>b</sup> Marizoza Fousteri,<sup>b</sup> Paris Zygoulis,<sup>a</sup> Dimitris Panidis,<sup>b</sup> Marios Karvouniaris,<sup>a</sup> Demosthenes Makris,<sup>a</sup> Epaminondas Zakyntinos<sup>a</sup>

Critical Care Department, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece<sup>a</sup>; Laboratory of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, University of Athens, Athens, Greece<sup>b</sup>

**Colistin pharmacokinetics were prospectively studied after intravenous administration of colistin methanesulphonate in critically ill patients without central nervous system infection (controls,  $n = 5$ ) and in patients with external ventricular drain-associated ventriculitis after intravenous administration (EVDViv,  $n = 3$ ) or combined intravenous/intraventricular administration (EVDVcomb,  $n = 4$ ). Cerebrospinal fluid (CSF)/serum colistin concentration ratios were higher in EVDViv than in control patients (11% versus 7%,  $P \leq 0.05$ ) and in EVDVcomb compared to all other patients ( $P < 0.0001$ ). CSF colistin concentrations above the MIC of 0.5  $\mu\text{g/ml}$  were achieved only in EVDVcomb patients.**

Previous studies have suggested that the level of antibiotics in the ventricular cerebrospinal fluid (CSF) is important for the outcome of external ventricular drainage (EVD)-related ventriculitis (1–3). The presence of multiresistant bacteria and the poor penetration of many drugs through the blood-brain barrier have imposed the use of intrathecal therapies (4).

Today, colistin, administered as its prodrug colistin methanesulphonate (CMS), is one of the few antibiotics available for treatment of infections by multidrug-resistant Gram-negative organisms. However, intravenous (i.v.) administration is reported to have a relatively poor CSF distribution and clinical outcomes vary (5–7). Data with respect to the efficacy of intraventricular polymyxins, as an add-on therapy, combined with systemic antibiotics are sparse and mainly observational (5, 8).

We aimed to determine the effect of intravenous and combined intravenous/intraventricular CMS administration on colistin concentrations in the CSF and serum in critically ill patients with or without central nervous system (CNS) infection.

This prospective case-controlled randomized study was conducted in a tertiary hospital, during a 12-month period between 2011 and 2012. Inclusion criteria were as follows: age  $> 18$  years, diagnosis of EVD-related ventriculitis caused by Gram-negative bacteria, controlled intracranial pressure ( $< 20$  mm Hg) for 24 h prior to the study, no renal failure, and no allergy to colistin. Patients with EVD on i.v. CMS treatment for infections by Gram-negative bacteria other than CNS infections were included in the study as controls. The study was approved by the Hospital Ethics and Research Committee and performed in accordance with good clinical practice guidelines.

Control patients received 3,000,000 IU (240 mg) CMS (approximately 90 mg colistin base activity [CBA]) i.v. every 8 h. Patients with EVD-associated ventriculitis caused by Gram-negative bacteria (diagnosed on the basis of clinical grounds plus positive CSF cultures or CSF inflammation, including pleocytosis and a reduced CSF/serum glucose ratio) were randomized to receive the same i.v. dose (EVDViv group), or the i.v. dose combined with 125,000 IU (10 mg) CMS ( $\sim 3.75$  CBA) administered intraventricularly, once daily (EVDVcomb). A 2-ml volume of 0.9% NaCl

(volume of catheter lumen) was instilled via the catheter following intraventricular administration, and, at each sample time, 2 ml of CSF was discarded prior to collection of a CSF sample to avoid CMS carryover. Serum and CSF samples were collected at h 1, 4, and 8 on the first day and at h 1 and 8 on days 3 and 5 after CMS administration. Colistin concentrations were determined using isocratic high-performance liquid chromatography as previously reported (9).

AUC serum and AUC CSF (the area under the concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last observation for serum and CSF, respectively) for colistin were estimated from concentration-time data by the linear trapezoidal rule. Data sets were tested for normality (Shapiro-Wilk test), and quantitative variables were compared by using the Mann-Whitney test or  $t$  test as appropriate.

