

Το μαγνήσιο στο άσθμα: Ήρθε η ώρα του;

Νίκη Γεωργάτου-Παπαγεωργίου

5η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α “Η Σωτηρία”

Λέξεις κλειδιά: μαγνήσιο, βρογχικό άσθμα, βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Στο παρόν τεύχος του περιοδικού “Πνεύμων” δημοσιεύεται η μελέτη των Ζέρβα Ε., Λουκίδη Σ. και συν. από το 401 ΓΣΝΑ με τίτλο “Η Επίδραση της Δοκιμασίας Προκλήσεως με Ισταμίνη στα Επίπεδα του Μαγνησίου στον Ορό και τα Ερυθροκύτταρα”. Η μελέτη είναι ενδιαφέρουσα και φέρει στην ελληνική επικαιρότητα το θέμα της εξάρτησης των ασθματικών συμπτωμάτων από τα ιόντα μαγνησίου.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δημοσιεύονται κατά διαστήματα μελέτες και άρθρα σχετικά με τη σημασία των ιόντων μαγνησίου (Mg^{2+}) στο άσθμα. Η μειωμένη πρόσληψη μαγνησίου φαίνεται ότι συνδυάζεται με διάφορες πνευμονικές παθήσεις ενώ αντίθετα, η αυξημένη πρόσληψη παίζει ευεργετικό ρόλο στην πνευμονική λειτουργία και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα των ασθματικών ασθενών^{1,2}.

Το μαγνήσιο είναι αντιοξειδωτική ουσία που αποτελεί συστατικό διαφόρων τροφών όπως τα φρούτα και τα λαχανικά. Η σχέση της τροφής με τη διατήρηση καλής υγείας δεν χρειάζεται ιδιαίτερη επισήμανση, δεδομένου ότι, καθημερινός είναι ο βομβαρδισμός από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης επί της σύστασης των συχνά προσλαμβανομένων τροφών. Αλλά αντιοξειδωτικά συστατικά των τροφών είναι το σελήνιο, οι βιταμίνες C, A και E που επίσης παίζουν ρόλο στην παθογένεια και την ένταση των συμπτωμάτων των αποφρακτικών πνευμονοπαθειών³.

Ο επιπολασμός του άσθματος έχει παρουσιάσει διεθνώς θεαματική αύξηση τα τελευταία 15 χρόνια και ως ένας βασικός αιτιολογικός παράγων αναφέρεται ο τρόπος ζωής στις αναπτυγμένες χώρες του “δυτικού” πολιτισμού. Η διατροφή των κατοίκων αυτών των χωρών ενδεχόμενα περιλαμβάνει λιγότερα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, με αποτέλεσμα αύξηση της ευαισθησίας στα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα μέσω μείωσης της πρόσληψης αντιοξειδωτικών ουσιών¹.

Ειδικά στην περίπτωση του μαγνησίου, το ενδιαφέρον, ως προς τον τρόπο δράσης, εστιάζεται στη σημασία των Mg^{2+} στη ρύθμιση του τόνου των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και του τόνου των πνευμονικών αγγείων. Επιπλέον, τα ιόντα Mg φαίνεται ότι επιδρούν και σε άλλους πνευ-

μονικούς σχηματισμούς και ουσίες και μηχανισμούς, όπως το ενδοθήλιο, την επιφανειοδραστική ουσία, τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II, την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων κ.ά. Εντύπωση προκαλεί η χαμηλή περιεκτικότητα σε Mg^{2+} των πνευμονικών αρτηριακών κυττάρων που ίσως καθιστά τον πνεύμονα ευάλωτο σε μειωμένη πρόσληψη Mg^{2+} από την τροφή⁴.

Η δυναμική συνέργια Mg^{2+} και ασβεστίου (Ca^{2+}) είναι σημαντική για την πνευμονική λειτουργία. Ο περιορισμός του Mg^{2+} αυξάνει τη δράση του Ca^{2+} ενώ αντίθετως, η περίσσεια μαγνησίου δεσμεύει το ασβέστιο⁵. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικές για τον πνεύμονα διότι η ενδοκυττάρια είσοδος των ιόντων ασβεστίου αποτελεί το έναυσμα για τη δραστηριοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και τη σύσπαση των μυϊκών ινών των βρόγχων, καταστάσεις που αποτελούν το παθογενετικό υπόβαθρο του άσθματος. Επομένως, η διαταραχή της αναλογίας Mg^{2+}/Ca^{2+} είναι δυνατόν να δημιουργήσει ασθματικά συμπτώματα.

Αν και για τον έλεγχο της έλλειψης Mg^{2+} χρησιμοποιούνται τα επίπεδα του μαγνησίου στον ορό του αίματος, το ενδοκυττάριο μαγνήσιο μπορεί να είναι μειωμένο παρά την ύπαρξη φυσιολογικών τιμών στον ορό. Αυτό πιθανώς οφείλεται στη δυνατότητα προσαρμογής του οργανισμού στη μειωμένη πρόσληψη σημαντικών συστατικών για τη λειτουργία του. Για παράδειγμα, οι νεφροί συγκρατούν αποτελεσματικά το μαγνήσιο και η απορρόφησή του αυξάνει από 25% σε 75% όταν περιορίζεται η ποσότης του μαγνησίου της τροφής, ενώ τα οστά του σκελετού χρησιμεύουν ως αποθήκη. Ανάλογοι μηχανισμοί υπάρχουν και για άλλες ουσίες³.

Τη διαφορά ανάμεσα στην ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια συγκέντρωση του μαγνησίου τονίζει και η μελέτη των Ζέρβα και συν. στο παρόν τεύχος (σελ. 183). Το ενδοκυττάριο Mg^{2+} των ερυθροκυττάρων μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.001$) μετά τη βρογχική πρόκληση με ισταμίνη, ενώ εκείνο του ορού παρέμεινε σταθερό. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η αιτία της μείωσης του ενδοκυτταρίου μαγνησίου ήταν ο βρογχόσπασμος που προκλήθηκε από την επίδραση της ισταμίνης και υποθέτουν ότι, ο οργανισμός στην προσπάθειά του να περιορίσει το βρογχόσπασμο, κινητοποιεί Mg^{2+} από τα κύτταρα (αποθήκες) του ορού του αίματος. Για το λόγο αυτό υπάρχει μείωση μόνο του ενδοκυτταρίου μαγνη-

σίου. Αυτή η άποψη αποτελεί μια ενδιαφέρουσα πρόταση που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, τα άλατα του μαγνησίου θα μπορούσαν να έχουν τη δυνατότητα, κατόπιν εμπειρισταμένου ελέγχου, να είναι χρήσιμα στη θεραπεία του άσθματος. Όμως, η χορήγηση $MgSO_4$ για θεραπευτικούς σκοπούς στο άσθμα παραμένει αμφιλεγόμενη. Η πρώτη αναφορά της βρογχοδιασταλτικής δράσης του μαγνησίου έγινε από τους Rossello και Pla το 1936⁶. Από τότε έχουν γίνει λίγες απόλυτα τεκμηριωμένες μελέτες και ο αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν ήταν μικρός. Παρόλα αυτά, η τάση που διαμορφώνεται είναι θετική: Η χορήγηση ενδοφλεβίωςθειϊκού μαγνησίου ($MgSO_4$ - 25mg/kg/ώρα) σε παιδιά με οξύ άσθμα είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση του βρογχοσπασμού στη μελέτη των Ciarallo και συν. 1996⁷, όταν χορηγήθηκε μετά επαναλαμβανόμενες δόσεις β_2 -διεγερτών. Ανάλογη ήταν και η δράση του εισπνεομένου $MgSO_4$ σε άτομα 12-60 χρόνων με ασθματικό παροξυσμό και το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό από τη δράση της εισπνεομένης σαλβουταμόλης⁸.

Φαίνεται ότι η δράση του $MgSO_4$ αξιολογείται περισσότερο κατά τη διάρκεια του ασθματικού παροξυσμού. Οι Bloch H, Silvermann R και συν. 1995⁹, σε μελέτη τους στο περιοδικό CHEST σχετικά με την ενδοφλέβια χορήγηση $MgSO_4$ σε οξύ άσθμα, αναφέρουν ότι τα άλατα του μαγνησίου βελτίωσαν το βρογχόσπασμο των ασθενών με οξύ σοβαρό άσθμα αλλά δεν ήταν αποτελεσματικά στους ασθενείς με μέτριο άσθμα. Οι λόγοι δεν είναι γνωστοί. Πιθανώς οι ασθματικοί με σοβαρό οξύ άσθμα να μην αντιδρούν πλέον ικανοποιητικά στους β_2 -διεγέρτες. Στην περίπτωση αυτή, το $MgSO_4$ δρώντας μέσω διαφορετικού μηχανισμού από τους β_2 -διεγέρτες, μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω τον βρογχόσπασμο. Το αποτέλεσμα όμως αυτό δεν είναι, ίσως, δυνατό να φανεί στο μέτριο άσθμα όπου η κατανάλωση β_2 -διεγερτών δεν είναι υψηλή. Στην περίπτωση αυτή, είναι πιθανό, η ικανοποιητική απάντηση στους β_2 -διεγέρτες, που είναι οι πλέον σημαντικοί μέχρι στιγμής βρογχοδιασταλτικοί παράγοντες, να μην επιτρέπει την εμφάνιση της δράσης του $MgSO_4$.

Συμπερασματικά, θα ήθελα να τονίσω ότι πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις στο άσθμα έχουν δοκιμασθεί και οι περισσότερες χαρακτηρίζονται από λογι-

κό παθογενετικό υπόβαθρο και θετική εργαστηριακή τεκμηρίωση. Η θεραπευτική χορήγηση ιόντων μαγνησίου ανήκει στην κατηγορία αυτή. Είναι όμως γνωστό ότι τα *in vitro* αποτελέσματα δεν συμβαδίζουν απαραίτητα με τις *in vivo* διαπιστώσεις. Έτσι, μέχρις η βελτίωση του βρογχοσπασμού με τη χορήγηση $MgSO_4$ να μην επιδέχεται αντιρρήσεις, θεωρούμε απολύτως επιβεβλημένη στη θεραπεία του άσθματος την άνευ παρεκκλίσεων συμμόρφωση με τις υπάρχουσες Διεθνείς Οδηγίες για την Αντιμετώπιση και Θεραπεία του Ασθματος¹⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax* 1997; 52:166-70.
2. Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in random adult sample. *Lancet* 1994; 344:357-62.
3. Baker JC, Tunnicliffe WS, Duncanson RC, Ayers JG. Dietary antioxidants and magnesium in type I brittle asthma: a case control study. *Thorax* 1999; 54:115-8.
4. Mathew R, Altura BM. Magnesium and the lungs. *Magnesium* 1988; 7:145-55.
5. Landon RA, Young EA. Role of magnesium in regulation of lung function. *J Am Diet Assoc* 1993; 93(6):674-7.
6. Rosello HJ, Pla JC. Sulfato de magnesio en la crisis de asma. *Prensa Med Argen* 1936; 29:1677-80.
7. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996; 129:809-14.
8. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998; 12:341-344.
9. Bloch H, Silverman R, Mancherje N et al. Intravenous magnesium sulphate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *CHEST* 1995; 107:1576-81.
10. Global Initiative for Asthma. NHLB/WHO Workshop. Publ. No 95-3659. Jan. 1995.

Δοκιμασίες πρόκλησης βήχα

Χάρη Μπιτσάκου

Επιμελήτρια Α', 4η Πνευμονολογική Κλινική ΝΝΘΑ

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόκληση βήχα σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα. Η επιλογή του βηχογόνου παράγοντα στο παρελθόν ήταν εμπειρική αλλά ο τρόπος δράσης τους φαίνεται τώρα να ξεκαθαρίζεται και η διαφορετική τους επίδραση στους αισθητικούς υποδοχείς αξιοποιείται για την ανακάλυψη νέων αντιβηχικών φαρμάκων.

Το κιτρικό οξύ και η καψαϊσίνη έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο από κάθε άλλο παράγοντα και έχουν μεταξύ τους μεγάλες ομοιότητες αν και η καψαϊσίνη προκαλεί βήχα που αναστέλλεται δυσκολότερα και προκαλεί ταχυφυλαξία σε ποσοστό χαμηλότερο σε σχέση με το κιτρικό οξύ¹.

Η καψαϊσίνη δρά μέσω εκλεκτικής εκπόλωσης ενός υποπληθυσμού κεντρομόλων ινών. Πολλοί από αυτούς τους νευρώνες είναι ίνες C. Σε κυτταρικό επίπεδο, ενεργοποιούνται κανάλια κατιόντων με αποτέλεσμα είσοδο ιόντων ασβεστίου και απελευθέρωση νευροπεπτιδίων². Εκτός όμως από την πρόκληση βήχα φαίνεται ότι η καψαϊσίνη προκαλεί παροδική αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης μειώνει τον βήχα και μετατοπίζει την καμπύλη δόσης-απάντησης προς τα δεξιά. Αντίθετα, χορήγηση λιγότερο σταθερών οπιοειδών μειώνει τον αριθμό των επεισοδίων του βήχα χωρίς να μετατοπίζεται η καμπύλη¹. Η δράση των οπιοειδών είναι πιθανά κεντρική, ενώ η χορήγηση τοπικών αναισθητικών δεν φαίνεται να αποσοβεί τον βήχα, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι υποδοχείς του βήχα που ερεθίζονται από την καψαϊσίνη εδράζονται περιφερικά. Η χορήγηση β₂ διεγερτών ή νεδοχρωμίλης δεν προστατεύει από τον βήχα τον προκαλούμενο από την καψαϊσίνη³.

Το κιτρικό οξύ έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για πρόκληση βήχα. Εκτός του βήχα προκαλεί παροδικό (διαρκείας μικρότερης του 1 λεπτού) βρογχόσπασμο, κυρίως σε ασθενείς με άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα και πρόσφατη λοίμωξη του αναπνευστικού. Η χορήγηση ατροπίνης πριν από την πρόκληση αναστέλλει το βρογχόσπασμο αλλά όχι τον βήχα. Σε υγιείς, το κιτρικό σε εισπνοές δεν μεταβάλλει την διάμετρο των αεραγωγών. Πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε καπνό τσιγάρων είχαν μειωμένο ουδό βήχα αλλά αμετάβλητη απάντηση όσον αφορά στη βρογχοσυσπαστική δράση του κιτρικού¹. Ο βήχας ο προκαλούμενος από το κιτρικό αναστέλλεται με

Λέξεις-κλειδιά: Δοκιμασία πρόκλησης, βήχας

τα κοινά αντιβηχικά. Οι β_2 διεγέρτες έχουν αντιβηχική δραστηριότητα στο βήχα τον προκαλούμενο από το κυττρικό και πιθανολογείται η προκαλούμενη από αυτούς μείωση της διαπερατότητας στο ενδοθήλιο ή στα επιθηλιακά κύτταρα, η αναστολή της έκκρισης μεσολαβητών, η βελτίωση της βλεννοκροσσώτης κάθαρσης, ενώ δεν φαίνεται να υπάσχει άμεση δράση στη νευρώση των αεραγωγών⁴. Η νεδοχρωμίνη και όχι το sodium chromoglycate σε σκυλιά μειώνει το βήχα τον προκαλούμενο από κυττρικό οξύ⁵.

Τα διαλύματα χαμηλών χλωριούχων είναι λιγότερο σταθεροί βηχογόνοι παράγοντες από το κυττρικό οξύ και ο μηχανισμός που προκαλούν βήχα είναι μάλλον αδιευκρίνιστος, φαίνεται δε ότι προκαλείται μέσω της διεγερσης των ερεθιστικών υποδοχέων στο λάρυγγα. Επίθεση διαλυμάτων χαμηλών χλωριούχων στο λάρυγγα νεαρών σκυλιών προκαλεί άπνοια, ενώ όταν τα πειραματόζωα ωριμάσουν, οι ίδιοι υποδοχείς απαντούν ενώ οι άπνοιες εξαφανίζονται⁶. Η απάντηση σχετίζεται με το επίπεδο της συνείδησης έτσι ώστε άπνοιες να εμφανίζονται σε αναισθητοποιημένα πειραματόζωα και βήχας σε ζώα σε εγρήγορση. Αντίθετα με την καψαϊσίνη, δεν φαίνεται ότι δρουν στις ίνες C και με δεδομένες αυτές τις διαφορές εξηγείται η προφυλακτική για το βήχα δράση των τοπικών αναισθητικών όσον αφορά τα διαλύματα χαμηλών χλωριούχων και όχι την καψαϊσίνη¹. Μελέτες σε ομάδες πληθυσμών έδειξαν ότι οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες από τους άνδρες όσον αφορά στην πρόκληση του βήχα με διαλύματα χαμηλών χλωριούχων⁷. Η παρατήρηση αυτή παραπέμπει και σε συχνότερη εμφάνιση βήχα σε γυναίκες μετά χρόνια λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου. Ο βήχας ο προκαλούμενος από διαλύματα χαμηλών ιόντων χλωρίου αναστέλλεται από την φουροσεμίδα που αναστέλλει τη μεταφορά ιόντων χλωρίου στα επιθηλιακά κύτταρα⁸.

Οι προσταγλανδίνες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την πρόκληση βήχα αν και η βηχογόνος τους δράση δεν έχει πλήρως αναλυθεί και η χρήση τους περιορίζεται από την πρόκληση ταχυφυλαξίας. Παρά την ποικίλη δράση τους στις λείες μυϊκές ίνες, οι προσταγλανδίνες PGE_2 και $\text{PGF}_{2\alpha}$ έχουν πολλαπλάσια βηχογόνο δράση από το κυττρικό οξύ¹. Τέλος, με τις κλασικές βηχογόνους ουσίες συγκρίθηκε η ρεσινφερατοξίνη, η οποία είναι ερεθιστική ουσία για τις απολήξεις

των αισθητικών νευρών. Βρέθηκε ότι είναι δραστική σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις από το κυττρικό οξύ και την καψαϊσίνη⁹.

Κατά τη γνώμη μου, από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμασίες πρόκλησης βήχα, η καψαϊσίνη είναι προτιμητέα και γιατί η νευροφαρμακολογία της έχει διευκρινισθεί καλύτερα αλλά και γιατί η ταχυφυλαξία συμβαίνει σπανιότερα με τη χρήση της. Σε πρακτικό επίπεδο, είναι καλύτερα ανεκτή δεδομένου ότι ενώ συνοδεύεται από αίσθημα καύσου δεν προκαλεί φαρυγγίτιδα ή λαρυγγίτιδα. Αντίθετα, το κυττρικό οξύ προκαλεί αίσθημα πνιγμού και μπορεί να χορηγηθεί μόνο με απλές εισπνοές.

Στην πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη των Βλαστού και Lockhard που δημοσιεύεται στο παρόν τεύχος (σελ. 190), διερευνάται η σχέση βήχα και απόφραξης ανάμεσα σε καπνιστές, μη καπνιστές και περιστασιακούς καπνιστές μετά από εισπνοή κυττρικού οξέος. Δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στις δύο ανατακλαστικές απαντήσεις, ενώ οι περιστασιακοί καπνιστές παρουσίαζαν υψηλότερο ουδό βήχα σε σχέση με τους συστηματικώς καπνίζοντες και τους μη καπνιστές.

Το ερώτημα της σχέσης βήχα-απόφραξης ή βήχα-βρογχικής υπεραντιδραστικότητας έχει απασχολήσει επανειλημμένα αρκετούς ερευνητές. Στην προσπάθεια να εξετασθεί η σχέση ανάμεσα στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και την απάντηση στα βηχογόνα ερεθίσματα, ευαισθητοποιήθηκαν πειραματόζωα σε αντιγόνο ασκαρίδων και, εκτός από την αναμενόμενη αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του βήχα μετά από εισπνοή κυττρικού οξέος ή καπνού τσιγάρων¹⁰. Σε παιδιά τέλος, δεν διαπιστώθηκε σχέση ανάμεσα στην απάντηση σε βηχογόνα ερεθίσματα και στον βρογχοκινητικό τόνο¹¹.

Από τον Karlsson¹² πιθανολογήθηκε η ύπαρξη υποπληθυσμών των ινών C που ευθύνονται για διαφορετικά ανατακλαστικά όπως βήχα, άπνοια ή βρογχόσπασμο. Η υπόθεση αυτή διατυπώνεται και από τους Βλαστό και Lockhart στη συζήτηση των αποτελεσμάτων τους. Σε άλλη μελέτη, η πρόκληση με κυττρικό οξύ δεν προκάλεσε βρογχόσπασμο σε ασθματικούς και σε μη αποπικούς καπνιστές με ΧΑΠ και ούτε παρατηρήθηκε διαφορά στον ουδό του βήχα ανάμεσα στις δύο ομάδες, παρά τη διαφορά στην αρχική FEV_1 και την PC_{20} ¹³. Πρόσφατα¹⁴ διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με ήπιο άσθμα

είχαν παρόμοιο ουδό βήχα στο κιτρικό οξύ με μη ασθματικούς και ότι ο ουδός του βήχα δεν σχετίζεται με την απάντηση στη μεταχολίνη ή το βασικό τόνο των λείων μυικών ινών των βρόγχων. Οι περιστασιακοί καπνιστές είχαν υψηλότερο ουδό βήχα από τους καπνιστές, εύρημα ίδιο με τη μελέτη των Βλαστού και Lockhart που δημοσιεύεται στο παρόν τεύχος. Σε παλαιότερη μελέτη, μετά από παρατεταμένη έκθεση πειραματοζώων σε καπνό τσιγάρου, παρατηρήθηκε αύξηση της απάντησης στο κιτρικό οξύ και την καψαϊσίνη όσον αφορά τον βήχα, ενώ η βηχογόνος δράση του ίδιου του καπνού δεν μεταβλήθηκε. Η αυξημένη αυτή απαντητικότητα επανήλθε σταδιακά σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από 3 εβδομάδες. Διαπιστώθηκε ότι, παρατεταμένη έκθεση σε καπνό, έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή ειδικών πεπτιδίων που ευθύνονται για την αύξηση της ευαισθησίας στους βηχογόνους παράγοντες χωρίς παράλληλη αύξηση της αντιδραστικότητας στα βρογχοσυσπαστικά ερεθίσματα¹⁵. Έτσι, οι χρόνιοι αποφρακτικοί έχουν χαμηλότερο ουδό όσον αφορά στην πρόκληση βήχα με κιτρικό οξύ και όχι με καψαϊσίνη που πιθανά οφείλεται στη δράση του καπνού των τσιγάρων στους ευαίσθητους στο κιτρικό οξύ υποδοχείς. Το κιτρικό οξύ δρα στους ερεθιστικούς υποδοχείς που εντοπίζονται στο λάρυγγα, την τραχεία και στους μεγάλους βρόγχους, ενώ η καψαϊσίνη δρα στις ίνες C που εντοπίζονται περιφερικά. Σε αποφρακτικούς καπνιστές φαίνεται ότι μεγάλα σωματίδια και ο καπνός του τσιγάρου εναποτίθενται σε κεντρικούς αεραγωγούς όπου εντοπίζονται και οι ερεθιστικοί υποδοχείς που είναι ευαίσθητοι στο κιτρικό οξύ. Η λαρυγγική φλεγμονή που υπάρχει στους πάσχοντες από ΧΑΠ πιθανόν ενέχεται, δεδομένου ότι επί λαρυγγεκτομής, καταργείται ο βήχας μετά από πρόκληση με κιτρικό οξύ αλλά όχι με την καψαϊσίνη. Στη μελέτη των Βλαστού και Lockhart ο ουδός του βήχα δεν ήταν χαμηλότερος στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές ενώ στο υλικό τους δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με σημαντική απόφραξη¹⁶.

