

Väitöskirjayhteenveto

Silvia Nunes ja Tero Varpula

Syksyllä 2004 julkaistiin kaksi akuuttia keuhkovauriota (acute lung injury, ALI) ja äkillistä hengitysvajausoireyhtymää (adult respiratory distress syndrome, ARDS) käsittelevää väitöskirjaa. Silvia Nunesin Kuopiossa tarkastettu väitöskirjatyö painottui epidemiologiaan, taudin kliiniseen kulkuun sekä monitorointiin. Tero Varpulan Helsingin yliopistossa tarkastettu väitöskirja keskittyi akuutin keuhkovaurion hoitovaihtoehtoihin ja erityisesti APRV-hengitysmallin käyttöön. Näiden väitöskirjojen tekijöinä pyrimme tuomaan esille ajankohtaisia näkökulmia akuuttiin keuhkovaurioon lyhyen kirjallisuuskatsauksen sekä omien tutkimustulostemme valossa.

ALI/ARDS:n määritelmät ja epidemiologiaa

ALI:n ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$, $< 40 \text{ kPa}$) ja ARDS:n ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$, $< 27 \text{ kPa}$) ilmaantuvuus vaihtelee runsaasti eri tutkimuksissa ja lisäksi lienee olemassa maakohtaista vaihtelua. Tämän on katsottu johtuvan etenkin vanhemmissa tutkimuksissa yhtenäisten määritelmien puuttumisesta ja vaihtelevista potilasaineistoista.

Ensimmäisen arvion ARDS:n ilmaantuvuudesta teki Yhdysvalloissa National Heart and Lung Institute, jonka mukaan ilmaantuvuus olisi 75 potilastapausta/105 asukasta/vuosi. Vuonna 1994 amerikkalais-eurooppalainen konsensus-työryhmä julkaisi uudet ALI:n ja ARDS:n määritteet ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -suhteen mukaan, yllä). Tutkimukset, joissa käytettiin näitä uusia kriteereitä, ilmaantuvuus ARDS:lle oli 11,4–28 potilastapausta/105 asukasta/vuosi. Tutkimukset, joissa on käytetty ARDS määritelmänä keuhkovaurion vaikeusasteen luokittelua (lung injury score, LIS, Murray-score) tai joissa on mukana käytetty PEEP tai staattinen komplianssi, viittaavat siihen, että ARDS:n ilmaantuvuus on niinkin vähäinen kuin 1,5–8,3 potilastapausta/105 asukasta/vuosi. Tämä herättääkin kysymyksen, mikä merkitys hengitysmekaniikalla on ARDS:n määritteitä

luotaessa ja toisaalta millaisessa tilanteessa (PEEP, kertatilavuus) happeutumishäiriön vaikeusastetta arvioidaan.

Pohjois-Savossa arvioitu ARDS:n ilmaantuvuus 4,9 potilastapausta/105 asukasta/vuosi oli huomattavasti pienempi kuin useimmissa tuoreissa tutkimuksissa (Nunes, Study I). Tutkimus oli ns. population based-tutkimus, jolloin kaikki alueen tehohoitoa tarvinneet potilaat sisältyivät tutkimukseen ja ARDS kyettiin tunnistamaan luotettavasti. Välitön hengitysmekaniikan optimointi korkeiden PEEP-arvojen käyttö sekä ylivenytyksen välttäminen on voinut parantaa happeutumista (eli nostaa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200 \text{ mmHg}$) ja johtaa diagnostisten kriteerien täyttymättömyyteen joissakin tapauksissa, jolloin ainoastaan vaikeimmat potilaat on sisällytetty tutkimukseen. Tähän viittaakin se, että kaikilla potilailta todettiin vaikea happeutumishäiriö hoidon jossain vaiheessa. Todettu ilmaantuvuus 4,9 potilastapausta/105 asukasta/vuosi on samaa luokkaa kuin niissä tutkimuksissa, joissa on käytetty LIS-, PEEP- tai komplianssi-kriteereitä. Tämä korostaa hengitysmekaanisten kriteerien merkitystä epidemiologisissakin tutkimuksissa.

Diagnostisten kriteerien käytöstä johtuvasta vaihtelusta huolimatta ALI/ARDS:n ilmaantuvuuden vaihtelu voi olla todellista. Tupakointi, trauma-altti-

us, infektioiden ilmaantuvuuden vaihtelu ja geneettiset tekijät vaikuttanevat ilmaantuvuuteen eri maisa. Lisäksi terveydenhuollon resurssit ja niiden käytötapa (mm. tehohoidon toteuttaminen) vaikuttanevat ilmaantuvuuteen. Esimerkiksi sepsis lienee tavallisin ARDS:lle altistava tekijä pneumonia ohessa, ja lisäksi potilaan perussairaudet vaikuttavat keuhkovaurion kehittymiseen. On mielenkiintoista, että diabetespotilailla vaikuttaa olevan vähäisempi riski saada ARDS. ARDS:n ennustetta huonontavia tekijöitä ovat mm korkea ikä, vaikea happeutumishäiriö, keuhkovaurion laajuus, krooninen maksasairaus, immunosuppressio, sepsis ja elintoimintahäiriöiden laajuus. Sisätautipotilaan ALI:n ja ARDS:n ennuste vaikuttaa huonommalta (kuolleisuus 58 ja 65 %). Useiden tutkimusten mukaan ALI:n ja ARDS:n ennuste olisi parantunut: kuolleisuus lienee nykyisin noin 40 %:n luokkaa. Parantunut ennuste liittyy erityisesti sepsiksen hoidon parantamiseen, hengityslaitteiden sekä yleisesti tehohoidon kehittymiseen.

