

Ο ρόλος του υψίσυχνου αερισμού στα νεογνά

Παρασκευή Καραγιάννη², Κοσμάς Σαραφίδης¹

¹Α' Νεογνολογική Κλινική και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών Α.Π.Θ, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

²Β' Νεογνολογική Κλινική και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών Α.Π.Θ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

Αλληλογραφία: Κοσμάς Σαραφίδης,
Κύμης 6B, 543655, Θεσσαλονίκη,
Τηλ: 2310992993, 2310892426, FAX: 2310992787
E-mail: saraf@med.auth.gr

Περίληψη

Οι πρόοδοι στην εντατική νοσηλεία των νεογνών και ειδικότερα ως προς μηχανικό αερισμό συνέβαλλαν σημαντικά στη μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ωστόσο, η βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια και οι επιπλοκές του μηχανικού αερισμού αποτελούν σημαντικό αντικείμενο προβληματισμού. Ο υψίσυχνος αερισμός, αναμφισβήτητα, έχει βελτιώσει την πρόγνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας στη νεογνική ηλικία, αλλά η υπεροχή του έναντι του συμβατικού αερισμού στην αντιμετώπιση των νεογνικών αναπνευστικών παθήσεων είναι αμφιλεγόμενη. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι κυριότερες πειραματικές και κλινικές μελέτες του υψίσυχνου αερισμού και περιγράφονται οι ενδείξεις εφαρμογής του στα νεογνά.

Λέξεις κλειδιά: Υψίσυχνος αερισμός με ταλαντώσεις, μηχανικός αερισμός, αναπνευστική ανεπάρκεια, νεογνά

Εισαγωγή

Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού (ΜΑ) για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας στη νεογνική ηλικία αποτέλεσε μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της νεογνολογίας το 2ο ήμισυ του προηγούμενου αιώνα και έσωσε κυριολεκτικά τη ζωή εκατομμυρίων νεογνών. Ο τύπος ΜΑ που χρησιμοποιήθηκε, κυρίως, ήταν ο διαλείπων αερισμός με θετικές πιέσεις (Intermittent positive pressure ventilation-IPPV). Ωστόσο, η χρήση του και ιδιαίτερα η χορήγηση υψηλών πιέσεων συνδέθηκε από νωρίς με πρόκληση άμεσων και μακρο-

πρόθεσμων επιπλοκών¹, ενώ παράλληλα αποδείχθηκε ανεπαρκής για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας σε πολλά νεογνά. Για το λόγο αυτό, αναζητήθηκαν εναλλακτικές μορφές ΜΑ.²

Ο υψίσυχνος αερισμός (ΥΑ) αποτελεί μια μέθοδο ΜΑ που χρησιμοποιεί εξαιρετικά γρήγορους αναπνευστικούς ρυθμούς και μικρούς αναπνεόμενους όγκους με στόχο τη βελτίωση της οξυγόνωσης και του αερισμού.^{2,3} Οι κύριοι λόγοι που κατέστησαν ελκυστικό τον ΥΑ ήταν αφενός η αποτελεσματικό-

τητά του στη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων σε νεογνά με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια στα οποία αποτυγχάνει ο συμβατικός MA³⁻⁷ και αφετέρου η παρουσία ισχυρών ενδείξεων -στα αρχικά τουλάχιστον στάδια της εφαρμογής του- ότι μειώνει την πνευμονική βλάβη.⁸

Παρόλα αυτά, μετά από 30 χρόνια εμπειρίας με τον YA και παρά την πληθώρα δημοσιεύσεων, δεν είναι σαφές πότε και πώς πρέπει να χρησιμοποιείται. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα τις μεγάλες διαφορές ως προς τη χρήση του ανάμεσα στις διάφορες μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών.⁹ Ορισμένοι νεογνολόγοι χρησιμοποιούν YA σαν αρχικό τρόπο αερισμού στα νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), ενώ άλλοι εφαρμόζουν YA αυστηρά ως θεραπεία διάσωσης, σε περίπτωση αποτυχίας του συμβατικού MA.

Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται προσπάθεια καθορισμού του ρόλου του YA στην καθημερινή πράξη για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας στα νεογνά, σύμφωνα με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα και την εμπειρία που έχει συσσωρευτεί από την πολυετή χρήση του.

Είδη YA και βασικές αρχές λειτουργίας

Υπάρχουν 3 είδη YA, ο YA με ταλαντώσεις (YAT, high frequency oscillatory ventilation- HFOV), ο YA με αεριώθηση (high frequency jet ventilation-HFJV) και ο YA με διακοπή ροής (high frequency flow interrupter-HFFI). Τα είδη YA διαφέρουν σημαντικά ως προς την αρχή λειτουργία τους (Πίνακας 1). Ωστόσο, κοινό χαρακτηριστικό όλων των τύπων YA είναι ότι ο αναπνεόμενος όγκος είναι παρόμοιος ή μικρότερος από τον ανατομικά νεκρό χώρο.^{2,3}

Στον YAT, η εφαρμογή συνεχούς πίεσης στις αεροφόρους οδούς (Paw, MAP) διατείνει τους πνεύμονες σε ένα στατικό όγκο και βελτιώνει την οξυγόνωση με τη διατήρηση ανοικτών των κυψελίδων. Στην πίεση αυτή, επιπροστίθενται ταλαντώσεις ρυθμιζόμενου εύρους (Amplitude), οι οποίες δημιουργούνται από τη μετακίνηση ενός πιστονιού ή την ηλεκτρομαγνητική ταλάντωση ενός διαφράγματος. Ουσιαστικά δηλαδή, μετακινείται (εισροφάται) αέριο μέσα και έξω από τους πνεύμονες και επιτυγχάνεται η αποβολή του CO₂.