Ο βήχας αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα του αναπνευστικού συστήματος και η παθοφυσιολογία του θα αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Οι δοκιμασίες πρόκλησης βήχα είναι ένα χρήσιμο μέσο και μπορούν να αξιοποιηθούν και σε επιδημιολογικές ή φαρμακολογικές κατευθύνσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stone R, Fuller R. Mechanisms of cough. Asthma and Rhinitis Eds Busse W, Holgate S, Blackwell Publications, 1995.
2. Marsh SJ, Stansfield CE, Brown DA, Dalley R, McCarthy D. The mechanism of action of capsaicin on sensory C-type neurons and their axons in vitro. Neuroscience 1987, 23:275-289.
3. O'Neil TP. Mechanisms of capsaicin action: Recent learnings. Respir Med 1991, 85:35-41.
4. Pounford JC, Birch MC, Saunders KB. Effect of bronchodilators on the cough response to inhaled citric acid in normal and asthmatic subjects. Thorax 1985, 40:662-667.
5. Jackson DM. The effect of nedocromil sodium, sodium cromoglycate and codeine phosphate on citric acid induced cough. Br J Pharmac 1988, 93:609-612.
6. Boggs DF, Bartleff D. Chemical specificity of a laryngeal apnoeic reflex in puppies. J Appl Physiol 1982, 53:455-62.
7. Yeo WW, Foster G, Ramsay LE. Prevalence of persistent cough during long term enalapril treatment. Quart J Med 1991, 81:767-770.
8. Ventresca GP, Nichol GM, Barnes PJ. Inhaled furosemide inhibits cough induced by low chloride content solutions but not by capsaicin. Am Rev Resp Dis 1990, 142:143-146.
9. Laude EA, Higgings KS, Monce AH. A comparative study of the effects of citric acid, capsaicin and risinferotoxin on the cough challenge in guinea pig and man. Pulm Pharmacol 1993, 6(3):171-175.
10. Laude EA, Higgings KS, Morice AH. A comparative study of the effects of citric acid, capsaicin and risinferotoxin on the cough challenge in guinea pig and man. Pulm Pharmacol 1993, 6(3):171-175.
11. Shimuzu T, Mochizuki H, Tokuyama K. Relationship between the acid-induced cough response and airway responsiveness and obstruction in children with asthma. Thorax 1996, 51(3):284-287.
12. Karlsson JA. The role of capsaicin-sensitive C-fibre afferent nerves in the cough reflex. Pulm Pharmacol 1996, 9(5-6):315-321.
13. Auffarth B, de Monchy JG, Postma DS. Citric acid cough threshold and airway responsiveness in asthmatic patients and smokers with COPD. Thorax 1991, 46(9):638-642.
14. Schmidt D, Jorres RA, Magnussen H. Citric acid induced cough thresholds in normal subjects, patients with

- bronchial asthma, and smokers. *Eur J Med Res* 1997, 29, 2(9):384-388.
15. Karlsson JA, Zakrisson C, Lundberg JM. Hyperresponsiveness to tussive stimuli in cigarette smoke exposed guinea pigs: a role for capsaicin-sensitive, calcitonin gene-related peptide containing nerves. *Acta Physiol Scand* 1991, 141(4):445-454.
16. Wong CH, Morice AH. Cough threshold in patients with COPD. *Thorax* 1999, 54(1): 62-64.

Physiological basis of mechanical ventilation

**L. Appendini
M. Gudjonsdottir
C.F. Donner**

Salvatore Maugeri Foundation, IRCCS, Rehabilitation
Institute of Veruno, Division of Pulmonary Disease,
Veruno (No), Italy

Key words: mechanical ventilation, physiology

Διεύθυνση για αλληλογραφία:

Lorenzo Appendini, M.D., Fondazione Salvatore
Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione,
IRCCS, Istituto di Riabilitazione di Veruno, Divisione di Pneumologia, Via per Revislate n. 13, I-28010
Veruno (No), Italy. Tel.: +39-0322-884711, Fax:
+39-0322-830294, E-mail: lappendini @ fsm.it

INTRODUCTION

The principal aim of mechanical ventilation is i) to correct abnormalities in arterial blood gas tension, ii) to maintain alveolar ventilation whenever the ventilatory pump (composed of the respiratory centres, motoneurons, respiratory muscles, and nerve afferents to the respiratory centres) fails, and iii) to assist the respiratory muscles in maintaining alveolar ventilation when the neuromuscular drive is normal but the mechanical load is in excess relative to the respiratory muscle force generating capacity. Mechanical ventilators can accomplish these tasks by adjusting the minute volume to correct hypercapnia and by treating hypoxemia with O₂ supplement. Nevertheless, volume, frequency and timing of gas delivered to the lungs have important, disease-specific effects on cardiovascular and respiratory system function.

New technology allowed to program mechanical ventilators to deliver gas with virtually any pressure or flow profile. Significant advances have been made in producing mechanical ventilators more responsive to changes in patients ventilatory demands, and monitoring of airway pressure (Paw), volume, and flow waveforms has been developed to ameliorate ventilator functioning. Apart from the choice of inspired gas composition, it is possible to consider two other general aspects of mechanical ventilation: i) the definition of the machines mechanical output (Ventilatory mode) in order to either replace or assist the respiratory muscles, and ii) the means to ensure the machines sensing of the patient's demand. Moreover, interactions between the patient's ventilatory pump and the ventilator's work have to be taken into account to assess the outcome of mechanical ventilation. Finally, different syndromes leading to respiratory failure should require different ventilatory approaches to take maximum advantage of mechanical ventilation. This chapter will briefly focus on all these aspects.

DEFINITION OF THE VENTILATORY MODES

The mode of mechanical ventilation is characterized by the shape of the inspiratory pressure or flow profile and determines whether a patient can increase tidal volume (VT) or rate through his or her own efforts.

Volume-preset Mode

In the volume-preset mode, each machine breath is delivered with the same inspiratory flow-time profile chosen a priori by the physician. In this mode, V_T is constant and cannot be modified by the patient's effort, since the area under a flow-time curve defines it. Volume-preset ventilation with constant (square wave) inspiratory flow is the most used. Different flow-time profiles, such as sinusoidal inspiratory flow waveforms, are sometimes used as an alternative to square wave flow in the hope of reducing the risk of barotrauma. This belief is based on the fact that peak pressure in the airways is lower in breaths with flows that decrease with increasing lung volume than with constant flows.

Four settings define the mechanical output of a ventilator operating in the volume-preset mode: i) the shape of the inspiratory flow profile, ii) V_T , iii) machine rate, and iv) a timing variable in the form of either the inspiration to expiration ratio (I:E ratio), the duty cycle (T_I/T_{TOT}) where T_I is the inspiratory time and T_{TOT} is the total cycle duration, or the T_I .

Pressure-preset Modes

During pressure-preset ventilation, the ventilator generates in the airways a predefined pressure (Paw) during inspiration. The resulting V_T and inspiratory flow profile varies according to the mechanical properties of the respiratory system and to the strength of the patient's inspiratory efforts. Therefore, the stiffer the lungs or chest wall, or the larger the airway resistance, or the smaller the patient's own inspiratory efforts, the smaller will be V_T . As a consequence, an increase in respiratory system workload can lead to a significant fall in minute ventilation (V_E), hypoxemia, and CO_2 retention, but, in contrast to volume-preset modes, it does not predispose the patient to an increased risk of barotrauma. This latter feature explains why pressure-preset ventilation is gaining popularity in the treatment of patients with acute lung injury¹.

Pressure support ventilation (PSV) and pressure-controlled ventilation (PCV) are the most widely used forms of pressure-preset ventilation. During PCV, the physician sets the machine rate, the inspiratory time, and thus the I:E ratio. In PSV, switching from inspiration to expiration is linked to inspiratory flow, which in

turn depends on the impedance of the respiratory system as well as the timing and magnitude of inspiratory muscle pressure output².

PSV has become a popular weaning mode for adults. Its popularity is based on the belief that weaning from mechanical ventilation should be a gradual process and that the work of unassisted breathing through an endotracheal tube is unreasonably high and could lead to respiratory muscle failure³. Compared with weaning using synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV), during which volume-preset machine breaths add to spontaneous breaths, PSV is thought to offer the patient greater autonomy over inspiratory flow, V_T , and inspiratory time⁴. In the PSV mode, a target pressure is applied to the endotracheal tube, which augments the innation pressure exerted by the inspiratory muscles (P_{mus}) on the respiratory system. As the lungs inflate, inspiratory flow begins to decline because Paw and P_{mus} are opposed by rising elastic recoil forces. When inspiratory flow reaches a threshold value, the machine turns to expiration. In most ventilators, the pressure-time profile during PSV has a square wave shape. It should be noted that those machines that take longer to reach the preset pressure plateau provide less inspiratory support.

Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation

During SIMV, the operator (physician, respiratory therapist) is allowed to set a limited number of volume-preset breaths that are delivered every minute⁵. In addition, the patient is free to breathe spontaneously between machine breaths or to take breaths assisted with PSV. Volume-preset breaths are actively triggered by the patient (see below), that is, ventilator and respiratory muscle activities are "synchronised". IMV is an accepted weaning modality; even a small number of volume-preset IMV breaths per minute may make the blood gas tensions look acceptable in patients who otherwise meet criteria for respiratory failure. This evenience is likely to occur in patients with small spontaneous V_T (<3 ml/kg body weight), in those with spontaneous rates of 30 breaths per minute or more, and when dyspnea and thoracoabdominal paradox indicate an increased respiratory effort⁶.

Mandatory Minute Ventilation

Mandatory minute ventilation (MMV) represent a backup ventilation for patients undergoing weaning trials in the PSV mode⁷. The physician determines the minimum amount of V_E that is to be maintained. When V_E falls below this target, some ventilators increase pressure support per breath, while others switch automatically to volume-controlled assisted ventilation. Although MMV is an appealing feature of newer ventilators, its use has not been tested enough. As an example, no indication exists about the minimum V_E to deliver. Similarly to IMV with low backup rates, an inappropriately low MMV setting may also determine acceptable values of arterial blood gases, but, at the same time, mask respiratory pump failure.

SIMV and MMV differ from assist-control mode (A/C) because in the latter all the patient's inspiratory efforts are mechanically assisted by delivered breaths all characterised by either volume- or pressure-preset mode, depending on the operator choice.

MACHINE'S TRIGGERING MODES

The mechanical ventilation can be either controlled (controlled mechanical ventilation; CMV) or assisted. The difference between the two is that with CMV breaths are machine initiated, whereas with assisted modalities, the ventilator is triggered by the patient's inspiratory efforts; in this case the machine inspiratory cycle should coincide with patient's inspiratory phase. Occasionally, mechanical ventilation is considered as "controlled" when spontaneous respiratory muscle activity has been abolished by mechanical hyperventilation⁸ or by drugs (e.g., sedation and neuromuscular blockade).

Machine algorithms for detecting patient effort can be based on the airway pressure signal⁹. Because the inspiratory port of ventilators is closed during machine expiration, any inspiratory effort causes a decrease in P_{aw} , provided that it starts near the respiratory system relaxation volume (V_r). When P_{aw} reaches a preset threshold (usually set 1 to 2 cm H_2O below the end-expiratory pressure setting), the machine switches from expiration to inspiration. In the presence of dynamic hyperinflation, the inspiratory muscles must generate

considerably more pressure than the set airway trigger pressure before a machine breath is delivered¹⁰ (see also below).

Sometimes it is possible to find, especially in older ventilator models, delays of up 0.5 s between the onset of inspiratory muscles and machine response¹¹. Sensing delays are common when the P_{aw} is monitored in the machine rather than near the patient-ventilator interface. In this case, the ventilator tubing acts as a capacitor, delaying the transmission of pressure from the intrathoracic airway to the pressure transducer. Additional delays can be attributed to dynamic hyperinflation and physical constraints on the opening and closing of demand valves.

"Flow-by" is another algorithm for detecting patient effort. During ventilation in the flow-by trigger mode, a base flow of gas is being delivered to the patient during the expiratory as well as the inspiratory phase of the machine cycle⁹. Unless the patient makes an inspiratory effort, gas bypasses the endotracheal tube and flows through the expiratory machine port. In the absence of patient effort, expiratory flow is equal to inspiratory base flow. In the presence of an inspiratory effort, gas enters the patient's lungs. As a consequence, inspiratory and expiratory base flow become different, fact that induce the ventilator to switch phase. Flow triggering has been shown to reduce the ventilatory workload upon the patients' inspiratory muscles compared to traditional pressure-triggered systems. Moreover, application of flow triggering in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requires less effort to initiate inspiration and provide a positive end-expiratory pressure level that is able to unload the respiratory muscles by reducing PEEP¹². With flow triggering higher minute ventilation is also obtained in COPD patients during the weaning phase¹².

PATIENT-VENTILATOR INTERACTION

During CMV, in the absence of any effective muscle action, there is essentially no interaction between patient and ventilator. On the other hand, during assisted ventilation the respiratory system is simultaneously under the influence of two pumps, the patient's own (respiratory muscles) and the ventilator; so the

output of either pump can influence the output of the other and there is a considerable interaction between patient and ventilator. In the volume-preset mode, any inspiratory muscle activity cannot change either the V_T or the timing of the assisted breath, the patient's effort being spent to reduce the ventilator effort. By contrast, in the pressure-preset mode, the inspiratory muscle activity increases the alveolar to airway opening pressure gradient, allowing increases in V_T . The amount of this increase will depend on respiratory mechanics of the patient, and on the resistive properties of the endotracheal tube and the respiratory circuit. The different interplay between patient's inspiratory effort and ventilator output during volume- and pressure-preset modes can explain why non sedated patients usually prefer the latter.

Patient-ventilator interaction is described by the analysis of: i) the basic relationship between the patient-generated pressure coupled with the machine-generated pressure and the inspiratory workload (basic mechanical relation), ii) the effect of patient effort (P_{mus}) on ventilator pressure output (P_{aw}), and iii) the effect of flow, volume and P_{aw} on patient effort.

The basic mechanical relation is given by the equation of motion¹³:

$$P_{mus} + P_{aw} = V \times R + V \times E + PEEP_i$$

where $V \times R = Pres$, $V \times E = Pel$, and $PEEP_i =$ intrinsic positive end-expiratory pressure. At any instant, the forces applied to the respiratory system are the sum of P_{mus} and P_{aw} that equal the opposing forces related to the resistive and elastic properties of the respiratory system. The pressure dissipated against resistance ($Pres$) is a function of instantaneous rate of flow. Although this resistive function is often considered as a constant and identified by a single value (resistance), representing the pressure required to generate a unit of flow. The pressure dissipated against the elastic properties at any instant (Pel) is a function of how respiratory volume is far from the relaxation volume of the respiratory system, and not only of the volume inhaled. During spontaneous breathing ($P_{aw} = 0$), the progressive increase in elastic recoil during inspiration is the result of the inspiratory action of muscles, at the end of inspiratory effort, expiratory flow must begin. With volume-cycled assist, the ventilator adjusts its pressure

output, such that total applied pressure remains in excess of elastic recoil until the target volume is reached; so there is no inherent coupling between the end of a patient's effort and the start of expiratory flow. During pressure-assisted inspiration, the end of the inspiratory effort is not always synonymous of the start of expiratory flow; the predetermined P_{aw} may be greater than the elastic recoil reached during the period of neural inspiration.

Second, the patient's inspiratory muscle effort acts on ventilator pressure output both before and after triggering. Before triggering, in the assist mode, all ventilators require that the patient reduce P_{aw} below the positive end-expiratory pressure (PEEP) level before assist begins. Usually the ventilator does not provide any flow until P_{aw} decreases below a certain level (pressure triggering). In other cases, the ventilator allows air to flow in response to the decrease in P_{aw} . Triggering occurs when flow from machine to patient exceeds a set level (flow triggering). In all case, a finite level of pressure or flow must be set to prevent false triggering. Dynamic hyperinflation has significant effects on patient-ventilator interaction before triggering. In fact:

- In the absence of dynamic hyperinflation the elastic recoil of the respiratory system is, by definition, equal to zero at the beginning of inspiration. With pressure-triggered devices, flow does not begin until P_{aw} decreases below the pressure-trigger level. In this case, P_{aw} before triggering is a direct reflection of a patient's effort, regardless of the patient's mechanical properties, endotracheal tube size or ventilator characteristics. By contrast, with flow-triggered devices, any inspiratory effort beginning at V_r , at which elastic recoil is zero, generates a reduction in alveolar pressure setting up a gradient of flow. The point at which P_{aw} is measured is situated at an intermediate position between the alveoli and the ventilator. For a given pressure gradient between alveoli and ventilator, the flow generated will depend on the total resistance, the resistance of the patient's airways of the endotracheal tube and the resistance of the ventilators adequacy as a flow-demand system. The flow generated before triggering is not a simple reflection of the intensity of a patient's effort, but is greatly affected by factors that vary from patient to patient (airway resistance, size of endotracheal tube) and

the properties of the ventilator. It is clear that a given flow threshold can be reached with different effort.

- In the presence of dynamic hyperinflation the patient must first generate enough pressure to offset the elastic recoil associated with dynamic hyperinflation (DH) before P_{aw} can decrease or flow is generated. The DH may be stable or variable. Stable DH is when the ventilator inflation cycle does not extend much beyond the patient's inspiratory effort. Here much of the patient's expiratory phase is available for expiration and, even though lung volume may not reach passive FRC before the next inspiration, every inspiratory effort triggers a machine cycle and begins at the same lung volume. Variable DH develops when, following a triggered cycle, the next inspiratory effort occurs at the time when elastic recoil is still too high to allow triggering. The lack of triggering because of substantial DH in one breath allows more complete emptying in preparation for the next breath, two or three unsuccessful efforts take place before triggering occurs. This results in a variable relation between patient's inspiratory efforts and machine cycles.

After triggering, with volume-cycled methods of support, the ventilator delivers a predetermined pattern of V and $\dot{V}$. The required pressure is provided partly by the patient and partly by the ventilator. Machine-generated pressure bears an inverse relation to patient-generated pressure. The more the patient pulls the less the machine pushes. In a perfect volume-cycled ventilator, the relation has a slope of -1: for every 1 cm H_2O of pressure generated by the patient, the machine decreases its pressure output by 1 cm H_2O . With PSV, P_{aw} is a predetermined function of time; changing effort, the patient can alter total applied pressure and influence the time course of flow and volume. With proportional assist ventilation (PAV), the relation between patient effort and P_{aw} is positive; the more the patient pulls the more the machine pushes, an increase in patient effort causes an increase in total applied pressure and hence in flow and volume.

Third, with assisted methods of support, changes in the degree of assist will alter minute ventilation, flow, tidal volume, or airway pressure; these may have important consequences on the breathing pattern and intensity of patient effort. These kinds of interactions are

mediated by:

- *Mechanical feedback.* A greater inspiratory flow or $\dot{V}_T$ will result in a smaller P_{mus} than would otherwise occur at the same level of muscle activation. This is due to the intrinsic properties of respiratory muscles (force-velocity and force-length relationships) as well as to geometric factors. However, the importance of this interaction seems very small, in that the flow rates and tidal volumes generated during mechanical ventilation are small relative to the physiological range of these variables.

- *Chemical feedback.* Changes in rate or intensity of patient effort or level of assist may alter the level of alveolar ventilation and hence blood gas tension. Chemoreceptors activity is thus modulated by changes in PO_2 and PCO_2 , fact that may affect the rate and depth of respiratory efforts. Peripheral chemoreceptors, mainly located at the bifurcation of the common carotid arteries, sense arterial O_2 . The CO_2 tension is sensed both by the peripheral chemoreceptors and by central receptors located in the brain. Changes in PO_2 and PCO_2 affect both respiratory rate and intensity of effort within each breath. The effect of chemical feedback is such that ventilation would increase when blood gas tensions deteriorate and vice versa, the magnitude of this interaction depending on the ventilator mode. As a matter of fact, chemical feedback increases its effects progressively from totally controlled ventilation (CMV) to assist with volume-cycled ventilation (AMV) and, finally, to pressure-assisted ventilatory support (PSV and PAV) (i.e. proportionally to the degree of freedom allowed to the patient's respiratory controller during mechanical ventilation). With CMV, an increase in $PaCO_2$ as a result of an increase in metabolic rate cannot elicit any ventilatory response; the ventilator neither increases its rate nor its tidal volume in response to increases in patient's respiratory rate or intensity of inspiratory effort. As a result $PaCO_2$ would rise until the amount of CO_2 removed by the lung matches the new level of CO_2 production at the same level of ventilation. With A/C mode, the ventilator responds to only the rate component of the chemical response, without increase in tidal volume. In theory, with pressure-assisted ventilatory support the ventilator is not only responsive to patient rate, but the tidal volume obtained

also varies with intensity of patient effort.

Respiratory stimuli increase ventilation usually through a combination of an increase in rate and in tidal volume. How the response is partitioned is of considerable relevance to the interaction between patient and ventilator with synchronised methods of ventilatory support. Thus, assume that a respiratory stimulant exerts its influence strictly through increasing intensity of inspiratory effort with no rate effects. In the spontaneously breathing subject, the response will be manifested as an increase in V_T . In a patient on AMV, there would be no increase in ventilation, and distress may result, since the increase in V_T demand is not met. With pressure-assisted methods, the increased inspiratory effort will elicit an increase in V_T , thereby satisfying, partly or completely, the increase in V_T demand. When the response is primarily exerted on rate, all methods of synchronised support will be able to respond.

- *Reflex feedback.* Respiratory rate and the intensity of respiratory muscle activation are influenced by a lot of reflexes originating in the respiratory tract, and in the chest wall¹⁴⁻¹⁶. Since these reflexes are primarily responsive to volume and flow, they can profoundly influence the pattern and level of ventilation during pressure-assist modalities (PSV and PAV), in which the rate of breathing and tidal volume are responsive to frequency and intensity of patient effort. Tidal, as well as static changes in lung volume have important and complex effects on rate and depth of breathing efforts; these responses are mediated by vagal and chest wall receptors. Changes in tidal volume elicit reciprocal changes in the duration of inspiratory activity (T_i). As tidal volume is decreased, through an increase in mechanical load¹⁷ or in ventilator gain¹⁸, inspiratory duration increases and inspiratory activity progresses to a higher level, and vice versa. This reflex acts to limit changes in V_T due to changes in pressure-assisted ventilation. In fact, in response to increases in mechanical assistance, V_T increases would be limited by feedback reflexes hampering peak pressure and T_i obviously, reductions in pressure assistance would lead to opposite results.

When lung emptying is delayed during expiration, as by increasing expiratory resistance, expiratory duration is prolonged, and there is usually recruitment of expiratory muscles¹⁹⁻²¹. These responses promote more

complete emptying in the face of high resistance, thereby reducing the magnitude of dynamic hyperinflation. Continuous elevation of lung volume by addition of PEEP or with deliberate inflations, elicits responses similar to those of delayed emptying^{22,23}.

