

Εξαναγκασμένες ταλαντώσεις: Εφαρμογές και όρια στον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής

Μίλτος Π. Βασιλείου

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας

Περίληψη: Η τεχνική των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων ως μέθοδος λειτουργικής διερεύνησης του αναπνευστικού συστήματος και ειδικότερα της μηχανικής του συμπεριφοράς, αριθμεί περισσότερα από 70 έτη από την πρώτη έγγραφη αναφορά της. Από την 10ετία του 80 και μετά, με την εμπνευσμένη δραστηριότητα φυσιολόγων, που εμπλούτισαν το θεωρητικό της υπόβαθρο υπήρξε μία αξιόλογη πύκνωση της σχετικής ερευνητικής και κλινικής δραστηριότητας. Εντούτοις παραμένει, ως μέθοδος, μάλλον εξεζητημένη, εις το περιθώριο του τρέχοντος λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής. Τώρα πλέον υπάρχει μεγάλος αριθμός δημοσιευμένων ερευνών, που έχουν καταδείξει την χρησιμότητα της μεθόδου όχι μόνον σε εξειδικευμένες περιπτώσεις αλλά σε μεγάλο εύρος διαδεδομένων παθολογικών καταστάσεων του αναπνευστικού (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, βρογχικό άσθμα, δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης, διάγνωση του περιορισμού της εκπνευστικής ροής κ.λ.π.). Πρέπει ακόμη να υπογραμμισθεί, ότι η τεχνική έχει επιτυχεστάτη εφαρμοσιμότητα στον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής των παιδιών, όπου ακόμη και η απλή σπιρομέτρηση συναντά συχνότατα ανυπέρβλητα εμπόδια συνεργασιμότητας και -κατ' επέκταση- αξιοπιστίας. Πολύ σημαντική εξάλλου είναι η καταλληλότητα της μεθόδου υπό συνθήκες μηχανικού αερισμού, όπου αναδεικνύεται, πιθανότατα, ως η μόνη με τέτοιο εύρος εφαρμογής σε διαφορετικής συνθήκες μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής με ή και χωρίς μυϊκή αναπνευστική δραστηριότητα.

Στις γραμμές που ακολουθούν επιχειρείται μία επιγραμματική περιγραφή των βασικών αρχών και παραδοχών της μεθόδου, ενώ παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της εφαρμογής της σε μεγάλο εύρος της αναπνευστικής παθολογίας.

Λέξεις κλειδιά : Αναπνευστική φυσικοθεραπεία, πνευμονική αποκατάσταση

Εισαγωγή στην μηχανική του αναπνευστικού συστήματος

Είναι προφανές, ότι το κύριο μέρος της βιολογικής αποστολής του αναπνευστικού συστήματος, ήτοι η ανταλλαγή του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα από τον ατμοσφαιρικό αέρα προς τον κυψελιδικό χώρο και αντίστροφα, επιτελείται μέσω της μηχανικής, κινητικής του συμπεριφοράς. Γι' αυτό η μηχανική προσομοίωση του αναπνευστικού προς μηχανικό σύστημα δεν συνιστά αφαιρετική αυθαιρεσία, αλλά εύλογη προτύπωση, από την έρευνα της οποίας προκύπτουν πολύτιμες πληροφορίες για την υγεία της αναπνοής ή/και για τις τυχόν παρεκκλίσεις από αυτή. Ως μηχανικό σύστημα περιγράφεται σύνολο υλικών σωμάτων με διαφορετικά πιθανότατα μηχανικά χαρακτηριστικά, που ο τύπος της αλληλοσύνδεσής τους είναι τέτοιος, ώστε υπό την επίδραση εξωτερικής δύναμης το σύστημα εμφανίζει ενιαία μηχανική συμπεριφορά^{1,2}.

Το αναπνευστικό σύστημα, λοιπόν, ελέγχεται ως μηχανικό σύστημα, που υπακούει στην Νευτώνεια Μηχανική και του οποίου δομικά στοιχεία είναι: Το θωρακικό τοίχωμα αποτελούμενο από το σύνολο των ανατομικών δομών, που το απαρτίζουν ήτοι τον οστείο θωρακικό κλωβό (θωρακική μοίρα της Σπονδυλικής στήλης, κλείδες, στέρνον και πλευρές) και οι μύες του θώρακα, μεταξύ των οποίων καθοριστική λειτουργικά θέση κατέχουν οι αναπνευστικοί μύες (έξω, έσω και εσώτατοι μεσοπλεύριοι και το διάφραγμα). Οι δύο πνεύμονες με τον τεράστιο πλήθος αεραγωγών συνδεδεμένων σε δενδριτική διάταξη (κλάδοι) με 22-32 γενεές κατά σειρά (θεωρούμενης της τραχείας ως μηδενικής γενεάς, των στελεχιαίων βρόγχων ως πρώτης κ.ο.κ.) και μερικές εκατοντάδες χιλιάδες σε παράλληλη σύνδεση. Εκτός των αεραγωγών, συστατικό στοιχείο των πνευμόνων είναι ο πνευμονικός ιστός, που διαθέτει πλήθος δομών κυτταρικών και ιστικών. Ορισμένοι μελετητές της φυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος θεωρούν ως συστατικό του μηχανικού αναπνευστικού συστήματος και τον αέρα, που ρέει από το ατμοσφαιρικό περιβάλλον προς τον κυψελιδικό χώρο κατά την εισπνοή και αντίστροφα κατά την εκπνοή³.

Η αναπνευστική κινητική συμπεριφορά σε γραμμική έκφραση αποδίδεται από τον 3ο Νόμο του Νεύτωνα για την κίνηση, που ορίζει ότι στην δρώσα δύναμη (πίεση) των αναπνευστικών μυών (φυσιολογικά μόνον των εισπνευστικών κατά την εισπνοή) το αναπνευστικό σύστημα αντιδρά με μία ίση και αντίθετη. Δηλ.

$$P_{\text{mus}} = P_{\text{A.Σ.}}$$

Η τελευταία, δηλαδή η πίεση η αντιδρώσα εκ μέρους

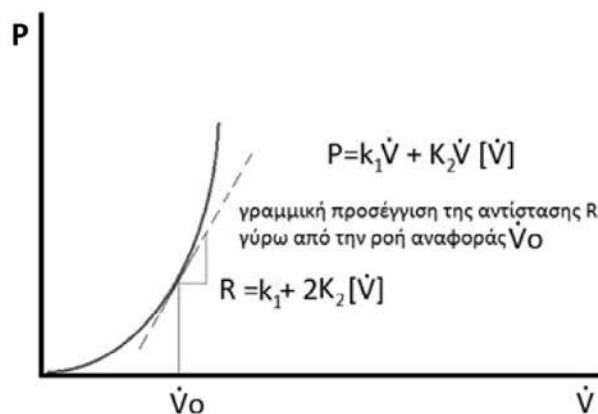
του Αναπνευστικού Συστήματος, σχετίζεται με τις φυσικές ποσότητες της κίνησης της αναπνοής (όγκος (V), Ροή (V'), επιτάχυνση του όγκου (V'') κ.λ.π.) αλλά και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, ήτοι την Ελαστικότητα (ΕΑ.Σ), την αντίσταση στην διακίνηση αέρα αλλά και την αντίσταση τριβής των ιστών (ΡΑ.Σ), την αναπτυσσόμενη αδράνεια (ΙΑ.Σ) κ.λ.π. Ισχύει δηλαδή:

$$P_{\text{A.Σ.}} = E_{\text{A.Σ.}} V + P_{\text{A.Σ.}} V' + I_{\text{A.Σ.}} V'' \quad 1$$

Η Γραμμική αυτή προσέγγιση (η θεώρηση δηλαδή των μηχανικών συντελεστών ως σταθερών, ανεξάρτητων από τις φυσικές ποσότητες της αναπνευστικής κίνησης και τον χρόνο) είναι ευρέως εφαρμοσμένη στην κλινική πράξη. Εντούτοις, εμπεριέχει στοιχεία αυθαιρεσίας, ακόμη και σε φυσιολογικές συνθήκες αναπνοής¹⁻³, ιδιαίτερα έντονης σε παθολογικές καταστάσεις του αναπνευστικού (ΧΑΠ, άσθμα, διάμεσες πνευμονοπάθειες, πνευμοθώρακας)⁴⁻¹⁰.