Seven patients with ventriculitis and five controls were included; controls received CMS i.v. as part of therapy for pneumonia ( $n = 4$ ) or bacteremia ( $n = 1$ ). Table 1 shows participants' characteristics. CSF white blood cell counts were elevated in the EVDVcomb group; this might indicate severe infection, but no statistically significant difference was found between groups.

CMS administration and CSF collection procedures were well tolerated. No adverse events related to procedures were observed. Isolated pathogens were found to be susceptible to colistin as follows: in members of the control group with pneumonia, *Klebsiella pneumoniae* (colistin MIC of 2.0) ( $n = 1$ ) and *Acinetobacter baumannii* (MIC of 2.0, 2.0, and 0.5) ( $n = 3$ ), and in those with bacteremia, *Acinetobacter baumannii* (MIC 0.5) ( $n = 1$ ); in members of the EVDViv group, *Acinetobacter baumannii* (MIC 0.5)

Received 18 July 2012 Returned for modification 29 October 2012

Accepted 5 January 2013

Published ahead of print 18 January 2013

Address correspondence to Demosthenes Makris, dimomakris@med.uth.gr.

Copyright © 2013, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/AAC.01461-12

**TABLE 1** Clinical data and CSF characteristics of patients in the three study groups at baseline<sup>a</sup>

Parameter	Value		
	Controls (n = 5)	EVDViv group (n = 3)	EVDVcomb group (n = 4)
Age (yr)	46 ± 17	48 ± 14	48 ± 12
Sex (no. of males/no. of females)	4/1	1/2	3/1
Weight (kg)	82 ± 10	84 ± 16	86 ± 11
Creatinine (mg/dl)	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.8
SOFA score	8 ± 4	7 ± 2	7 ± 1
APACHE II score	22 ± 6	22 ± 6	20 ± 4
GCS	8 ± 4	7 ± 1	9 ± 4
CSF characteristics			
WBC (cells/μl)	3 ± 2	344 ± 395	13,650 ± 15,415
Glu (mg/dl)	79 ± 25	22 ± 19	17 ± 16
Pr (mg/dl)	64 ± 60	228 ± 123	305 ± 145

<sup>a</sup> Data are presented as means ± SD or as otherwise indicated. EVDViv, external ventricular drainage-associated ventriculitis patients treated with i.v. colistin; EVDVcomb, external ventricular drainage-associated ventriculitis patients treated with combined i.v. and intraventricular colistin; SOFA, sequential organ failure assessment; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; GCS, Glasgow coma scale; WBC, white blood cell; Glu, glucose; Pr, protein.

(n = 1) (two members of the group showed no bacterial growth in culture); and in members of the EVDVcomb group, *Acinetobacter baumannii* (MIC 0.5) (n = 2) and *Klebsiella pneumoniae* (MIC 2.0) (n = 2).

Complete clinical-microbiological resolution of EVD-related ventriculitis was obtained in one patient in the EVDViv group (and in the other two only after a change of the initial treatment regimen to intraventricular plus i.v. CMS or aminoglycosides) and in three patients in the EVDVcomb group (one

patient presented with refractory EVD-related ventriculitis and died).

On day 1, the means ± standard deviations (SD) of the measured colistin serum concentrations in controls did not differ significantly from those measured in EVDViv patients ( $P > 0.05$ ); mean CSF concentrations were higher in EVDViv patients at all time points, but to a significant ( $P = 0.009$ ) extent only at h 4 (Table 2).

On day 3, at h 1, mean maximum steady-state colistin concentrations ( $C_{\max}$  CSF) were similar to those achieved on day 1 in all patients regardless of ventriculitis status ( $P > 0.05$ ), suggesting a lack of accumulation over time.

On day 1, mean ± SD CSF/serum concentration ratios were higher in the EVDViv group (h 1,  $P = 0.05$ ; h 4,  $P < 0.005$ ; h 8,  $P < 0.001$ ) than in the control group (Table 2). Similar results were observed on days 3 and 5. Mean AUC CSF/AUC serum ratios were found to be about 60% higher in patients with ventriculitis than in control patients (0.110 versus 0.070). These findings might be indicative of greater colistin penetration in the presence of meningeal inflammation.