Στον YA με αεριώθηση, μικροί όγκοι υψηλής ταχύτητας αερίου «εμφυσούνται» υπό μορφή ώσεων μέσω ειδικής βαλβίδας στο εγγύς άκρο του τραχειοσωλήνα ή στην τραχεία με τη χρήση ειδικού τραχειοσωλήνα πολλαπλών αυλών. Το αέριο που εξέρχεται από τη βαλβίδα, λόγω της υψηλής ταχύτητας, δι-

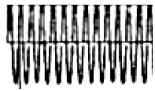


εισδύει στο κέντρο του νεκρού χώρου, προωθώντας παράλληλα το αέριο του περιφερικού τμήματος των αεροφόρων οδών προς τα έξω. Για την εφαρμογή του YA με αεριώθηση, απαιτείται η παράλληλη λειτουργία συμβατικού αναπνευστήρα, ο οποίος χρησιμεύει για την συνεχή παροχή αερίου και τη δημιουργία PEEP. Το εύρος ταλάντωσης που καθορίζει την αποβολή CO₂ ρυθμίζεται από τη διαφορά PIP και PEEP. Σε αντίθεση με τον YAT, η εκπνοή είναι παθητική. Στον YA με διακοπή ροής, το άνοιγμα και κλείσιμο σωληνοειδών βαλβίδων (solenoids) δημιουργεί υψηλής ταχύτητας όγκους αερίου που μεταφέρονται προς τους αεραγωγούς. Η εναλλαγή διάτασης και επαναφοράς του κυκλώματος του αναπνευστήρα αποτελεί την κινητήρια δύναμη για τη μετακίνηση του αερίου (όπως το διάφραγμα στον YAT) και παράγει την παθητική εκπνοή. Όπως και στον YA με αεριώθηση, ο YA με διακοπή ροής συνδυάζεται με συμβατικό MA.^{2,3}

Οι μηχανισμοί ανταλλαγής των αερίων στον YA είναι περίπλοκοι. Στην απλούστερη εξήγηση, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι συμβαίνει ανάμειξη των μικρών, ταχέως κινούμενων όγκων φρέσκου αερίου που φτάνουν στις ανώτερες αεροφόρους οδούς με το αέριο που προέρχεται από τις κυψελίδες. Οι περισσότερες κλινικές και πειραματικές μελέτες διενεργήθηκαν με YAT.

Προστατευτική επίδραση του YA στους πνεύμονες

Το ΣΑΔ των προώρων αποτέλεσε την κύρια πάθηση στην οποία δοκιμάστηκε -πειραματικά και κλινικά- η πολλά υποσχόμενα τεχνική του YA. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών, αρχικά σε πειραματόζωα, ενίσχυσε την άποψη ότι σε παθήσεις των πνευμόνων που χαρακτηρίζονται από τάση σύμπτωσης των κυψελίδων κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, όπως το ΣΑΔ των νεογνών, ο YA, εκτός από τη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων και τη διατήρηση των φυσιολογικών μηχανισμών των πνευμόνων, προκαλεί μικρότερη ιστολογικά βλάβη στις κυψελίδες και στις αεροφόρους οδούς συγκριτικά με το ΣΑ.¹⁰⁻¹³ Αρχικά, ως το κυριότερο πλεονέκτημα από τη χρήση του YA αναφορικά με τη μείωση της πνευμονικής βλάβης, θεωρήθηκε η ανάπτυξη χαμηλών μέσων πιέσεων στις αεροφόρους οδούς, όπως και η μείωση των διακυμάνσεων της πίεσης και του όγκου στο επίπεδο των κυψελίδων.¹⁴ Ωστόσο, από τις μελέτες που διεξήχθησαν έγινε επίσης κατανοητό, ότι για τη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων και την προστατευτική επίδραση του YA στο πνευμονικό παρέγχυμα, εί-

Πίνακας 1: Κύρια χαρακτηριστικά των αναπνευστήρων υψίσυχνου αερισμού

	HFOV	HFJV	HFFI
Μηχανισμός δημιουργίας ώσεων στον ΥΑ	Πιστόνι ή άλλοι τρόποι	Βαλβίδα μεταβαλλόμενου ρύγχους, στρόφιγγα ψεκασμού	Σωληνοειδής βαλβίδα
Σχέση IT: ET	1:1ή1:2	1:4 έως 1:8	1:3 έως 1:6
Βέλτιστη συχνότητα λειτουργίας (Hz)	8-15	5-10	8-12
Κυματομορφή			

IT/ET: Inspiratory time/Expiratory time, Hz: Hertz

να απαραίτητη η διάνοιξη των ατελεκτασικών κυψελίδων και η αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας των πνευμόνων.^{10,15,16}