- *Behavioral feedback.* Awake humans can intentionally modify their breathing pattern virtually in whatever direction. Usually, behavioural responses are aimed to reduce discomfort related to mechanical ventilation. As an example, patients learn quickly how to limit excessive V_T during PSV by stopping their inspiratory effort just after triggering occurs, and/or by activating expiratory muscles to cycle the ventilator from inspiration to expiration. This response to PSV may explain the extreme discomfort experienced by patients when they are switched from PSV to A/C volume-preset modes in which patient's control on ventilation is reduced or absent. Changes in volume, flow, and airway pressure are very readily perceived in awake subjects²⁴⁻²⁶.

THERAPEUTIC END POINTS IN COMMON RESPIRATORY FAILURE SYNDROMES

Many diseases of the cardiopulmonary system can cause respiratory failure. It may be useful to group them into those that cause lung failure and those that cause ventilatory pump failure. The characteristic of lung failure is hypoxemia, which is usually the result of severe ventilation-perfusion mismatch. The characteristic of ventilatory pump failure is hypercapnia. Ventilatory pump failure may complicate disorders of the central nervous system, of the peripheral nerves and of the respiratory muscles. It may also accompany diseases of the lungs, such as emphysema, once the ventilatory pump fails to compensate for inefficiencies in pulmonary CO_2 elimination. Two classic examples of hypoxic and hypercapnic ventilatory failure that require fundamentally different approaches to mechanical ventilation are the adult respiratory distress syndrome (ARDS) and chronic airflow obstruction. The therapeutic aim in ARDS is to increase lung volume in an attempt to reduce shunt by re-expanding collapsed and flooded alveolar units. In contrast, the therapeutic aim in a patients with hypercapnic ventilatory failure from exacerbation of airways obstruction is to reduce dynamic hy-

perinflation and to protect the respiratory muscles from overuse.

LUNG FAILURE: HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE

Acute lung injury often complicates systemic illnesses such as sepsis²⁷, and is characterised by a dramatic impairment of pulmonary gas exchange. The general management aim in these disorders is to increase systemic oxygen delivery to cope with metabolic demands. Cardiovascular and ventilatory support are usually required to achieve this aim²⁸.

Ventilatory support is often difficult because exceedingly high ventilatory requirements covered by mechanical ventilation expose patients at risk for barotrauma and cardiovascular collapse. Moreover, extremely rapid and shallow breathing is usually adopted by these patients, such that ventilator settings rarely can be matched, configuring a situation of severe patient-ventilator uncoupling. All of these conditions often require heavy sedation and neuromuscular blockade. Enriched O₂ inspiratory mixtures, manipulation of end-expiratory lung volume, and limitation of V_T are the cornerstones of the ventilatory approach of ARDS patients, even if both can have important side effects, in the former represented by oxygen toxicity²⁹, and in the latter by barotrauma³⁰⁻³².

Fractional inspired oxygen concentration

FIO₂ as high as 1.0 in the first few hours of mechanical ventilation are often required to maintain adequate oxygenation, exposing patients to potential oxygen toxicity. However, the latter remains poorly defined, with exception of patients who have received bleomycin or amiodarone, drugs known to increase lungs susceptibility to oxygen radical-mediated injury³³.

Manipulating end-expiratory lung volume

Non uniform lung injury is in large part responsible for ventilation-perfusion (V/Q) mismatch and shunt. The ventilatory management is therefore be directed toward re-establishing ventilation of collapsed and flooded lung regions^{34,35}. This is obtained by increasing the distending pressure (transpulmonary pressure, PL) of these regions. There are two ways of achieving this

result: raise lung volume by application of extrinsic positive end-expiratory pressure (PEEP) or increase lung volume dynamically. Since it is not uncommon for patients with acute lung injury to have a respiratory rate greater than 30 per minute, a component of dynamic hyperinflation is often present in sedated and mechanically ventilated ARDS patients³⁶. Sedation and neuromuscular blockade usually delivered to patients add to PEEP therapy, as they abolish expiratory muscle activity. Titration of PEEP can be performed by analysis of the shape and the hysteresis area of PL-volume loops³⁷⁻⁴⁰. PEEP therapy is instituted to prevent derecruitment of alveoli during lung deflation and thereby reduce pulmonary shunt and V/Q mismatch^{35,41-43}. The PEEP prevents the collapse (de-recruitment) of alveoli during lung deflation, reducing shear stresses and lung damage. It is unclear whether PEEP or dynamic hyperinflation is more effective in recruiting and preventing the collapse of edematous lung regions.

Setting tidal volume

In patients with lung injury, whose inspiratory capacity and total lung capacity (TLC) are substantially reduced and whose end-expiratory volume has been raised with PEEP, a V_T of at least 10 ml/kg can have adverse effects on lung structure and function^{30-32,42}. Barotrauma results from overdistension of lung units, not from excess pressure within the airways. Assuming that inflating the lungs to volumes above TLC is unsafe, it has become common practice to reduce V_T to no more than 7 ml/kg in the management of ARDS⁴⁰.

In patients with the most severe impairment in gas exchange, it is often useful to set V_T as a dependent variable, resulting from end-expired and end-inspired lung volume settings. As already pointed out, adjustments in end-expired lung volume are guided by concerns for oxygenation, while tidal volume and rate are set to influence alveolar ventilation and body CO₂ stores. Following this approach, the machine V_T is determined by the difference between the largest volume to which the lung can safely be inflated and the smallest volume that, at the same time, keeps alveolar units from collapsing and results in an acceptable PaO₂. Up to now, the definition of a safe end-inspiratory lung volume is arbitrary. Based on animal studies^{30,31}, it seems reason-

able not to exceed TLC, which in normal lungs corresponds to an alveolar pressure between 30 and 35 cm H₂O and a PL of 25 cm H₂O⁴⁴. Peak alveolar pressure can be approximated from Pao after occlusion of the endotracheal tube at end inflation (hold or plateau pressure).

Respiratory rate

Respiratory rate (RR) setting follows V_T and end-expiratory volume adjustments. Factors to be taken into account are: i) the patient's respiratory rate, ii) the patient's ventilatory requirement, and iii) the impact of the rate setting on breath timing. Rapid shallow breathing is a common feature of patients with hypoxic respiratory failure, such that they require rate settings over 20 breaths per minute. In the awake, non sedated patients, ventilator rates lower than this would be poorly tolerated because neurohumoral feedback from lung edema and inflammation induces rapid shallow breathing independent of chemoreceptive and mechanoreceptive effects on respiratory centres. Furthermore, in the presence of a severe gas exchange impairment, low rates and minute volumes would cause CO₂ retention, adding its own effects on respiratory rate and drive. Finally, in A/C modes of ventilation, discrepancies between patient and ventilator respiratory rates would produce either extreme discomfort in control mode, or breathing patterns with inverse inspiratory to expiratory timing ratios in assisted modes. For these reasons, the machine rate should always be set close to the patient's actual respiratory rate. If the actual rate is so high that effective ventilation cannot be achieved, then the patient needs additional sedation and possibly neuromuscular blockade.

I:E ratio

A long T_I , a high T_I/T_{TOT} and a low mean inspiratory flow all promote ventilation with an inverse I:E ratio. The beneficial effects of increasing I:E beyond 1:1 on pulmonary gas exchange have proven marginal in ARDS, provided V_T and end-expiratory volumes are held constant⁴⁵. All ventilators provide the option of maintaining lung volume at end-inspiration for a pre-defined time. This time, also referred to as the end-inflation hold time or inspiratory pause time, is usually

expressed as a percentage of the total cycle time ($\%T_{TOT}$). Long inspiratory time favours the recruitment of previously collapsed or flooded alveoli. Although alveolar recruitment could represent a desired therapeutic end point in the treatment of patients with edematous lungs, it has to be considered that the use of high volumes (and pressures) for some time may damage relatively normal units and may have adverse hemodynamic effects.

Inspiratory flow

Most ventilators require that mean inspiratory flow and its profile be specified. Increasing flow will always raise peak Pao, but this does not represent a big problem if most of the added pressure is dissipated across the endotracheal tube. Even if inspiratory flow is one of the factors that determine the regional distribution of inspired gas⁴⁶, effects of flow on pulmonary gas exchange not related to changes in lung volume are somehow unpredictable, thus general guidelines are of little utility. Much more important are the effects induced by combined changes of flow, volume, and time settings on functional residual capacity and the degree of dynamic hyperinflation^{34,47,48}.

Minute ventilation

Minute ventilation is strictly related to PaCO₂ levels. In patients with acute lung injury, normocapnia can very often be achieved only with high lung inflation volumes and pressures, because they are usually hypermetabolic (high $\dot{V}CO_2$) and in addition suffer from severe V/Q mismatch (high V_D/V_T). For these reasons it is not unusual to find patients with acute lung injury whose minute volume requirements exceed 20 liters per minute. The necessity to maintain an acceptable acid-base status opposes to the necessity to avoid the profound consequences of overdistension injury on lung function and on the morbidity and mortality from ARDS⁴⁹. Having in mind the issue of therapeutic priorities, recent data suggest that the prevention of barotrauma precedes the goal to normalise CO₂ tensions and acid-base status. The corresponding ventilation strategy has been termed "permissive hypercapnia"⁵⁰. Permissive hypercapnia means that the physician accepts a PaCO₂ outside the expected or "normal" range in order

to minimise the potential for mechanical ventilation-induced barotrauma. Because such a ventilation strategy opposes against the limits set by the patient's chemical feedback (see above), permissive hypercapnia usually requires heavy sedation and paralysis of the patient.

VENTILATORY PUMP FAILURE: OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES

In patients with obstructive pulmonary diseases the capacity for generating expiratory flow is reduced. When obstruction is severe enough to cause ventilatory failure, dynamic airway collapse is virtually always present during the expiratory phase of the ventilator cycle^{10,51}. These patients very often develop dynamic hyperinflation, which can have adversely effects on circulation⁵², may increase the risk of barotrauma^{48,53,54} and can place the diaphragm and inspiratory muscles at a mechanical disadvantage⁵⁵. The primary therapeutic aim of mechanical ventilation in obstructive lung disease is to minimise the thoracic volume about which the lungs are ventilated. Patients with chronic obstruction from emphysema or chronic bronchitis (unless they are fighting the ventilator) are usually easy to ventilate and may simply need respiratory muscle rest and a resetting of CO₂ response thresholds to more normal values. These secondary therapeutic objectives are highly controversial. In contrast, patients with acute asthma (or status asthmaticus) often fight the ventilator and therefore often require sedation, neuromuscular blockade, and ventilation with permissive hypercapnia^{50,54}. Steroids and paralytic agents in such patients may cause muscular damage, and may require prolonged mechanical ventilation for weakness long after lung mechanics normalise⁵⁶.

Minimizing dynamic hyperinflation

Dynamic hyperinflation is associated with an increase in alveolar pressure at end expiration. This pressure, also called intrinsic positive end expiratory pressure (PEEPi), auto-PEEP, or inadvertent PEEP, reflects the elastic recoil of the respiratory system at end expiration plus any pressure generated by respiratory muscles^{10,52}. In the absence of muscle activity, the degree of dynamic hyperinflation can be inferred from the en-

dexpiratory airway occlusion pressure (PEEPi), and the elastance of the relaxed respiratory system (Ers):

$$V_{ee} - V_r = E_{rs}/PEEPi$$

where V_{ee} = volume of lungs at end expiration. Alternatively, it can be also measured directly by allowing the patient freely exhale through a pneumotachometer connected to an open expiratory line till V_r is reached. This latter maneuver can require till to 30-45 seconds.

Ventilator adjustments designed to minimise dynamic hyperinflation should be aimed to lower mean expiratory flow (V_T/T_E). In a paralysed asthmatic patient, V_T can be reduced to as little as about 5 ml/kg, while T_E is prolonged through increases in mean inspiratory flow (1 to 1.5 L/s), adjustments in the I:E (1:4 or 1:5), and reductions in machine backup rate (=10 breaths per minute). This strategy results in a significant reduction of V_E and alveolar ventilation, thus producing hypercapnia. However, even acidemia to pH values of about 7.20 is usually well tolerated in paralyzed subjects⁵⁷. High inspiratory flow settings, which are required to prolong T_E , can increase peak Paw and may raise concerns about barotrauma. It must be emphasised, however, that much of this added "resistive pressure" is dissipated along the endotracheal tube and proximal airways and that on balance, increasing the rate of lung inflation seems less damaging than ventilating the lungs near TLC⁵⁴.

Permissive hypercapnia and neuromuscular blockade are rarely required in patients with ventilatory failure from exacerbations of chronic obstructive lung diseases. Nevertheless, many patients have high respiratory rates, making it difficult to prolong T_E in order to allow them to breathe near V_r ⁵¹. Because in the non paralysed subject hypercapnia sets limits to the reduction in V_T , attempts must be made to reduce the patient's respiratory rate. Sometimes the only way to minimise hyperinflation avoiding the use of paralyzing agents is the judicious use of sedatives to decrease inspiratory drive to the point at which inspiratory efforts fail to initiate a machine breath.

Use of continuous positive airway pressure

The use of positive end-expiratory pressure (PEEP) during mechanical ventilation and of continuous positive airway pressure (CPAP) during spontaneous breath-

ing (e.g. weaning) for the treatment of acute respiratory failure (ARF) represents a widely accepted procedure in the Intensive Care Unit (ICU). Benefits of this treatment relate to the improved gas exchange and lung mechanics consequent to the recruitment of previously unventilated, perfused, areas (see above). On the other hand, CPAP/PEEP may be responsible for some detrimental effects on respiratory mechanics such as alveolar overdistension, decreased compliance and eventually pneumothorax (SB), as well as on hemodynamics, since it may reduce venous return and impair the cardiac function⁵⁸⁻⁶¹.

Because the effects of CPAP and PEEP depend on lung distension, their use has been traditionally adversed for the treatment of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The rationale of this choice lies on the fact that pulmonary hyperinflation is common in those patients. In this condition, it has been speculated that PEEP/CPAP might: i) worsen the impaired function of the inspiratory muscles by further reducing their operational length because of the increase in lung and chest volume, ii) be responsible of barotrauma, and iii) determine hemodynamic compromise. Furthermore, advantages would be modest, as hypoxia is usually reversed with low concentrations of oxygen in patients with COPD, even during acute exacerbation. However, in contrast to the above consolidated point of view, there is increasing evidence that PEEP during assisted ventilation⁶², and CPAP during spontaneous breathing⁶³ are of benefit in patients with acute exacerbation of COPD. During controlled mechanical ventilation, conflicting results have been obtained. Tuxen⁶⁴ reported, in paralyzed patients with asthma, an increase in lung volume with PEEP, associated with hypotension and evidence of reduced oxygen delivery. At variance, Ranieri and colleagues⁶⁵ found that the adverse effects of PEEP on hemodynamics and lung volume were detectable only with PEEP exceeding 80% of the initial PEEPi. Similar results were obtained also by Rossi et al.⁶⁶ Dynamic pulmonary hyperinflation due to expiratory flow limitation, a common feature in this kind of patients, can explain the apparent contrast between older and newer positions. In normal subjects, lung volume at the end of a tidal expiration (EELV) represents the relaxation volume (V_r) of

the respiratory system⁶⁷. In contrast, in patients with airflow limitation, the end-expiratory lung volume may be well above V_r , because the rate of lung emptying is decreased, and expiration is curtailed by the start of the next inspiration before full decompression of the lung to the static relaxation volume of the respiratory system. Under these circumstances, i.e. dynamic pulmonary hyperinflation and passive expiration, some elastic recoil is still present at end-expiration and positive end-expiratory pressure (PEEPi) can be recorded by closing airways at the end of a relaxed exhalation.

PEEPi strongly challenges inspiratory muscles since it acts as an "inspiratory threshold load" which has to be offset before a negative pressure in the central airway and hence tidal volume can be generated⁶⁸. This extra-burden imposed on inspiratory muscles can be very high. When PEEPi is due to flow limitation⁶⁹, expiratory flow does not depend on the gradient between alveolar pressure and atmosphere, but it is determined by the critical transmural pressure at the point in which airways collapse. In this condition the application of an external positive pressure at the airway opening (CPAP/PEEP) does not affect alveolar pressure, and hence lung volume, until a critical value, somewhat lower than intrinsic PEEP is exceeded^{63,69,70}. This particular feature allows CPAP to work during inspiration, in which the addition of a positive pressure downstream the site of critical closure counterbalances the threshold load (i.e. PEEPi), thus reducing the inspiratory effort, without adverse effects linked to overinflation during expiration that express themselves only if the critical pressure is approached^{69,70}. These mechanisms have been validated in intubated patients with COPD during weaning^{63,71}. CPAP was demonstrated to be effective in reducing inspiratory effort without increasing the end-expiratory lung volume until a critical value of positive pressure was exceeded. More interestingly, CPAP set at 80%-90% the level of PEEPi during spontaneous breathing was demonstrated to significantly reduce the inspiratory effort without increasing EELV in non-intubated patients with acute exacerbations of COPD⁷², and in ventilator-dependent, tracheostomized COPD patients⁷³.

However, some constraints suggest not to apply CPAP indiscriminately. First, intrinsic PEEP can be

present also in the absence of flow limitation^{36,69,74}. For example, if severe airflow obstruction is associated to high respiratory rate, the expiratory time can be too short to allow the respiratory system to reach its relaxation volume. In this condition, expiratory flow is driven throughout expiration by the difference in pressure between the alveoli and the airway opening⁵². It follows that the expiratory flow (in absence of actively contracting expiratory muscles) decreases, and end-expiratory lung volume increases when any level of positive pressure is applied⁶⁹, thus enlarging the risk of volume-related adverse effects. Display of the volume-flow (VF) relationship during a relaxed expiration provides a simple, though qualitative, tool to assess flow limitation⁷⁵, thus helping physicians to decide whether CPAP can be safely and usefully applied.

Second, the level of intrinsic PEEP can vary greatly among flow limited patients^{63,69,75-77}. With this respect, standard levels of CPAP, for example 5-10 cmH₂O, seem inappropriate, since they could be well above or below actual PEEPi. High levels of CPAP are not warranted; on the other hand, excessively low levels of CPAP reduce PEEPi only marginally and, hence, are of limited or no benefit at all. Therefore, the measurement of PEEPi on an individual basis helps to define the level of CPAP or PEEP (as above mentioned slightly below PEEPi) required to optimize the benefits and to minimise the adverse effects^{65,72}. The technique employed to measure PEEPi during spontaneous breathing and assisted ventilation in patients, who are often dyspneic and badly tolerate manipulations, may be considered by someone quite invasive, since it requires the positioning of esophageal and gastric balloon-tipped catheters^{72,76}. Alternatively, inductive plethysmography has been recently introduced to monitor the changes in EELV consequent to the application of positive airway pressure in dynamically hyperinflated patients^{78,79}. This approach, being non-invasive, has the advantage that can be repeated very frequently, allowing a fine adjustment of therapy in unstable patients.

Third, it must be clearly stated that CPAP, as well as PEEP, are supporting treatments, and that they are ineffective on the accompanying hyperinflation, which, per se, has detrimental effects on the inspiratory muscles. At high lung volume inspiratory muscle function

is greatly impaired, since operational length of the inspiratory muscles is shifted to the left of the force-length relationship (i.e. muscle fibers are shorter than the "optimal" length) determining less force per unit of contraction. Moreover, geometric factors (decreased ap-
positional area) reduce the effectiveness of shortening⁸⁰. Thus, other therapeutic measures (i.e. bronchodilator and anti-inflammatory drugs, drainage of secretions etc.) must be associated to reduce PEEPi, as well as dynamic hyperinflation.

REFERENCES

1. Marry TW, Marini JJ. Inverse ratio ventilation in ARDS: rationale and implementation. *Chest* 1991, 100:494-504.
2. MacIntyre NR, Ho L-I: Effects of initial flow rate and breath termination criteria on pressure support ventilation. *Chest* 1991, 99:134-8.
3. Brochard L, Plsekwa F, Lemaire F. Improved efficacy of spontaneous breathing with inspiratory pressure support. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136:411-5.
4. MacIntyre NR. Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986, 89:677-83.
5. Weisman IM, Rinaldo JE, Rogers RM, Sanders MH. Intermittent mandatory ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983, 127:641-7.
6. Weiss JW, Rossing TH, Ingram LTH Jr. Effect of intermittent mandatory ventilation on respiratory drive and timing. *Am Rev Respir Dis* 1983, 127:705-8.
7. Sassoon CSH. Positive pressure ventilation: alternate modes. *Chest* 1991, 100:1421-9.
8. Prechter GC, Nelson SB, Hubmayr RD. The ventilatory recruitment threshold for carbon dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:758-64.
9. Sassoon CSH. Mechanical ventilation design and function: the trigger variable. *Respir Care* 1992, 37:1056-69.
10. Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L, Higgs BD, Lennox S, Calverley PMA, Grassino A, Milic-Emili J. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with acute respiratory failure during mechanical ventilation: the effect of "intrinsic" PEEP. *Am Rev Respir Dis* 1985, 131:672-7.
11. Gurevitch MJ, Gelmont D. Importance of trigger sensitivity to ventilator response delay in advanced chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure. *Crit Care Med* 1989, 17: 354-9.