Κλασικότερη μη γραμμική περιγραφή της μηχανικής συμπεριφοράς του αναπνευστικού συστήματος είναι η διατυπωμένη από τον Rohrer πριν από έναν περίπου αιώνα εξάρτηση της αντίστασης από την αναπτυσσόμενη ροή ή ακριβέστερα για την πτώση της πίεσης κατά μήκος αγωγού¹¹.

$$P = K_1 \cdot V' + K_2 \cdot V'^2$$



Εικόνα 1.

Γραφική απεικόνιση της μη γραμμικής σχέσης πίεσης-ροής κατά Rohrer. Η σε κάθε χρονική στιγμή ολική τιμή αντίστασης εκφράζεται από την εφαπτομένη (παράγωγο) της δευτεροβάθμιας σχέσης (P-V').

Η μη γραμμική θεώρηση του αναπνευστικού συστήματος⁶⁻⁹ μπορεί να προσφέρει σημαντικές διαγνωστικές πληροφορίες με πρακτικές κλινικές θεραπευτικές προεκτάσεις¹²⁻¹⁵, αλλά παραμένει άφιλη προς τον κλινική ιατρό.

Μέθοδος των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων

Η μέθοδος των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων (MET) διευκολύνει την μελέτη της μηχανικής του Α.Σ. σε γραμμική βάση, με αξιόλογη ακρίβεια.

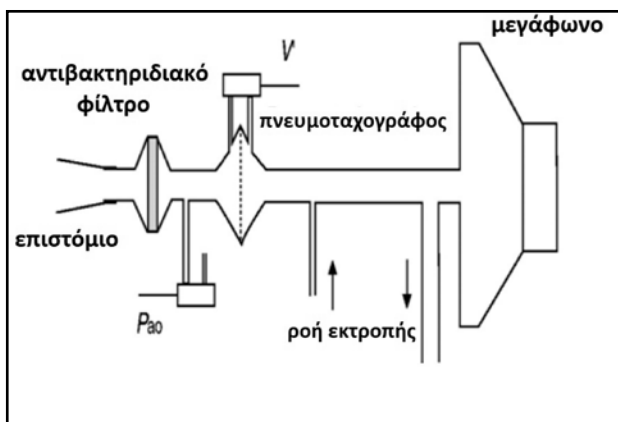
Συμπληρώνονται σχεδόν εβδομήντα χρόνια από την πρωτοποριακή εργασία των Dubois και συν¹⁶, που άνοιξε τον δρόμο στο γνωστικό αντικείμενο της MET και των πολλών εφαρμογών της στην εφαρμοσμένη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος.

Στις γραμμές που ακολουθούν επιχειρείται μία επίτομη αναφορά στις αρχές της MET.

Η δράση μικρού εύρους μεταβολών γύρω από την θέση αναφοράς (π.χ. θέση ηρεμίας) επιτρέπει την θεώρηση του αναπνευστικού συστήματος ως γραμμικού, για την συγκεκριμένη συχνότητα. Πιο απλά: μικρές ταλαντώσεις δεν μεταβάλλουν αξιόλογα τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού στο πλαίσιο της συγκεκριμένης εφαρμοζόμενης δύναμης¹⁷⁻²⁰.

Η ταλαντωσιακή μηχανική είναι η μελέτη των δομών και των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος, όπως αυτή προκύπτει από τις μηχανικές του απαντήσεις σε μικρές, μεταβλητές στον χρόνο δυνάμεις²⁰. Οι δυνάμεις αυτές μπορεί να δημιουργηθούν εντός του αναπνευστικού συστήματος (αναπνευστικοί μύες, φωνητικές χορδές) ή εξωγενώς με συσκευές (μεγάφωνα, μηχανικές αντλίες) συνδεδεμένες στο στόμα ή το θωρακικό τοίχωμα¹⁷. Ευρύτερη διάδοση έχουν οι εξωγενώς εφαρμοζόμενες δυνάμεις, που μπορεί να είναι περιοδικές, τυχαίες, ή ψευδοτυχαίες ως προς το χρονικό προφίλ και συνήθως σε συχνότητες σαφώς μεγαλύτερες από τις φυσιολογικά σημειούμενες στα αναπνευστικά φαινόμενα.

Η αναπτυσσόμενη από την γεννήτρια (μεγάφωνο) (Εικόνα 2) (μικρο)πίεσεις έχουν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη (μικρο)ροών, που είναι τελείως ανεξάρτητες από τα υποκείμενα αντίστοιχα μεγέθη της αναπνοής. Η



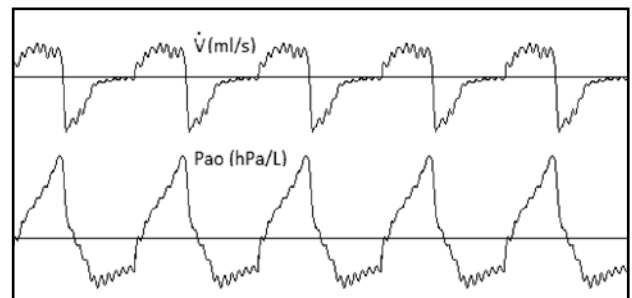
Εικόνα 2.

Σχηματική απεικόνιση της αναγκαίας υποδομής για την εφαρμογή MET. Η γεννήτρια των εφαρμοζόμενων μικροπίεσεων είναι στην προκείμενη περίπτωση ένα μεγάφωνο (το συνηθέστερο).

ανεξαρτησία αυτή ενισχύεται και από το γεγονός, ότι η εφαρμογή των κυματομορφών (μικρο)πίεσης πραγματοποιείται σε συχνότητες πολλαπλάσιες των αναπνευστικών συχνοτήτων.

Έτσι, η μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος in vivo αφήνει τελείως ανεπηρέαστη την ίδια την αναπνευστική λειτουργία. Και όχι μόνον: η μέθοδος δεν απαιτεί καμία μεταβολή της φυσιολογίας της αναπνοής (πιο γρήγορη, διακεκομμένη, δυναμική κ.λ.π.). Καθίσταται, λοιπόν πρόδηλο ότι ένα από τα κύρια οφέλη της μεθοδολογίας είναι η εφαρμοσιμότητά της κάτω από οποιοσδήποτε συνθήκες αυτόματης ή μηχανικής αναπνοής χωρίς καμία απαίτηση συνεργασιμότητας από πλευράς εξεταζομένου.

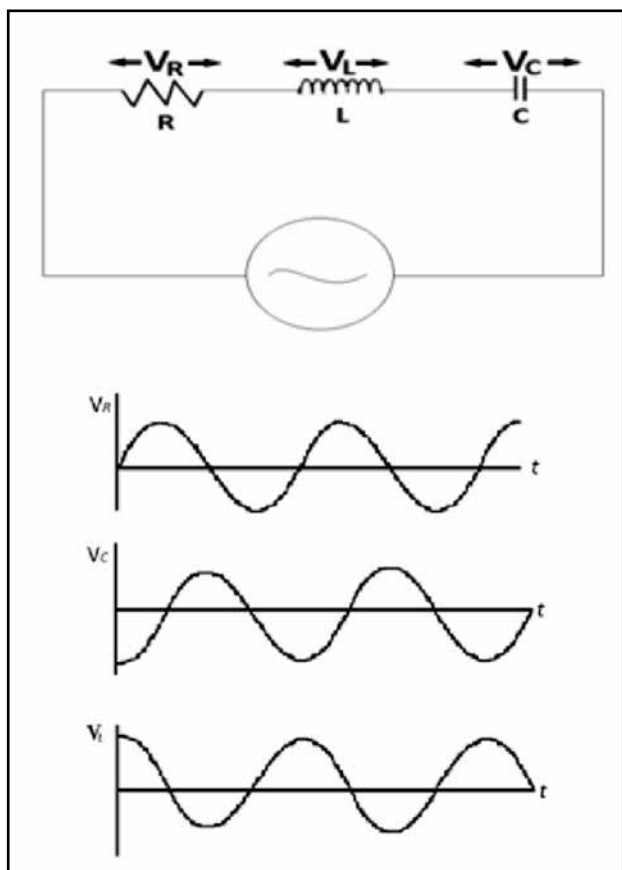
Στην εικόνα 3 αποτυπώνονται οι κυματομορφές ροής και πίεσης αεραγωγών στην διάρκεια πειραματικού μηχανικού αερισμού με εφαρμογή εξαναγκασμένων ταλαντώσεων (συχνότητα εφαρμοζόμενων ταλαντώσεων 18 Hz). Χαρακτηριστικές είναι οι επικαθήμενες μικροταλαντώσεις των διαγραμμάτων πίεσης (P) και ροής (V'), που στην προκείμενη περίπτωση έχουν ημιτονοειδή μορφή.