Με τα δεδομένα λοιπόν αυτά, εφαρμόστηκε η στρατηγική του «βέλτιστου όγκου των πνευμόνων» (Optimal lung volume), η οποία αποτελεί πλέον τον κανόνα στην αντιμετώπιση των νεογνικών πνευμονικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από κυψελιδική ατελεκτασία.¹⁷ Από τη στιγμή που επιτευχθεί η ιδανική έκπτυξη των πνευμόνων, οι ασταθείς κυψελίδες διατηρούνται ανοικτές με χαμηλότερες πιέσεις, χωρίς να αυξάνουν οι ανάγκες σε οξυγόνο.¹⁸ Η κυκλική διάνοιξη και σύγκλιση των κυψελίδων και γενικότερα η κυψελιδική αστάθεια αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης και επιδείνωσης της πνευμονικής βλάβης.¹⁹ Παράλληλα, η ατελεκτασία των κυψελίδων φαίνεται ότι είναι εξίσου τραυματική για τις αναπνευστικές μονάδες (atelectrauma) με την υπερδιάτασή τους.²⁰ Η ανεύρεση χαμηλότερων επιπέδων προ-φλεγμονωδών και/ή προ-ινωδών κυτταροκινών καθώς και κυττάρων φλεγμονής στο βρογχοπνευμονικό έκπλυμα και το περιφερικό αίμα σε νεογνά στα οποία χρησιμοποιήθηκε ΥΑ ενίσχυσε την αντίληψη σχετικά με την προστατευτική επίδρασή του στο πνευμονικό παρέγχυμα και τη μείωση της βλάβης που προκαλείται από το μηχανικό αερισμό.^{15,21}

Ταυτόχρονα, ο ΥΑ φαίνεται ότι ελαττώνει τη συχνότητα χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΔΠ) λόγω περιορισμού της ανάπτυξης πνευμονικού οιδήματος και εξόδου πρωτεϊνών στις κυψελίδες και, κατά συνέπεια, παρατείνει τη δράση του εξωγενούς ΕΔΠ.^{22, 23}

Κλινικές μελέτες πρώιμης εφαρμογής ΥΑ σε νεογνά με ΣΑΔ

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα των μελετών στα ζώα ως

προς την επίδραση του ΥΑ στους πνεύμονες είχαν σαν συνέπεια τη διενέργεια σχετικών κλινικών μελετών σε νεογνά με ΣΑΔ.^{8,15,22-34} Η HIFI μελέτη ήταν η πρώτη ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη με ΥΑΤ.²⁴ Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν απογοητευτικά καθώς δεν διαπιστώθηκε βελτίωση στην πνευμονική έκβαση. Η μελέτη αυτή παρουσίαζε πολλά μειονεκτήματα στο σχεδιασμό της, ενώ διενεργήθηκε την εποχή πριν τη καθιέρωση της χρήση του ΕΔΠ. Επιπλέον, η επίτευξη του «βέλτιστου όγκου των πνευμόνων» δεν αποτελούσε σταθερό στόχο της στρατηγικής αερισμού με τον ΥΑΤ. Ένα σημαντικό μειονέκτημα της μελέτης αυτής ήταν, επίσης, η έλλειψη ικανοποιητικής εμπειρίας. Δυστυχώς, λόγω του μεγάλου αριθμού των νεογνών της μελέτης, τα αποτελέσματά της ασκούν ισχυρή αρνητική επίδραση στις μετέπειτα μετα-αναλύσεις του ΥΑΤ. Ένας αριθμός σημαντικών κλινικών μελετών που ακολούθησαν επιβεβαίωσε τη δυνατότητα ασφαλούς χρήσης σχετικά υψηλής μέσης πίεσης στις αεροφόρους οδούς και τη σημασία της βέλτιστης έκπτυξης των πνευμόνων.^{8,26,28} Επιπλέον, δημιουργήθηκαν ισχυρές ενδείξεις ότι μπορεί να μειωθεί η συχνότητα της χρόνιας πνευμονικής νόσου (ΧΠΝ), αν ο ΥΑΤ εφαρμοσθεί πρώιμα ως αρχικός τρόπος αερισμού σε νεογνά με ΣΑΔ, σε συνδυασμό με τη χορήγηση ΕΔΠ.^{22,28,29}

Ωστόσο, συνολικά, οι ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, και κατά συνέπεια, από τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων που ακολούθησαν δεν έγινε σαφές αν βελτιώνεται η πνευμονική νοσηρότητα και γενικότερα η έκβαση.^{35,36} Σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε σημαντική μείωση στη διάρκεια του ΜΑ και στη συχνότητα της ΧΠΝ, ενώ άλλες δεν έδειξαν ευνοϊκή επίδραση του ΥΑΤ στη συχνότητα της ΧΠΝ ή την επιβίωση (Πίνακας 2). Πάντως, τα αποτελέσματα της πιο πρόσφατης μετα-ανάλυσης

Πίνακας 2: Τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε πρώιμα ΥΑ σε νεογνά με ΣΑΔ