Pohjois-Savossa tehdyssä tutkimuksessa kuolleisuus oli verrattavissa tai jopa pienempi kuin Skandinavisessa tutkimuksessa, jossa potilaiden ARDS:n vaikeusaste oli vähäisempi (Nunes, Study I). KYS:in potilaiden tehohoitokuolleisuus oli 37 % ja sairaalakuolleisuus 42 %. Kuolleisuus oli edelleen samaa luokkaa kuin aivan viimeaikaisissa tutkimuksissa todettu 3 kuukauden kuolleisuus (41–46 %) selkeästi keveämmässä potilasaineistossa. Hyvät tulokset voivat liittyä KYS:ssä käytettyyn keuhkoja säästävään hengityslaitteiden strategiaan ja PV-käyrien hyväksikäyttöön koko hoitajakson ajan. Monielinvaurio ja sepsis olivat tavallisimmat kuolinsyyt. Pitkäaikaisseuranta paljasti, että kuolleisuutta tehohoidon jälkeen esiintyi aina puoleen vuoteen saakka, jonka jälkeen kuolleisuus stabiloitui.

ALI/ARDS:n parantunut ennuste on kiinnittänyt huomion pitkäaikaistoipumisen laatuun. ALI:a seuraa ensisijaisesti restriktiivinen keuhkovika, joka on ongelmana muutaman kuukauden ajan, mutta alkaa korjaantua tai korjaantuu noin 6 kuukaudessa. Suurimmalla osalla potilaista todetaan mitattavissa oleva vähäinen keuhkojen toiminnan häiriintyminen, mutta osalle potilaista voi jäädä pysyvä restriktiivinen häiriö; sama on todettavissa radiologisesti. Vuoden kuluttua sairauden alkamisesta suurella osalla potilaista on muistihäiriöitä, keskittymisongelmia ja psyykkisen suorituskyvyn hidastumista. Vielä kaksi vuotta sairauden alusta voidaan todeta alentumaa fyysisessä suorituskyvyssä ja yleisterveydentilassa. Lisäksi suurella osalla potilaista voi esiintyä depressioita ja posttraumaattista stressireaktiota.

ALI/ARDS:n patogeneesi

Akuutin keuhkovaurion diagnostinen määritelmäkin vaatii, että tila liittyy tunnettuun, äkilliseen perustautiin. Nämä ns. riskitekijät voidaan jakaa suoralla tai epäsuoralla mekanismilla keuhkovaurioon johtaviin sairauksiin. Kokeellisten töiden mukaan suorassa keuhkovauriossa alkuvaiheessa alveolien epiteeli vaurioituu, ja sitä seuraa intrapulmonaalinen inflammaatio ja nesteenkertyminen alveoleihin. Epäsuorassa vauriossa vaurioituu lähinnä endoteeli inflammatoristen mediaattorien vaikutuksesta. Tästä seuraa lisääntynyt kapillaarien permeabiliteetti ja interstitiellinen ödeema. Jako ei kuitenkaan ole yksiselitteinen ja esimerkiksi septiseen sokkiin johtavan pneumonian kohdalla jako on epäselvä. ALI/ARDS:n kehittymisen riskistä erilaisissa perustauksissa tiedetään toistaiseksi varsin niukasti ja tutkimusten arvioima riski vaihtelee laajasti.

Akuutin keuhkovaurion taudinkulku on perinteisesti jaettu akuuttiin, vakiintuneeseen ja paranemisevaiheeseen. Taudinkulku yksittäisellä potilaalla vaihtelee kuitenkin laajasti eikä kaikkia vaiheita esiinny kaikilla potilailla. Taudin kulkua kartoittavassa 17 ARDS-potilasta käsitävässä tutkimuksessa keuhkovaurio paheni kuudella potilaalla, paranemista todettiin 8 potilaalla ja kolmella potilaalla ei todettu muutosta (Nunes, Study VII).

Akuutissa vaiheessa kliinistä kuvaa hallitsee keuhkokapillaarin endoteelin ja alveolin epiteelin lisääntynyt läpäisevyys, joka johtaa proteiinipitoisen ödeemanesteen tihkumiseen keuhkojen soluvälitilaan ja alveoleihin. Keuhkoihin kertyy neutrofiileja useiden paikallisten ja systeemisten kemotaktisten tekijöiden vaikutuksesta. Useat tulehduskaskadit aktivoituvat tässä erittäin monimutkaisessa ja osin edelleen huonosti tunnetussa reaktiossa.

Akuutin vaiheen jälkeen inflammaatiota vakiintuneessa vaiheessa hallitsee proliferaatiiviset ja fibroottiset histopatologiset muutokset. Joillain potilailla proliferaatiivinen inflammaatio johtaa runsaaseen alveolaariseen tyyppi II:n solujen hyvin runsaaseen kollageenin tuotantoon, kapillaarien obstruktion ja tuhoutumiseen. Fibroosiin johtava inflammaatio voi alkaa jo varhain, mutta tavallisimmin fibroproliferaation kliininen kuva kehittyy noin 10 vrk:n kuluttua prosessin alusta. Kliinisinä manifestaatioina havaitaan lämpöily, leukosytoosi, diffuusit alveolaariset infiltraatit, lisääntynyt kuolleen tilan ventilaatio ja neutrofilia BAL:ssa. BAL:ssa ja myös systeemisesti voidaan mitata lisääntyneeseen kollageenisynteesiin liittyen kohonneita pitoisuuksia mm prokollageenin aminoterminaalisia propolypeptideitä.

ALI/ARDS:n farmakologiset hoidot

Inflammaation manipuloinnin hyötyä akuutissa keuhkovauriossa on testattu useilla lähestymistavoilla. Laaja-alaisen ja voimakkaan reaktion säätely erityisesti prosessin alkuvaiheessa on kuitenkin toistaiseksi osoittautunut liian vaikeaksi haasteeksi. Faasi III tutkimuksiin on edennyt mm anti-endotoksiinihoito, pentoksifylliini, syklo-oksigenaasi-inhibiitio, antiproteaaseja, anti-adheesimolekyylejä, verihiutaleita aggregoivan tekijän inhibiittorit ja eksogeenisen surfaktantin anto. Toistaiseksi vakuuttavaa näyttöä näiden hoitojen hyödyistä ei ole eikä niitä suositella annettavaksi kuin tutkimustarkoituksessa.