Εικόνα 3.

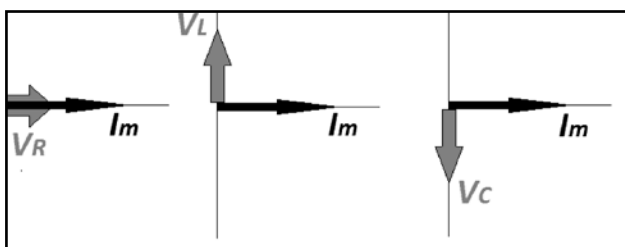
Διαγράμματα ροής (V', άνω) και πίεσης αεραγωγών (Pao, κάτω) κατά την διάρκεια πειραματικού μηχανικού αερισμού σε κόνικλους υπό γενική αναισθησία και χάλαση των αναπνευστικών μυών. Η φυσιογνωμία του αερισμού χαρακτηρίζεται από σταθερή εισπνευστική ροή, ενώ η σημειούμενη κατά την εκπνοή αρνητική πίεση οφείλεται σε εφαρμοζόμενη έλξη στο εκπνευστικό κύκλωμα με σκοπό την ανίχνευση τυχόν περιορισμού της εκπνευστικής ροής)

Στην εφαρμοσμένη φυσιολογία του αναπνευστικού είναι συχνότατη και από παλιά^{1-3,20} η προσομοίωση του αναπνευστικού συστήματος προς ηλεκτρικό κύκλωμα εναλλασσόμενου ρεύματος (εισπνοή, εκπνοή), που υπό την επίδραση ηλεκτρικής τάσης (αναλογία προς την πίεση των αναπνευστικών μυών) διαθέτει χωρητικότητα (πυκνωτής), αντίσταση (ηλεκτρικό καλώδιο) και αυτεπαγωγή (πηνίο). Οι αντίστοιχες μηχανικών και ηλεκτρικών ιδιοτήτων έχουν ως εξής: ελαστικότητα προς χωρητικότητα, μηχανική αντίσταση τριβής προς την ωμική ηλεκτρική αντίσταση και αδράνεια προς επαγωγή.



Εικόνα 4.

Σχηματική απεικόνιση ηλεκτρικού κυκλώματος (αριστερά), που διαθέτει αντίσταση (R), Αυτεπαγωγή (πηνίο- L) και χωρητικότητα (πυκνωτή - C). Οι διαφορές δυναμικού (τάσεις) V_R , V_L και V_C ορίζονται στα άκρα των αντίστοιχων δομών. Στο δεξιό μέρος της εικόνας παρίστανται οι κυματομορφές των τάσεων αυτών. Εχοντας ως αναφορά την V_R είναι φανερό, ότι η V_C έπεται κατά 90ο της V_R ενώ η V_L προηγείται κατά 90ο της V_R



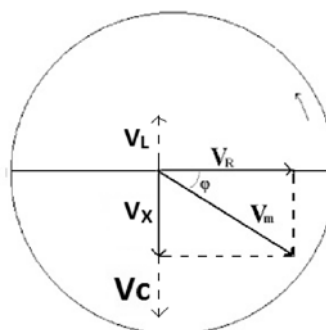
Εικόνα 5.

Σε σχέση με το άνυσμα της έντασης του ηλεκτρικού ρεύματος (I_m), το άνυσμα της τάσης V_R συμπίπτει ως προς την κατεύθυνση, ενώ τα άνυσματα των τάσεων V_L και V_C προηγούνται και έπονται αντίστοιχα της κατεύθυνσης του ανύσματος I_m .

Είναι φανερό από τα παραπάνω διαγράμματα, ότι η τάση (διαφορά δυναμικού) στις άκρες της ωμικής αντίστασης (V_R) ταυτίζεται ανυσματικά ως προς την κατεύθυνσή με ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος (I_m) (σε

φάση). Η τάση στα άκρα του πηνίου (V_L) προηγείται κατά 90ο ως προς την ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος (I_m), ενώ η τάση στα άκρα του πυκνωτή (V_C) έπεται κατά 90ο ως προς την ένταση του ηλεκτρικού ρεύματος (I_m). Για το αριθμητικό μέγεθος των αντίστοιχων τάσεων ισχύει: $V_C = I_m \times X_C$, $V_R = I_m \times R$ και $V_L = I_m \times X_L$ (εκτός φάσης).

Αν προσομοιάσουμε το αναπνευστικό σύστημα προς κύκλωμα RC (αντίσταση-πυκνωτής), η γραφική απεικόνιση της ανυσματικής κατεύθυνσης της ολικής τάσης (V_m) σε σχέση με την κατεύθυνση της έντασης του ρεύματος (I_m) αποδίδεται στο παρακάτω διάγραμμα. (Σε περίπτωση, που δεν παραλείπεται η τάση αυτεπαγωγής (V_L), τότε ο κατακόρυφος αρνητικής κατεύθυνσης όρος V_C θα αντικατασταθεί από τον όρο V_X , όπου θα ισχύει $V_X = V_C - V_L$.)



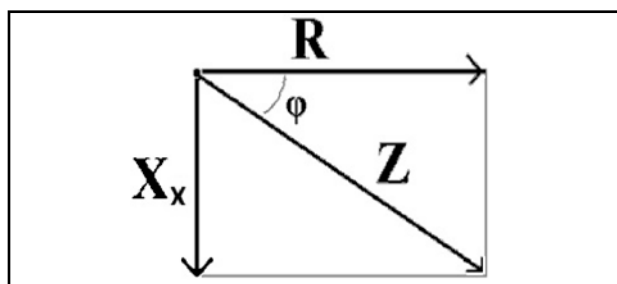
Εύκολα προκύπτει με την εφαρμογή της αρχής του ορθογωνίου τριγώνου, ότι το μέγεθος του ανύσματος της συνισταμένης τάσης V_m , είναι:

$$V_m = \sqrt{V_R^2 - V_X^2} = \sqrt{(I_m R)^2 + (I_m X_x)^2} \quad V_m = I_m \sqrt{R^2 + X_x^2}$$

Ορίζουμε ως εμπέδηση ή σύνθετη αντίσταση το μέγεθος Z_m , που καθορίζεται από:

$$Z_m = \sqrt{R^2 + X_x^2}$$

Αποτελεί, δηλαδή, η εμπέδηση την έκφραση του συνόλου των ιδιοτήτων αντίστασης. Στην προκειμένη περίπτωση η εμπέδηση εκφράζει ταυτόχρονα την ωμική (R) και την χωρητική αντίσταση X_x . Η Z_m είναι ανυσματικό μέγεθος και η κατεύθυνσή του (με αναφορά τον οριζόντιο άξονα παρέχεται από την διαφορά φάση ϕ , όπως αποτυπώνεται στο παρακάτω διάγραμμα.



Ισχύει, λοιπόν:

$$Z_m = \sqrt{R^2 + X_x^2}$$

Η προσομοίωση του αναπνευστικού συστήματος προς κύκλωμα RC (με αντίσταση και πυκνωτή, παραλείποντας κατ'αρχήν τον ασήμαντο -υπό συνήθεις συχνότητες αναπνοής- συντελεστή αδράνειας) οδηγεί στην αντιστίχιση της ωμικής αντίστασης προς τις αντιστάσεις τριβής του αναπνευστικού συστήματος (αεραγωγών, πνευμονικού ιστού και θωρακικού τοιχώματος) και τη χωρητική αντίσταση (X_c) προς τις ελαστικές αντιστάσεις ή την διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος, όπως καθορίζεται από την σχέση $Ers = X_c \cdot 2\pi f$, όπου Ers : ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος, X_c : η χωρητική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος και f : η συχνότητα της αναπνοής κατά την αξιολόγηση της αναπνευστικής μηχανικής.