12. Ranien VM, Mascia L, Petruzzelli V, Bruno F, Bnenza A, Giuliani R. Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems. *Intensive Care Med* 1995, 21:896-903.
13. Mead J, Agostoni E. Dynamics of breathing. In: *Handbook of Physiology, Section 3. Respiration*. Vol. 1. Edited by WO Fenn and H Rahn. Washington DC, American Physiological Society, 1964:411-27.
14. Coleridge HM, Coleridge JCG. Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs. In: *Handbook of Physiology: The respiratory system*, Vol. 2. Edited by NS Cherniack and JG Widdicombe. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986: 395-430.
15. Shannon R. Reflexes from respiratory muscles and costovertebral joints. In: *Handbook of Physiology: The respiratory system*, Vol. 2. Edited by NS Cherniack and JG Widdicombe. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986: 431-48.
16. Younes M, Remmers J. Control of tidal volume and respiratory frequency. In: *Regulation of breathing*. Edited by TF Hombein. New York, Marcel Dekker, 1981: 621-71.
17. Grunstein MM, Younes M, Milic-Emili J: Control of tidal volume and respiratory frequency in anesthetized cats. *J Appl Physiol* 1973, 35:463-76.
18. Claik FJ, von Euler C: On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol* 1972, 222:267-95.
19. Zechman FW, Frazier DT, Lally DA: Respiratory volume-time relationships during resistive loading in the cat. *J Appl Physiol* 1976, 40:177-83.
20. Remmers JE, Bartlett D Jr: Reflex control of expiratory airflow and duration. *J Appl Physiol* 1977, 42:80-7.
21. Gautier H, Remmers JE, Bartlett D Jr. Control of the duration of expiration. *Respir Physiol* 1973, 18:205-21.
22. Bishop B, Bachofen H. Vagal control of ventilation and respiratory muscles during elevated pressures in the cat. *J Appl Physiol* 1972, 32:103-12.
23. Grunstein M, Wyszobrodski I, Milic-Emili J: Regulation of frequency and depth of breathing during expiratory threshold loading in cats. *J Appl Physiol* 1975, 38:869-74.
24. Killian KJ, Campbell EJM. Dyspnea. In: *The thorax*. Edited by C Roussos and PT Macklem. New York, Marcel Dekker, 1985:787-928.
25. Altose MD. Dyspnea. In: *Current pulmonology*, Vol. 7. Edited by DH Simmons. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986:199-226.
26. Zechman FW, Wiley RL. Afferent inputs to breathing: Respiratory sensation. In: *Handbook of Physiology. Section 3. The respiratory system*, Vol. 2. Pt 1. Control of breathing. Bethesda, MD. American Physiological Society, 1986:449-74.
27. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WI (ACCP/SCCM Consensus Conference Committee): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992, 101:1644-55.
28. Wood LDH, Prewitt RM: Cardiovascular management in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Cardiol* 1981, 47:963-72.
29. Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 1985, 88:900-5.
30. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:880-4.
31. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, Joris M. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:312-5.
32. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine* 1944, 23:281-358.
33. Rosenow EC III, Myers IL, Swensen SJ, Pisani RI, Drug-induced pulmonary disease: an update. *Chest* 1992, 102:239-50.
34. Hubmayr RD, Abel MD, Rehder K. Physiologic approach to mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1990, 18:103-13.
35. Malo J, Ali J, Wood LDH. How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? *J Appl Physiol* 1984, 57:1002-10.
36. Broseglini C, Brandolese R, Poggi R, Bernasconi M, Manzin E, Rossi A. Respiratory resistance and intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Eur Respir* 1988, 1:726-31.
37. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with positive end-expiratory pressure in acute lung disease. *Clin Invest* 1972, 51:2315-23.
38. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ans-

- quer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984, 86:58-66.
39. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy I, Matar N, Milic-Emili I. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144:544-51.
 40. Amato MBP, Barbas CSU, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998, 338:347-54.
 41. Argiras EP, Blakely CR, Dunnill MS, Ostremski S, Sykes MK. High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987, 59:1278-85.
 42. Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos I, Sznajder JJ. Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:311-5.
 43. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137: 1159-64.
 44. Agostoni E, Hyatt RE: Static behavior of the respiratory system. In: Macklem PT, Mead I, editors. *Handbook of physiology*, vol 3. Baltimore: Waverly Press, 1986:113-30.
 45. Cole AGH, Weller SF, Sykes MK. Inverse ratio ventilation compared with PEEP in adult respiratory failure. *Intensive Care Med* 1984, 10:227-32.
 46. Otis AB, Mckerrow CB, Bartlett RA, Mead J, McIlroy MB, Selverstone NJ, Radford EP Jr. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* 1956, 8:427-43.
 47. Gay PC, Rodarte JR, Tayyab M, Hubmayr RD: The evaluation of bronchodilator responsiveness in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136:880-5.
 48. Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136:872-9.
 49. Sykes MK: Does mechanical ventilation damage the lung? *Acta Anaesthesiol Scand* 1991, 35(suppl 95):35-9.
 50. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:385-7.
 51. Reinoso MA, Gracey DR, Hubmayr RD. Interrupter mechanics of patients admitted to a chronic ventilator dependency unit. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148:127-31.
 52. Pepe PE, Marini JJ: Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126:166-70.
 53. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czamy D, Bowes G. Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:1136-42.
 54. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, Czamy D, Bowes G. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:607-15.
 55. Hubmayr RD, Sprung J, Nelson S. Determinants of transdiaphragmatic pressure in dogs. *J Appl Physiol* 1990, 69:2050-6.
 56. Isenstein DA, Venner DS, Duggan J. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Chest* 1992, 102:1258-66.
 57. Capellier G, Toth IL, Walker P, Marshall I, Winton T, Demajo W. Hemodynamic effects of permissive hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:A527.
 58. Levine M, Gilbert R, Auchincloss JH Jr. A comparison of the effects of sighs, large tidal volumes, and positive end expiratory pressure in assisted ventilation. *Scand J Respir Dis* 1972, 53:101-8.
 59. Uzawa T, Asbaugh DG. Continuous positive-pressure breathing in acute hemorrhagic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1969, 26:427-32.
 60. Lutch JS, Murray JF. Continuous positive-pressure ventilation: effects on systemic oxygen transport and tissue oxygenation. *Ann Intern Med* 1972, 76:193-202.
 61. King EG, Jones RL, Patakas DA. Evaluation of positive end-expiratory pressure therapy in the adult respiratory distress syndrome. *Can Anaesth Doc J* 1973, 20:546-58.
 62. Smith TC, Marini JJ: Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1988, 65(4):1488-99.
 63. Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB: Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:281-

- 9.
64. Tuxen DV. Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140:5-9.
65. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, Pesce C, et al: Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147:5-13.
66. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G: Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med* 1995, 21:522-36.
67. Vinear A, Sinnett EE, Leith DE: Dynamic mechanisms determine functional residual capacity in mice, *Musculus*. *J Appl Physiol* 1979, 46:867-71.
68. Milic-Emili J, Gottfried SB, Rossi A. Dynamic hyperinflation: intrinsic PEEP and its ramifications in patients with respiratory failure. In: *Intensive Care Med*. JL Vincent ed, 1987:192-8.
69. Gav PC, Rodarte JR, Hubmayr RD. The effects of positive expiratory pressure on isovolume flow and dynamic hyperinflation in patients receiving mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:621-6.
70. Tobin MJ, Lodato RF. PEEP, auto-PEEP, and waterfalls. *Chest* 1989, 96:449-51.
71. Sassoon CSH, Light RW, Lodia R, Sieck GC, Mahutte CK. Pressure-time product during continuous positive airway pressure, pressure support ventilation, and T-piece during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143:469-75.
72. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:1069-76.
73. Appendini L, Purro A, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Spada E, Donner CF, Rossi A. Partitioning of inspiratory muscle workload and pressure assistance in ventilator-dependent COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:1301-9.
74. Brandolese R, Broseghini C, Polese G, et al. Effects of intrinsic PEEP on pulmonary gas exchange in mechanically-ventilated patients. *Eur Respir J* 1993, 6:358-63.
75. Rossi A, Brandolese R, Milic-Emili J, Gottfried SB. The role of PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease during assisted ventilation. *Eur Respir J* 1990, 3:818-22.
76. Dal Vecchio L, Polese G, Poggi R, Rossi A. "Intrinsic" positive end-expiratory pressure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1990, 3:74-80.
77. Brochard L, Isabey D, Piquet J et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990, 323:1723-30.
78. Hoffman RA, Ershowsky P, Krieger BP. Determination of auto-PEEP during spontaneous and controlled ventilation by monitoring changes in end-expiratory thoracic gas volume. *Chest* 1989, 96:613-6.
79. Valta P, Takala J, Foster R, Weissman C, Kinney JM. Evaluation of respiratory inductive plethysmography in the measurement of breathing pattern and PEEP-induced changes in lung volume. *Chest* 1992, 102:234-8.
80. Derenne JPh, Fleury B, Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138:1006-33.

Η επίδραση της δοκιμασίας προκλήσεως με ισταμίνη στα επίπεδα του μαγνησίου στον ορό και τα ερυθροκύτταρα

Ε. Ζέρβας¹
Σ. Λουκίδης¹
Γ. Παπαθεοδώρου²
Κ. Τσιντηρής¹
Κ. Ψαθάκης¹
Π. Πανάγου¹
Ν. Καλογερόπουλος¹

¹Πνευμονολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, ²Εργαστήριο κλινικής έρευνας 401 ΓΣΝΑ.

Λέξεις κλειδιά: μαγνήσιο, βρογχικό άσθμα, βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Αλληλογραφία:
Στέλιος Λουκίδης, Σμόλικα 2, Βούλα 166 73, Τηλ:
8954603, Fax: 7494095, E-mail: ???

Η εργασία παρελήφθη στις 10/3/99 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 3/12/99.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Έχειδειχθεί ότι η χορήγηση Μαγνησίου (Mg) σε εισπνεόμενη ή ενδοφλέβια μορφή προκαλεί λύση του βρογχόσπασμου σε ασθματικούς ασθενείς, η δε χορήγηση εισπνεόμενου Mg προκαλεί μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας- όπως αυτή εκτιμάται με την PD₂₀-κατά τη δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη. Μελετήσαμε την επίδραση της δοκιμασίας προκλήσεως με ισταμίνη στο εξωκυττάριο (ορός) και ενδοκυττάριο (ερυθροκύτταρα) Mg, καθώς και την πιθανή συσχέτιση μεταξύ βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και των επιπέδων του ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου Mg. Εξήντα δύο νεαροί ενήλικες (ηλικία: 22±0.4 έτη, FEV₁: 93%±1% αναμ.) υποβλήθηκαν σε δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη. Από αυτούς, 42 ήταν γνωστοί ασθματικοί (ηλικία: 21±0.3 έτη, FEV₁: 91±2% αναμ., 10 σε αγωγή με εισπνεόμενα στεροειδή), και 20 υγιείς εθελοντές (ηλικία: 23±0.8 έτη, FEV₁: 97.5±2% αναμ.). Σε όλους μετρήθηκε το Mg ορού και ερυθρών προ και αμέσως μετά τη δοκιμασία προκλήσεως και η συγκέντρωση της ισταμίνης που προκάλεσε πτώση της FEV₁ κατά 20% (PD₂₀). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Mg ερυθρών παρουσίασε στατιστικά σημαντική πτώση μετά τη δοκιμασία προκλήσεως (από 5.16±0.7 mg/dl σε 4.99±0.07 mg/dl, p<0.0001) ενώ το Mg του ορού παρέμενε σταθερό (προ: 2.06±0.02 mg/dl, μετά: 2.08±0.02 mg/dl). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της PD₂₀ και της επί τοις εκατό πτώσης του Mg των ερυθρών καθώς και της αρχικής τιμής του Mg στον ορό και τα ερυθρά. Συμπερασματικά η δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη μέσω του βρογχοσπασμού που προκαλεί, αν και φαίνεται να μεταβάλλει το Mg του ορού, προκαλεί στατιστικά σημαντική πτώση του ενδοκυττάρου Mg, όπως αυτό μετρήθηκε στα ερυθροκύτταρα, η οποία είναι ανεξάρτητη της μετρούμενης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (PD₂₀). *Πνεύμων* 1999, 12 (3): 182-188

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μαγνήσιο (Mg), το δεύτερο σε ποσότητα ενδοκυττάριο κατιόν μετά το ασβέστιο¹, έχει δείχθει ότι προκαλεί *in vitro* χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων². Η πρώτη περιγραφή της βρογχοδιασταλτικής δράσης του Mg έγινε το 1936 από τους Rossello και Pla³. Από τότε πολλές εργασίες έχουν καταδείξει το σημαντικό ρόλο της χορήγησης Mg, σε εισπνεόμενη ή ενδοφλέβια μορφή, στη μείωση του βρογχόσπασμου και τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με κρίση βρογχικού άσθματος⁴⁻⁸. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση Mg σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα σε ύφεση⁹. Έχει δείχθει επίσης ότι χορήγηση εισπνεόμενου Mg προκαλεί μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας- όπως αυτή εκτιμάται με την PD₂₀- μετά από εισπνοή ισταμίνης ή μεταχολίνης^{10,11}. Σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα τα επίπεδα του Mg στον ορό και τα ερυθροκύτταρα δε φαίνεται να παρουσιάζουν απόκλιση από τις φυσιολογικές τιμές στα μεσοδιαστήματα των παροξυσμών¹².

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει την επίδραση της δοκιμασίας προκλήσεως με ισταμίνη στο ενδοκυττάριο (ερυθροκύτταρα) και εξωκυττάριο (ορός) Mg, καθώς και την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (όπως αυτή εκτιμάται με την PD₂₀) και των επιπέδων του Mg στον ορό και τα ερυθροκύτταρα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Επιλογή ασθενών: Εξήντα δύο νεαροί ενήλικες (ηλικία: 22±0.4 έτη) που επισκέφτηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία Πνευμονολογικής Κλινικής του 401 ΓΣΝΑ κατά το διάστημα Ιουνίου-Δεκεμβρίου 1998 επιλέχθηκαν τυχαία για να συμμετάσχουν στην έρευνα. Από αυτούς 42 ήταν γνωστοί ασθματικοί σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας (ATS)¹³. Οι 10 ελάμβαναν αγωγή με εισπνεόμενα στεροειδή και β₂-διεγέρτη βραχείας ή μακράς δράσης, ενώ οι υπόλοιποι 32 ελάμβαναν μόνο β₂-διεγέρτη κατ'επίκληση στο χρονικό διάστημα που διεξήχθη η μελέτη. Οι υπόλοιποι 20 ήταν υγιείς εθελοντές, μη καπνιστές, με αρνητικό ιστορικό αποπιάς. Κατά την ημέρα της εξετάσεως όλοι οι ασθενείς ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση με FEV₁ > 80% της προβλεπόμενης και δεν έπα-

σχαν από λοίμωξη του αναπνευστικού κατά τον τελευταίο μήνα. Οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα διέκοψαν την αγωγή τους με β₂-διεγέρτη βραχείας ή μακράς δράσης 12 ώρες προ της δοκιμασίας προκλήσεως. Κανένας δεν ελάμβανε αντιισταμινικά για τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε παράγοντες κινδύνου για υπέρ- ή υπομαγνησιαιμία και δεν ελάμβανε διουρητικά ή άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το Mg¹.

Σχεδιασμός μελέτης: Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη με σκοπό τη μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (υπολογισμός PD₂₀) ακολουθώντας το παρακάτω πρωτόκολλο: Διάλυμα ισταμίνης 1% σε 0.5% φαινόλη (Hal, Holland) δόθηκε σε διπλές δόσεις εισπνοών αρχίζοντας από τα 100μg και μέχρι η FEV₁ να παρουσιάσει πτώση ίση ή μεγαλύτερη με 20% συγκρινόμενη με τη FEV₁, η οποία μετρήθηκε μετά από εισπνοή φυσιολογικού ορού 0.9%. Για την παραπάνω δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε το σύστημα βρογχικής προκλήσεως της Jaeger (APS Jaeger Wurzburg, Germany) με τον νεφελοποιητή Sandoz (Jaeger). Ο νεφελοποιητής ήταν ρυθμισμένος ώστε να νεφελοποιεί 5μl (50μg ισταμίνης) ανά νεφελοποίηση και ενεργοποιείτο από την εισπνευστική προσπάθεια στην ήρεμη βαθιά αναπνοή. Κάθε νεφελοποίηση διαρκούσε 0.5sec. Υπολογισμός της FEV₁ γινόταν 1 λεπτό μετά από κάθε εισπνεόμενη δόση¹⁴. Η PD₂₀ υπολογίστηκε με γραμμική ανάλυση σε ημιλογαριθμική κλίμακα^{15,16}. Φυσιολογικοί θεωρούνται οι ασθενείς με PD₂₀ > 0.8 mg ισταμίνης¹⁷ σε αντίθεση με αυτούς με PD₂₀ < 0.4 mg ισταμίνης, οι οποίοι θεωρούνται ασθματικοί^{15,18}.

Σε όλους τους ασθενείς ελήφθη φλεβικό αίμα προ και αμέσως μετά την ολοκλήρωση της δοκιμασίας προκλήσεως, χωρίς περίδεση και ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν σε καθιστή θέση. Το αίμα μεταφέρθηκε στο εργαστήριο κλινικής έρευνας σε δοκιμαστικά σωληνάκια που περιείχαν νατριούχο ηπαρίνη. Ο διαχωρισμός του πλάσματος από τα ερυθροκύτταρα έγινε εντός 30 λεπτών και τα δείγματα αίματος με αιμόλυση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το Mg πλάσματος και ερυθρών μετρήθηκε με χρωματομετρική μέθοδο χρησιμοποιώντας calmagite, ένα μεταλλοχρωμικό σύμπλοκο¹⁹. Στον ορό η μέτρηση έγινε χωρίς απολευκωματοποίηση, ενώ στα ερυθροκύτταρα μετά από απολευκωματοποίηση με τη χρήση βολφραμικού νατρίου σε όξινο pH (100 μl από

το διάλυμα των ερυθροκυττάρων αναμίχθηκε με 200 μ l 0.3 M Na_2WO_4 και 200 μ l 0.35 H_2SO_4 και μετά φυγοκέντρωση ελήφθη το υπερκείμενο διάλυμα). Συνοπτικά 1 ml από το διάλυμα εργασίας (0.08 g/l calmagite, 0.04 g/l EGTA, 0.28 mM KCN, 0.3 M KCl, 0.98 g/l Bion NE.9 και 0.91 g/l Bion PVP) αντέδρασε με 20 μ l ορού ή 200 μ l από το υπερκείμενο διάλυμα μετά την απολευκωματοποίηση των ερυθροκυττάρων σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν της αντίδρασης, ένα σύμπλοκο Mg-calmagite, προσδιορίστηκε ποσοτικά στα 532 nm με τη χρήση φασματοφωτόμετρου διπλής δέσμης (Μοντέλου UVIKON 940, KONTRON Instr). Οι φυσιολογικές τιμές για το Mg ορού ήταν 1.6-2.5 mg/dl, ενώ για το Mg ερυθρών 4-6.4 mg/dl.

Στατιστική ανάλυση: Ο πληθυσμός μελέτης χωρίστηκε σε 3 υποομάδες: Ασθματικοί υπό εισπνεόμενα στεροειδή (υποομάδα 1), ασθματικοί χωρίς εισπνεόμενα στεροειδή (υποομάδα 2) και υγιείς εθελοντές (υποομάδα 3). Έγινε σύγκριση της συγκέντρωσης του Mg στον ορό και τα ερυθροκύτταρα προ και μετά τη δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και σε κάθε υποομάδα ξεχωριστά. Επίσης ελέγχθηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της PD_{20} και της επί της εκατό πτώσης του Mg των ερυθρών καθώς και της αρχικής τιμής του Mg στον ορό και τα ερυθροκύτταρα. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέση τιμή $\pm$ SEM. Οι τιμές των μεταβλητών που μελετήθηκαν δεν είχαν κανονική κατανομή, ως στατιστική δε μέθο-

δος χρησιμοποιήθηκε το Man Whitney test. Η απεικόνιση των αποτελεσμάτων έγινε με το Graph-Pad Prism. Τιμή $p < 0.05$ ορίσθηκε ως η ελάχιστη, ώστε να θεωρηθεί στατιστικά σημαντικό το αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ δύο μεγεθών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης, η αρχική FEV_1 , οι τιμές του Mg ορού και ερυθρών προ της δοκιμασίας προκλήσεως, καθώς και η PD_{20} παρουσιάζονται στον πίνακα 1, τόσο στο σύνολο των ατόμων όσο και σε κάθε υποομάδα ξεχωριστά.

Οι αρχικές συγκεντρώσεις του Mg στον ορό και τα ερυθρά των ασθματικών ασθενών δεν φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά από αυτές που βρέθηκαν στα υγιή άτομα. Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο Mg ορού προ και μετά τη δοκιμασία προκλήσεως (από 2.08 ± 0.02 mg/dl σε 2.06 ± 0.02 mg/dl, $p = 0.14$). Αντιθέτως το Mg των ερυθρών παρουσίασε στατιστικά σημαντική πτώση (από 5.16 ± 0.07 mg/dl σε 4.99 ± 0.07 mg/dl, $p < 0.0001$, εικόνα 1Α). Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουμε εάν μελετήσουμε συγκριτικά κάθε υποομάδα ασθενών ξεχωριστά με το Mg να παρουσιάζει πτώση στους μεν ασθματικούς υπό εισπνεόμενα στεροειδή από 5.31 ± 0.16 mg/dl σε 5.17 ± 0.16 mg/dl, $p < 0.002$, στους ασθματικούς χωρίς εισπνεόμενα στεροειδή από 5.12 ± 0.1 mg/dl σε 4.98 ± 0.1 mg/dl,

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Ομάδες	Ηλικία (έτη)	FEV_1 (% της αναμενόμενης)	Mg ορού (mg/dl)	Mg ερυθρών (mg/dl)	PD_{20} (mg)
Συνολικός πληθυσμός μελέτης (n=62)	22 $\pm$ 0,4	93 $\pm$ 1	2,06 $\pm$ 0,02	5,16 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,05
Ασθματικοί υπό εισπνεόμενα στεροειδή (n=10)	22 $\pm$ 0,1	94 $\pm$ 3,5	2,04 $\pm$ 0,04	5,31 $\pm$ 0,15	0,49 $\pm$ 0,02
Ασθματικοί χωρίς εισπνεόμενα στεροειδή (n=32)	21 $\pm$ 0,4	90,5 $\pm$ 1,5	2,06 $\pm$ 0,03	5,12 $\pm$ 0,1	0,229 $\pm$ 0,02
Υγιή άτομα (n=20)	23 $\pm$ 0,8	97,5 $\pm$ 2	2,1 $\pm$ 0,03	5,13 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,3

FEV_1 : Ο βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1^ο δευτερόλεπτο.

PD_{20} : Η συγκέντρωση της ισταμίνης που προκάλεσε πτώση της FEV_1 κατά 20%.

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ SEM.

$p < 0.001$ και τέλος στους φυσιολογικούς από 5.13 ± 0.12 mg/dl σε 4.92 ± 0.1 mg/dl, $p < 0.0001$ (Εικόνα 1B).

Καμία στατιστική συσχέτιση δεν διαπιστώθηκε μεταξύ της PD_{20} και της % πτώσης του Mg των ερυθρών ($r = 0.21$, $p = 0.6$) ή της PD_{20} και της αρχικής συγκέντρωσης του Mg στον ορό ή τα ερυθρά ($r = 0.16$, $p = 0.7$).

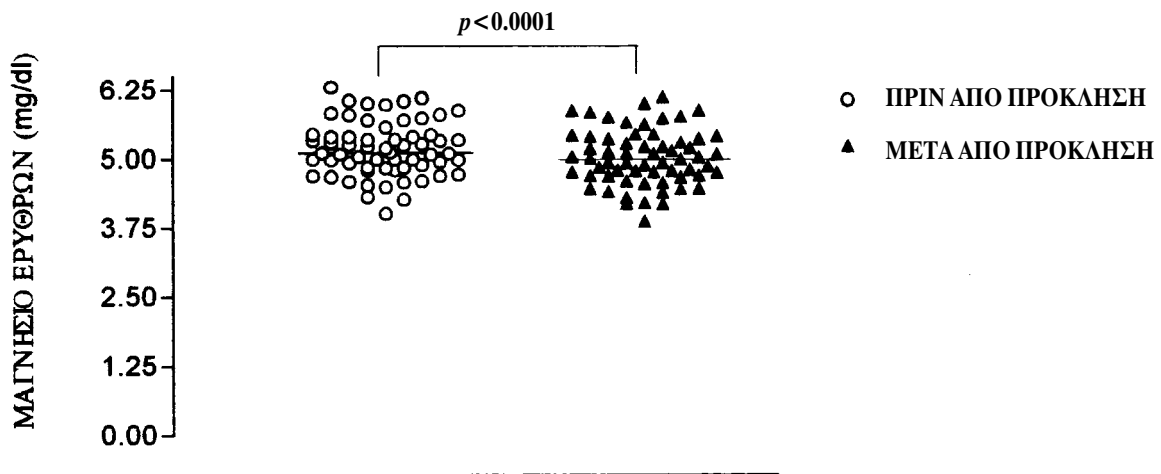
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη μέσω της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας που προκαλεί, αν και δε

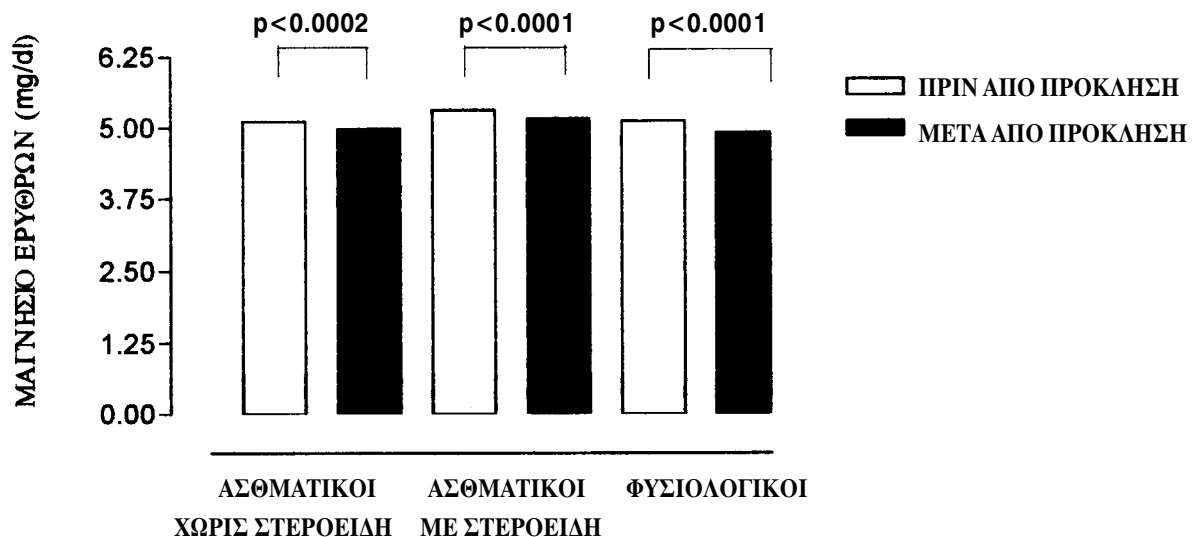
φαίνεται να μεταβάλλει τα επίπεδα του Mg του ορού, προκαλεί στατιστικά σημαντική πτώση του ενδοκυττάρου Mg, όπως αυτό μετρήθηκε στα ερυθροκύτταρα. Ο βαθμός της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας δε σχετίζεται με την πτώση αυτή του Mg ούτε με την αρχική συγκέντρωση του Mg στον ορό ή τα ερυθροκύτταρα.