Colistin  $C_{\max}$  serum and  $C_{\max}$  CSF levels in the EVDVcomb group were significantly higher than those achieved in the EVDViv and control groups ( $P < 0.0001$  and  $P < 0.0001$ , respectively). Similarly, median CSF/serum concentration ratios were significantly higher in the EVDVcomb group ( $\geq 0.40$ ) than in the EVDViv group (0.11) and control group (0.07) ( $P < 0.0001$ ). Notably, median colistin CSF concentrations were above the MIC of 0.5 μg/ml in the EVDVcomb patient group (1.4 μg/ml [range, 0.6 to 1.6 μg/ml]), but not the EVDViv patient group (0.14 μg/ml [range, 0.07 to 0.3 μg/ml]), at all time points. Therefore, combined i.v.-intrathecal treatment can augment colistin levels in CSF, which is in agreement with recent data reported by Imberti et al. (10).

**TABLE 2** Colistin concentration-time data for the different study groups<sup>a</sup>

Study group	Day	Time (h)	No. of samples	Mean ± SD (ng/ml) (range)			
				Serum	CSF	CSF/serum ratio	
Control	1	1	5	2,308 ± 348	152 ± 18	0.066 ± 0.002	
		4	5	1,491 ± 74	105 ± 11	0.070 ± 0.006	
		8	5	1,041 ± 135	76 ± 11	0.074 ± 0.002	
	3	1	3	2,039 ± 4	141 ± 17	0.069 ± 0.001	
		8	1	1,033	72	0.070	
	5	1	1	2,013	137	0.068	
EVDViv	1	1	2	2,189 (1,922–2,455)	237 (198–275)	0.108	
		4	2	1,451 (1,405–1,498)	156 (152–159)	0.107	
		8	2	1,089 (930–1,248)	120 (103–137)	0.110	
	3	1	2	2,205 (2,097–2,313)	254 (213–295)	0.114	
		8	2	1,001 (970–1,032)	119 (117–120)	0.118	
	5	1	1	2,449	259	0.106	
		8	1	1,258	140	0.111	
	EVDVcomb	1	1	3	3,451 ± 221	1,449 ± 124	0.420 ± 0.012
			4	1	1,838	838	0.456
8			1	1,523	621	0.408	
3		1	1	3,144	1,357	0.432	
		5	1	3,531 ± 202	1,430 ± 40	0.406 ± 0.012	
5		1	3	3,531 ± 202	1,430 ± 40	0.406 ± 0.012	
		8	2	1,514 (1,415–1,612)	611 (548–675)	0.403	

<sup>a</sup> Data are presented as means ± SD or as otherwise indicated. EVDViv, external ventricular drainage-associated ventriculitis patients treated with i.v. colistin; EVDVcomb, external ventricular drainage-associated ventriculitis patients treated with combined i.v. and intraventricular colistin.

These data suggest the superiority of combined i.v.-intraventricular treatment to i.v. treatment alone and that combined treatment is more likely to effectively eradicate Gram-negative bacilli from the CNS. Notably, the clinical response rate with combined treatment was 75% in this study; we acknowledge that our study was not sufficiently powered and, thus, that definitive conclusions at the clinical level could be drawn from adequately powered studies in the future. Furthermore, the optimal dose and duration of intraventricular CMS therapy (commonly 40,000 to 500,000 IU/day [approximately 1.2 to 15.0 CBA]) remain undetermined (11). Nevertheless, our data suggest that combined intravenous-intrathecal treatment may achieve higher levels in CSF, which may be crucial in controlling multidrug-resistant infections.