Στην κλινική πράξη, οι μετρήσεις κατά την MET προκύπτει πάνω στα σήματα των διαμορφούμενων μικροταλαντώσεων αγωγού πίεσης (P_{ao}) και ροής (V'). Όταν η καταγραφή των ταλαντώσεων P και V' γίνεται στην ίδια πύλη εισόδου (π.χ. στόμα) τότε μετράται η εμπέδηση εισόδου (input Impedance), ενώ, αν οι καταγραφές γίνονται σε διαφορετικά περιοχές (π.χ. στόμα και επιφάνεια σώματος), το υπολογιζόμενο μέγεθος είναι η διαφορική εμπέδηση (transfer impedance). Για την ακρίβεια των μετρήσεων και, συνεπώς, για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη η προηγούμενη «διασταύρωση» των χρησιμοποιούμενων αισθητήρων P_{ao} και V' κυρίως για την γραμμικότητα των αποκρίσεών τους με αποδεκτές αποκλίσεις έως και 2%.

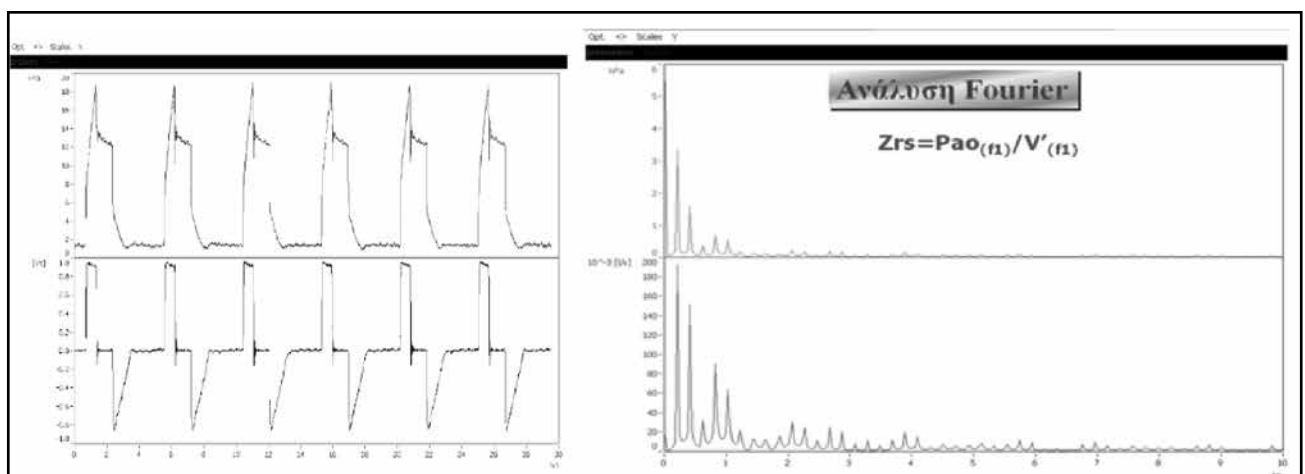
Εργαλείο της εφαρμογής είναι η ανάλυση Fourier, που μετατρέπει τα χρονικά σήματα φυσικών ποσοτήτων σε σήματα συχνοτήτων, όπως φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα. Ειδικότερα στο αριστερό μέρος της εικόνας 6 απεικονίζονται τα χρονικά σήματα πίεσης και ροής,

ενώ στο δεξιό μέρος αποτυπώνονται τα σήματα συχνοτήτων των αντίστοιχων ποσοτήτων.

Άμεσα, λοιπόν, υπολογιζόμενο μέγεθος με την μέθοδο MET είναι η εμπέδηση ή σύνθετη αντίσταση (Zrs), που εκφράζει την σχέση πίεσης και ροής στο εφαρμοσμένο εύρος συχνοτήτων. Ισχύει δηλαδή:

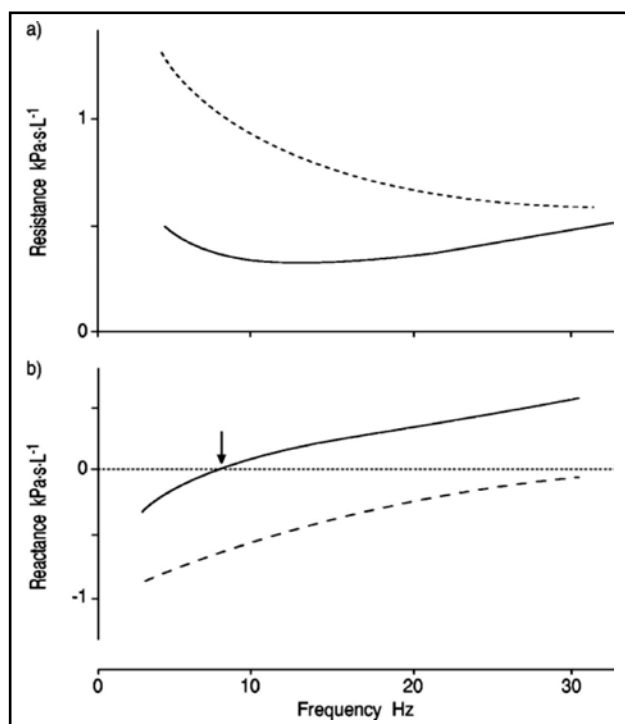
Από τον άμεσο υπολογισμό της Zrs προκύπτουν οι συντελεστές αντίστασης (Rrs) και ελαστικότητας (Ers) ή διατασιμότητας ($Cr_s=1/Ers$). Είναι, λοιπόν, η εμπέδηση, το μέγεθος κλειδί της MET, καθώς περιλαμβάνει τα «σε φάση» και «εκτός φάσης» στοιχεία της σχέσης P και V' . Σε φάση είναι η αντίσταση (Rrs) του συστήματος, που εκφράζει την καταναλισκόμενη (μετατρέπόμενη σε θερμότητα) ενέργεια κατά την κίνηση του αναπνευστικού συστήματος, ενώ εκτός φάσης είναι η χωρητική αντίσταση (Xrs), που σε χαμηλές συχνότητες εκφράζει κυρίως τις ελαστικές ιδιότητες του συστήματος, που καθαρίζονται από την σχέση P και V (όγκου), ενώ σε υψηλές συχνότητες τις αδρανειακές ιδιότητες (σχέση μεταξύ P και V'' (επιτάχυνση του όγκου), οι οποίες γίνονται σημαντικότερες με την αύξηση της συχνότητας (βλ. Εικόνα 7)

Οι αναπτυσσόμενες δυνάμεις (ή πιέσεις) για την υπερνίκηση των αντιστάσεων είναι δυνάμεις (πιέσεις) συντηρητικές, αφού η παραγόμενη κατά την ανάπτυξή τους ενέργεια εξέρχεται από το σύστημα και «χάνεται» με την μορφή θερμότητας. Αντίθετα οι ελαστικές (και οι αδρανειακές) δυνάμεις (πιέσεις) είναι συντηρητικές, καθώς παραμένουν μέσα στο σύστημα. Αναπτύσσονται κατά την εισπνοή με την επίδραση των εισπνευστικών μυών και επαναποδίδονται στο σύστημα για την πραγματοποίηση της εκπνοής, που υπό αυτούς τους μηχανικούς όρους και σε συνθήκες φυσιολογικής αναπνοής είναι φαινόμενο «παθητικό». Δεν χρειάζεται δηλαδή παροχή ενέργειας καθώς πραγματοποιείται με κατανάλωση της αποταμιευθείσας στο σύστημα κατά την εισπνοή ελαστικής ενέργειας. Η εξοικονομητική αυτή συνθήκη ισχύει σε



Εικόνα 6.