Kortikosteroidit ovat edelleen kliinisesti käytetyimpiä immunomodulaatiivisia lääkkeitä. Sepsiksen ja akuutin keuhkovaurion yhteydessä isoannoksista ja verraten lyhyttä steroidihoitoa tutkittiin useissa satunnaistetuissa tutkimuksissa 1980-luvulla. Tulokset osoittivat tästä strategiasta olevan jopa haittaa lisääntyneiden nosokomiaali-infektioiden muodossa ja ennusteellisesti vaikutus oli haitallinen. Keuhkovaurion myöhäisemmässä fibroproliferatiivisessa vaiheessa steroidihoito mahdollisia hyötyjä kuvattiin kuitenkin useissa tapaussarjoissa ja yhdessä pienessä JAMA:ssa julkaistussa satunnaistetussa sarjassa. Tämän ns. myöhäisen vaiheen ARDS:n hoitoon vakiintui empiirisenä hoitona useissa keskuksissa isoannoksinen, pitkä steroidihoito. Retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin steroidihoitoon hyötyjä erityisesti suoran keuhkovaurion jälkeen kehittyneessä ARDS:ssä Meilahden tehon aineistossa (Varpula, Study IV). Tutkimuksessa steroidihoito metyyliipredisolonilla aloitettiin keskimäärin 10 vrk:n kuluttua sairastumisesta. Hoitoa edelsi tarkka infektioiden seulonta; mm keuhkojen TT ja BAL. Steroidilla hoidettiin tutkimusperiodin aikana 16 potilaista, joille löydettiin 15 kontrollipotilasta. Steroidihoito aloitus perustui kliinikoiden tapauskohtaiseen harkintaan. Vasteena steroidihoidolle havaittiin monielinräiriön lievittyminen, kaasujenvaihdon paraneminen ja CRP-tason lasku kontrollipotilaisiin verrattuna. Myös mekaanisen ventilaation kesto oli lyhyempi steroidiryhmässä. Nämä vaikutukset olivat erityisen selviä pneumokokkipneumoniaa sairastavilla potilailla.

Myöhäisen vaiheen steroidihoitoon hyötyjä on amerikkalainen ARDSnet konsortio tutkinut satunnaistetulla tutkimusasetelmalla. Tutkimuksen protokolla steroidihoitoon osalta muistuttaa pitkälti oman tutkimuksemme käytäntöä. Tutkimukseen suunniteltu 180 potilasta on tiettävästi saatu kerättyä, mutta tuloksia ei ole vielä julkaistu. Ns. late steroid on

tällä hetkellä vallitseva hoitokäytäntö ja on erittäin mielenkiintoista arvioida mikä tulee olemaan em tutkimuksen tulos ja siitä tehtävät johtopäätökset.

Hengitysmekaniikan mittaukset

Hengitysjärjestelmässä painegradientti aikaansaa kaasunvirtauksen ja kumoaa tilavuuden muutosta vastustavat elastiset voimat. Näiden voimien suhdetta kuvaa yhtälö:

$$(1) \quad P = RV' + V / C + P_{ex}$$

Yhtälössä P on transpulmonaalinen paine, R on resistanssi, V' on virtaus, V on tilavuus, C on komplianssi ja P_{ex} on loppu-uloshengityksen aikainen alveolaarinen paine.

Keuhkomekaniikan monitorointi edellyttää siis paineiden, tilavuuksien virtauksien mittausta. Mittauskohta voi olla ventilaattorissa, intubaatioputken päässä tai trakeassa. Transalveolaarisen paineen mittaaminen edellyttää myös pleurapaineen arvioimista esim. käyttämällä ruokatorven sisäistä painetta mittaavaa anturia. Mittaukset voidaan tehdä sulkeamalla ilmatie eri tilavuusolosuhteissa ja antamalla paineen tasoittua, jolloin mitataan ns. staattisia arvoja. Ilmatien okklusio tehdään sisäänhengityksen jälkeen, jolloin paine noin 5:n sekunnin kuluessa laskee vakiintuneeseen tasannepaineeseen; P_{st,insp}. Uloshengityksen jälkeen tehtävässä okklusiossa paine saattaa nousta mikäli potilaan keuhkoissa on ns. salpailmaa, joka ei ole ehtinyt tyhjentyä uloshengitysvaiheen aikana. Tämän ns. dynaamisen hyperinflaation aiheuttamaa painetta kutsutaan intrinsic PEEP:ksi (PEEP_i) tai auto-PEEP:ksi. Lukema saadaan vähentämällä mitatusta uloshengityksen paineesta (PEEP_{tot}) säädetty PEEP (PEEP_{set}), eli PEEP_i = PEEP_{tot} - PEEP_{set}. Mittaamalla käytetty kertahengitystilavuus voidaan laskea hengitysjärjestelmän komplianssi.

$$C_{st,rs} = \Delta V / (P_{st,insp} - PEEP_{tot})$$

Hengitysjärjestelmän resistanssi lasketaan jakamalla virtauksella huippuilmatiepaineen ja tasannepaineen erotus.

$$R_{tot} = (P_{peak} - P_{st,insp}) / V'$$

Mittauksia voidaan tehdä myös dynaamisissa olosuhteissa mekaanisen ventilaation aikana. Dynaamiset menetelmät käyttävät regressio- tai Fourier analyysiä komplianssin ja resistanssin mittaamiseen. Datexin kehittämä dynaaminen spirometri osoittau-

tui validaatiotutkimuksessa tarkaksi, mutta dynaamisesti mitattujen tasannepaineiden tulkintaa vaikeuttaa se, että näillä paineilla ja näiden avulla mitatulla dynaamisella komplianssilla ei ole suoraa kliinistä vastaavuutta (Nunes, Study III). Menetelmät eivät myöskään voi huomioida PEEPi:tä, joka voi johtaa ekspiratorisen paineen suureen virhearvioon.