A plausible explanation(s) for the higher colistin CSF concentrations in the EVDVcomb group—apart from the administration of the intraventricular CMS dose—could be higher protein binding (given increased protein concentrations) or increased membrane permeability. We hypothesize that the higher plasma colistin concentrations in this group are due to almost the whole intraventricular CMS dose being transformed to colistin in the CSF (creating a CSF-to-plasma concentration gradient) and then passing through the blood-brain barrier, in contrast to the intravenous dose, where a large amount (70% to 93%) of the CMS dose is renally or otherwise eliminated prior to its conversion to colistin. Therefore, the amount of colistin remaining in the body is the sum of almost the whole dose administered intraventricularly and the proportion (7% to 30% converted) (12–14) of the dose administered intravenously.

Another point that should be underlined is that CMS penetration in the meninges in the absence of inflammation might be poor. The median colistin CSF/serum concentration ratio in our control patients was 0.07. This is comparable to that reported previously in critically ill patients with minimal CSF inflammation at the time of sampling (0.05 to 0.057) (4).

On the other hand, we found no evidence of drug accumulation over time such as one might have expected, and the decline in concentrations between h 4 and 8 suggests a smaller half-life ( $t_{1/2}$ ) of elimination than in previous pharmacokinetic studies in serum (15). The small population size in our study or the considerable fluctuations of steady-state concentrations of colistin throughout the dosage interval might explain these differences.

In conclusion, our findings suggest that the intravenous administration of CMS in critically ill patients with EVD-associated ventriculitis caused by Gram-negative bacteria provided a maximum concentration of colistin in CSF of 11% of that present in serum. In contrast, combined intraventricular-i.v. administration of CMS resulted in higher CSF levels of the drug which were above the MIC of one of the targeted pathogens, *Acinetobacter baumannii*, throughout the dosing interval, suggesting that this treatment modality may be considered in cases of EVD-related ventriculitis caused by Gram-negative bacteria, where high drug levels in the ventricles are important.

## ACKNOWLEDGMENTS

The study was performed at the University Hospital of Larissa, Greece, and at the Laboratory of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, University of Athens.

We declare that we have no conflicts of interest.

## REFERENCES

- Lorber J, Kalhan SC, Mahgreffe B. 1970. Treatment of ventriculitis with gentamicin and cloxacillin in infants born with spina bifida. *Arch. Dis. Child* 45:178–185.
- Salmon JH. 1972. H. influenzae meningitis: associated ventriculitis. *N. Engl. J. Med.* 287:1203–1204.
- Stark G. 1968. Treatment of ventriculitis in hydrocephalic infants: intrathecal and intraventricular use of the new penicillins. *Dev. Med. Child Neurol.* 10:36–44.
- Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, Pérez F, Rial JC, Pintado V, Bustillo E, Lantero M, Tenza E, Alvarez M, Maradona JA, Cartón JA. 2008. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J. Antimicrob. Chemother.* 61:908–913.
- Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson DL. 2009. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect. Dis.* 9:245–255.
- Maragakis LL, Perl TM. 2008. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin. Infect. Dis.* 46:1254–1263.
- Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, Dimopoulou E, Baltopoulos G. 2009. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53:4907–4910.
- Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. 2007. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int. J. Antimicrob. Agents* 29:9–25.
- Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, Rafailidis P, Apostolakos H, Baltopoulos G. 2008. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multi-drug resistant, Gram-negative bacilli infections: a prospective, open label, uncontrolled study. *Clin. Ther.* 30:143–151.
- Imberti R, Cusato M, Accetta G, Marinò V, Procaccio F, Del Gaudio A, Iotti GA, Regazzi M. 2012. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of colistin after intraventricular administration of colistin methanesulphonate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56:4416–4421.
- Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. 2010. Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 16:888–894.
- Couet W, Grégoire N, Gobin P, Saulnier PJ, Frasca D, Marchand S, Mimoz O. 2011. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89:875–879.
- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. 2004. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *J. Antimicrob. Chemother.* 53:837–840.
- Marchand S, Lamarche I, Gobin P, Couet W. 2010. Dose-ranging pharmacokinetics of colistin methanesulphonate (CMS) and colistin in rats following single intravenous CMS doses. *J. Antimicrob. Chemother.* 65:1753–1758.
- Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, Karaiskos I, Poulakou G, Kontopidou F, Armaganidis A, Cars O, Giamarellou H. 2009. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53:3430–3436.