Συγγραφέας	Έτος	n	Είδος ΥΑ	ΒΓ (ΜΟ) g	ΕΛΠ	Στρατηγική ΥΟΠ	Επίδραση στη ΧΙΠΝ	Επίδραση στα σύνδρομα διαφυγής αέρα	Επίδραση στη διάρκεια ΜΑ	Επίδραση στην IVH ή PVL	Επίδραση στην επιβίωση
HiFi24	1989	673	HFOV	1100	Όχι	Όχι	Όχι	?	Όχι	↑	Όχι
Carlo25	1990	42	HFJV	1420	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Clark8	1992	83	HFOV	1100	Όχι	Ναι	↓(36 ββδ)	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Ogawa26	1993	92	HFOV	1200	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Wiswell27	1996	73	HFJV	961	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	↑	↓
Gerstmann28	1996	125	HFOV	1510	Ναι	Ναι	↓(30 ημ)	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Keszler29	1997	130	HFJV	1021	Ναι	Ναι	↓(36 ββδ)	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Rettwitz-Volk30	1998	96	HFOV	835	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Plavka22	1999	43	HFOV	836	Ναι	Ναι	↓(36 ββδ)	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Thome21	1999	284	HFFI	880	Ναι	Ναι	Όχι	↑	Όχι	Όχι	Όχι
Moriette23	2001	273	HFOV	976	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	↑	Όχι
Courtney31	2002	500	HFOV	854	Ναι	Ναι	↓	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
Johnson32	2002	797	HFOV	853	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Van Reempts33	2003	300	HFOV	1173	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Craft34	2003	46	HFFI	726	Ναι	Ναι	Όχι	↑*	Όχι	Όχι	Όχι
Vento15	2005	40	HFOV	909	Ναι	Ναι	↓(36 ββδ)	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι

ΒΓ: βάρος γέννησης, ΜΟ: μέσος όρος, ΥΟΠ: υψηλός όγκος πνευμόνων, IVH: εγκεφαλική αιμορραγία, PVL: περιουλικική λευκομαλάκωση

* στατιστικά σημαντική διαφορά στα νεογνά με ΒΓ < 749 g

που περιλαμβάνει 17 μελέτες και 3776 πρόωρα νεογνά έδειξαν ότι η επιλεκτική εφαρμογή ΥΑ ως αρχικού τρόπου αναπνευστικής υποστήριξης και ο συμβατικός ΜΑ δε διαφέρουν ως προς τη συχνότητα της ΧΠΝ και την επιβίωση. Από κλινική άποψη, ένα ενδιαφέρον εύρημα της μετα-ανάλυσης αυτής ήταν ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμων διαφυγής αέρα με τον ΥΑ.³⁶ Ωστόσο, σημαντικό σημείο προβληματισμού αποτελεί η ενδεχόμενη συμβολή της ανεπαρκούς εμπειρίας με τον ΥΑ στην μεγαλύτερη συχνότητα συνδρόμων διαφυγής σε ορισμένες μελέτες.

Με τα υπάρχοντα λοιπόν δεδομένα, το θεωρητικό πλεονέκτημα ως προς την προστασία του πνεύμονα από το μηχανικό αερισμό με την πρώιμη χρήση ΥΑ φαίνεται να εξαλείφεται. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη συνολικότερη πρόοδο που συντελέστηκε στην αντιμετώπιση του ΣΑΔ, δηλαδή στην προγεννητική χορήγηση στεροειδών, την ευρεία χρήση του ΕΔΠ και, κυρίως, στη χρήση πιο «προστατευτικών» τακτικών στο συμβατικό ΜΑ (υψηλές αναπνευστικές συχνότητες, χαμηλότερη PIP, υψηλή PEEP, συγχρονισμένος ΜΑ, επιτρεπόμενη υπερκαπνία) κατά την οξεία φάση του ΣΑΔ.³⁷ Ωστόσο, ο ΥΑ συνέβαλε σημαντικά στη βελτίωση της στρατηγικής του συμβατικού ΜΑ, γεγονός που ίσως αποτελεί το κυριότερο κέρδος από την τεράστια έρευνα που επιτελέστηκε όλα αυτά τα χρόνια αναφορικά με τον ΥΑ.

Υπίσυχνος αερισμός και εγκεφαλική βλάβη

Εκτός από την μείωση της πνευμονικής βλάβης, το ενδιαφέρον των νεογνολόγων επικεντρώθηκε εξίσου στην πιθανότητα εγκεφαλικής βλάβης. Σημαντικό εύρημα της HIFI μελέτης ήταν η αυξημένη συχνότητα εγκεφαλικής βλάβης (αιμορραγία, περικοιλιακή λευκομαλάκυνση), που αποδόθηκε στην ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς και τη φλεβική συμφόρηση ενδοκρανιακά που προκαλείται από την εφαρμογή συνεχούς πίεσης στις αεροφόρους οδούς.²⁴ Η αιφνίδια ελάττωση της PaCO₂ και η παρατεταμένη υποκαπνία προτάθηκε, επίσης, ως πιθανός μηχανισμός πρόκλησης εγκεφαλικής βλάβης με την εφαρμογή ΥΑ.²⁷ Σε άλλη μελέτη όμως, δε διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή της εγκεφαλικής αιματικής ροής με την προσεκτική εφαρμογή ΥΑ.³⁷ Πάντως, σε πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες με ΥΑ, στις οποίες εφαρμόστηκε η τακτική του υψηλού όγκου, δε βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στον ΥΑ (κυρίως ΥΑΤ) και το συμβατικό ΜΑ ως προς την εμφάνιση εγκεφαλικής αιμορραγίας ή περικοι-

λιακής λευκομαλάκυνσης (Πίνακας 2). Επιπλέον, αν και σε προηγούμενες μετα-ανάλυσεις φάνηκε ότι ο ΥΑΤ αυξάνει τον κίνδυνο της σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης, από όλους τους συγγραφείς γινόταν η επισήμανση ότι τα αποτελέσματα της HIFI μελέτης επηρέαζαν έντονα τα συμπεράσματά τους.^{35,38} Όταν οι μετα-ανάλυσεις περιορίζονται σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η στρατηγική του βέλτιστου (ή υψηλού) όγκου των πνευμόνων, ο κίνδυνος εγκεφαλικής βλάβης εξαλείφεται.³⁶ Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από πρόσφατες κλινικές μελέτες στις οποίες πρώην πρόωρα επανελέγχθηκαν στη διορθωμένη για την προωρότητα ηλικία των 2 και 6,5 χρόνων. Διαπιστώθηκε ότι η νευροαναπτυξιακή εξέλιξη των νεογνών στα οποία εφαρμόστηκε πρώιμα ΥΑΤ δε διέφερε από εκείνων όπου εφαρμόστηκε συμβατικός ΜΑ.^{39,40}