Kun hengitysjärjestelmän painetta ja vastaavia tilavuuksia esitetään ventilaation aikana tai koko hengitysjärjestelmän tilavuuden muutoksina saadaan paine-tilavuus-kuvaaja, jonka avulla voidaan saada paljon tietoa. Käyrä on keuhkovauriopotilaalla tyypillisesti sigmoidaalisen muotoinen ja siinä nähdään ns. taipumapisteet; ”inflection points”. Alemman ns. LIP:n (lower inflection point) on esitetty kuvaavan painetasoa, jossa sulkeutuneita alveoleja avautuisi eli ”rekrytoituisi” ventilaatiolle. Vastaavasti ylempi taipumapiste, UIP (upper inflection point), kuvaisi alveolien ylivenyttymistä. Pisteiden määrittämiseen voidaan käyttää matemaattisia menetelmiä tai visuaalista arviointia. Näiden taipumapisteiden fysiologisesta vastaavuudesta on viime aikoina esitetty useita näkemyksiä. On osoitettu, että alveolien avautumista ja toisaalta ylivenyttymistä tapahtuu eri keuhkon osissa hyvin laajalla skaalalla painetilavuusolosuhteita.

Menetelmiä PV-käyrien rekonstruomiseksi on esitetty useita. Alkuperäinen isoa 1,7–2 l ruis-kua (ns. super syringe) käyttävä menetelmä on jäänyt kömpelyytensä takia käytännössä pois käytöstä. Kliinisessä, lähinnä tosin tutkimuskäytössä, käytettäviä metodeja ovat staattisiin mittauksiin perustuvat okklusiometodit, jossa kertahengitystilavuutta muuttamalla rekonstruoidaan ns. staattinen, inspiratorinen PV-käyrä. Ns. pulssimetodeissa komplianssi arvioidaan dynaamisen PV-käyrän lineaarisesta osasta. Kolmas ns. hitaan virtauksen tekniikassa käytetään hyvin hidasta sisäänhengitysvirtausta resistiivisen komponentin eliminoimiseksi. Kaikki menetelmät edellyttävät hengitysyrietykset poistavaa se-daatiota tai relaksaatiota.

Käytimme tutkimuksissa kahta erilaista okklusiotekniikkaa PV-käyrien rekonstruomiseksi. Toisessa tekniikassa manipuloitiin kertatilavuutta PEEP:n pysyessä vakiona ja toisessa muutettiin molempia. Vakio-PEEP:n aikana havaittiin PV-käyrissä korkeampi LIP-taso kuin menetelmällä, jossa molempia muutettiin. Jos LIP:ä käytetään hengityslaitte-hoidon PEEP:n säätämiseen, voi tarpeettoman korkea PEEP johtaa ylivenytykseen ja keuhkovaurioon (Nunes, Study IV)

Koska alveolaarista rekrytaatiota tapahtuu koko keuhkotilavuuden osalla, on keuhkojen jännösil-

matilavuuden (FRC) määrittäminen tärkeää. Absoluuttisen FRC:n määrittäminen on teknisesti hankalaa, mutta FRC:n muutosten mittaaminen ventilaattorihoidon muutosten vasteena on mahdollista myös teho-osaston olosuhteissa. Tutkimuksessa validoitiin ns. respiratorinen induktiivinen pletysmografi (RIP), jolla voidaan non-invasiivisesti mitata rintakehän ja abdomenin tilavuusmuutoksia. Menetelmän ongelmana on perustason muuttuminen (drift) pitkäaikaisissa mittauksissa, mutta menetelmä sinänsä todettiin tarkaksi (Nunes, Study III). Tulevaisuudessa uudet menetelmät, kuten elektroninen impedanssitomografia ja optoelektroninen plethysgrafia, voivat tarjota tarkan menetelmän FRC:n muutosten mittaamiseen.

Tutkittaessa keuhkomekaniikan muutoksia taudinkulun eri vaiheissa havaittiin, että UIP-taso las-ki merkittävästi useilla ARDS-potilailla. Mikäli ventilaattorihoidoa ohjaa kiinteinä, turvallisina pidetyt raja-arvot, kuten konsensuskokouksessa on esitetty, altistuu merkittävä osa ARDS-potilaista ylivenytyk-selle. Käyttämällä inspiratorisen paineen turvaraja-na 35 cmH₂O altistui ARDS potilaista ylivenytyk-selle 65 % akuutissa vaiheessa ja 76 % myöhäisessä vaiheessa. Toisaalta hyvin pieni kertatilavuus varhais-sessa vaiheessa voi olla tarpeeton. Tutkimuksen ai-neistossa varhaisessa vaiheessa kertatilavuus 8,6 ml/kg(ihannepaino) (6,7–9,7 ml/kg) ei johtanut mita-tun UIP:n ylittymiseen (Nunes, Study VII).

Nestehoito ja sen monitorointi ARDS:ssa

ARDS:aan liittyy lisääntynyt kapillaarien läpäisevyys (alveolar/capillary barrier). Keuhkovaltimon kapil-laaripaine (Pcap) määrää nesteen siirtymisen asteen. Pcap on usein merkittävästi korkeampi kuin ”kiila-paine” (PAOP) ARDS-potilailla ja näiden paineiden gradientti vaihtelee suuresti. PAOP on kuitenkin ta-vallisin nestehoidon toteuttamisen ohjaaja. Pcap:n pitäminen matalana (”dry-lung-approach”) on ol-lut yksi keino, kun on pyritty vähentämään keuhko-ödeeman kehittymistä ja estämään keuhkovauriota. Keuhkokapillaarien filtraatiopaineen määrittäminen edellyttääkin Pcap:n estimoimista bed-side.