Χρονική (αριστερά) και συχνοτική (δεξιά) απεικόνιση των σημάτων της Πίεσης(άνω) και της Ροής (κάτω) κατά την διάρκεια μηχανικού αερισμού σταθερής εισπνευστικής ροής με τελο-εισπνευστική παύλα.



Εικόνα 7.

Διαγράμματα Resistance (άνω) και Reactance (κάτω) συναρτήσεως της συχνότητας σε φυσιολογικές συνθήκες αναπνοής (συνεχείς γραμμές) και σε περίπτωση αποφρακτικού τύπου διαταραχής (διακεκομμένη γραμμές).

συνθήκες φυσιολογικής αναπνοής. Αν οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος είναι αυξημένες (ΧΑΠ, βρογχικό άσθμα), τότε η αποταμιευμένη ελαστική ενέργεια δεν επαρκεί για την ολοκλήρωση της εκπνευστικής κίνησης και τότε επιβάλλεται η ενεργοποίηση των εκπνευστικών μυών. Αντίθετα, σε διαταραχές περιοριστικού τύπου (π.χ. διάμεσες ινωδοποιοί πνευμονοπάθειες) οι εισπνευστικοί μύες καταβάλλουν ισχυρό τίμημα για την υπερνίκηση των υψηλών ελαστικών αντιστάσεων κατά την εισπνοή. Εξαιτίας όμως της ανάπτυξης υψηλών ελαστικών δυνάμεων κατά την εισπνοή, η εκπνοή πραγματοποιείται «ανέξοδα» από ενεργειακή άποψη. Στις καταστάσεις αυτές είναι χαρακτηριστική η ταχεία γενικά αναπνοή (rapid swallow breathing), που έχει αποκλειστικά μηχανικά αίτια. Τα παραπάνω μηχανικά δεδομένα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την ερμηνεία των ευρημάτων κατά την εφαρμογή της MET.

Εφαρμοζόμενες συχνότητες κατά την MET

Από τις πρώτες κλινικές εφαρμογές MET οι εφαρμοζόμενες συχνότητες βρίσκονταν στο εύρος των 2-4 Hz, δηλαδή, περίπου 10πλάσιες των συνήθων αναπνευστικών συχνοτήτων, έτσι ώστε να είναι ανεπηρέαστα τα ευρήματα από υψηλότερες αρμονικές συσιστώσες του

σήματος της αναπνοής. Ανώτερες τιμές εφαρμοζόμενων συχνοτήτων μπορούν να φτάσουν μέχρι και τα 100 Hz. Κατά την τελευταία 10ετία, στην κλινική πράξη καθιερώθηκαν οι «μεσαίες συχνότητες» και ειδικότερα από 5 έως 30 Hz. Το εύρος αυτό είναι κατάλληλο για να διερευνηθεί η εξάρτηση της Zrs από την συχνότητα και ειδικότερα της Αντίστασης (Rrs), που υπό συνθήκες φυσιολογικής αναπνοής οφείλει να είναι ανεξάρτητο της συχνότητας. Για την εφαρμογή της MET χρησιμοποιούνται δύο τύποι εξωτερικών σημάτων:

A) Σύνθετα σήματα, είτε ψευδοτυχαία ή επικαθήμενα σήματα πολλών συχνοτήτων. Η χρήση τους είναι προτιμητέα, όταν επιδιώκεται η διερεύνηση της εξάρτησης της Zrs από την συχνότητα²¹

B) Μονοσυχνοτικά σήματα, δηλαδή σήματα που διαμορφώνονται σε μία αποκλειστικά συχνότητα, π.χ. 10 Hz και εφαρμόζονται για μικρό χρονικό διάστημα (αρκού συνήθως τα 10 sec) είτε σε διαφορετικές συχνότητες (π.χ. 5, 10 & 20 Hz), που εφαρμόζονται διαδοχικά (η κάθε συχνότητα για περίπου 10 sec). Η εφαρμογή πολλών (3 ή και περισσότερων) μονοσυχνοτήτων επιτρέπει τόσο την εστίαση στην μηχανική του Α.Σ. σε συγκεκριμένη συχνότητα, όσο και την μελέτη τυχόν εξαρτήσεων των μηχανικών ιδιοτήτων (Zrs, Rrs) από την συχνότητα²¹.

Προβλήματα των μετρήσεων

Ειδικές απαιτήσεις για την ακρίβεια των μετρήσεων

Προτιμητέα στάση σώματος η καθιστή με τον κεφάλι σε μάλλον ουδέτερη θέση ή ελαφρά υπερέκταση. Περισσότερο απαιτητικές είναι οι μετρήσεις των παιδιών. Η παρουσία των γονέων μπορεί να είναι διευκολυντική, ενώ χρήσιμη μπορεί να αποδειχτεί μία μικρή εκπαίδευση παιδιών ή/και γονιών στο χώρο της μέτρησης ή το σπίτι. Πριν από την μέτρηση είναι αναγκαία η εξοκίωση προς την διαδικασία για την εξασφάλιση ήρεμης, κατά το δυνατόν, σταθερής αναπνοής κοντά στο επίπεδο της λειτουργικής υπολοιπόμενης χωρητικότητας. Απαιτείται πάροδος τουλάχιστον 3 min, αν έχουν προηγηθεί μέγιστες ή/και βεβιασμένες αναπνευστικές κινήσεις. Είναι επιβεβλημένο να αποφεύγονται καταπνοτικές κινήσεις, σύγκλιση της γλωττίδας, απώλειες από το ρινοπίεστρο ή υπεραερισμός κατά την διάρκεια της δοκιμασίας. Τρεις έως πέντε αποδεκτές μετρήσεις είναι αναγκαίες. Σημαντικό κριτήριο για την αποδοχή των αποτελεσμάτων είναι ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of Variation-CV) των βασικών μετρήσεων. Η τιμή του δεν πρέπει να υπερβαίνει το 15%^{20,21}.

As μην λησμονείται ότι η όλη προσέγγιση της MET είναι γραμμική και αυτό μπορεί να επικαλύπτει σοβαρές και κλινικά σημαντικές μη γραμμικότητες της αναπνευστικής μηχανικής, ιδιαίτερα σε συνθήκες μηχανικού αε-

ρισμού, όπου και αναδεικνύονται οι σοβαρότερες αναπνευστικές διαταραχές. Απαιτείται τότε προσέγγιση σε μη γραμμική βάση⁷⁻⁹.

Το τεχνικό πρόβλημα (artefact) των ανώτερων αεραγωγών

Κατά την τυπική εφαρμογή της MET για τον υπολογισμό της Zrs (in) μέρος της ταλαντωσιακής ροής εξαντλείται στους ανώτερους αεραγωγούς (au) και δεν φτάνει στην περιφερειακές δομές του αναπνευστικού συστήματος. Η Zrs (ua) αυξάνει δυσανάλογα με την αύξηση της ολικής Zrs. Παρότι η Zrs (ua) ελαττώνεται με την αύξηση της συχνότητας, η συνολική ελάττωση της Zrs (με την αύξηση της συχνότητας) καθιστά την Zrs (ua) συγκριτικά σημαντικότερη. Στην φυσιολογική αυτή διαδικασία πρέπει να αποδοθεί η καταγραφόμενη, ακόμη και σε φυσιολογικές συνθήκες αναπνοής, εξάρτηση της Rrs από την συχνότητα. Τεχνική για την σχετική τουλάχιστον υπέρβαση του προβλήματος είναι η συγκράτηση των παρειών κατά την διάρκεια της μέτρησης ενώ εφάμιλλης αποτελεσματικότητας είναι η εφαρμογή MET με την βοήθεια καλύμματος της κεφαλής. Η τελευταία τεχνική -σύμφωνα με ορισμένες πηγές- δεν γίνεται εύκολα αποδεκτή από παιδιά²¹.