Θεραπεία διάσωσης με ΥΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει ελαττωθεί σημαντικά η εφαρμογή εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη (ECMO) στα νεογνά με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Το γεγονός αυτό συνδέεται άμεσα με την εφαρμογή νέων και επιθετικότερων μεθόδων θεραπείας, όπως η χορήγηση ΕΔΠ και η χρήση του ΥΑ μόνου ή σε συνδυασμό με εισπνεόμενο μονοξειδίου του αζώτου.^{9,41} Παρόλα αυτά, ο ρόλος του ΥΑ αυτού καθ' εαυτού ως θεραπείας διάσωσης (rescue therapy) για την αντιμετώπιση σοβαρών αναπνευστικών παθήσεων στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά δεν έχει τεκμηριωθεί.⁴²⁻⁴⁴

1. Σύνδρομο διαφυγής αέρα

Η χρήση του ΥΑ για την αντιμετώπιση των συνδρόμων διαφυγής θεωρείται γενικά αποδεκτή, καθώς από το σχετικά μικρό αριθμό δημοσιευμένων μελετών φαίνεται ότι βελτιώνει την οξυγόνωση, την αποβολή του CO₂, την ακτινολογική εικόνα και την επιβίωση.^{45,46} Ήδη, με την κλινική μελέτη HiFO Study Group που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ, και πριν την καθιέρωση της χορήγησης του ΕΔΠ ως θεραπείας ρουτίνας, διαπιστώθηκε ότι ο ΥΑΤ βελτιώνει σημαντικά την οξυγόνωση μειώνοντας παράλληλα την εμφάνιση ή εξέλιξη των συνδρόμων διαφυγής αέρα.⁴⁷ Το ευνοϊκό αποτέλεσμα στα σύνδρομα διαφυγής αέρα αποδίδεται στις χαμηλότερες πιέσεις που ασκούνται στις αεροφόρους οδούς¹⁴ και στην ομοιόμορφη κατανομή τους.⁴⁸ Η βελτίωση της ανταλλαγή των αερίων επιτρέπει την ταχύτερη απορρόφηση του πνευμοθώρακα και του πνευμομεσοπνευμονίου.⁴⁹⁻⁵¹ Ωστόσο,

τα ποσοστά επιτυχούς αντιμετώπισης του ενδιάμεσου πνευμονικού εμφυσήματος και άλλων συνδρόμων διαφυγής με τη χρήση του YAT ποικίλουν ευρέως (14-80%).^{45, 52} Σε δική μας μελέτη, διαπιστώσαμε ότι ο YAT είναι πράγματι αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση του ενδιάμεσου πνευμονικού εμφυσήματος, χωρίς να προκαλεί επιδείνωση της πνευμονικής βλάβης ακτινολογικά.⁵³

2. Βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια και ΠΠΥΝ στα μεγάλα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά

Κλινικές μελέτες σε νεογνά με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια και παραμένουσα πνευμονική υπέρταση (ΠΠΥΝ) έδειξαν ότι ο YA μπορεί να πιο αποτελεσματικός από το συμβατικό MA, ιδιαίτερα εάν οφείλονται σε παρεγχυματική πνευμονική νόσο, όπως ΣΑΔ ή πνευμονία.^{5,4,55} Θεωρητικά, με τον YA και την επίτευξη του «καλύτερου όγκου των πνευμόνων βελτιώνεται η σχέση αερισμού/αιμάτωσης και αίρεται η τοπική υποξαιμική αγγειοσύσπαση, ενώ με τη βελτίωση της οξυγόνωσης και του αερισμού μειώνεται η πίεση στην πνευμονική αρτηρία. Ταυτόχρονα, με τον YA μπορεί να επιτευχθεί ευκολότερα υπεραερισμός και αλκάλωση (αν και δεν είναι επιθυμητός πλέον) με μικρότερη τραυματική βλάβη του πνεύμονα (βαρότραυμα), συγκριτικά με το ΣΑ.

Αντίθετα, ο YA είναι λιγότερο αποτελεσματικός στο σύνδρομο εισρόφησης μηκωνίου (ΣΕΜ)⁵ και παρά το γεγονός ότι σε πειραματικά μοντέλα ΣΕΜ διαπιστώθηκε μικρότερη βλάβη στους πνεύμονες και ταχύτερη βελτίωση της οξυγόνωσης με τον YA.⁵⁵⁻⁵⁷ Το εισπνεόμενο μονοξειδίου του αζώτου (iNO) αυξάνει την αποτελεσματικότητα του YAT στα νεογνά με ΠΠΥΝ.⁵⁸