Ο συνήθης τρόπος μέτρησης του Mg είναι η μέτρηση της συγκέντρωσης του ιόντος αυτού στον ορό. Μελέτες όμως έχουν δείξει ότι η μέτρηση του ενδοκυττάρου Mg πλεονεκτεί αυτής του ορού στον καθορισμό της ομοιόστασης του Mg¹. Επιλέξαμε να μετρήσουμε το ενδοκυττάριο Mg στα ερυθροκύτταρα εξαιτίας του ότι αυτά

1A



1B



Εικόνες 1A και 1B. Επίπεδα Mg ερυθρών πριν και μετά τη δοκιμασία προκλήσεως

αποτελούν το μεγαλύτερο υποπληθυσμό κυττάρων του αίματος, περιέχουν το ιόν του Mg σε ιονισμένη και άρα εύκολα ανταλλάξιμη μορφή και τέλος η μέτρηση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε προηγούμενες μελέτες^{20,21}.

Το ιόν του Mg από παλιά επιστεύετο ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του λείνου μυϊκού συστήματος των βρόγχων. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι το Mg προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών²² μέσω πιθανώς ενεργοποίησης της επαναπρόσληψης Ca^{++} στο σαρκοπλασματικό δίκτυο²³, αναστολής της ροής ιόντων Ca^{++} προς τον ενδοκυττάριο χώρο²⁴ και αναστολής της Ca^{++} εξαρτώμενης απελευθέρωσης ιόντων Ca^{++} ²⁵. Επίσης το ιόν του Mg θεωρείται ότι αναστέλλει την έκκριση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα²³ και την έκκριση ακετυλοχολίνης από τις τελικές χολινεργικές νευρικές απολήξεις²⁶. Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει το σημαντικό ρόλο του Mg χορηγούμενου είτε σε εισπνεόμενη⁸ είτε σε ενδοφλέβια μορφή⁷ στην αντιμετώπιση της ασθματικής κρίσης, η δε χαμηλή διατηρητική πρόσληψη Mg φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένη υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, μειωμένη FEV₁ και συριγμό της αναπνοής στο γενικό πληθυσμό²⁷. Ο Rolla και οι συνεργάτες του^{10,11} έδειξαν ότι, κατά τη δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη ή με ταχολίνη, η δόση που χρειάζεται για να προκαλέσει πτώση κατά 20% της αρχικής FEV₁ (PD₂₀) αυξάνει σημαντικά όταν στους ασθενείς χορηγηθεί προ της δοκιμασίας εισπνεόμενο Mg (MgSO₄), η δε μείωση αυτής της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας είναι παρόμοια μ'αυτή που παρατηρείται με τη χρήση αναστολέων των καναλιών Ca^{++} . Τα παραπάνω μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι πιθανώς το Mg εκδηλώνει τη δράση του εμπλεκόμενο στο τελευταίο στάδιο της βρογχοσύσπασης, παρεμβαίνοντας στην ομοιόσταση του Ca^{++} στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε ότι η πρόκληση με ισταμίνη μέσω της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (βρογχόσπασμου) που προκαλεί οδηγεί στη μείωση των επιπέδων του Mg στα ερυθροκύτταρα, χωρίς όμως να μεταβάλλει αντίστοιχα και το Mg του ορού. Υποθέτουμε λοιπόν -με βάση και τα παραπάνω κλινικά δεδομένα- ότι ο οργανισμός ενδογενώς κινητοποιεί ιόντα Mg από τις αποθήκες του (ενδοκυττάριο χώρο), τα οποία χρησιμοποιεί ως "ενδογενείς" αναστολείς των κανα-

λιών Ca^{++} στην προσπάθειά του να αναστρέψει τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων που προκλήθηκε κατά τη δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη. Αυτή η υπόθεση στηρίζεται μερικώς από τον προστατευτικό ρόλο του Mg στο βρογχόσπασμο που προκαλείται από την εισπνοή ισταμίνης⁹, από πειραματικά δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι το Mg προκαλεί χάλαση προδιεγερμένων με ισταμίνη αγγειακών λείων μυϊκών ινών μέσω ελάττωσης του ενδοκυττάρου Ca^{++} ²⁸ και τέλος από μία σχετική επιδημιολογική έρευνα η οποία έδειξε ότι η χαμηλή διατηρητική πρόσληψη Mg σχετίζεται με χαμηλή FEV₁ και υψηλό κίνδυνο για συριγμό της αναπνοής και βρογχική υπεραντιδραστικότητα στον γενικό πληθυσμό²². Η σημαντική δε πτώση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Mg που παρατηρήθηκε δείχνει να είναι ανεξάρτητη του βαθμού της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας όπως φαίνεται από την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της PD₂₀ στην ισταμίνη και της επί της % πτώσης της συγκέντρωσης του Mg στα ερυθροκύτταρα. Αυτό επιβεβαιώνει τη βασική μας υπόθεση ότι ιόντα Mg μετακινούνται από τον ενδοκυττάριο χώρο κατά τη διάρκεια του βρογχόσπασμου ανεξάρτητα από τη δόση της ισταμίνης (βαθμό βρογχικής υπεραντιδραστικότητας) που χρειάζεται για να συμβεί αυτός.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του ενδοκυττάρου Mg σχετίζονται με το βαθμό της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας²⁹, η δική μας όμως εργασία δεν επιβεβαίωσε την παραπάνω θεωρία (η PD₂₀ ήταν ανεξάρτητη της αρχικής τιμής του Mg των ερυθρών). Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο διαφορετικό αριθμό και σύσταση του πληθυσμού μελέτης των δυο εργασιών, στη διαφορά στη διατηρητική πρόσληψη του Mg ανάμεσα στις χώρες μελέτης καθώς και στη διαφορά του ενδοκυττάρου Mg που μετρήθηκε (ερυθροκύτταρα έναντι πολυμορφοπύρηνων).

Συνοπτικά δείξαμε ότι η δοκιμασία προκλήσεως με ισταμίνη προκαλεί στατιστικά σημαντική πτώση του ενδοκυττάρου Mg χωρίς όμως να μεταβάλλει το Mg του ορού, η πτώση δε αυτή είναι ανεξάρτητη του βαθμού της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, όπως αυτή εκτιμάται με την PD₂₀. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες ώστε να κατανοηθεί πλήρως η δράση και ο ρόλος των επιπέδων του Mg στους ασθματικούς ασθενείς, κυρίως κατά την παρόξυνση της νόσου.

SUMMARY

Magnesium levels in plasma and erythrocytes before and after histamine challenge

E. Zervas, S. Loukides, G. Papatheodorou, K. Psathakis, K. Tsindiris, P. Panagou, N. Kalogeropoulos

*Previous studies have assessed the protective effect of nebulized magnesium sulfate on bronchial hyperreactivity. Intravenous and inhaled magnesium sulfate have successfully been used in the treatment of acute asthma. In the present study we investigated the effect of histamine challenge on intracellular (erythrocytes) and extracellular (plasma) levels of magnesium (Mg) and the possible relationship between degree of bronchial hyperreactivity and levels of Mg in plasma and erythrocytes. We studied 42 asthmatic patients (all males, mean age 21 ± 0.3 yrs, FEV_1 $91 \pm 2\%$ pred, 10 on inhaled steroids) and 20 healthy subjects (all male, mean age 22 ± 0.4 yrs, FEV_1 $93 \pm 1\%$ pred). Histamine challenge was performed using Bronchoscreen Jaeger 6021. PD_{20} was calculated at the time when a 20% fall of baseline FEV_1 was observed. Mg levels in plasma and erythrocytes were measured both at baseline and when the PD_{20} had occurred. Our results showed that magnesium levels in plasma did not significantly change after histamine challenge (from 2.06 ± 0.02 mg/dl to 2.08 ± 0.02 mg/dl respectively). On the other hand there was a statistically significant difference in magnesium levels in erythrocytes (from 5.16 ± 0.07 mg/dl to 4.9 ± 0.07 mg/dl $p < 0.0001$). There was no correlation between PD_{20} the difference of both magnesium concentrations (baseline- PD_{20} time) as well as the initial values of magnesium levels in erythrocytes and serum. In conclusion, these data show that histamine challenge significantly affects the magnesium levels in erythrocytes while at the same time serum levels remain unchangeable. This statistical difference is not correlated with the degree of bronchial hyperreactivity (PD_{20}). **Pneumon 1999, 12 (3): 182-188***

Key words: magnesium, bronchial asthma, bronchial hyperreactivity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reinhart R. Magnesium metabolism. Arch. Intern. Med 1988, 148:2415-2420.
2. Spivey WH, Skobeloff EM, Levin RM. Effect of magnesium chloride on rabbit bronchial smooth muscle. Ann. Emery. Med 1990, 19:1017-12.
3. Rosello HJ, Plujc. Sulfato de magnesio en la crisis de asma. Prensa Med Argentina 1936, 29:1677-80.
4. Okayama H, Aikawa T, Okayama M, Sasaki H, Mue S, Takishama T. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulphate in bronchial asthma. JAMA 1987, 257:1076-1078.
5. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greonspon L. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department JAMA: 1989, 1210-1213.
6. Noppen M, Vanmaele L, Impena N, Schandovyl W. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulphate in acute severe bronchial asthma. Chest 1990, 97:373-376.
7. Bloch H, Silverman R, Mancherje N, et al. Intravenous magnesium sulphate as an adjunct in the treatment of acute asthma. Chest 1995, 107:1576-1581.
8. Mangat HS, D'Souza G.A, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial E.R.J 1998, 12:341-344.
9. Hill JM, Britton J. Effect of intravenous magnesium sulfate on airway calibre and airway reactivity to histamine in asthmatic subjects. Br J Clin Pharmacol 1996, 42(5):629-31.
10. Rolla G, Bucca C, Bugiuni M, Arossa W, Spinacis. Reduction of histamine-induced bronchoconstriction by magnesium in asthmatic subjects Allergy 1987, 42:186-188.
11. Rolla G, Bucca C, Arrossa W, Bugiani M. Magnesium attenuates methacholine induced bronchoconstriction in asthmatics. Magnesium 1987, 6:201-204
12. Fantidis P, Ruiz Cucho J, Morin M, Madero Jarabo R, Solera J, Herrero E. Intracellular (polymorphonuclear)

- magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks. *J R Soc Med* 1995 Aug, 88(8): 441-445.
13. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136:225-244.
 14. Jonasson G, Carlsen KH, Blomqvist P Clinical efficacy of low dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not prior treated with steroids *ERJ* 1998, 12:1099-1104.
 15. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness *Thorax* 1983, 38:760-765.
 16. Cockcroft DW, Berscheid BA, Score of the dose-response curve: usefulness in assessing bronchial response to inhaled histamine *Thorax* 1983, 38:55-61.
 17. Kokkonen J, Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood *ERJ* 1993, 6:657-661.
 18. Sovijarvi AR, Malberg LP, Reinikainen K, Ryhila Poggins H. A rapid dosimetric method with controlled tidal breathing for histamine challenge. *Chest* 1993, 104:164-170.
 19. Giluder EM, Heith D.A. Colorimetric determination with bound "calmagite" of magnesium in human blood serum *Clin. Chem.* 1971, 17:663.
 20. De Valk HM, Kok PTM, Sruyvenberg A, et al. Extracellular and intracellular magnesium concentration in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1993, 6:1122-1125.
 21. Emelyanov A, Fedoshev G, Barnes P.J. Reduced intracellular magnesium concentration in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1999, 13:38-40.
 22. Altara BM, Altara BT, Catella A. Magnesium deficiency induced spasms of umbilical vessels relation to pre-eclampsia, hypertension, growth retardation. *Science* 1983, 221:376-378.
 23. Bois P. Effect of magnesium deficiency on mast cells and a urinary histamine in rats. *Br. J Exp Pathol.* 1963, 44:151-155.
 24. Kass RS, Lederez WJ, Tsien RW, et al. Role of calcium ions in transient inward currents and after contractions induced of stophandthidin in cardiac Purkinjee fibres. *J. Physiol.* 1978, 281:187-208.
 25. Dunnet J, Naylon. Calcium efflux from cardiac sarcosomic reticulum: effects of calcium and magnesium. *J. Mol. Cell Cardiac.* 1978, 10:487-498
 26. Del Casillo J, Eng back L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J Physiol.* 1954, 124:370-384
 27. Britton d, Pavard I, R: Chards K, Wisniewski A, Knox A, Liewts S, Tattersfield A, Weiss S. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994, 344:357-62.
 28. Elizabeth K, Gilbert D'Angelo, Harold A. Singer and C.M. Rembold Magnesium relaxes arterial smooth muscle by decreasing intracellular Ca^{2+} without changing intracellular Mg^{2+} . *J. Clin. Invest.* 1992, 89:1988-1994.
 29. Dominguez LJ, Boorbagullo M, Di Lorenzo G, Drago A Scala S, Morici G, Curuso C. Bronchial reactivity and intracellular magnesium: a possible mechanism for the bronchodilating effects of magnesium in asthma. *Clin Sci (Colch)* 1998 Aug1, 95(2):137-142.

Προκλητός βήχας και βρογχική απόφραξη μετά από εισπνοή κιτρικού οξέος σε καπνιστές, περιστασιακούς καπνιστές και μη καπνιστές

Φ. Βλαστός¹
A. Lockhart²

¹Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β' Κέντρου Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, ²Εργαστήριο Λειτουργικών Δοκιμασιών, Πνευμονολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Cochin, Paris

Λέξεις-κλειδιά: Βήχας, βρογχική απόφραξη, κιτρικό οξύ, κάπνισμα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Μελετήσαμε το βήχα και τη βρογχική απόφραξη που προκλήθηκαν από την εισπνοή κιτρικού οξέος σε καπνιστές χωρίς βρογχική απόφραξη σε φυσιολογικές συνθήκες, σε περιστασιακούς καπνιστές και σε μη καπνιστές. Ο ουδός του βήχα ήταν σημαντικά υψηλότερος στους περιστασιακούς καπνιστές σε σύγκριση με τους καπνιστές και τους μη καπνιστές. Η χρονική εξέλιξη της βρογχικής απόφραξης που προκλήθηκε από την εισπνοή κιτρικού οξέος ήταν όμοια στους καπνιστές και στους μη καπνιστές. Η μέγιστη πτώση του FEV₁ συνέβη 5 δευτερόλεπτα μετά την εισπνοή και η διαφορά της μέγιστης πτώσης του FEV₁ ήταν στατιστικά μη σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων. Στους μη καπνιστές, η μέγιστη πτώση του FEV₁ συνέβη 20 δευτερόλεπτα μετά την εισπνοή και το μέγεθος της πτώσης ήταν σημαντικά μικρότερο σε σύγκριση με τους καπνιστές και τους περιστασιακούς καπνιστές. Στους καπνιστές, ο βαθμός της αθροιστικής τοξικής δράσης του καπνού (πακέτα έτη) επηρέασε ασθενώς την εκατοστιαία πτώση του FEV₁ ($r = 0.48, p < 0.10$). Συμπεράναμε ότι ο βήχας και η βρογχική απόφραξη σαν απάντηση στην εισπνοή μιας ερεθιστικής ουσίας, όπως το κιτρικό οξύ, βασίζονται σε διαφορετικούς φυσιολογικούς μηχανισμούς και ότι εξαρτώνται από το καπνιστικό ιστορικό του εκτιθέμενου ατόμου. *Πνεύμων 1999, 12 (3): 189-195*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πειραματικός βήχας σε ανθρώπους έχει δύο στόχους: Την έρευνα της φυσιολογίας του αντανακλαστικού του βήχα και την αξιολόγηση των αντιβηχικών φαρμάκων. Το κάπνισμα συνοδεύεται από υψηλή επίπτωση χρόνιου βήχα¹, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της χρόνιας βρογχίτιδας και τη χρόνια βρογχική απόφραξη.

Οι μηχανισμοί της βηχογόνας δράσης του καπνίσματος δεν έχουν εξακριβωθεί. Οι Pounsford και συν. ανέφεραν ότι ο ουδός του βήχα μετά από εισπνοή κυτρίκου οξέος στους μέτριους καπνιστές είναι όμοιος με αυτόν των μη καπνιστών, ενώ ο ουδός αυτός είναι υψηλότερος στους περιστασιακούς καπνιστές σε σύγκριση με τις δύο προηγούμενες ομάδες². Οι παραπάνω ερευνητές δεν εξέτασαν την βρογχική απόφραξη που προκαλεί η εισπνοή του κυτρίκου οξέος σε άτομα με τις ίδιες καπνιστικές συνήθειες. Είναι γνωστό ότι ο βήχας που προκαλείται από το κυτρίκο οξύ σχετίζεται, τουλάχιστον ως κάποιο βαθμό, με τη βρογχική απόφραξη που προκαλεί η εισπνοή της ερεθιστικής αυτής ουσίας³.

Στον άνθρωπο, το εισπνεόμενο κυτρίκο οξύ προκαλεί βήχα, ο οποίος εξαρτάται από τη δόση της ουσίας και αναπαράγεται κατά σταθερό τρόπο⁴. Επιπλέον, το εισπνεόμενο κυτρίκο οξύ προκαλεί βρογχική απόφραξη, η οποία οφείλεται μάλλον σε ένα αμυντικό αντανακλαστικό του πνευμονογαστρικού νεύρου, επειδή έχει ταχεία έναρξη, είναι σύντομη σε διάρκεια και αναστέλλεται από την ατροπίνη⁵. Οι πιθανοί μηχανισμοί της βρογχικής απόφραξης που προκαλείται από την εισπνοή κυτρίκου οξέος έχουν ανασκοπηθεί προ 10ετίας⁵. Ωστόσο, οι υποδοχείς αυτού του αντανακλαστικού τόξου δεν είναι γνωστοί με ακρίβεια. Οι υποεπιθηλιακοί χημειούποδοχείς του βρογχικού βλεννογόνου (ίνες B και C) είναι οι επικρατέστεροι υποψήφιοι⁶. Οι μηχανοϋποδοχείς των βρογχικών λείων μυϊκών ινών (ίνες A του πνευμονογαστρικού) δεν μπορούν να αποκλεισθούν, εφόσον σε κουνέλια η διέγερσή τους έχει επιτρεπτική δράση στο αντανακλαστικό του βήχα⁷. Αλλοιώσεις απότοκες του καπνίσματος στη λειτουργία των αισθητικών υποδοχέων στον άνθρωπο γίνονται φανερές από την τροποποίηση στα αντανακλαστικά του βήχα και της παροδικής βρογχικής απόφραξης μετά από εισπνοή κυτρίκου οξέος. Όμως ελάχιστα γνωρίζουμε για τη φύση των παραπάνω αλλοιώσεων.

Επιχειρήσαμε, λοιπόν, να ερευνήσουμε τον ουδό στο βήχα και τη χρονική εξέλιξη της βρογχικής απόφραξης μετά από εισπνοή κυτρίκου οξέος, σε καπνιστές χωρίς χρόνια αποφρακτική νόσο, περιστασιακούς καπνιστές και μη καπνιστές.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Χαρακτηριστικά εθελοντών

Μελετήθηκαν τριάντα επτά (37) εθελοντές, ηλικίας από 21 έως 50 ετών. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα με ιστορικό αποπίας ή άσθματος, με χρόνια βρογχική απόφραξη ή λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια των 6 εβδομάδων που προηγήθηκαν της μελέτης. Δεκαπέντε από αυτούς ήσαν καπνιστές (Κ) (μέση ηλικία 35,2 έτη - 6 γυναίκες και 9 άνδρες), δεκατρείς ήσαν περιστασιακοί καπνιστές (ΠΚ) (μέση ηλικία 31,6 έτη - 6 γυναίκες και 7 άνδρες) και εννέα ήσαν μη καπνιστές (ΜΚ) (μέση ηλικία 28,9 έτη - 5 γυναίκες και 4 άνδρες). Δεν είχαν πληροφορηθεί τον ακριβή στόχο της μελέτης, ούτε γνώριζαν τη δόση του κυτρίκου οξέος που εισέπνεαν. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά (unpaired t-test) μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά το FEV₁ πριν από την έναρξη της μελέτης (Κ 92,7 6,5, ΠΚ 94,7 5,6, ΜΚ 100,8 6,5). Η αρχική τιμή της FEV₁ των εξετασθέντων ατόμων ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Καπνιστές ορίστηκαν οι εθελοντές που κατανάλωναν περισσότερο από ένα πακέτο την ημέρα επί 3 έτη τουλάχιστον, ενώ περιστασιακοί καπνιστές ορίστηκαν οι εθελοντές που κατανάλωναν λιγότερο από ένα πακέτο την εβδομάδα επί 3 έτη τουλάχιστον.

Σχέδιο της μελέτης

Οι 37 εθελοντές υποβλήθηκαν στη δοκιμασία εισπνοής του κυτρίκου οξέος, όπως διαμορφώθηκε από τους Bickerman και συν⁸. Η FEV₁ μετρήθηκε πριν από τη δοκιμασία, 5, 20 και 60 δευτερόλεπτα μετά από κάθε εισπνοή και μετά τον τελευταίο βήχα³. Ο ουδός του βήχα και οι τιμές του μετα-βηχικού FEV₁ συγκρίθηκαν στατιστικά.