Koholla oleva kapillaaripaine altistaa keuhkopö-hölle. Kapillaaripainetta ei valitettavasti voida suo-raan mitata. Tämän sijasta Pcap arvioidaan pistees-tä, jolloin keuhkovaltimokatetrin ballongin täyt-tämisen jälkeen nopea paineenlasku hidastuu. Tä-mä menetelmä kuvattiin parikymmentä vuotta sit-ten, ja vaikka se on laajalti käytetty, ei ole saavutettu yksimielisyyttä siitä, mitä menetelmää tulisi käyttää

Pcap:ia määritettäessä. Nyt tehdyssä tutkimuksessa kapillaaripainetta arvioitiin yhdeksällä ARDS-potilaalla eri menetelmillä eri sairauden vaiheissa. Tutkimuksessa käytettiin visuaalista ja matemaattista menetelmää käyräanalyysiin perustuen. Molemmat menetelmät osoittautuivat käyttökelpoisiksi. Tutkimus osoitti, että kiilapaineen ja kapillaaripaineen välinen gradientti vaihteli huomattavasti (Nunes, Study VI).

Kuvantaminen ALI/ARDS:ssä

Erityisesti CT-tutkimukset ovat lisänneet tietämystä akuutin keuhkovaurion patofysiologiasta. Keskeinen havainto on ollut tavanomaisista keuhkokuvista poiketen kudostuotosten heterogeeninen jakautuminen ja erityisesti normaalin kaasupitoisuuden omaavan keuhkokudoksen määrän merkittävä väheneminen. Tästä ilmiöstä on CT-tutkimuksia paljon tehnyt Gattinoni työryhmineen käyttänyt nimitystä ”baby lung” kuvaamaan sitä, kuinka pieni volyyymi keuhkokudosta on käytettävissä kertatilavuuden suhteen ventilaatioita varten.

Gattinonin tutkimuksissa on käytetty ns. densitometrisiä mittauksia, joissa CT leikkeistä rajataan keuhkokudoksen ja määritetään ao pinta-ala. Mittaamalla rajatun pinta-alan (”ROI”; region of interest) ns Cat-tiheyttä voidaan määrittää eri tavoin ilmastoituneen keuhkokudoksen määrä. Tavallisimmin tutkimuksissa on käytetty jaottelua ilmattomaan/konsolidoituneeseen keuhkoon (alle -100 HU), huonosti ilmastoituvaan (-100–500 HU), normaalisti ilmastoituvaan (-500–900) ja ylivenyttyneeseen (-900–1000 HU). Tätä tekniikkaa käyttäen on tutkittu mm PEEP:n vaikutusta, vatsasennon, eri kertatilavuuksien, eri ventilaatiomallien ja eri rekrytointitekniikoiden vaikutuksia keuhkokudoksen kaasujenjakautumaan. Tekniikkaa on ranskalainen tutkimusryhmä vienyt vielä pidemmälle, kehittämällä koko keuhkojen leikkeisiin perustuvan tekniikan, jolloin muutoksista kaasupitoisuuksissa saadaan suoraan tilavuuteen perustuva mittaustulos ja vielä tarkka käsitys muutoksista alueellisesti. Menetelmä tunnetaan nimeltä LungView. Ohjelmiston käyttö on kuitenkin erittäin työläs, koska jokaiseen leikkeeseen tehtävät rajaukset tulee tehdä manuaalisesti. Omassa tutkimuksessamme käytimme Gattinonin tekniikan modifikaatiota hengitysmallin vaikutusten ja erityisesti spontaanin hengityksen sallimisen osuutta keuhkojen kaasupitoisuuksiin. Yhteenveto tutkimuksesta ja tuloksista jäljempänä (Varpula, Study V).

Mekaanisen ventilaation toteuttaminen

Mekaanisen ventilaation osuutta akuutin keuhkovaurion patofysiologiaan on tutkittu laajasti niin koe-eläinasetelmissä kuin myös kliinisissä tutkimuksissa. Sekä teoreettinen, että koe-eläintutkimukset kiistatta osoittavat, että keuhkojen liiallinen venytys ja toisaalta syklinen kasaanpainuminen hengityssyklin aikana johtavat keuhkokudoksen tasolla hyvin suuriin alueellisesti epätasaisiin voimiin, jotka solutasolla johtavat inflammatoriseen vasteeseen ja soluvaurioihin. Tätä vauriota kutsutaan nimellä ”ventilator induced lung injury” (VILI, lähinnä kun tarkoitetaan koe-eläimelle aiheutettua keuhkovauriota) tai ”ventilator associated lung injury” (VALI, silloin puhutaan mekaanisen ventilaation osuudesta vauriossa kliinisessä asetelmassa).

Hoidon toteuttamista siten, että VILI/VALI:n osuus patofysiologiassa jäisi mahdollisimman pieneksi (kokonaan sitä tuskin voitaneen välttää) on kirjallisuudessa kutsuttu keuhkoja säästäväksi ventilaatiostrategiaksi. Tarkempi strategia vaihtelee tutkimuksesta toiseen ja kokonaiskuvan hahmottaminen suoritetuista tutkimuksista on varsin vaikeaa, koska strategia on tutkijoista riippuen muodostettu kussakin omalla tavalla. Keuhkojen ylivenyttymisen osuutta kertahengitystilavuuden osalta on tutkittu laajimmin. Laajimmassa tutkimuksessa kertahengitystilavuuden vähentäminen 12 ml/kg:sta 6 ml/kg:aan toi edun, joka vähensi absoluuttista kuolemanriskiä 8,8 %:lla (95 % luottamusväli 2–15). Tulos on arvioitu useassa hoitosuosituksessa B-tason näytöksi, lähinnä koska parhaaseen A-tasoon vaadittaisiin myös muita vastaavaan tulokseen päätyviä RCT:tä. Lisäksi kiivaan keskustelun on herättänyt kontrolliryhmän saama 12 ml/kg, joka oli jo tutkimuksen suorittamisen aikaista hoitokäytäntöä selvästi korkeampi. Tutkimuksen saama kritiikki johti ARDSnet:n käynnissä olevien tutkimusten keskeytykseen ja laajoihin lisäselvityksiin. Lopputuloksena voidaan kriittisesti arvioiden kyseenalaistaa 6 ml/kg lopullisena totuutena. Varmaa on, että 12 ml/kg on haitallinen lähes kaikille, mutta ALI/ARDS-potilaille joiden keuhkomekaniikka ei ole vaikeasti häiriintynyt, voi liian matalasta kertatilavuudesta olla jopa haittaa.