Παρόλο που ο YA ενδεχόμενα προσφέρει σημαντική βοήθεια στην αντιμετώπιση της σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω διαφόρων πνευμονικών παθήσεων, η εφαρμογή YA δεν θεωρείται αποδεδειγμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς ΠΠΥΝ.⁵⁹ Στην περίπτωση αυτή, η έκπτυξη των πνευμόνων είναι φυσιολογική και, ο YAT όχι μόνο δεν θεωρείται ότι υπερτερεί, αλλά αντίθετα μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την υποξαιμία, εάν δεν δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αποφυγή υπερέκπτυξης, που οδηγεί σε μείωση της φλεβικής επαναφοράς. Εξάλλου, τα νεογνά αυτά αερίζονται με χαμηλά επίπεδα υποστήριξης στο συμβατικό MA. Η σηψαιμία και γενικότερα η κυκλοφορική ανεπάρκεια σχετίζεται με κακή απόληξη στον YA.⁵⁸

3. Πνευμονική υποπλασία

Ο YA μπορεί να έχει κάποιο ρόλο σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της ανάπτυξης των πνευμόνων, όπως είναι η πνευμονική υποπλασία, η διαφραγματοκήλη, το σύνδρομο Potter και ο εμβρυϊκός ύδρωπας. Είναι, επομένως, λογικό να υποθεθεί ότι η ιδανική μέθοδος για τον αερισμό αυτών των μικρών σε όγκο πνευμόνων είναι η χρήση μιας συσκευής υψηλών συχνοτήτων, που να επιτρέπει την επαρκή ανταλλαγή αερίων με την εφαρμογή εξαιρετικά μικρών αναπνεόμενων όγκων.^{60,61} Στα νεογνά με πνευμονική υποπλασία τα οποία εξακολουθούν να έχουν σοβαρή ΠΠΥΝ και μετά τη βελτίωση της έκπτυξης των πνευμόνων, ο YAT δε φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός.⁶² Η χορήγηση iNO βελτιώνει την οξυγόνωση και επιτρέπει τη μείωση της μηχανικής υποστήριξης σε ορισμένα νεογνά με πνευμονική υποπλασία, όπως αυτά με πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων.⁶³

4. Διάταση της κοιλιάς

Καταστάσεις στις οποίες ασκείται πίεση στο διάφραγμα από διάταση της κοιλιάς, όπως νεκρωτική εντεροκολίτιδα ή μετεγχειρητικά σε γαστροσχιση, ομφαλοκήλη και διαφραγματοκήλη, παρεμποδίζουν τον αερισμό των πνευμόνων και προκαλούν αιμοδυναμική αστάθεια. Μελέτες απέδειξαν ότι ο YA και κυρίως ο YA με αερίωση βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων προσφέροντας παράλληλα αιμοδυναμική σταθερότητα.^{64,65}

5. Πνευμονική αιμορραγία

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση του YA στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αιμορραγίας στη νεογνική ηλικία είναι λίγα. Από τις υπάρχουσες πάντως μελέτες όπου ο YAT χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία διάσωσης, φαίνεται ότι με τη στρατηγική του υψηλού όγκου βελτιώνεται η οξυγόνωση και η επιβίωση.⁶⁶ Με τη χρήση «αυξημένης» μέσης πίεσης στις αεροφόρων οδούς, επιτυγχάνεται επιπωματισμός των συμφορημένων τριχοειδών και αντιμετώπιση του πνευμονικού οιδήματος. Επιπλέον, ο YAT μειώνει τη ροή του αίματος από τα προτριχοειδικά αρτηριόλια δια μέσου της μείωσης της πνευμονικής αιματικής ροής και της αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης.^{67,68}

Συμπέρασμα

Ο YA αποτελεί σημαντικό «εργαλείο» για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών παθήσεων στη νεογνική ηλικία. Ωστόσο, με τα υπάρχοντα δεδομένα,

η εφαρμογή ΥΑ ως αρχικού τρόπου αερισμού σε νεογνά με ΣΑΔ δε φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι του συμβατικού ΜΑ. Αντίθετα, ο ΥΑ όταν εφαρμόζεται σαν θεραπεία διάσωσης στα πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια, φαίνεται να υπερέχει έναντι του ΣΑ σε ορισμένες παθήσεις, εφόσον βέβαια γίνει κατάλληλη επιλογή ασθενών και στρατηγικής. Το μέλλον θα δείξει αν υπάρχει πραγματικός νικητής στη συνεχιζόμενη διαμάχη υψίσυχου και συμβατικού μηχανικού αερισμού ή αν απλά ο κάθε τύπος μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής συμβάλει ξεχωριστά στη βελτίωση του τρόπου που αντιμετωπίζεται η αναπνευστική ανεπάρκεια στη νεογνική ηλικία.

The role of high frequency ventilation in neonates

P. Karagianni², K. Sarafidis¹

¹1st Neonatal Clinic and Intensive Care "Hippokrateio" General Hospital, Thessaloniki, Greece

²2nd Neonatal Clinic and Intensive Care "Papageorgiou" General Hospital, Thessaloniki, Greece

Correspondence: Kosmas Sarafidis
6B Kimis str., 543655 Thessaloniki,
Tel.: +30 2310992993, +30 2310892426
Fax: +30 2310992787
E-mail: saraf@med.auth.gr

Summary

Advances in neonatal intensive care and mechanical ventilation have contributed significantly to the decline of neonatal mortality and morbidity. Nevertheless, refractory respiratory failure and complications of mechanical ventilation are a major concern for neonatologists. High frequency ventilation has indisputably improved prognosis of respiratory failure in the neonatal period, but its superiority over conventional mechanical ventilation for the management of neonatal respiratory diseases is controversial. In this review, experimental and clinical data as regards high frequency ventilation are analyzed, and the indications of its usage in neonates are described.