Κριτήρια παθολογικότητας

Τόσο στα παιδιά, όσο και στους ενήλικες κριτήρια παθολογικής ερμηνείας των αποτελεσμάτων είναι: α) υψηλότερες τιμές Zrs και Rrs. β) χαμηλότερες τιμές Xrs και γ) υψηλότερες τιμές συχνότητας συντονισμού (fres). Το σύνολο αυτών των αποκλίσεων έχει αποδεχθεί εξαιρετικά ευαίσθητο στην διάγνωση πρώιμων ή/και εξαιρετικά χαμηλού βαθμού αναπνευστικών διαταραχών, ακόμη και χωρίς αξιολογίσιμη μεταβολή του FEV1¹⁸.

Σε καταστάσεις ενδοπνευμονικής αύξησης των αντιστάσεων σημειώνονται υψηλές τιμές Rrs στις χαμηλότερες συχνότητες, που ομαλοποιούνται με την αύξηση της f. Αυτή η αρνητική εξάρτηση της Rrs από την συχνότητα δηλώνει περιοχιακές μηχανικές ανισοτιμίες του ανα-

πνευστικού. Εντούτοις πρέπει να σημειωθεί ότι το ίδιο εύρημα (αρνητική εξάρτηση της Rrs από την f) έχει καταγραφεί σε περιπτώσεις εξωπνευμονικής στένωσης των αεραγωγών, χωρίς ενδοπνευμονική βλάβη¹⁹. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι τα ευρήματα της MET παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση με την ενεργό διάμετρο της τραχείας και καθιστούν την μέθοδο προτιμητέα για την αναγνώριση εξωθωρακικής στένωσης των αεραγωγών. Δυστυχώς, σε περιοριστικού τύπου διαταραχές δεν σημειώνονται ευρήματα της MET διαφοροδιαγνωστικά. Αντίθετα, τα ευρήματα, όταν υπάρχουν, είναι παρόμοια με εκείνα της βρογχικής απόφραξης.

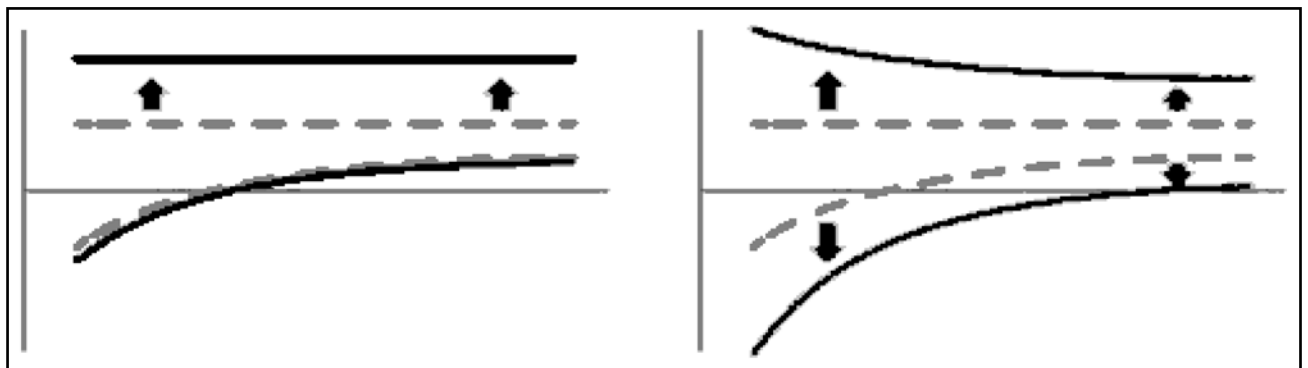
Κλινικές εφαρμογές

Τιμές αναφοράς

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, όπως ισχύει για όλες τις μετρήσεις λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής, επιβάλλει την σύγκριση προς προβλεπόμενες τιμές. Εντούτοις είναι σχετικά λίγες οι εργασίες, που μας παρέχουν εξισώσεις προβλεπόμενων τιμών για τις βασικές παραμέτρους (Zrs, Rrs, Xrs) σε διαφορετικές συχνότητες μετρήσεων²¹. Το πρόβλημα της επαναληψιμότητας φαίνεται πως είναι σημαντικό και γι' αυτό ο προαναφερθείς συντελεστής διακύμανσης πρέπει να αξιολογείται. Πολυκεντρική μελέτη φανέρωσε σημαντικές διαφορές για μετρήσεις φυσιολογικών ατόμων και το εύρημα καταδεικνύει την ανάγκη καθιέρωσης αυστηρής και γενικευμένης διαδικασίας προτύπωσης των χρησιμοποιούμενων υποδομών για την εφαρμογή MET.

Παθολογία του αναπνευστικού και MET

Όπως προαναφέρθηκε, η μέθοδος είναι εξαιρετικά ευαίσθητη για την διάγνωση της απόφραξης αεραγωγών, κεντρικής ή περιφερικής. Γενικά, σε περίπτωση απόφραξης κεντρικών αεραγωγών τα αποτελέσματα δείχνουν αύξηση των αντιστάσεων (Rrs), χωρίς συχνοτική εξάρτηση και χωρίς αξιολογίσιμες μεταβολές της χωρητι-



Εικόνα 8.

Αποτύπωση των ευρημάτων της MET σε περίπτωση κεντρικής (αριστερά) και περιφεριακής (δεξιά) απόφραξης των αεραγωγών.

κής αντίστασης Xrs και της συχνότητας συντονισμού (βλ αριστερή σχήμα εικόνας 8). Σε περίπτωση περιφεριακής απόφραξης, εκτός από την αύξηση της Rrs μπορεί να σημειωθεί και συχνοτική εξάρτησή της, που κυρίως οφείλεται σε περιοχιακές μηχανικές ανισοτιμίες του αναπνευστικού παρεγχύματος. Ταυτόχρονα σημειώνεται σοβαρή ελάττωση της Xrs με παράλληλη αύξηση της συχνότητας συντονισμού²¹.

Η MET, σύμφωνα με τα παραπάνω, έχει ήδη αποδεχθεί ως ιδιαίτερα χρήσιμη για την διαγνωστική προσέγγιση του άσθματος, της ΧΑΠ, της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, αλλά και της αναστρεψιμότητάς της (αξιολόγηση βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος) ή της προκλητής αύξησής της (ισταμίνη, μεταχολίνη, κρύος αέρας). Για την διάγνωση της κεντρικής απόφραξης των αεραγωγών έχει αναδειχθεί εξίσου αναγκαία με την λαρυγγοσκόπηση και περισσότερο ευαίσθητη από την σπιρομετρία και την παρατηρούμενη ισοπέδωση του εισπνευστικού σκέλους της καμπύλης ροής – όγκου, που δεν διαφοροδιαγνώσκει την κεντρική από την περιφερική απόφραξη.

Σπουδαία είναι η διαγνωστική απόδοση της MET για την διάγνωση του περιορισμού της εκπνευστικής ροής (ΠΕΡ) τόσο σε συνθήκες αυτόματης, όσο -κυρίως- σε συνθήκες μηχανικά υποστηριζόμενης αναπνοής. Η ανάπτυξη (ΠΕΡ) στην διάρκεια μηχανικού αερισμού δεν είναι μία απλά ποσοτική επιδείνωση της αποφρακτικής διαταραχής του πάσχοντα, αλλά συνιστά ειδική συνθήκη με υπερβολική αύξηση του έργου της αναπνοής, δυναμική υπερδιάταση των πνευμόνων και συμπίεση ευαίσθητων γειτονικών προς το αναπνευστικό σύστημα δομών, όπως του καρδιαγγειακού σχηματισμού. Η διάγνωση, λοιπόν, του ΠΕΡ είναι επείγουσας και αποφασιστικής σημασίας για την επιλογή κατάλληλων σταθερών του αερισμού. Η προταθείσα παλιότερα εφαρμογή πρόσθετης αρνητικής εκπνευστικής πίεσης (negative expiratory pressure – NEP)²² απαιτεί ειδική πρόσθετη υποδομή, αλλά και παρέμβαση στις συνθήκες του μηχανικού αερισμού. Ως εκ τούτου είναι φανερό, ότι η μέθοδος είναι πλήρως ακατάλληλη για εφαρμογή συνεχούς ελέγχου (monitoring). Αντίθετα, η MET με μικρού εύρους ταλαντώσεις της τάξης 1 hPa δεν συνιστά ουδεμία εκτροπή των όρων του αερισμού και παρέχει συνεχή πληροφόρηση ως προς την ύπαρξη ΠΕΡ, την βαρύτητά του, αλλά και την τυχόν διόρθωσή του (μερική ή ολική) υπό την εφαρμογή των κατάλληλων ρυθμίσεων στις σταθερές (μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας ή/και της χρονικής σχέσης εισπνοής-εκπνοής, προσθήκη ή/και αύξηση θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης).²³⁻³⁰

Παρά το γεγονός, ότι η απόδοση της MET στην διάγνωση και παρακολούθηση διάμεσων πνευμονοπαθειών είναι περιορισμένη, δεν λείπουν έρευνες, που υποστηρίζουν την συμβολή της μεθόδου στην διάγνωση επιμέ-

ρους νοσολογικών χαρακτηριστικών, όπως π.χ. στην διάγνωση συνυπάρχουσας νόσου των μικρών αεραγωγών³¹. Φασικές διαφορές της Xrs και συχνοτική εξάρτηση της Rrs έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με ρευματοπάθεια, αλλά το εύρημα δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ειδικό³².