Syklisen keuhkojen kasaan painumisen estämistä, ns. ateletrauman välttämistä, korkealla PEEP:llä on aiemmin tutkittu brasilialaisessa Amaton työssä ja nyt tänä vuonna julkaistussa ARDSnet tekemässä ALVEOLI-tutkimuksessa. Amaton tutkimuksessa PEEP-tason määrittäminen perustui keuhkomekaniikan mittauksiin ja hoitoryhmä erosi kontrolliryh-

mästä myös käytetyn kertatilavuuden suhteen. ALVEOLI-tutkimuksessa kertatilavuutena käytettiin 6 ml/kg säätöä ja ryhmien ero muodostui PEEP-säädöistä, joita säädettiin kahteen erilaiseen taulukkoon perustuen. Hoitoryhmää hoidettiin ensimmäisen viikon aikana noin 14 cmH₂O PEEP:llä kun kontrolliryhmän PEEP oli 10 cmH₂O. Ryhmillä ei ollut eroa, mutta merkittävää oli, että molempien ryhmien mortaliteetti (24,9 % vs. 27,5 %) oli aiempaa ARDSnet tutkimusta reilusti alempi, vaikka inklusiokriteerit olivat samat. Pääkirjoituksissa noin 25 %:n mortaliteetti onkin määritelty ARDS:n kuolleisuudeksi nykyhoidoilla.

Ventilaattoreiden tekniikan kehitys ja myös VILI/VALI:n merkityksestä saatu tieto on johtanut hyvin monenlaisten hengitysmallien syntymiseen. Etenevässä, satunnaistetussa asetelmassa ei juuri minkään hengitysmallin vaikuttavuutta ole ARDS/ALI-potilailla tutkittu. Eräs näkökulma hengitysmalleihin on ventilaattorin ja potilaan tekemän hengitystyön yhteensovittamisen eri tavat. Partiellit hengitysmallit kehitettiin alun perin helpottamaan potilaan vieroittumista hengityslaittehoidosta, mutta niitä on enenevästi käytetty myös ensisijaisena hengitysmallina. Potilaan oman hengityksen mahdollistaminen tarjoaa useita etuja, joita on voitu osoittaa fysiologisilla päätemuuttujilla.

Spontaaniin, painetukemattoman hengityksen säilymisen on osoitettu paremman dorsaalisen ja basaalisena keuhkon ilmastoitumisen kautta johtavan ventilaatio-perfuusiosuhteen kohenemiseen ja parempaan happeutumiseen verrattuna kontrolloituun hengitykseen tai painetukiventilaatioon. Spontaaniin hengityksen aikainen pleurapaineen vaihtelu lisää laskimopaluuta ja nostaa sydämen minuuttitilavuutta. Yhdessä kohentuneen happeutumisen myötä hapentarjonta paranee ja noin 10–30 % ilman, että spontaani ventilaatio lisääsi hapenkulutusta. Useissa tutkimuksissa on saatu viitteitä myös vähentyneestä sedaation tarpeesta, joka sekkin lienee merkittävä kliininen hyöty.

Edellä mainitut fysiologiset edut on saavutettu kun spontaani, painetukematon hengitystoiminta säilyy mekaanisen ventilaation yhteydessä. Airway Pressure Release Ventilation on tällainen ventilaatiomalli, joka alun perin kehitettiin CPAP-hoitoa saavan potilaan minuuttiventilaation tehostamiseksi. Alkuperäisessä APRV-järjestelmässä virtauskehittimellä synnytetty CPAP-taso lyhyesti vapautettiin alemmalle painetasolle ja palattaessa takaisin korkeammalle tasolle syntyi mekaaninen, painekontrolloitu ventilaatiosykli. Alun perin ilmatiepaineen laskun ("airway pressure release") kuvattiin noin 0,8–

1,5 sekuntia kestäviksi vaiheiksi. APRV:n määritelmään kuuluu oleellisesti se, että oma spontaani hengitys jatkuu ylemmän painevaiheen aikana. APRV voidaan nykyään toteuttaa useilla kaupallisilla ventilaattoreilla ja niilläkin erilaisia käyttöliittymiä ja säätötapoja käyttäen. Hämmennystä aiheuttaa lisäksi valmistajien kaupalliset nimet näille hoitomuodoille (BIPAP, BiVent, jne.)