Τεχνικές λεπτομέρειες

Κάθε εθελοντής εισέπνευσε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις νεφελοποιημένου διαλύματος κυτρίκου οξέος μέχρι να επιτευχθεί πρόκληση βήχα. Ο ουδός του βήχα ορίστηκε ως η μικρότερη δόση κυτρίκου οξέος που προκάλεσε βήχα. Το κυτρίκο οξύ, διαλύθηκε σε απεσταγμένο νερό και το pH όλων των διαλυμάτων ήταν 2.0. Οι συγκεντρώσεις και οι οσμωτικότητες των διαλυμάτων του κυτρίκου οξέος ήσαν 10, 55,2, 100, 150 και 200

mg/ml και 52,7, 287,4, 527,3, 790,5 και 1054 mosm/kg αντίστοιχα. Η συγκέντρωση της δεύτερης δόσης ήταν 55,2 mg/ml αντί για 50 mg/ml για να επιτύχουμε ισοοσμωτικότητα. Με αυτό τον τρόπο, μπορέσαμε να ελέγξουμε την υπο-, την ισο- και την υπερ-οσμωτικότητα των διαλυμάτων του κιτρικού οξέος. Οι αυξανόμενες δόσεις του κιτρικού οξέος χορηγήθηκαν σε χρονικά διαστήματα 5 λεπτών. Εφόσον είχε βρεθεί ο ουδός βήχα του εθελοντή, χορηγήθηκαν δύο πρόσθετες εισπνοές της ίδιας δόσης με χρονικό μεσοδιάστημα 5 λεπτών για να ελέγξουμε την αναπαραγωγικότητα της δοκιμασίας.

Τα διαλύματα του κιτρικού οξέος νεφελοποιήθηκαν μέσω νεφελοποιητή DeVilbiss, πυροδοτούμενο με τη βραδεία εισπνοή από τον υπολειπόμενο όγκο έως την ολική πνευμονική χωρητικότητα (FDS, Mediprom, France). Ο νεφελοποιητής παρείχε 15 μl σε κάθε ενεργοποίησή του. Η οδηγούσα πίεση του οξυγόνου ήταν 1.5 mb. Η μέση αεροδυναμική διάμετρος των εισπνεόμενων σωματιδίων ήταν 4 μm. Οι τιμές της FEV₁ μετρήθηκαν με αυτόματο σπιρόμετρο (Minato, Japan).

Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές του ουδού βήχα των τριών ομάδων συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία Student's t-test (unpaired). Οι τιμές της αρχικής FEV₁ των τριών ομάδων πριν από τη μελέτη συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Student's t-test (unpaired) ανά δύο ομάδες. Για κάθε ομάδα, οι τιμές της FEV₁ πριν τη δοκιμασία και 5, 20 και 60 δευτερόλεπτα μετά την πρόκληση βήχα υποβλήθηκαν σε διπλή ανάλυση μεταβλητότητας (analysis of variance) για τις μεταβλητές άτομο/χρονική περίοδος και στη δοκιμασία Friedman. Όταν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιόδων, οι μεταβηχικές τιμές της FEV₁ συγκρίθηκαν με τις αρχικές τιμές της FEV₁ (paired t-test). Για να εξακριβωθεί αν οι μεταβολές της FEV₁ ήταν ανεξάρτητες από το βήχα καθ'αυτόν, έγινε μια όμοια ανάλυση με τις τιμές της FEV₁ μετά την εισπνοή της αμέσως μικρότερης δόσης από αυτήν που προκάλεσε βήχα σε κάθε εθελοντή, εκτός από 2 άτομα που έβηξαν μετά την εισπνοή της πρώτης (μικρότερης) δόσης. Στους καπνιστές, ο αριθμός των πακέτων ετών συγκρίθηκε με τις τιμές της πτώσης της FEV₁ μετά την εισπνοή κιτρικού οξέος, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Spearman rank correlation.

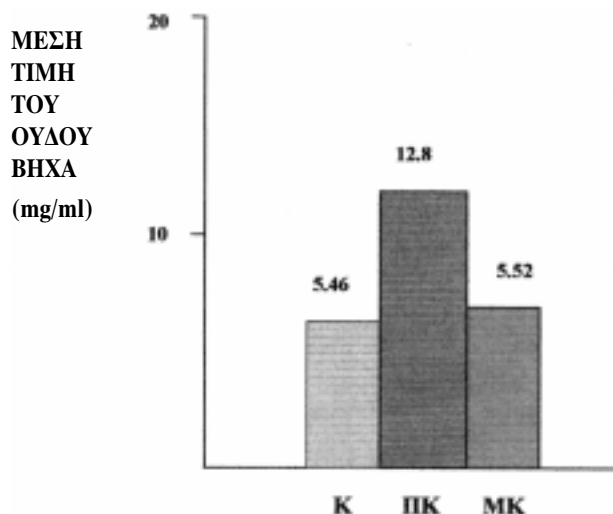
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Βήχας

Ο βήχας προκλήθηκε σε τριάντα τέσσερις από τους τριάντα επτά εθελοντές. Από τα άτομα που δεν έβηξαν, 2 ήταν καπνιστές και ένας ήταν περιστασιακός καπνιστής. Οι τριπλές τιμές του ουδού του βήχα ήταν οι ίδιες σε όλα τα άτομα που εξετάστηκαν. Τα δύο συμπεράσματα από αυτό ήταν ότι η εισπνοή δόσεων κιτρικού οξέος μικρότερων από τη βηχογόνο δόση δεν προκάλεσε ταχυφυλαξία στα άτομα της μελέτης και ότι ο ουδός του βήχα έχει υψηλή αναπαραγωγικότητα. Οι μέσες και οι ατομικές τιμές του ουδού βήχα για τις τρεις ομάδες φαίνονται στο σχήμα 1. Ο ουδός βήχα ήταν σημαντικά υψηλότερος στους περιστασιακούς καπνιστές σε σύγκριση με τους καπνιστές και τους μη καπνιστές ($p > 0.05$). Στους Κ, ο μέσος ουδός βήχα μία σταθερή απόκλιση ήταν 49 23,2, στους ΠΚ ήταν 124,2 54,7 και στους ΜΚ ήταν 55.

2. Βρογχική απόφραξη

Η αρχική τιμή της FEV₁ δεν διέφερε στατιστικά στα άτομα των τριών ομάδων. Στατιστικά σημαντική πτώση της FEV₁ (%pred) σημειώθηκε αμέσως μετά την πρόκληση του βήχα από το κιτρικό οξύ και στις τρεις ομάδες. Η πτώση της FEV₁ ήταν μεγαλύτερη στους Κ και στους ΠΚ σε σύγκριση με τους ΜΚ. Η μέγιστη πτώση συνέβη στα 5 δευτερόλεπτα στους Κ και στους ΠΚ και



Σχήμα 1. Μέσες και ατομικές τιμές ουδού του βήχα και για τις τρεις ομάδες.

στα 20 δευτερόλεπτα στους MK (πίνακας Α, σχήμα 2). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ουδού βήχα και πτώση στην FEV₁. Παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση της FEV₁ μετά από την εισπνοή της αμέσως μικρότερης δόσης από τη βηχογόνα δόση κάθε ατόμου, αλλά η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($0.05 < p < 0.10$ στους Κ και $p > 0.10$ στους ΠΚ και στους MK).

Στους καπνιστές, η πτώση της FEV₁ στα 5 δευτερόλεπτα συσχετίστηκε σε μικρό βαθμό (Spearman rank

correlation) με τον αριθμό των πακέτων ετών, $r = 0.48$, για το οποίο $0.05 < p < 0.10$.

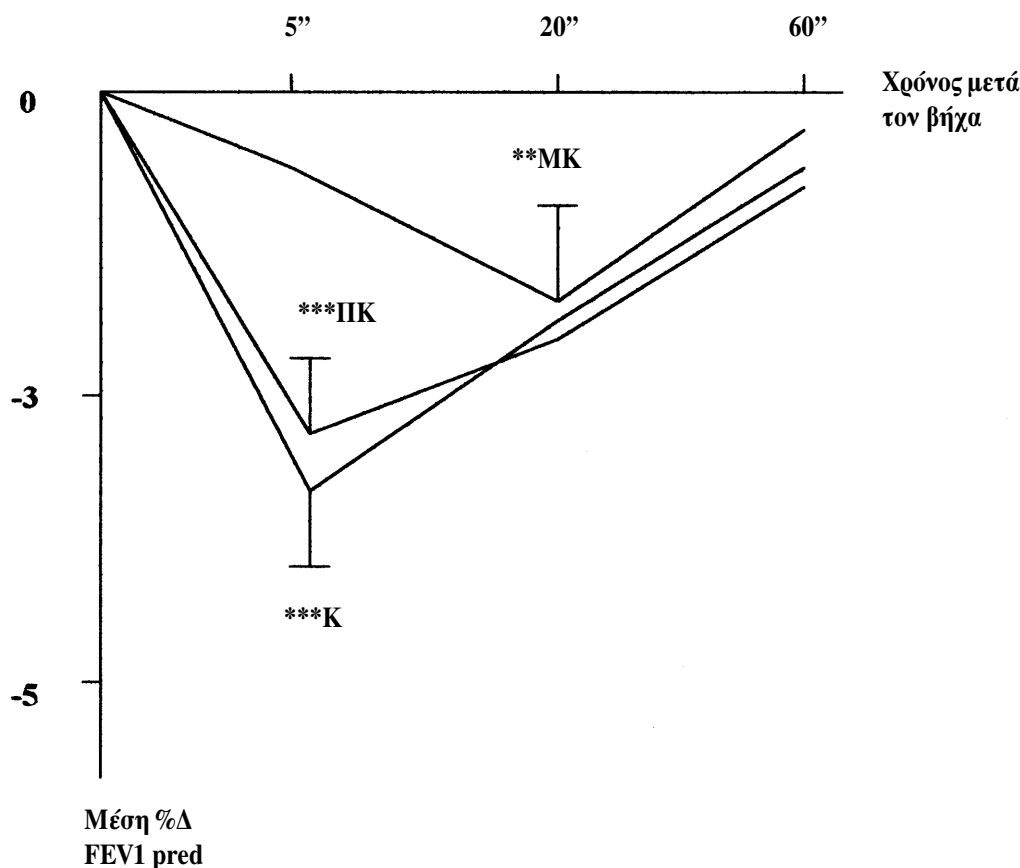
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο βήχας προκλήθηκε αμέσως μετά από την εισπνοή της βηχογόνας δόσης του κυτρινού οξέος, πράγμα που υποδηλώνει αντανάκλαστικό μηχανισμό. Η βρογχική απόφραξη, όπως διαπιστώθηκε από τη μικρή μείωση

Πίνακας Α. Οι μεταβολές των % τιμών της FEV₁ μετά το βήχα από κυτρινό οξύ

Σε ηρεμία	Χρόνος μετά τον βήχα (sec)		
	5	20	60
Κ 92,7 (±6,5)	10,6 (±7,3)***	90 (±8,0)*	91,6 (±7,3)*
ΠΚ 94,7 (±5,6)	90,6 (±7,3)***	91,7 (±7,2)*	92,8 (±6,6)*
ΜΚ 100,0 (±6,5)	100 (±6,4)**	98,7 (±7,0)**	100,5 (±6,4)

Οι αριθμοί στις παρενθέσεις παριστούν τη σταθερή απόκλιση. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές από τις τιμές ηρεμίας συμβολίζονται με *** όταν $p < 0,001$, ** όταν $p < 0,01$ και * όταν $p < 0,05$.



Σχήμα 2. Μέση τιμή % ΔFEV₁ (ΠΡΟΒΑ) μετά από εισπνοή της βηχογόνας δόσης του κυτρινού οξέος.

της FEV₁, κατεγράφη και υποχώρησε μέσα σε 1 λεπτό από τη στιγμή που σταμάτησε ο βήχας. Αυτό επίσης είναι συμβατό με αντανάκλαστικό μηχανισμό. Δεν είναι εξακριβωμένο αν ο προκλητός βήχας από το κιτρινό οξύ και η επακολουθούσα βρογχική απόφραξη ολοκληρώνονται από διαφορετικά αντανάκλαστικά τόξα. Σε ό,τι αφορά την παρούσα μελέτη: Πρώτον, δεν τεκμηριώθηκε βρογχική απόφραξη μετά την εισπνοή της αμέσως κατώτερης από τη βηχογόνα δόσης κιτρινού οξέος, εφόσον η FEV₁ δεν ήταν σημαντικά διάφορη από την αρχική τιμή της στους ΠΚ και στους ΝΚ, ενώ είχε οριακή μείωση στους Κ. Δεύτερον, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των δύο αντανάκλαστικών απαντήσεων, του βήχα και της βρογχικής απόφραξης. Ενδεχομένως θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι, ο βήχας και η βρογχική απόφραξη, αν και στη μελέτη μας προκλήθηκαν από τον ίδιο χημικό παράγοντα, πραγματοποιήθηκαν μέσω δύο διαφορετικών αντανάκλαστικών τόξων, όπως υποστηρίζεται σε μια πρόσφατη ανασκόπηση⁵. Σε πρόσφατη μελέτη σε μη αναισθητοποιημένα ινδικά χοιρίδια, η χορήγηση σαλβουταμόλης εξάλειψε τη βρογχική απόφραξη μετά από εισπνοή κιτρινού οξέος, ενώ δεν επηρέασε το βήχα από το κιτρινό οξύ¹⁸. Το γεγονός ότι, στη μελέτη μας, η βρογχική απόφραξη κατεδείχθη μόνον όταν ο εθελοντής έβηξε, είναι υπέρ της υπόθεσης ότι ο βήχας διευκολύνει την αντανάκλαστική βρογχική απόφραξη. Αυτό είναι σύμφωνο με κλινικές παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες η βρογχική απόφραξη ευνοεί το βήχα ενώ η χρήση βρογχοδιασταλτικών μειώνει το βήχα⁹. Άρα, η βρογχοδιαστολή έχει μάλλον έμμεση επίδραση στο βήχα.

Η μέτρηση της FEV₁ που χρησιμοποιήσαμε για να ανιχνεύσουμε τη βρογχική απόφραξη ίσως να ήταν παραπλανητική, λόγω της παροδικής μείωσης των βρογχικών αντιστάσεων από την πνευμονική υπερδιατάση που προηγείται της βίαιης εκπνοής, όπως φάνηκε από σχετικές μελέτες βρογχικής πρόκλησης σε υγιείς ενήλικες και αποπικούς, μη ασθματικούς εθελοντές, μετά από εισπνοή αλλεργιογόνων^{10,11}. Επομένως, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι η μικρή και παροδική πτώση της FEV₁ που μετρήθηκε στη μελέτη μας ίσως υποτιμά τη βρογχική απόφραξη που προκάλεσε η εισπνοή κιτρινού οξέος. Περαιτέρω μελέτες με μια μη εξαρτώμενη από την προσπάθεια του ατόμου μέθο-

δο μέτρησης της βρογχικής απόφραξης θα μπορούσαν να δώσουν περισσότερες πληροφορίες σχετικές με τη βρογχική απόφραξη που προκαλεί το κιτρινό οξύ.

Η βηχογόνα απάντηση στην εισπνοή της δόσης-ουδού του κιτρινού οξέος είναι εξ ορισμού μικρή και αποτελείται από μία ή δύο προσπάθειες. Άρα, συμπεράναμε ότι ο σχετικός υπεραερισμός που προκλήθηκε από αυτόν το βήχα δεν αρκεί για να αιτιολογήσει το βρογχόσπασμο που ακολούθησε, έστω και αν κάποια από τα μελετηθέντα άτομα εμφάνιζαν βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Ο βήχας που εκλείπει από την εισπνοή καπνού τσιγάρου έχει αποδειχθεί ότι στους σκύλους οφείλεται στους μη ρυθμικά πυροδοτούμενους υποδοχείς "ερεθισμού" (irritant receptors) του άνω λαρυγγικού νεύρου⁶. Επιπλέον, ζώα που έλαβαν προηγουμένως καψαϊσίνη δεν μπόρεσαν να βήξουν μετά από εισπνοή καπνού, πράγμα που δείχνει ότι στη βηχογόνα απάντηση εμπλέκονται οι ίνες C του πνευμονογαστρικού νεύρου, αφού όπως είναι γνωστό, η καψαϊσίνη, χορηγούμενη σε μεγάλες δόσεις, καταστρέφει τις ελεύθερες αισθητήριες απολήξεις των βρόγχων¹². Οι υποδοχείς αυτοί, υπό διαφορετικές συνθήκες διέγερσης, μπορεί να παράγουν βρογχική απόφραξη, είτε λόγω σπασμού των λείων βρογχικών μυών, είτε λόγω οιδήματος του βρογχικού βλεννογόνου^{13,14}.

Όλοι οι μη καπνιστές και όλοι οι καπνιστές εκτός από δύο, έβηξαν μετά την εισπνοή της δεύτερης δόσης κιτρινού οξέος, η οποία ήταν επίσης ισο-ωσμωτική, γεγονός που δείχνει ότι η ωσμωτικότητα δεν είναι σημαντικός παράγοντας για την πρόκληση του βήχα. Πράγματι, οι Higgenbottam και συν. κατέδειξαν ότι τα δαλύματα του κιτρινού οξέος δρουν ως βηχογόνα λόγω της αθροιστικής δράσης του χαμηλού pH και της απουσίας ανιόντων που διαπερνούν τις βιολογικές μεμβράνες, κυρίως ιόντων χλωρίου¹⁵.

Ο ουδός του βήχα βρέθηκε υψηλότερος στους ΠΚ σε σύγκριση με τους Κ και τους ΜΚ. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει το αντίστοιχο της μελέτης των Pounsford και συν². Αντίθετα, η χρονική εξέλιξη της βρογχικής απόφραξης που προκάλεσε το κιτρινό οξύ στους ΠΚ ήταν όμοια με αυτή των Κ: Η μικρότερη τιμή της FEV₁ κατεγράφη στον ίδιο χρόνο (5 δευτερόλεπτα μετά το βήχα) και η πτώση της FEV₁ ήταν μεγαλύτερη από ό,τι στους ΜΚ. Αυτό είναι σύμφωνο με την υπόθεση περί

διαφορετικών μηχανισμών για το βήχα και για τη βρογχική απόφραξη που προκαλούνται από το κιτρικό οξύ. Θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι μεταβολές στους βρόγχους οφειλόμενες στην αθροιστική δράση του καπνού του τσιγάρου είναι υπεύθυνες για τη βρογχική απόφραξη σαν απάντηση στην εισπνοή κιτρικού οξέος στους Κ και στους ΠΚ και ότι το περιστασιακό κάπνισμα καθιστά τους υποδοχείς των ερεθισμών ή, ειδικότερα, του βήχα λιγότερο ευαίσθητους στο κιτρικό οξύ. Ανεξάρτητα από τους μηχανισμούς, το συστηματικό κάπνισμα φαίνεται ότι επηρεάζει τη βρογχική αντιδραστικότητα στο κιτρικό οξύ, όπως συμβαίνει και με τη μεταχολίνη¹⁶. Σε μελέτη του ουδού του βήχα σε καπνιστές με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και υγιείς εθελοντές, οι καπνιστές είχαν χαμηλότερο ουδό βήχα

στο κιτρικό οξύ σε σχέση με τους υγιείς (ως ουδός του βήχα υπολογίστηκε ο λογάριθμος της συγκέντρωσης που προκάλεσε δύο βηχογόνες προσπάθειες), ενώ δεν υπήρχε διαφορά ως προς τον ουδό βήχα στην καψαϊσίνη¹⁷. Άρα, το κάπνισμα δεν φαίνεται να επηρεάζει τη βηχογόνα απάντηση των ινών C, ενώ επηρεάζει τους ευαίσθητους στο κιτρικό οξύ υποδοχείς.

Το κάπνισμα θα μπορούσε να επηρεάζει την κίνηση των ιόντων στους αεραγωγούς, αναστέλλοντας την έκκριση των ιόντων χλωρίου¹⁷. Το περιστασιακό κάπνισμα ίσως προκαλεί μια αντιδραστική υπερέκκριση ιόντων χλωρίου στους αεραγωγούς, στις περιόδους χωρίς κάπνισμα. Αυτή η υπερέκκριση χλωρίου ίσως προστατεύει από βηχογόνα, αλλά όχι από βρογχοσυσπαστικά ερεθίσματα.

SUMMARY

Citric acid-induced cough and bronchial obstruction in smokers, occasional smokers and non smokers

F. Vlastos, A. Lockhart

*We investigated inhaled citric acid-induced cough and bronchial obstruction in 15 smokers without chronic airflow limitation, 13 occasional smokers and 9 non smokers. Cough threshold was significantly higher in occasional smokers in comparison to smokers and non smokers. Citric acid-induced bronchial obstruction had a similar pattern in smokers and occasional smokers: the maximal fall of FEV₁ took place at 5 seconds post-inhalation of citric acid and maximal fall of FEV₁ was statistically significant between the two groups. In non smokers, the maximal fall of FEV₁ was significantly less than in smokers and occasional smokers. In smokers, the degree of tobacco consumption seems to influence the percent fall of FEV₁ ($r = 0.48$, $p < 0.10$). It is concluded that cough and bronchial obstruction to noxious agents such as citric acid are based upon different physiological mechanisms and they depend on smoking history of the subject. **Pneumon 1999, 12 (3): 189-195***

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Irwin R.S., Corrao W.M., Pratter M.R.: Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981, 123:413-417.
2. Pounsford J.C., Saunders K.B.: Cough response to citric acid aerosol in occasional smokers. *Br Med. J* 1986, 293:1528.
3. Simonsson B.G., Jacobs F.M., Nadel J.A.: Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease. *J Clin Invest* 1967, 4:1812-1818.
4. Packman E., London S.J.: The utility of artificially induced cough as a clinical model for evaluating antitussive drug combination. *Curr Ther Research* 1977, 21:855-866.
5. Pounsford J.: Cough and bronchoconstriction. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987, 23 suppl. 10:37s-40s.
6. Sant Abrogio G.: Afferent pathways for the cough reflex. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987, 23, suppl. 10:19s-23s.
7. Hanacek J., Davies A., Widdicombe J.G.: Influence of stretch receptors on the cough reflex in rabbits. *Respiration* 1984, 45:161-168.

8. Bickerman H.A., Barach A.L., Itkin S., Drimmer F.: The experimental production of cough in human subjects induced by citric acid aerosols. *Am J Med Sci* 1956, 228:156-163.
9. Lowry R., Wood A., Johnson T., Higgenbottom T.: Antitussive properties of inhaled bronchodilators on induced cough. *Chest* 1988, 93:1186-1189.
10. Nadel J.A., Tiemey D.F.: Effect of previous deep inspiration on airway resistance in man. *J Appl Physiol* 1961, 16:717-719.
11. Fish J.E., Ankin M.G., Kelly J.F., Peterman V.I.: Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1981, 50:1079-1086.
12. Lundberg J.M., Marlung C.R., Saria A., Folkers K., Rossel S.: Cigarette smoke-induced airway oedema due to activation of capsaicine-sensitive vagal afferents and substance P release. *Neurosci* 1983, 107:1361-1368.
13. Sheppard D., Rizk N.W., Boushey H.A., Bethal R.A.: Mechanism of cough and bronchoconstriction induced by distilled water aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1983, 127:691-694.
14. Eschenbacher W.L., Boushey H.A., Sheppard D.: Alteration of osmolarity of inhaled aerosols cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:211-215.
15. Lowry R.W., Wood A.M., Higgenbottom T.W.: Effects of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers. *Clinical Science* 1988, 74:373-376.
16. Woolcock A.J., Salome C.M., DuToit J.I., Sundrum R., Black J.L.: Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in smokers. (abstract) *Am Rev Respir Dis* 1985, 131:A280.
17. Wong C.H., Morice A.H.: Cough threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999, 54(1):62-64.
18. Girard V., Naline E., Vilain P., Emonds X., Advenier C.: Effect of the two tachykinin, SR 48968 and SR 140333, on cough induced by citric acid in the unanesthetized guinea pig. *Eur Respir J* 1995, 8(7):1110-1114.
19. Janoff A., Pryor W.A., Bengali Z.H.: Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136:1058-1064.

Φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή σε άτομα μεγάλης ηλικίας

Κ. Δημάκου
Π. Λάτση
Μ. Τουμπής
Α. Ρασιδάκης
Δ. Ορφανίδου
Ε. Ζαγανά
Π. Μπακάκος
Ι. Ιορδάνογλου

Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Φυματίωση, υπεζωκοτική συλλογή, υπερήλικες

Αλληλογραφία:

Κατερίνα Δημάκου, Αιγαίου Πελάγους 58, Αγία Παρασκευή, Αθήνα 153 41, τηλ. 7774163, 6015615.

Η εργασία παρελήφθη στις 14/4/99 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 3/12/99.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Μελετήθηκαν οι φάκελοι 120 ασθενών με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας κατά τη χρονική περίοδο 1974-94. Οι ασθενείς αυτοί (81 άνδρες, 39 γυναίκες) αποτελούν το 24,3% του συνόλου των φυματίσεων και το 37% των εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 44 έτη (16-85 έτη) και το 27,5% είχε ηλικία ≥ 60 ετών. Η ακτινογραφία θώρακα έδειξε παρεγχυματική αλλοίωση στο 10% των περιπτώσεων. Ειδικότερα, όσον αφορά στην ομάδα των ασθενών με ηλικία ≥ 60 ετών, το 79% είχε μόνο υπεζωκοτική συλλογή στην ακτινογραφία θώρακα. Θετική καλλιέργεια πτυέλων βρέθηκε στο 18% των περιπτώσεων, το 66% των οποίων δεν είχε παρεγχυματική βλάβη. Η διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής για το σύνολο των ασθενών τέθηκε από τη θετική βιοψία υπεζωκότα (49,2%) και την ανίχνευση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στο πλευριτικό υγρό (17,2%) ή στα πτύελα (26,6%). Στην περίπτωση που οι καλλιέργειες πτυέλων ήταν αρνητικές η διάγνωση βασίστηκε σε κλινικοεργαστηριακά κριτήρια (60%). Συμπεραίνεται ότι η συχνότητα της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής σε άτομα μεγάλης ηλικίας είναι υψηλή. Η συμβολή των καλλιιεργειών πτυέλων στην διάγνωση είναι σημαντική ακόμα και σε απουσία παρεγχυματικής βλάβης στην ακτινογραφία θώρακα. *Πνεύμων 1999, 12 (3): 196-202*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι ο αριθμός των περιπτώσεων φυματίωσης έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, γεγονός που έχει αποδοθεί κυρίως στην HIV λοίμωξη και στο AIDS^{1,2}. Έχει διαπιστωθεί όμως ότι, όταν εξαιρεθούν τα άτομα με HIV λοίμωξη, οι υπερηλικες αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα των περιπτώσεων με φυματίωση³⁻⁸. Στην Αμερική έχει βρεθεί ότι το ποσοστό των υπερηλικών με φυματίωση έχει υπερδιπλασιαστεί από

13,8% το 1953 σε 28,6% το 1979⁹. Οι Couser και Classroth το 1993 ανέφεραν ότι το 1987 ο αριθμός των νέων περιπτώσεων φυματίωσης σε υπερηλίκους ήταν 20,6 ανά 100.000, ενώ ο αντίστοιχος για τις ηλικίες 15-24 ήταν 4,6⁸. Πριν από τον αποτελεσματικό έλεγχο της φυματίωσης σχεδόν το 80% των ατόμων είχε μολυνθεί με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στην ηλικία των 30 ετών. Τα άτομα που επέζησαν αποτελούν την πλειοψηφία των περιπτώσεων με φυματίωση που διαγιγνώσκονται σήμερα μεταξύ των ηλικιωμένων¹⁰. Παράγοντες που ευθύνονται για την αναζωπύρωση της νόσου είναι η διαμονή των υπερηλίκων σε ιδρύματα όπου η νόσος συχνά παίρνει ενδημικό χαρακτήρα^{8,11,12}, η ανοσοκαταστολή, η κακή διατροφή, η λήψη φαρμάκων και η συνύπαρξη άλλων νόσων^{3,8}.

Έχει παρατηρηθεί ότι, ειδικά σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας, η φυματίωση αρκετά συχνά δεν συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση με αποτέλεσμα ασθενείς που θεωρείται ότι πάσχουν από παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας ή πνευμονία να διαγιγνώσκονται αφού έχουν ήδη εκθέσει ένα μεγάλο αριθμό υγιών ατόμων στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης⁵. Μερικές φορές μάλιστα η διάγνωση τίθεται μετά θάνατο από νεκροτομικό υλικό^{8,13,14}. Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στην άτυπη κλινική και ακτινολογική εικόνα με την οποία εμφανίζεται η νόσος στα ηλικιωμένα άτομα, τα οποία επιπλέον μπορεί να έχουν αρνητική τη δερμοαντίδραση Mantoux^{2,15}.

Η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή συνήθως περιγράφεται ως οξεία κοκκιωματώδης πλευρίτις η οποία εμφανίζεται ως συνέπεια πρόσφατης λοίμωξης σε νεαρούς ενήλικες που κατά κανόνα δεν έχουν εμφανή παρεγχυματική βλάβη¹⁶. Πρόσφατα στοιχεία όμως δείχνουν ότι η επιδημιολογία των φυματιωδών υπεζωκοτικών συλλογών αλλάζει και μπορεί αυτές να εμφανιστούν σε μεγαλύτερες ηλικίες ως πρώτη εκδήλωση της νόσου ή συνηθέστερα ως αναζωπύρωση παλαιάς νό-

σου¹⁶⁻¹⁸.

Η αναδρομική αυτή μελέτη έγινε με σκοπό να εκτιμηθεί η συχνότητα της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής σε άτομα μεγάλης ηλικίας στον Ελληνικό χώρο καθώς και ο τρόπος διαγνωστικής προσέγγισης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ανασκοπήθηκαν 323 φάκελλοι ασθενών με εξιδρωματική υπεζωκοτική συλλογή και 494 ασθενών με φυματίωση πνευμόνων που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας κατά την 15ετία 1979-1994. Από αυτούς μελετήθηκαν 120 φάκελλοι ασθενών με τη διάγνωση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής. Από τους παραπάνω ασθενείς οι 81 ήταν άνδρες και οι 39 γυναίκες με ηλικία από 16 έως 85 ετών (μέση ηλικία 44 έτη).

Από τα δεδομένα των 120 ασθενών μελετήθηκαν αναλυτικά η συχνότητα της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής ανά ομάδα ηλικίας, η συνύπαρξη παρεγχυματικών αλλοιώσεων στην ακτινογραφία θώρακα καθώς και η διαγνωστική τους προσέγγιση με ιδιαίτερη έμφαση στην ομάδα ασθενών μεγάλης ηλικίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 120 ασθενείς που μελετήθηκαν, οι 55 (34 άνδρες και 21 γυναίκες) είχαν ηλικία μικρότερη ή ίση των 35 ετών (45,8%), 32 (25 άνδρες και 7 γυναίκες) ηλικία 36-59 ετών (26,7%) και 33 (22 άνδρες και 11 γυναίκες) ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 60 ετών (27,5%) όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Οι 120 ασθενείς της μελέτης μας αποτελούν το 24,3% του συνόλου των ασθενών με ενεργό φυματίωση των πνευμόνων και το 37% του συνόλου των εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας κατά την ίδια χρονική περίοδο.

Η μελέτη των απλών ακτινογραφιών θώρακα (οπι-

Πίνακας 1. Κατανομή κατά φύλο και ηλικία 120 περιπτώσεων φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής.

Ηλικία (έτη)	16-35	36-59	≥ 60	Σύνολο
Άνδρες	34	25	22	81
Γυναίκες	21	7	11	39
Σύνολο	55 (45,8%)	32 (26,7%)	33 (27,5%)	120
Σχέση (Ανδ/Γυν)	1.6	3.6	2	

σθιοπροσθίων και πλαγίων) έδειξε συνύπαρξη παρεγχυματικών αλλοιώσεων σε 12 ασθενείς (10%). Από αυτούς οι 6 είχαν ανομοιογενείς σκιάσεις ενδεικτικές πρόσφατης βλάβης (5%) και οι 6 (ηλικίας άνω των 60 ετών) αποτιτανώσεις και ρικνωτικές βλάβες ενδεικτικές παλαιάς νόσου (5%). (Πίνακας 2).

Αναλυτικότερα, όσον αφορά στην ομάδα των 33 ατόμων με ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών παρατηρήθηκαν τα εξής:

1) Η Mantoux ήταν θετική σε 26 από τους 31 ασθενείς στους οποίους έγινε (83,9%).

2) Οι 26 στους 33 ασθενείς (79%) είχαν μόνο υπεζωκοτική συλλογή στην ακτινογραφία θώρακα. Έξι ασθενείς είχαν συνοδό βλάβη ενδεικτική παλαιάς νόσου (18,2%) και ένας ασθενής παρουσίαζε στοιχεία ενδεικτικά πρόσφατης βλάβης.

3) Η διάγνωση ετέθη με τουλάχιστον μία από τις παρακάτω εξετάσεις: α) Βιοψία υπεζωκότα σε 5 από τους 16 ασθενείς στους οποίους έγινε (31%), β) Θετική καλλιέργεια για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης του πνευμονικού υγρού σε 3 ασθενείς, γ) Θετική καλλιέργεια πτυέλων για B-Koch σε 6 ασθενείς από τους οποίους ένας είχε στοιχεία παλαιάς βλάβης στην ακτινογραφία του θώρακα και ένας στοιχεία ενδεικτικά πρόσφατης βλάβης. Οι υπόλοιποι 4 (12%) δεν παρουσίαζαν παρεγχυματική βλάβη στην ακτινογραφία του θώρακα. δ) Ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή που χορηγήθηκε στους υπόλοιπους 20 ασθενείς (60,6%) με βάση τα παρακάτω κριτήρια: Εξιδρωματικό υγρό με λεμφοκυτταρικό τύπο, θετική Mantoux, αύξηση αδενοσινδεαμινάσης (ADA) > 33 UI στο πνευμονικό υγρό, σχέση λυσοζύμης πνευμονικού υγρού / λυσοζύμη ορού > 1,2 και απουσία άλλης ερμηνείας για την παρουσία του υγρού.

Στο σύνολο των ασθενών η διάγνωση της φυματίωσης

ετέθη σε 48 ασθενείς (40%) με τουλάχιστον μία από τις παρακάτω εξετάσεις όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

1) Βιοψία υπεζωκότα έγινε σε 59 ασθενείς (49,2%) και η ιστολογική εξέταση του υλικού ήταν θετική σε 33 ασθενείς (55,9%).

2) Καλλιέργεια πνευμονικού υγρού για μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης έγινε σε 64 ασθενείς (53,3%) και ήταν θετική σε 11 (17,2%).

3) Καλλιέργεια πτυέλων για μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης έγινε σε 60 ασθενείς (50%) και ήταν θετική στους 16 (28,6%) από τους οποίους οι 10 δεν είχαν εμφανή παρεγχυματική βλάβη (62,5%).

Στους υπόλοιπους 72 ασθενείς (60%) η διάγνωση βασίστηκε στην ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή η οποία χορηγήθηκε με βάση τα παρακάτω κριτήρια:

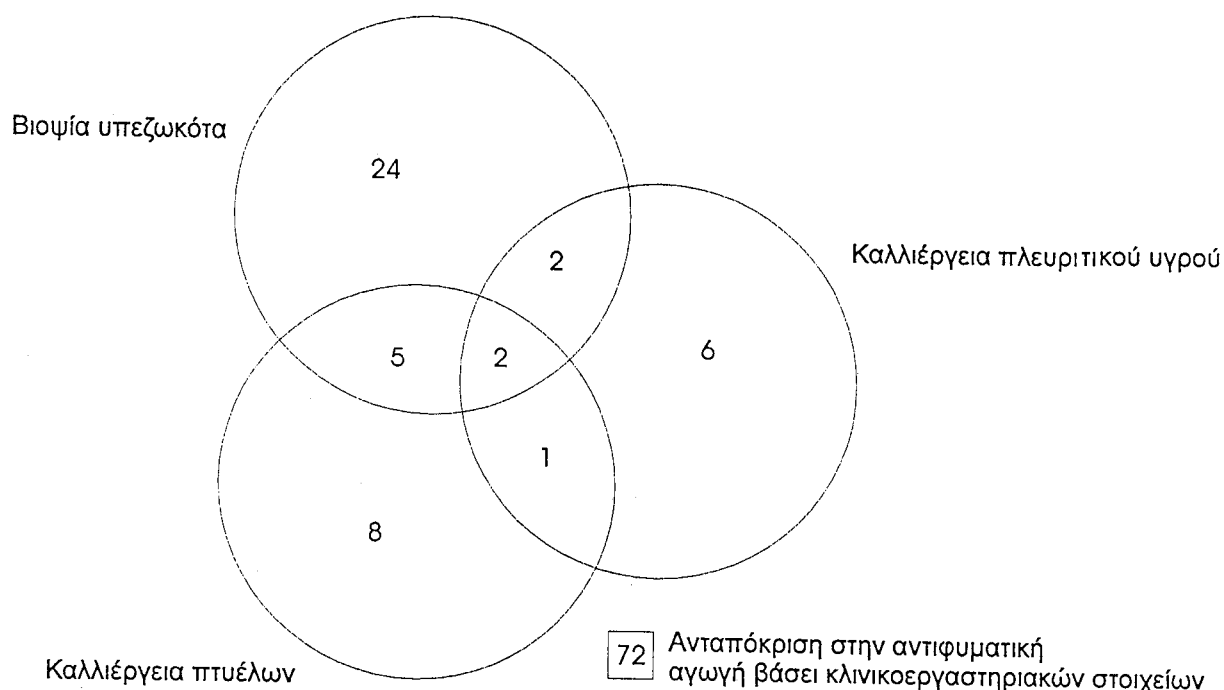
ADA μεγαλύτερη από 33 UI και σχέση λυσοζύμης πνευμονικού υγρού/λυσοζύμη ορού > 1,2 η οποία βρέθηκε σε 14 από τους 17 ασθενείς που μετρήθηκε (80%).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φυματίωση παραμένει μία σημαντική αιτία εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής^{19,20}. Στη μελέτη μας αυτή αποτελεί το 37% των εξιδρωματικών υπεζωκοτικών συλλογών και το 24,3% των περιπτώσεων με πνευμονική φυματίωση, ποσοστό μεγάλο σε σχέση με το αντίστοιχο άλλων μελετών όπου βρέθηκε 5% και 7% αντίστοιχα⁷. Πιθανόν το υψηλό ποσοστό να σχετίζεται με το μεγάλο αριθμό των ασθενών μας στους οποίους η διάγνωση τέθηκε με βάση την ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή. Εάν εξαιρεθεί η ομάδα αυτή των ασθενών, το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 14,8%. Όσον αφορά στην κατανομή κατά φύλο, η μικρότερη διαφο-

Πίνακας 2. Ευρήματα ακτινογραφίας θώρακα.

Ομάδα ηλικίας (έτη)	Υπεζωκοτική Συλλογή (Υ.Σ)	Υ.Σ και παρεγχυματική βλάβη	
		παλαιά	πρόσφατη
16-35	50	-	5
36-59	32	-	-
≥ 60	26	6	1
Σύνολο	108	6	6



Σχήμα 1. Τρόπος διάγνωσης των φυματιωδών υπεζωκοτικών συλλογών

ρά παρατηρείται στις νεαρές ηλικίες (αναλογία ανδρών/γυναίκες 1:6). Η διαφορά αυτή τριπλασιάζεται στις μεσαίες ηλικίες (άνδρες/γυναίκες 3:6) και μειώνεται στους ηλικιωμένους, όπου όμως και πάλι οι άνδρες εμφανίζονται με διπλάσια συχνότητα σε σχέση με τις γυναίκες (άνδρες/γυναίκες 2:1). Σε ανάλογη μελέτη που αφορά ασθενείς άνω των 60 ετών με πνευμονική φυματίωση η σχέση αυτή βρέθηκε 2,3/1⁷.

Η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα επιβραδυνόμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας η οποία εμφανίζεται ως απάντηση στην παρουσία του αντιγόνου του μυκοβακτηριδίου στην υπεζωκοτική κοιλότητα μετά από ρήξη μικρής υποϋπεζωκοτικής εστίας^{16,17,21}. Λιγότερο συχνά η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή είναι αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς ή μόλυνσης απο γειτονικούς λεμφαδένες^{17,21,22}. Αν και πρόκειται για νόσο αρχικά αυτοπεριοριζόμενη, αναφέρεται ότι ένα ποσοστό έως 25% των ασθενών που δεν έχει λάβει θεραπεία μπορεί να αναπτύξει ενεργό πνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο εντός 5 ετών από την εμφάνισή της²³.

Συνήθως η φυματιώδης υπεζωκοτική συλλογή θεωρείται νόσος της νεαρής ηλικίας με αποτέλεσμα η εμφάνιση συλλογής σε άτομα μεγάλης ηλικίας να θεωρείται συχνά ότι οφείλεται σε άλλες νόσους όπως καρκίνος, πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια ή πνευμονική εμβολή⁸.

Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός ηλικιωμένων εμφανίζει φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή. Στη μελέτη μας οι 33 ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών αποτελούν το 27,5% του συνόλου. Πιθανόν ο μεγάλος αυτός αριθμός να σχετίζεται με την αύξηση της φυματίωσης συνολικά στην ομάδα των ηλικιωμένων ή με την αύξηση κυρίως των φυματιωδών υπεζωκοτικών συλλογών.

Σε μία μελέτη 26 φυματιωδών υπεζωκοτικών συλλογών αναφέρονται τα 56 έτη ως διάμεση ηλικία της πρωτοπαθούς νόσου ενώ ποσοστό 33% των ασθενών είχε ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών¹⁷. Στην ίδια εργασία αναφέρεται ότι η υπεζωκοτική συλλογή ήταν η μοναδική εκδήλωση μεταπρωτοπαθούς λοίμωξης στο 19% ενώ σε άλλη μελέτη το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 46%. Η παρουσία συνήθως τυπικών ακτινολογικών ευρημάτων παλαιάς νόσου αποτελεί ισχυρή ένδειξη αναζωπύρωσης της νόσου¹⁸. Στη μελέτη μας μόνο 6 ασθενείς (18,2%) είχαν συννοσή ενδεικτική παλαιάς

φάνιση συλλογής σε άτομα μεγάλης ηλικίας να θεωρείται συχνά ότι οφείλεται σε άλλες νόσους όπως καρκίνος, πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια ή πνευμονική εμβολή⁸.

φυματίωσης στην ακτινογραφία του θώρακα ενώ ένας είχε ένδειξη πρόσφατης βλάβης. Οι υπόλοιποι 26 (78,8%) εμφάνιζαν μόνο υπεζωκοτική συλλογή. Επιπλέον, 4 από τους 26 (15,4%) αυτούς ασθενείς είχαν θετική καλλιέργεια πτυέλων. Συνεπώς, στην εκτίμηση των ασθενών με φυματιώδη πλευρίτιδα, είναι δύσκολο να καθοριστεί με βεβαιότητα αν πρόκειται για εκδήλωση πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς νόσου. Η καθιέρωση της υπολογιστικής τομογραφίας του θώρακα μπορεί να συμβάλει στην περαιτέρω ανάδειξη αλλοιώσεων που δεν είναι εμφανείς στην ακτινογραφία του θώρακα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει στη μελέτη μας η δερμοα-ντίδραση Mantoux η οποία στα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών άτομα βρέθηκε θετική σε ποσοστό 83,9% (26/31) ενώ σε άλλες μελέτες το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο (55%)⁷. Πιθανόν το εύρημα αυτό να σχετίζεται με την υψηλή επίπτωση της φυματίωσης στον ελληνικό χώρο κατά τα προηγούμενα χρόνια.

Όσον αφορά στη διαγνωστική προσέγγιση της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής αναφέρεται ότι στο 60-80% των ασθενών με φυματίωση η βιοψία του υπεζωκότα αποκαλύπτει κοκκιώματα²³. Το αντίστοιχο ποσοστό στη δική μας μελέτη είναι 56%. Σε άλλη αναλυτικότερη μελέτη αναφέρεται η ύπαρξη κοκκιωμάτων στην βιοψία του υπεζωκότα στο 72% των ασθενών με πρωτοπαθή λοίμωξη και στο 25% εκείνων με αναζωοπύρωση της νόσου, γεγονός που συσχετίζεται με την πιθανόν λιγότερο καλά αναπτυγμένη κυτταρική ανοσία στους ασθενείς αυτούς¹⁸.

Η συχνότητα των θετικών καλλιέργειών από το υπεζωκοτικό υγρό είναι γενικά χαμηλή (20-25% των περιπτώσεων)²³. Στη μελέτη μας θετική καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδιο βρέθηκε σε ποσοστό 17%. Παρόλα αυτά υπάρχουν εργασίες στις οποίες το αντίστοιχο ποσοστό είναι αρκετά μεγαλύτερο 40% ή ακόμη και 58%¹⁶.

Θετική καλλιέργεια πτυέλων βρέθηκε στο 26,6% των ασθενών μας από τους οποίους το 62,5% δεν παρουσίαζε εμφανή παρεγχυματική βλάβη στην ακτινογραφία θώρακα. Σε άλλη μελέτη που αφορά επίσης περιπτώσεις ασθενών χωρίς παρεγχυματική βλάβη η καλλιέργεια πτυέλων ήταν θετική στο 11,4%. Αξίζει

να σημειωθεί ότι στο 50% των ασθενών με θετική καλλιέργεια πτυέλων, αυτή αποτελούσε το μόνο διαγνωστικό υλικό. Ειδικότερα, στην ομάδα των υπερηλίκων, οι 4 από τους 6 ασθενείς με θετικά πτύελα δεν είχαν παρεγχυματική αλλοίωση στην ακτινογραφία του θώρακα και ο 1 στους 4 δεν είχε άλλο θετικό διαγνωστικό υλικό. Το εύρημα αυτό τονίζει τη διαγνωστική αξία της απλής αυτής εξέτασης η οποία πρέπει να γίνεται ακόμα και όταν η μόνη ακτινολογική ένδειξη είναι η υπεζωκοτική συλλογή.

Σήμερα είναι πλέον γνωστή η αξία που έχει ο καθορισμός της δραστηριότητας της αδενοσινοδεαμίνης (ADA) στο υπεζωκοτικό υγρό όπως επίσης και η σχέση λυσοζύμης υπεζωκοτικού υγρού/λυσοζύμη ορού στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φυματιωδών και μη φυματιωδών υπεζωκοτικών συλλογών, με εξαίρεση το εμπύημα γεγονός που έμμεσα βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φυματίωσης και κακοήθους νόσου²⁴⁻²⁶. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τη δική μας μελέτη όπου ADA μεγαλύτερη από 33 UI και σχέση λυσοζύμης πλευριτικού υγρού/λυσοζύμη ορού > 1,2 βρέθηκε στο 80% των ασθενών που μετρήθηκε (14/17).