Εφάμιλλης αξιοπιστίας έχουν αναδειχθεί τα ευρήματα τα CT πνευμόνων και της MET στην διάγνωση και ποσοτική αξιολόγηση της πυριτιάσης των πνευμόνων³³⁻³⁵. Από την ίδια ομάδα ερευνητών έχει υποστηριχθεί η ευαισθησία της MET στην ποσοτική αξιολόγηση των πνευμονικών βλαβών κατά την σαρκοείδωση δείχνοντας υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (75%) της Zrs στα 4 Hz³⁶.

Ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα εργασίας, που μελέτησε την συσχέτιση ιστικών και μηχανικών δεδομένων του αναπνευστικού σε περίπτωση πειραματικής οξείας απόρριψης αλλογενούς μοσχεύματος. Η Xrs σε χαμηλές συχνότητες έδειξε υψηλότερη συσχέτιση προς την ιστική βλάβη³⁷.

Και πάλι, η φασική μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού σε διάμεσες πνευμονοπάθειες ανέδειξε την εισπνευστική συχνότητα συντονισμού ως ευαίσθητο δείκτη με ικανοποιητική συσχέτιση τόσο ως προς τον σύνθετο φυσιολογικό δείκτη (προκύπτει από συνεκτίμηση των FVC, FEV1 και διαχυτικής ικανότητας), όσο και του δείκτη ίνωσης (προκύπτει από αξιολόγηση CT θώρακος)³⁸.

Είναι φανερό ότι υπάρχει ένα αυξανόμενο πλήθος εργασιών, που προδικάζουν διείσδυση της MET και στο διαγνωστικό πεδίο των διάμεσων πνευμονοπαθειών με υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα.

Ισως, η πιο ευαίσθητη και η περισσότερο επαναλήψιμη παράμετρος της MET είναι η συχνότητα συντονισμού (fres) του αναπνευστικού συστήματος. Η εκτροπή της είναι χαρακτηριστική μηχανικής εκτροπής της αναπνοής ακόμη και πρῶιμης και μη ανιχνεύσιμης με άλλη λειτουργική δοκιμασία.

Συμπεράσματα

Η MET, αν και έχει συμπληρώσει εξηκονταετία από την πρώτη της εφαρμογή, παραμένει μία πολλά υποσχόμενη διαγνωστική τεχνική, της οποίας το θεωρητικό υπόβαθρο, αλλά και το πλαίσιο των κλινικών εφαρμογών συνεχώς διευρύνονται, χάρις στην συμβολή αξιόλογων ερευνητών στο γνωστικό αντικείμενο της θεωρητικής και εφαρμοσμένης φυσιοπαθολογίας του αναπνευστικού. Μεγάλο πλεονέκτημα της MET συνιστά η απλότητα της εφαρμογής της για τον εξεταζόμενο και η μη τροποποίηση της φυσιογνωμίας της αυτόματης ή της μηχανικά υποστηριζόμενης αναπνοής. Η μέθοδος καθίσταται όλο και πιο επιλέξιμη τεχνική λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής για νήπια, παιδιά, άτομα με ειδικές ανάγκες, υπερήλικες και γενικά σε περιπτώσεις μειωμένης συνεργασίας

για την πραγματοποίηση σπιρομετρίας. Τα προβλήματα ως προς την επαναληψιμότητα και την αξιοπιστία των ευρημάτων διερευνώνται και επιλύονται συν το χρόνω. Η ευαισθησία της MET είναι εξαιρετικά υψηλή για αποφρακτικού τύπου διαταραχές (ΧΑΠ, άσθμα, ΠΕΡ). Λιγότερο ειδικά είναι τα λειτουργικά ευρήματα σε παθήσεις του διάμεσου πνευμονικού ιστού, όπου όμως η σχετική έρευνα συνεχίζεται και εμπλουτίζει την σχετική γνώση.

Η MET δεν είναι υποκατάστατη λειτουργική δοκιμασία του αναπνευστικού συστήματος, που μπορεί, δηλαδή, να χρησιμοποιηθεί αντί της σπιρομέτρησης, πληθυσμογραφίας κ.λ.π.³⁹ Είναι αυτούσια τεχνική με ειδικό διαγνωστικό πεδίο, που αναφέρεται κυρίως στον περιφερικό πνεύμονα (μικρούς αεραγωγούς), δηλαδή την χαρακτηριζόμενη ως «σιωπηρή ζώνη». Γι' αυτό και το ενδιαφέρον των ειδικών για την MET βαίνει ραγδαία αυξανόμενο. Η δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης της δυναμικής σύμπτωσης των τοιχωμάτων των μικρότερων αεραγωγών (dynamic collapse)²³ μπορεί να αποδειχτεί ως μοναδικής ικανότητας διαφοροδιαγνωστική τεχνική μεταξύ άσθματος και ΧΑΠ.

Η εξοκίωση του κλινικού ιατρού και ειδικότερα του πνευμονολόγου είναι επιβεβλημένη, όπως για κάθε επερχόμενη γνωσιακή πρόοδο σε κάθε ειδικότητα. Ταυτόχρονα η χρήση της πληροφορικής και ο διαγνωστικός «αυτοματισμός» δεν υποκαθιστούν ασφαλώς τον ρόλο του ιατρού, αλλά μπορούν να διευκολύνουν σημαντικά το έργο του.