Key words: High frequency oscillatory ventilation, mechanical ventilation, respiratory failure, neonates

Βιβλιογραφία

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-368.
2. McGettigan MC, Adolph VR, Ginsberg HG, Goldsmith JP. New ways to ventilate newborns in acute respiratory failure [Review]. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:475-509.
3. Keszler M., Durand DJ. Neonatal high-frequency ventilation. Past, present and future. *Clin Perinatol* 2001; 28: 579-607.
4. Carter JM, Gerstamm DR, Clark RH, Snyder G, Cornish JD, Null DM Jr, et al. High frequency oscillatory ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of acute neonatal respiratory failure. *Pediatrics* 1990;85:159-64.
5. Baumgart S, Hirschl RB, Butler SZ, Coburn CE, Spitzer AR. Diagnosis-related criteria in the consideration of extracorporeal membrane oxygenation in neonates previously treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1992;89:491-494.
6. Varnholt V, Lasch P, Suske G, Kachel W, Brands W. High frequency oscillatory ventilation and extracorporeal membrane oxygenation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur J Pediatr* 1992;151:769-774.
7. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994;124:447-454.
8. Clark RH, Gertsman DR, Null DM, et al: Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;89:5-12.
9. Roy BJ, Rycus P, Conrad SA, Clark RH. The changing demographics of neonatal extracorporeal membrane oxygenation patients reported to the extracorporeal life support organization (ELSO) registry. *Pediatrics* 2000;106:1334-1348.
10. McCulloch PR, Forkert PG, Groese AB: Lung volume maintenance prevents lung injury during high-frequency oscillatory ventilation in surfactant deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1185-1192.
11. deLemos RA, Coalson JJ, Gerstamann DR, Null DM Jr, Ackerman NB, Escobedo MB, et al: Ventilatory management of infant baboons with hyaline membrane disease: The use of high frequency ventilation. *Pediatr*

- Res 1987;21:594-602.
12. Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, et al: Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989;66: 2150-2158.
 13. Jackson JC, Truog WE, Standaert TA, Juul SE, Murphy JH, Chi EY, et al: Effect of high frequency ventilation on the development of alveolar edema in premature monkeys at risk for hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:865-871.
 14. Frantz ID III, Werthammer J, Stark AR. High-frequency ventilation in premature infants with lung disease: Adequate gas exchange at low tracheal pressures. *Pediatrics* 1983;71:483-488.
 15. Vento G, Matassa PG, Ameglio F, Capoluongo E, Zecca E, Tortorolo L, et al. HFOV in premature neonates: effects on pulmonary mechanics and epithelial lining fluid cytokines. A randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2005;31:463-470.
 16. Rimensberger Peter C, Mourice Beghetti, Silvine Hanquinet, Michel Berner: First intention High-Frequency Oscillation With Early Lung Volume optimization improves pulmonary outcome in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000;105:1202-1208.
 17. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience [Review]. *Crit Care Med*. 2005;33(3 Suppl):S115-S121.
 18. De Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, van Kaam AH. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:639-45.
 19. Steinberg JM, Schiller HJ, Halter JM, Gatto LA, Lee HM, Pavone LA, et al. Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:57-63.
 20. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences [Review]. *J Pediatr* 2001;139:478-486.
 21. Thome U, Gotze-Speer B, Speer CP, Pohlandt F. Comparison of pulmonary inflammatory mediators in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res* 1998;44:330-337.
 22. Plavka R, Kopecky P, Serbon V, Svilhovec P, Zlatohlavkova B, Janus V. A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and high frequency oscillatory ventilation in treatment of respiratory distress syndrome in extremely premature newborns. *Int Care Med* 1999;25:68-75.
 23. Moriete G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, et al: Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001;107:363-372.
 24. HIFI Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989;320:88-93.
 25. Carlo WA, Siner B, Chatburn RL, Robertson S, Martin RJ. Early randomized intervention with high-frequency jet ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1990;117:765-770.
 26. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, Imura S, Inukai K, Okuyama K, et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32:1-10.
 27. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Cullen J, Merton DA, McKee L, et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996;98:1035-1043.
 28. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertand JM, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: Improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996;98:1044-1057.
 29. Keszler M, Modanlou HD, Brundo DS, et al: Multicenter controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100:593-599.
 30. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, Varnholt V, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 1998;132:249-254.
 31. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudac M, Aschner JL, Shoemaker CT for the Neonatal Ventilation Study Group: High-frequency oscillatory ventilation versus Conventional Mechanical Ventilation for very low birth weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347:643-652.
 32. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, Calvert SA, Chir B., for the United Kingdom Oscillation Study Group: High Frequency Oscillatory Ventilation for the Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity. *N Engl J Med* 2002;347:633-642.
 33. Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van der Auwera JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr*. 2003;162:219-26.
 34. Craft AP, Bhandari V, Finer NN. The sy-fi study: a ran-