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας προκύπτουν οι παρακάτω παρατηρήσεις:

- Η συχνότητα εμφάνισης της φυματιώδους υπεζωκοτικής συλλογής σε άτομα μεγάλης ηλικίας είναι αυξημένη και αφορά περισσότερο στους άνδρες.
- Η συμβολή της καλλιέργειας πτυέλων στη διάγνωση είναι σημαντική και θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με υπεζωκοτική συλλογή και υποψία φυματίωσης.
- Η διαγνωστική αξία του προσδιορισμού της ADA του πλευριτικού υγρού και της σχέσης λυσοζύμης υγρού/ορού είναι υψηλή.
- Παρεγχυματικές αλλοιώσεις στην ακτινογραφία θώρακα ασθενών άνω των 60 ετών με φυματιώδη υπεζωκοτική συλλογή δεν παρατηρούνται σε μεγάλο ποσοστό. Η υπολογιστική τομογραφία πρέπει να καθιερωθεί για την ανάδειξη βλαβών που δεν απεικονίζονται στην απλή ακτινογραφία. Η διάκριση μεταξύ πρωτοπαθούς και μεταπρωτοπαθούς νόσου στην ομάδα αυτή είναι δύσκολη.

SUMMARY

Tuberculous pleural effusion in elderly patients

K. Dimakou, P. Latsi, M. Toubis, A. Rasidakis, D. Orfanidou, E. Zagana, P. Bakakos, I. Iordanoglou

*We reviewed the records of 120 cases of tuberculous pleural effusion seen during the period 1979-94. These cases constituted 24.3% of all diseases due to Mycobacterium Tuberculosis and 37% of all exudative pleural effusions. The mean age of the patients was 44 years and 27.5% of them was over 60 years of age. Ten per cent of the total cases were accompanied by roentgenographic pulmonary parenchymal infiltrates. As for the elderly group we found in 79% of the cases the pleural effusion as the only roentgenographic abnormality. Eighteen per cent of the cases had M. Tuberculosis cultured in sputum while the 66% of this subgroup had no parenchymal infiltrates. Tuberculous pleural effusion was diagnosed if the patient had positive pleural biopsy and M. Tuberculosis cultured in pleural fluid or sputum. In the absence of a positive culture, the diagnosis was based upon an undiagnosed lymphocytic exudative pleural effusion, increased ADA in pleural fluid and pleural lysozyme /serum lysozyme ratio as well as clinical and roentgenographic abnormalities resolution following antimycobacterial chemotherapy. We conclude that the age of patients with pleural effusion appears to be increasing. Sputum cultures in addition to other specimens cultures increase the diagnostic yield even in cases without roentgenographic parenchymal infiltrates. **Pneumon 1999, 12 (3): 196-202***

Key words: Tuberculosis, Pleural effusion, Elderly

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mangura BT, Mangura CT, Reichman LB. Tuberculosis and the atypical pneumonia syndrome. Clin Chest Med 1991, 12(2):349-62.
2. Ιορδάνογλου Ι. Συμπόσιο για την φυματίωση. 1988. Σελ. 7.
3. Morris CDW. Pulmonary tuberculosis in elderly: a different disease? Thorax 1990, 45:912-913.
4. Mallet L, Strozyk WR. Tuberculosis in the elderly: incidence, manifestations, PPD skin tests, and preventive therapy. DICP 1991, 25(6):650-655.
5. Stead WW, Dult AK. Tuberculosis in elderly persons. Annu Rev Med 1991, 42:267-276.
6. Umeki S. Age - related changes in the manifestations of tuberculosis. Implications for drug therapy. Drugs - Aging 1991, 1(6):440-457.
7. Van den Brande P, Vijgen J, Demedts M. Clinical Spectrum of Pulmonary Tuberculosis in Older Patients: Comparison With Younger Patients. Journal of Gerontology 1991, 46(6):M 204-209.
8. Couser J, Classroth J. Tuberculosis in older adults. In Clinics in Chest Medicine 14:3 Sept 1993.
9. Powel KE, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patients. J Infect Dis 1980, 142:946.
10. Yoshikawa Th. Tuberculosis in aging adults, A.G. S 1992, 40(2):178-187.
11. Stead WW, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med 1985, 312:1483-1487.
12. Morris CDW, Nell H. Epidemic of pulmonary tuberculosis in geriatric homes. S Afr Med J 1988, 747:117-120.
13. Edlin GP. Active tuberculosis unrecognized until necropsy. Lancet 1978, i:650-2.
14. Bobrowitz I. Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. Am J Med 1982, 72:650-658.
15. Rudd A. Tuberculosis in a geriatric unit. I Am Geriatr Soc 1985, 33:566-569.
16. Seibert AF, Haynes I, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. Chest 1991, 99:883-86.
17. Epstein DP, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. Chest 1987, 91(1):106-109.
18. Antoniskis D, Amin K, Barnes Pf. Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. Am J Med 1990, 89:447-450.
19. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chretien J. Pleural effusion: Laboratory tests in 300 cases. Thorax

- 1979, 34:106-112.
20. Light RW. Tuberculous pleural effusions. In Light RW, ed. Pleural diseases. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983, 119-25.
21. Crofton J, Home N, Miller F. Clinical tuberculosis. 1992. Macmillan ed.
22. Ιορδάνογλου Ι. Μαθήματα Πνευμονολογίας- Φυματιολογίας. Φυματίωση. Αθήνα 1983 Σελ. 15 Εκδ. Παρισιάνος.
23. Fraser R, Pare P. Diagnosis of diseases of the chest. 1991, 2717-2718 3rd ed. Saunders Company
24. Ocana I, Martinez-Vasquez JM, Segura RM. Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion, Chest 1983, 84(1):51-53.
25. Ocana I, Martinez-Vasquez JM, Ribera E, Segura RM, Pascual C. Adenosine Deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. Tubercle 1986, 67:141-145.
26. Bueso JF, Vereia Hemando H, Garcia-Buela JP, Dominguez Juncal L, Martin Egana MT, Montero Martinez MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. Chest 1988, 93(2):303-307.

Αλλαξε η διεύθυνσή σας;

Προκειμένου η αποστολή του περιοδικού μας να συνεχισθεί χωρίς προβλήματα, παρακαλούμε ενημερώστε έγκαιρα τη γραμματεία.

Διεύθυνση Γραμματείας: Κτίριο Νοσηλευτικής Σχολής ΝΝΘΑ, Μεσογείων 152, Αθήνα. Τηλέφωνο και fax (01) 7487.723 (κ. Εύη Γιαννακού)

Βαρεία υπερκαπνία σε μυξοιδηματικό ασθενή

Σ. Τουκματζή
Ν. Μπίκου
Ν. Κοσμάς
Ε. Τασιοπούλου
Σ. Παραστατίδης
Α. Δαμιανός

Πνευμονολογικό Τμήμα του Ν.Γ.Ν.Μ. "Α. Φλέμιγκ"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με βαρεία υπερκαπνία συνεπεία υποθυρεοειδισμού, ο οποίος ακολούθησε θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδικές ορμόνες. Μετά από διάστημα δύο μηνών ο ασθενής εμφάνισε αξιοσημείωτη βελτίωση του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής, των αερίων αίματος, των PI_{max} , PE_{max} , Pdi_{max} καθώς και της συνολικής κλινικής και εργαστηριακής τους εικόνας. Γίνεται σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και συσχετισμός της με το συγκεκριμένο περιστατικό. *Πνεύμων 1999, 12 (3): 203-206*

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Άνδρας 70 ετών προσήλθε στα Εξωτερικά Ιατρεία της κλινικής μας αιτιώμενος δύσπνοια. Επρόκειτο για συνταξιούχο οικοδόμο-αγρότη, μη καπνιστή και παχύσαρκο. Ο ασθενής ανέφερε μερική θυρεοειδεκτομή προ 55 ετών για την αντιμετώπιση βρογχοκήλης, με περιστασιακή λήψη θεραπείας αποκατάστασης, την οποία προ διετίας διέκοψε ολοσχερώς. Το ατομικό του αναμνηστικό ήταν ελεύθερο αναπνευστικής νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: Βαρεία υπερκαπνία, μυξοίδημα, υποθυρεοειδισμός, θυρεοειδικές ορμόνες.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Κατά την επισκόπηση του ασθενούς διαπιστώθηκαν έντονη υπνηλία, οίδημα προσώπου, υπεραιμικοί επιπεφυκότες και οιδήματα κάτω άκρων. Ήταν έντονα βραδυψυχικός, με σχετικά καλό επίπεδο συνείδησης.

Από την κατά συστήματα εξέταση προέκυψαν τα εξής:

- Κυκλοφορικό: Φυσιολογικοί καρδιακοί τόνοι, συχνότητα 75/min, φυσιολογικός ρυθμός, αρτηριακή πίεση 140/85 mmHg. ΗΚΓ: Φλεβοκομβικός ρυθμός. Ακ/φία θώρακος: Αύξηση καρδιοθωρακικού δείκτη.
- Αναπνευστικό: Διάχυτη μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος. Αέρια αίματος εισόδου (χωρίς οξυγόνο): pH: 7,35, pCO_2 : 70mmHg,

Η εργασία παρελήφθη στις 25/2/99 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 3/12/99.

pO₂: 37mmHg, HCO₃: 39,7meq/L.

- Λοιπά συστήματα: Η νευρολογική εξέταση απεκάλυψε μείωση των εν τω βάθει τενοντίων αντανακλαστικών.

Ο εργαστηριακός έλεγχος αποκάλυψε την ύπαρξη μικρής αναιμίας και υποθυρεοειδισμού (Hct: 36%, Αιμοσφαιρίνη: 11,2 g/dl, Λευκά: 7.020/μl, Π: 75, Λ: 20, MM 4, H: 1, Ερυθρά: 3.060.000/μl, MCV: 100, MCH: 32, RDW: 13%, Αιμοπετάλια: 350.000/μl, Ουρία: 61 mg%, Κρεατινίνη: 1,0 mg%, Σάκχαρο: 98 mg%, Χοληρυθρίνη: 0,6 mg%, Αλκαλική φωσφατάση: 84 u/L, SGOT: 100 u/L, SGPT: 18 u/L, Ολ. Λευκώματα: 6.8 g%, C.K.: 57 u/L, LDH: 135 u/L, Na: 143 meq/L, K: 4,2 meq/L, Ca ολικό: 9,5 mg%, Χοληστερίνη: 260 mg%, T₃: 0,31 ng/mL (φ.τ. 0,90-1,80), T₄: 0,39 μg/dL (φ.τ. 5,50-11,50), TSH: 35 mU/L (φ.τ. 0,23-4,00).

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής ήταν ενδεικτικός περιοριστικής νόσου (FEV₁: 1000mL, FVC: 1110mL, FEV₁/FVC: 90%, PEF₅₀: 1,74, PEF₂₅: 0,46, MEF: 1,11).

Στον ασθενή μετρήθηκαν επίσης η μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική πίεση στόματος (χρησιμοποιήθηκε μετατροπέας πιέσεως Validyne) και η μέγιστη διαδιαφραγματική πίεση (με οισοφάγειο και γαστρικό μπαλόνι - μέθοδος Sniff, με βραχεία μέγιστη εκούσια εισπνευστική κίνηση μέσω ρινός. Χρησιμοποιήθηκε μετατροπέας πιέσεως Hewlett Packard 270C. Η καταγραφή έγινε με σύστημα CODAS). Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αυτών ήταν συμβατά με "μετρίου βαθμού μυϊκή αδυναμία του διαφράγματος (P_lmax = 40 cmH₂O, P_Emax = 70 cmH₂O, P_dmax = 67 cmH₂O).

Χαρακτηριστική, τέλος, ήταν η παρατήρηση ότι στις περιπτώσεις που ο ασθενής υποβλήθηκε σε εκούσιο υπεραερισμό, διαπιστώνονταν πτώση του αρτηριακού PCO₂ κατά 10 mmHg.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με T₄ (75 μg/ημέρα επί 20 ημέρες και 100 μg/ημέρα στη συνέχεια). Μετά τις 60 ημέρες θεραπείας οι ορμονικοί προσδιορισμοί είχαν ως εξής: T₃: 0,92 ng/mL, T₄: 4,42 μg/dL, TSH: 4,44 mU/L, και τα αέρια αίματος pH: 7,40, PCO₂: 40,8 mmHg, PO₂: 58,6 mmHg, HCO₃: 25,4 meq/L. Αντίστοιχα, ο σπιρομετρικός έλεγχος ήταν επίσης βελτιωμένος: FEV₁: 1850

mL, FVC: 2170 mL, FEV₁/FVC: 85%, PEF₅₀: 3,51, PEF₂₅: 1,07, MEF: 3,10. Στο διάστημα αυτό παρατηρήθηκε μια σταδιακή αρχικά και αλματώδης στην συνέχεια βελτίωση της συνείδησης, της κινητικότητας και της γενικής κατάστασης του αρρώστου.

Σε επόμενες, τέλος, επισκέψεις στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία και σε περιόδους που ο ασθενής είχε καταστεί ευθυρεοειδής, διαπιστώθηκε βελτίωση της γενικής του κατάστασης, αποκατάσταση του λειτουργικού ελέγχου και των αερίων αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Επισημαίνεται ότι ο ασθενής επανήλθε κανονικά στις καθημερινές του δραστηριότητες.

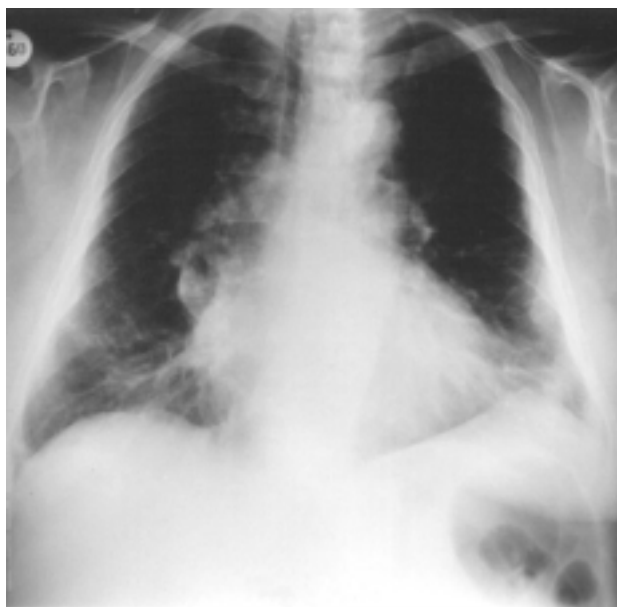
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υπολειτουργία του θυρεοειδούς έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας. Η διαταραχή αυτή μπορεί να οφείλεται σε αδυναμία των αναπνευστικών μυών, με εμφάνιση μυοσιτικής συνδρομής (μυοπάθεια), στη διαταραγμένη λειτουργία του αναπνευστικού κέντρου, στην απόφραξη των ανωτέρων αεροφόρων οδών με την εμφάνιση υποαπνοϊκού συνδρόμου ή σε υπεζωκοτική συλλογή¹³.

Σε πρόσφατες εργασίες εκτιμήθηκε η ισχύς των αναπνευστικών μυών με μέτρηση της μέγιστης εισπνευστικής (P_l_{max}) και εκπνευστικής (P_E_{max}) πίεσης στο στόμα σε ασθενείς με πρωτοπαθές μυξοίδημα^{2,4}. Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ελάττωση και των εισπνευστικών και των εκπνευστικών πιέσεων, οι οποίες μετά από θεραπεία υποκατάστασης (διαρκείας 3-6 μηνών) βελτιώνονται^{2,5,6}.

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς είναι ενδεικτικός περιοριστικού συνδρόμου, το οποίο αρχικά αποδόθηκε στην παχυσαρκία των ασθενών αυτών και στις μικρές ταινιοειδείς ατελεκτασίες που εμφανίζονται συχνά στην ακτινογραφία θώρακος. Το ακριβές, ωστόσο, αίτιο φαίνεται να είναι η μυοπάθεια που εκδηλώνεται στο υποθυρεοειδικό σύνδρομο^{3,4}. Η μυοπάθεια αυτή αφορά κυρίως στο διάφραγμα και λιγότερο στους άλλους αναπνευστικούς μύς. Η τιμή, επομένως, της μέγιστης διαφραγματικής πίεσης (P_d max) είναι μειωμένη.

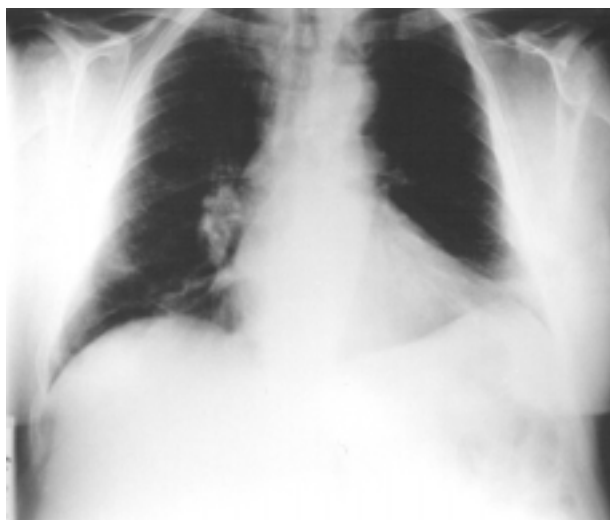
Η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των αναπνευστικών όγκων και χωρητικότητων^{2,5,6} γεγονός που επιβεβαιώθηκε και με



Εικόνα 1. Α/α θώρακος κατά την είσοδο του ασθενούς, όπου εμφανίζεται σημειολογία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη, διεύρυνση των πνευμονικών πυλών και αναστροφή της αιμάτωσης). Επισημαίνεται η υψηλή θέση των ημιδιαφραγμάτων και η ομότιμη μείωση των πνευμονικών όγκων.

τον δικό μας άρρωστο. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, η αύξηση της διαφραγματικής δύναμης θεωρείται ότι είναι ο κύριος λόγος της βελτίωσης των σπироμετρικών παραμέτρων^{2,5,6}. Αυτό διαπιστώθηκε και στη δική μας περίπτωση. Συγκεκριμένα, η μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική πίεση (PI_{max} και PE_{max}) βελτιώθηκε με τη θεραπεία σε ποσοστό που ξεπερνούσε το 50%. Ανάλογη ήταν η αύξηση και της διαφραγματικής πίεσης (Pdi_{max}), η οποία πριν τη θεραπεία είχε προσδιοριστεί στα 67 cm H₂O (Φ.Τ. για τους άνδρες > 100 cm H₂O).

Σε μυξοιδηματικούς ασθενείς βρέθηκε πως υπάρχει, παράλληλα, μειωμένη ανταπόκριση του αναπνευστικού κέντρου στα υπερκαπνικά και υποξυγοναιμικά ερεθίσματα. Στη μειωμένη απάντηση στο υπερκαπνικό ερέθισμα φαίνεται να συμβάλλει και η υποθερμία, που προκαλεί ταυτόχρονα μειωμένη ανταπόκριση στο υποξυγοναιμικό ερέθισμα και βλάβη στις νευρομυικές συνάψεις⁵. Ως σοβαρότερη εκδήλωση αυτής της διαταραχής θεωρείται η εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας, ακόμη και υπερκαπνικού κώματος, σε ασθενείς



Εικόνα 2. Α/α θώρακος δύο μήνες μετά: Σαφής βελτίωση της προηγούμενης εικόνας.

με πρόσφατα εκδηλωθέν μυξοίδημα¹. Η συνύπαρξη και αυτού του μηχανισμού της υπερκαπνίας φάνηκε να επιβεβαιώνεται και στον δικό μας ασθενή, με την πτώση του αρτηριακού pCO_2 κατά 10 mmHg σε επανειλημμένες προσπάθειες εκούσιου υπεραερισμού.

Η αυξημένη επίπτωση του υποαπνοϊκού συνδρόμου σε μυξοιδηματικούς ασθενείς οφείλεται στις γνωστές ανατομικές ανωμαλίες του ανωτέρου αναπνευστικού συνέπεια υποθυρεοειδισμού (μακρογλωσσία, αύξηση μεγέθους ορισμένων μυών του ρινοφάρυγγα, ιδίως του γενειογλωσσικού μυός, λόγω εναποθέσεως βλεννοπολυσακχαριτών και πρωτεϊνών⁴). Τέτοιες αλλοιώσεις στις ανατομικές δομές του στοματοφάρυγγα έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση του αυλού του και τη διευκόλυνση της απόφραξης.

Οι υπεζωκοτικές συλλογές, τέλος, αμφοτερόπλευρες ή ετερόπλευρες, παρατηρούνται συχνά στον υποθυρεοειδισμό και είναι είτε εξιδρώματα είτε διδρώματα, δίχως μέχρι στιγμής να έχει αποσαφηνισθεί η αιτιολογία τους. Οι αλλαγές στη διαπερατότητα των αγγείων που παρατηρούνται στον υποθυρεοειδισμό πιθανώς να ενέχονται στο σχηματισμό αυτών των συλλογών.

Είναι σαφές ότι στον δικό μας άρρωστο η αναπνευστική διαταραχή οφείλονταν και στη μυοπάθεια του μυξοιδήματος, η οποία προκάλεσε μείωση της μέγιστης εισπνευστικής, της μέγιστης εκπνευστικής και της δια-

διαφραγματικής πίεσης, αλλά και στη μειωμένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου, υπέρ αυτού

δε συνηγορεί η μείωση του pCO_2 σε επανειλημμένες προσπάθειες εκούσιου υπεραερισμού.

SUMMARY

Severe hypercapnia in a myxedematous patient

S. Toukmatzi, K. Bikou, E.N. Kosmas, E. Tassiopoulou, S. Parastatidis, A. Damianos

*A patient suffering from severe hypercapnia secondary to hypothyroidism is presented. Replacement therapy with thyroid hormones was instituted. After a period of two months the patient showed a remarkable improvement of his functional respiratory parameters, blood gases, PI_{max} , PE_{max} , Pdi_{max} and of his overall clinical status and laboratory tests. The literature is briefly reviewed and correlated to this case. **Pneumon 1999, 12 (3): 203-206***

Key words: severe hypercapnia, hypothyroidism, thyroid hormones.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ladenson PW, Goldenheim PD, Ridgway EC: Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *AJM* 1988, 84:877-83.
2. Siafakas NM, Salessiotou V, Filaditaki V, et al: Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest* 1992; 102(1):189-94.
3. Duranti R, Gheri RG, Gorini M, Gigliotti F, et al: Control of breathing in patients with severe hypothyroidism. *AJM* 1993; 95:29-37.
4. Δαμιανός Α. Πνεύμονας και άλλα οργανικά συστήματα, από Πολυζογώπουλου Δ, Πολυχρονόπουλου Β: Κλινική Πνευμονολογία (τόμος Γ, σελ. 2109-11) 1993.
5. Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, et al: Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *NEJM* 1975; 292:662-65.
6. Wilson WR, Bedell GN: The pulmonary abnormalities in myxedema. *J Clin Invest* 1960; 39:42-55.