Tutkimme omissa töissämme nimenomaan alun perin kuvatusen kaltaisen APRV:n hyötyjä ALI/ARDS-potilailla etenevässä, satunnaistetussa tutkimusasetelmassa (Varpula, Study II). ALI kriteeristön täyttyttyä potilaita hoidettiin aluksi painekontrolloidulla hengitysmallilla (assist/control) kunnes alkuvaiheen stabilointiin ja tutkimusluvan pyytämiseen liittyvä vaihe oli ohi. Potilaiden hengitysmekaniikka määritettiin ns. hitaan virtauksen paine-tilavuus-käyrä rekonstruoimalla jonka mukaan PEEP säädettiin yli mitatun LIP-tason. Alkuvaiheen stabiloinnilla haluttiin varmistua, että potilas todella täyttää ALI kriteerit myös optimoidun ventilaattorihoidon jälkeen. Stabilointivaiheessa suoritettiin keuhkojen CT-kuvaus. Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli hengityslaittehoidosta vapaa aika 30 vrk:n aikana tutkimuksen alusta. Voima-analysillä tutkimuksen kooksi laskettiin 80 potilasta. Potilaat satunnaistettiin hengityslaittehoidon suhteen kahteen ryhmään; APRV- ja SIMV-ryhmään. Hoito jatkui valitun protokollan mukaisesti koko hoitajakson ajan. APRV-ryhmässä pyrittiin ylläpitämään potilaan omaa painetukematonta hengitystä APRV-syklien yhteydessä. SIMV-ryhmässä potilaan mahdollisiin hengitysyrityksiin liitettiin vakio 10 cmH₂O:n painetuki. PEEP:n, kertahengitystilavuuden ja kaasujenvaihdon tavoitteiden suhteen kummassakin ryhmässä noudatettiin yhteneväistä protokollaa. Myös muun hoidon suhteen noudatettiin kirjallisia hoitoprotokollia.

Tutkimus keskeytettiin 57 potilaan koska välianalyysi paljasti, että merkitsevää eroa päätemuuttujan suhteen ei tulla saavuttamaan. Hengityslaittehoidosta vapaa aika oli 13,4 päivää (±1,7) APRV-ryhmässä ja 12,2 (±1,5) SIMV-ryhmässä. Myös tehohoidon kesto oli samankaltainen. Kuolleisuus oli kummassakin tutkimusryhmässä alhainen; 17 % APRV-ryhmässä ja 18 % SIMV-ryhmässä. APRV-ryhmässä hengityslaittehoito toteutui merkittävästi alemmalla sisäänhengityspaineella (26 vs. 29 cmH₂O) kuin SIMV-ryhmässä. Kaasujenvaihtoa ja hemodynaamiikkaa kuvaavissa muuttujissa ei havaittu merkitseviä eroja, ja myös sedatiivien kulutus oli samankaltainen.

Tutkimuksen alkuvaiheessa mittasimme ALI/

ARDS:n potilaiden keuhkojen CT-tutkimuksen basaalisten ja hilustason leikkeiden kaasupitoisuudet. Ne potilaat (APRV, n = 13; SIMV n = 10), jotka tarvitsivat ventilaattorihoitoa vielä viikon kulu-
tua, kontrollikuvannettiin CT:llä ja löydöksiä ver-
rattiin lähtötasoon. Ryhmät poikkesivat lähtötilan-
teessa toisistaan siten, että APRV-ryhmässä havait-
tiin basaalisesti suurempi osuus konsolidoitunutta
keuhkoa. Viikon aikana huonosti ilmastoivan keuh-
kon osuus pieneni molemmissa ryhmissä (12,1 %
APRV-ryhmässä ja 7,2 % SIMV-ryhmässä), mutta
merkittävää eroa ryhmien välillä ei havaittu (Varpu-
la, Study V)

Vatsa-asento hengityslaittehoidon yhteydessä

Havainnot ALI/ARDS-potilaan kaasujenvaihdon kohenemisesta käännettäessä potilas selältä vatsalleen ovat peräsin jo 1970-luvulta. Sitten useissa tut-
kimuksissa on raportoitu merkitsevä kaasujenvaih-
don koheneminen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ suhteen nousu) noin
60–80 %:lla ALI-potilaista vatsa-asennon yhteydes-
sä. Patofysiologia vatsa-asennon hyötyjen takana on
varsin moninainen. Selällä makaavan, positiivisella
paineella ventiloitavalla potilaalla pyrkii ventilaatio ja-
kautumaan anteriorisiin keuhkonosiin, joissa alueel-
linen keuhkokomplianssi on parempi. Dorsaalisiin
keuhkonosiin kehittyä konsolidaatiota. Keuhkojen
verenkierto pyrkii kuitenkin painovoiman ja ana-
tomisten tekijöiden johdosta jakautumaan dorsaa-
lisiin keuhkonosiin. Käännettäessä potilas vatsal-
leen heikkenee anterioristen keuhkon-osien kom-
plianssi ja vastaavasti dorsaalisisissa osissa komplianssi
paranee. Vatsa-asento muuttaa myös pallean ja in-
tra-abdominaalitalan välistä paine-eroa. On myös esi-
tetty, että sydämen ja mediastinaalisten rakenteiden
aiheuttama kompressio keuhkokudokseen on vähäi-
sempi vatsallaan ja että ilmasteiden drenaasi tehostuu.
Vatsa-asento ei juurikaan muuta verenkierron dor-
saalisiin painottuva jakaumaa. Dorsaaliosien paran-
tunut ventilaatio johtaakin parempaan ventilaation
ja perfuusion kohdentumiseen ja pienentyneeseen
intrapulmonaaliseen oikovirtaukseen ja siten parem-
paan happeutumiseen. Vatsa-asennon on osoitettu
nostavan keuhkojen jäännöstilavuutta (FRC) ja vä-
hentävän keuhkoihin kohdistuvaa ylivenytystä. Koe-
eläimillä vatsa-asentoon on esitetty liittyvän suoja-
va vaikutus VILI:ltä. Myös ns. rekrytointitoimenpi-
teiden vaste paranee ja omana hypoteesina olemme
esittäneet, että spontaanin hengityksen hyötynä näh-
tävä pallean ja dorsaalisten keuhkonosien rekrytaatio
tehostuisi vatsa-asennon aikana.