- domized prospective trial of synchronized intermittent mandatory ventilation versus a high-frequency flow interrupter in infants less than 1000 g. *J Perinatol* 2003;23:14-19.
35. Henderson - Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M: Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000104.
 36. Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation [Review]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F466-F473.
 37. Kavvadia V, Greenough A, Boylan G, Dimitriou G, Laubscher B, Panerai RB, et al. Effect of a high volume strategy high frequency oscillation on cerebral haemodynamics. *Eur J Pediatr* 2001;160:140-141.
 38. Clark RH, Dykes FD, Bachman TE, Ashurst JT. Intra-ventricular hemorrhage and high frequency ventilation: a meta-analysis of prospective clinical trials. *Pediatrics* 1996;98:1058-1061.
 39. Gerstmann DR, Wood K, Miller A, Steffen M, Ogden B, Stoddard RA, et al. Childhood outcome after early high-frequency oscillatory ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001;108:617-623.
 40. Marlow N, Greenough A, Peacock, Marston L, Limb ES, Johnson AH, et al. Randomised trial of high frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation in babies of gestational age 28 weeks or less: respiratory and neurological outcomes at 2 years. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F320-F326.
 41. Hintz SR, Suttner DM, Sheehan AM, Rhine WD, Van Meurs KP. Decreased use of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): how new treatment modalities have affected ECMO utilization. *Pediatrics* 2000;106:1339-1343.
 42. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3 DOI: 10.1002/14651858.CD002974
 43. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3 DOI: 10.1002/14651858.CD000438
 44. Joshi VH, Bhuta T. Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Issue 1
 45. Chan V, Greenough A, Gamsu HR. High frequency oscillation for preterm infants with severe respiratory failure. *Arch Dis Child* 1994;70:F44-F46.
 46. Nelle M., Zilow EP, Linderkamp O. Effects of high-frequency oscillatory ventilation on circulation in neonates with pulmonary interstitial emphysema or RDS. *Int Care Med* 1997;23:671-676.
 47. HiFO Study Group: Randomized study of high - frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993;122:609-619.
 48. Carlon GC, Kahn RC, Howland WS, Ray C Jr, Turnbull AD. Clinical experience with high frequency jet ventilation. *Crit Care Med* 1981;9:1-6.
 49. Blum-Hoffmann E, Kopotic RJ, Manino FL. High frequency oscillatory ventilation combined with intermittent mandatory ventilation in critically ill neonates: 3 years experience. *Eur J Pediatr* 1988;147:392-398.
 50. Miyahara K, Ichihara T, Watanabe T Successful use of high frequency oscillatory ventilation for pneumomediastinum. *Ann Thor Cardiovasc Surg* 1999;5:49-51.
 51. Ellsbury DL, Klein JM, Segar JL. Optimization of high frequency oscillatory ventilation for the treatment of experimental pneumothorax. *Crit Care Med* 2002;30:1131-1135.
 52. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM Jr, Yoder BA, Comish JD, Glasier CM, et al. Pulmonary interstitial emphysema treated by high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 1986; 14:926-930.
 53. Karagianni P, Drossou-Agakidou V, Nikolaidis N, Sarafidis K, Diamanti E, Kremenopoulos G. High-frequency Oscillatory Ventilation versus Conventional Ventilation in the treatment of air leak syndromes. XIX European Congress of Perinatal Medicine, Athens (Greece), October 14-16, 2004.
 54. Paranka MS, Clark RH, Yoder BA, Null DM Jr. Predictors of failure to high frequency oscillatory ventilation in term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1995;95:400-404.
 55. Wiswell TE, Peabody SS, Davis JM, Slayter MV, Bent RC, Merritt TA. Surfactant therapy and high frequency jet ventilation in management of a piglet model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 1994;36:494-500.
 56. Keszler M, Klappenbach RS, Reardon E. Lung pathology after high-frequency jet ventilation combined with slow intermittent mandatory ventilation in a canine model of meconium aspiration. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:144-149.
 57. Van Kaam, Anton H, Haitsma J, van Aalderen WM, Kok JH, Lachmann B, et al. Open lung ventilation improves gas exchange and attenuates secondary lung injury in a piglet model of meconium. *Crit Care Med* 2004;32:443-449.
 58. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al: Randomized, multicenter

- trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.
59. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol* 2001;28:609-627.
60. Peters EA, Engle WA, Yoder MC. Pulmonary hypoplasia and persistent pulmonary hypertension: favorable clinical response to high-frequency jet ventilation. *J Perinatol* 1992;12:21-24.
61. Cacciari A, Ruggeri G, Mordenti M, Ceccarelli PL, Baccarini E, Pigna A, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:3-7.
62. Ortega M, Famos AD, Platzker ACG, Atkinson JB, Bowman CM: Early prediction of ultimate outcome in newborn with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1988;113:744-747.
63. Hoehn T, Krause M, Hentschel R. High-frequency ventilation augments the effect of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur Respir J* 1998;11:234-8.
64. Keszler M, Jennings LL, Wallace A: High frequency jet ventilation in infants with decreased chest wall compliance. *Pediatr Res* 1993; 41: 257A.
65. Fok TF, Cheung PNg, Wong W, Lee CH, So KW. High frequency oscillatory ventilation in infants with increased intra-abdominal pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F123-F125.
66. AlKharfy TM. High-frequency ventilation in the management of very-low-birth-weight infants with pulmonary hemorrhage. *Am J Perinatol*. 2004;21:19-26.
67. Pappas MD, Sarnaik AP, Meert KL, Hasan RA, Lieh-Lai MW. Idiopathic pulmonary hemorrhage in infancy: clinical features and management. *Chest*, 1996;110:553-555.
68. Ko SY, Chang YS, Park WS. Massive pulmonary hemorrhage in newborn infants successfully treated with high frequency oscillatory ventilation. *J Korean Med Sci* 1998;13:495-499.