Βιβλιογραφία

1. Μίλτος Π. Βασιλείου. Η αρμονική κατά Fourier Ανάλυση της κινήσεως των Πνευμόνων του Ανθρώπου εις Φυσιολογικήν Κατάστασιν Αναπνοής. Διδακτορική Διατριβή εις το Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1974.
2. Μίλτος Π. Βασιλείου. Εισαγωγή στην μηχανική του αναπνευστικού συστήματος. Σημειώσεις για διδασκαλία εις τους τριτοετείς φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων εις το μάθημα της Παθολογικής Φυσιολογίας, 1998.
3. Α.Ε. Ποντικάκης. Ο πνευμονικός αερισμός (Φυσιολογική θεώρησις). ΘΩΡΑΞ, Τόμος 1, τεύχος α' Ιανουάριος-Μάρτιος 1973.
4. Μ.Π. Βασιλείου. Εναλλακτική προσέγγιση στη μελέτη της δομής και της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος. ΠΝΕΥΜΩΝ 6(2): 122-128, 1993.
5. R. Peslin, C. Gallina, C. Saunier, C. Duviolier. Fourier analysis versus multiple linear regression to analyse pressure-flow data during artificial ventilation. Eur. Respir. J. 7, 2241-2245, 1994.
6. M.P. Vassiliou, L. Petri, A. Amygdalou, M. Patrani, C. Psarakis, D. Nikolaki, G. Georgiadis, P.K. Behrakis. Linear and Non Linear Analysis of Pressure and Flow during Mechanical ventilation. Intensive Care Med; 26:1057-1064, 2000.
7. A. Amygdalou, C. Psarakis, P. Vassiliou, Y. A. Dalavanga, C. Mandragos, S. H. Constantopoulos, P. K. Behrakis, M. P. Vassiliou. Evaluation of the end-expiratory pressure by multiple linear regression and Fourier analysis in humans. Respiratory Medicine; 96 (7): 499-505, 2002.
8. F. Frantzeskaki, A. Amygdalou, T.R. Rasmussen, M.P. Vassiliou, P.K. Behrakis. Effects of PEEP on inspiratory and expiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. Respiratory Medicine; 97 (2): 159-166, 2003.
9. M.P. Vassiliou, A. Amygdalou, C.J. Psarakis, Y. Dalavanga, P.M. Vassiliou, K.E. Mandragos, S.H. Constantopoulos, P.K. Behrakis. Volume and flow dependence of respiratory mechanics in mechanically ventilated COPD patients. Resp. Physiol. Neur.; 135(1):87-96, 2003.
10. Μ. Π. Βασιλείου, Μ. Κ. Μούκας, Α.Ι. Αμυγδάλου, Φ. Φραντσεσκάκη, Χ. Α. Κατσάνος, Κ. Ε. Μανδραγός, Π. Κ. Μπεχράκης. Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος με τη βοήθεια ανάλυσης Fourier σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ και ARDS. ΠΝΕΥΜΩΝ, 20(2): 181-193, 2007.
11. Roehrer F. Stromungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenberieken. Arch.ges. Physiol. 162, 225-299, 1915.
12. Βασιλείου Μ, Μπεχράκης Π.Κ. Προσδιορισμός του Γραμμικού και Μη Γραμμικού Συντελεστή Αντιστάσεων Ροής του Αναπνευστικού Συστήματος. Ιπποκράτης; 3rd, 2: 251-259, 1994.
13. Vassiliou MP, Amygdalou A, Psarakis C, Moukas M, Nikolaki D, Mandragos C, Behrakis PK. Tidal Volume Dependence of Respiratory System Resistance during Mechanical Ventilation. Minerva Anesthesiologica, Vol 67, suppl 1 N5, 2001
14. Amygdalou A., Moukas M., Katsanos C., Katagi A., Vassiliou P., Behrakis P., Mandragos C., Vassiliou M. Respiratory Function and Patients outcome before and after Tracheotomy in Critically Ill Patients. CD of 13th World Congress of Anaesthesiologists, Paris 18-23/4/2004.
15. A Amygdalou, M Moukas, M Parashos, A Katagi, C Psarakis, S Constantopoulos, C Mandragos, P Behrakis and M Vassiliou. Influence of Inertance on Linearity of Respiratory Mechanics During Mechanical Ventilation in ARDS. Critical Care 2006, 10 (Suppl 1): P16 doi:10.1186/cc4363.
16. Dubois AB, Brody AW, Lewis DW and Burgess BF.: Oscillation mechanic of lungs and chest in man, J.Appl.

- Physiol., 8, 587-594,1956.
17. Daroczy B, Hantos Z. An improved forced oscillatory estimation of respiratory impedance. *Int J Biomed Comput.* 221–225, 1982.
 18. Solymar L, Aronsson PH, Sixt R. The forced oscillation technique in children with respiratory disease. *Pediatr Pulmonol.* Sep-Oct;1(5):256-61, 1985
 19. Franken H, Cauberghe M, Ringelmann A, Clément J, Van de Woestijne KP. Forced oscillation technique: comparison of two devices. *J Appl Physiol.* 59(5):1654-9, 1985
 20. Peslin R., Fredberg JJ. Oscillation mechanics of the respiratory system, in *Handbook of Physiology, Section 3: The Respiratory System, Chapter 11*, pp 145-177. American Physiological Society, Bethesda Maryland, 1986.
 21. Oostveen E1, Boda K, van der Grinten CP, James AL, Young S, Nieland H, Hantos Z. Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response. *Eur Respir J.* 2013 Dec;42(6):1513-23
 22. Valta P, Corbeil C, Lavoie A, et al. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med;* 150: 1311–1317, 1994.
 23. Vassiliou M, Peslin R, Saunier C, Duvivier C. Expiratory flow limitation during mechanical ventilation detected by the forced oscillation method. *Eur Respir J;* 9:779–786, 1996.
 24. Vassiliou MP, Amygdalou A, Petri L, Patrani M, Behrakis PK. Detection of Expiratory Flow Limitation by the Iso-Volume Resistance during Mechanical Ventilation. *Intensive Care Medicine;* 25(Suppl 1), 1999
 25. M. Vassiliou, C. Saunier, C. Duvivier, P. Behrakis, R. Peslin. Volume dependence of Respiratory System Resistance During Artificial Ventilation in Rabbits. *Intensive Care Med;* 27: 896-904, 2001.
 26. Solymar L, Aronsson PH, Bake B, Bjure J. Respiratory resistance and impedance magnitude in healthy children aged 2-18 years. *Pediatr Pulmonol.* May-Jun;1(3):134-40, 1985.
 27. Akita T, Shirai T, Mori K, Shimoda Y, Suzuki T, Hayashi I, Noguchi R, Mochizuki E, Sakurai S, Saigusa M, Akamatsu T, Yamamoto A, Shishido Y, Morita S, Asada K, Suda T. Association of the forced oscillation technique with negative expiratory pressure in COPD. *Respir Physiol Neurobiol.* Jan;220:62-8, 2016.
 28. Mikamo M, Shirai T, Mori K, Shishido Y, Akita T, Morita S, Asada K, Fujii M, Suda T. Predictors of expiratory flow limitation measured by forced oscillation technique in COPD. *BMC Pulm Med.* Feb 19;14:23, 2014
 29. Timmins SC, Diba C, Schoeffel RE, Salome CM, King GG, Thamrin C. Changes in oscillatory impedance and nitrogen washout with combination fluticasone/salmeterol therapy in COPD. *Respir Med.* 2, Feb;108(2):344-50, 2014.
 30. Mahadev S, Farah CS, King GG, Salome CM. Obesity, expiratory flow limitation and asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther.* Aug;26(4):438-43, 2013.
 31. Mikamo M et al. Clinical Significance of Forced Oscillation technique for Evaluation of Small Airway Disease in Interstitial Lung Diseases. *Lung.* Dec;194(6):975-983. 2016
 32. Sokai R, Ito S, Iwano S, Uchida A, Aso H, Kondo M, Ishiguro N, Kojima T, Hasegawa Y. Respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in rheumatoid arthritis-related pulmonary abnormalities: frequency-dependence, heterogeneity and effects of smoking. *Springerplus.* Mar 15;5:335, 2016
 33. Lopes AJ, Mogami R, Camilo GB, Machado DC, Melo PL, Carvalho AR. Relationships between the pulmonary densitometry values obtained by CT and the forced oscillation technique parameters in patients with silicosis. *Br J Radiol.* 2015 May;88(1049):20150028.
 34. Sa PM, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Oscillation mechanics of the respiratory system in never-smoking patients with silicosis: pathophysiological study and evaluation of diagnostic accuracy. *Clinics (Sao Paulo).* May;68(5):644-51, 2013.
 35. Sa PM, Faria AD, Ferreira AS, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Validation of the Forced Oscillation Technique in the diagnostic of respiratory changes in patients with silicosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc;*2010:398-401, 2010.
 36. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Assessment of respiratory mechanics in patients with sarcoidosis using forced oscillation: correlations with spirometric and volumetric measurements and diagnostic accuracy. *Respiration ;*78(1):93-104, 2009.
 37. Takahashi A, Hamakawa H, Sakai H, Zhao X, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Bando T, Wada H, Date H. Noninvasive assessment for acute allograft rejection in a rat lung transplantation model. *Physiol Rep.* Dec 18;2(12), 2014
 38. Fujii M, Shirai T, Mori K, Mikamo M, Shishido Y, Akita T, Morita S, Asada K, Suda T. Inspiratory resonant frequency of forced oscillation technique as a predictor of the composite physiologic index in interstitial lung disease. *Respir Physiol Neurobiol.* Feb 1;207:22-7,2015.
 39. Thomas Schussler. Big Insights from small airwaves. *Respiratory Therapy, Vol 13, n. 1., 38-40, 2018.*