Vatsa-asennon ennusteellista hyötyä on tutkittu
kahdessa laajassa etenevässä tutkimuksessa. Sekä ita-
lialainen että nyt syksyllä julkaistu ranskalainen mo-
nikeskustutkimus päätyivät samankaltaiseen loppu-
tulokseen. Rutiininomainen, kerran vuorokaudes-
sa toteutettu vatsa-asentohoito ei pienennä kuol-
leisuutta eikä lyhennä hengityslaittehoidon kesto-
a. Epäselväksi jää edelleen hoidon hyöty mahdollises-
ti pidempinä jaksoina ja ns. rescue-hoitona. Viit-
teitä on myös ainakin italialaisen tutkimuksen jäl-
kianalyysin mukaan siitä, että hoito olisi hyödylli-
nen potilailla, joiden happeutumishäiriö on erit-
täin vaikea.

Omassa APRV vs. SIMV-tutkimuksessa käytim-
me vatsa-asentohoitoa osana hoitoprotokollaa (Var-
pula, Study III). Hoitoon ryhdyttiin jos protokol-
lan mukaan optimoitujen hengityslaitesäätöjen jäl-
keen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -suhde laski alle 200 mmHg. Arvio
tehtiin kahdesti vuorokaudessa ja hoito toteutettiin
4–6 tunnin jaksoina. Osatutkimuksena raportoim-
me kahden ensimmäisen vatsamakuujaksos-
vasteet happeutumiseen eri ryhmissä. Analyysi tehtiin 33
potilaalla, joilla vatsamakuuhoitoa toteutettiin. Vas-
te ensimmäiseen jaksoon oli ryhmissä samankaltai-
nen, mutta toisella vatsamakuujaksolla happeutu-
minen kohentui merkittävästi enemmän APRV-ryh-
mässä viitaten spontaanin hengityksen ja vatsa-ase-
non synergistiseen vaikutukseen.

”Rekrytointi -manööveri” hengityslaittehoidon yhteydessä

Pienten kertahengitystilavuuksien käyttö paran-
taa ARDS:n ennustetta. Matalien ilmatiepaineiden
käyttö hengityslaittehoidossa voi kuitenkin altistaa
atelektaaseille (alveolien sulkeutuminen, ”dereky-
tointi”) erityisesti käytettäessä suurta sisäänhengi-
tyskaasun happifraktiota. Trakean imut pahentavat
kaasutilavuuden laskua. Tämän estämiseksi onkin
ehdotettu käytettäväksi ns. rekrytointimanööverii
(RM) keuhkojen tilavuuden ylläpitämiseksi.

RM:n avulla voidaan saada käyttöön kollap-
sissa olevia keuhkojen osia. RM:n teho vaihte-
lee eri potilailla: teho on huono potilailla, joil-
la on alentunut keuhkojen ja rintakehän kompli-
anssi, kun taas potilailla, joilla transpulmonaaliset
paineet ovat korkeat, vaste on hyvä. Toimenpitees-
tä hyötyvät yleensä potilaat, joilla on käytetty ma-
tala PEEP-tasoa ja pientä kertahenkäystilavuutta
erityisesti silloin, kun saavutettua rekrytaatiota pi-
detään yllä korkeammalla PEEP-tasolla. RM voi-
daan tehdä eri tavoin: ilmatiepaine voidaan nos-
taa ad 40–60 cmH_2O 20–40 sekunnin ajaksi tai

ns. sigh-toiminnalla. RM:n käyttöön voi liittyä sivuvaikutuksia kuten ohimenevä desaturaatio ja hypotensio; esimerkiksi aivojen perfuusio voi häiriintyä. Lisäksi RM voi vaikuttaa verenkierron ja kaantumiseen, ja nyt tehdyssä tutkimuksessa todettiin huonontunut viskeraalialueen verenkierto toimenpiteen yhteydessä (Nunes, Study V). □

Väitöskirjojen osatyöt

Tero Varpula: Treatment modalities of acute lung injury with special reference to airway pressure release ventilation

- I Varpula T, Pettilä V, Nieminen H, Takkunen O. Airway pressure release ventilation and prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 340–4
- II Varpula T, Valta P, Niemi R, Takkunen O, Hynynen M, Pettilä V. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 722–731
- III Varpula T, Jousela I, Niemi R, Takkunen O, Pettilä V. Combined effects of prone positioning and airway pressure release ventilation on gas exchange in patients with acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47: 516–24
- IV Varpula T, Valta P, Markkola A, Pohjanen K, Halavaara J, Hynynen M, Pettilä V. Assessment of lung aeration with computer tomography: The effects of ventilatory mode in patients with acute lung injury. (Submitted)
- V Varpula T, Pettilä V, Rintala E, Takkunen O, Valttonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26: 526–31.

Silvia Nunes: Longitudinal clinical characterization of the acute respiratory distress syndrome (ARDS)

- I Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Acute respiratory distress syndrome: Frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med* 1999; 27: 2367–2374

- II Nunes S, Takala J. Evaluation of a new module in the continuous monitoring of respiratory mechanics. *Intensive Care Med* 2000; 26: 670–678
- III Leino K, Nunes S, Valta P, Takala J. Validation of a new respiratory inductive plethysmograph. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 104–111
- IV Nunes S, Uusaro A, Takala J. Pressure-volume relationships in acute lung injury: Methodological and clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 278–286
- V Nunes S, Rothen HU, Brander L, Takala J, Jakob SM. Changes in splanchnic circulation during an alveolar recruitment maneuver in healthy porcine lungs. *Anesth Analg* 2004; 98: 1432–1438
- VI Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Pulmonary capillary pressures during the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2174–2179
- VII Nunes S, Valta P, Takala J. Evolution of respiratory mechanics, hemodynamics and gas exchange in ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand*: (Submitted)

Muu kirjallisuusluettelo saatavissa kirjoittajilta.

Silvia Nunes
LT, erikoislääkäri
TAYS
silvia.nunes@pshp.fi

Tero Varpula
LT, apulaisylilääkäri
Jorvin sairaala
tero.varpula@hus.fi