

PNEUMON • VOL. 21 • No 4 • OCTOBER-DECEMBER 2008

ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 21 • ΤΕΥΧΟΣ 4 • ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2008

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914



ΑΘΗΝΑ
ATHENS

www.pneumon.org



ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΥΧΟΣ
Τεύχ. Γράφειο
ΚΕΜΠ Κρυον.
Αριθμός Άδειας
4/2007
ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ Μ. Αυγέρη 12 - 15345 Αγία Παρασκευή Αττικής 998956713

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr

cited in
IATROTEK

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Μεσογείων 152
Αθήνα 11527
Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος Αθηνών
"Η Σωτηρία"
Τηλ.: 210 7487723,
e-mail: pneumon@hts.org.gr

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού.....	€ 20
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ.....	€ 20
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές.....	€ 20
Εταιρείες - Οργανισμοί.....	€ 20
Βιβλιοθήκες.....	€ 20
Εξωτερικού.....	€ 50

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Μιχάλης Τουμπής
Επαμεινώνδας Κοσμάς
Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης

Πέτρος Μπακάκος
Ιωάννης Πνευματικός
Γεώργιος Σταθόπουλος

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Ουρανία Αναγνωστοπούλου (Αθήνα)
Νέστωρ Αγκομαχαλέλης (Θεσ/νίκη)
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος (Αθήνα)
Μίλτος Βασιλείου (Ιωάννινα)
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)
Νικόλαος Κουλούρης (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)
Δώρα Ορφανίδου (Αθήνα)
Δημήτριος Πατάκας (Θεσ/νίκη)
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)
Χαράλαμπος Ρούσσος (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Λάζαρος Σιχλιτίδης (Θεσ/νίκη)
Κώστας Σπυρόπουλος (Πάτρα)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr

cited in
IATROTEK

ADDRESS:
PNEUMON
Medical Journal
Athens Chest Hospital (Sotiria)
152, Messogion Ave.
Athens 11527 - Greece
Tel.: 210-7487723
e-mail: pneumon@hts.org.gr

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland€ 20
Members of HTS and GBS.....€ 20
Interns-Medical Students€ 20
Medical Societies€ 20
Medical Libraries€ 20
Abroad€ 50

Publisher:

TECHNOGRAMMA

12 Markou Avgeri Str., 15343 Athens
Tel: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: Demosthenes Bouros, MD, FCCP

Associate Editors: Michael Toumbis, MD
Epaminontas Kosmas, MD, FCCP
Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP

Petros Bakakos, MD
Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Georgios Stathopoulos, MD

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Christopher Bolliger (South Africa)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Joanna Floros (USA)
Patricia Haslam (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Dario Olivieri (Italy)
Paco Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Om Sharma (USA)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

National Board

Ourania Anagnostopoulou (Athens)
Nestor Angomachalelis (Thessaloniki)
Paraskevi Argyropoulou (Thessaloniki)
Panagiotis Behrakis (Athens)
Pandora Christaki (Thessaloniki)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Nikolaos Galanis (Thessaloniki)
Demetrios Georgopoulos (Herakleion)
Demetrios Gioulekas (Thessaloniki)
Kostas Gourgouliannis (Larisa)
Konstantinos Katis (Athens)
Kostas Konstantinou (Athens)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Nikolaos Koulouris (Athens)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Argyris Michalopoulos (Athens)
George Mpaltopoulos (Athens)
George Nakos (Ioannina)
Dora Orfanidou (Athens)
Demetrios Patakas (Thessaloniki)
Vlasis Polychronopoulos (Athens)
Antonis Rassidakis (Athens)
Charalampos Roussos (Athens)
Nikolaos Siafakas (Herakleion)
Lazaros Sichletidis (Thessaloniki)
Kostas Spyropoulos (Patras)
Ioannis Tsanakas (Thessaloniki)
George Tselepis (Athens)
Theodoros Vassilakopoulos (Athens)
Miltos Vassiliou (Ioannina)
Kostas Zarogoulidis (Thessaloniki)

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΠΝΕΥΜΩΝ: Μέσα από τον καθρέπτη Δ. Μπούρος	310
Από τη μελέτη Torch στη μελέτη Uplift Βίοι παράλληλοι ή βίοι αντίθετοι; Π. Μπακάκος, Κ. Κωστίκας, Σ. Λουκίδης	312

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Κατάχρηση αλκοόλ και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας Ε. Ισάκη, Α. Σκουτέλης, Χ. Βαδάλα	316
Πολυ-υπνογραφία: Η πραγματοποίηση και ανάλυση της εξέτασης σύμφωνα με τα νεώτερα δεδομένα Α. Μηναριτζόγλου, Ε. Βαγιάκης	327

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Πρόβλεψη του Acute Physiology Score σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις Γ. Μάτης, Ο. Χρυσού, Θ. Μπιρμπίλης, Ν. Λυρατζόπουλος, Γ. Μηνόπουλος, Κ. Μανωλάς	369
Αχονδροπλασία και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο Χ. Μανιού, Α. Αμφιλοχίου, Α. Πετρουλάκης, Μ. Παπαρηγοράκης, Β. Τσάρα, Β. Πολυχρονόπουλος	380

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο ρόλος των φθοριοκινολονών στη θεραπεία της Φυματίωσης Κ. Μανίκα, Ι. Κιουμής	388
--	-----

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Σπάνια λοίμωξη του αναπνευστικού με οζώδες ερύθημα σε νεαρή μοναχή Α. Αντωνιάδης, Π. Στόγιου, Δ. Μπομπότας, Α. Μήτκα, Σ. Τρύφων, Χ. Καραγιαννίδου	402
Σοβαρή πνευμονία κοινότητας οφειλόμενη σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, ανθεκτικό στη μεθικιλίνη, με ύπαρξη γονιδίων lukF και lukS και πρωτεΐνης Panton-Valentine-Leukocidin Α. Μιχαλόπουλος, Χ. Βλέτσας, Ε. Παπαδάκης	412

Contents

EDITORIALS

PNEUMON: Through the looking glass

D. Bouros 311

From the TORCH trial to the UPLIFT trial Parallel or different routes?

Petros Bakakos, Konstantinos Kostikas, Stelios Loukides 314

REVIEWS

Chronic alcohol abuse and its impact on ARDS

E. Ischaki, A. Skoutelis, C. Vadala 321

Polysomnography: Recent data on Procedure and Analysis

A. Minaritzoglou, E. Vagiakis 348

CLINICAL STUDIES

Acute Physiology Score prediction in patients with traumatic brain injury

G. Matis, O. Chrysou, T. Birbilis, N. Lyratzopoulos, G. Minopoulos,
 K. Manolas 374

Achondroplasia and disordered breathing in sleep

C. Maniou, A. Amfilochiou, A. Petroulakis, M. Papagrigorakis,
 V. Tsara, V. Polychronopoulos 384

BRIEF REVIEW

The role of fluoroquinolones in the treatment of Tuberculosis

K. Manika, I. Kioumis 395

CASE REPORTS

A rare infection of the respiratory system with erythema nodosum in a young nun

A. Antoniadis, P. Stogiou, D. Bobotas, A. Mitka,
 S. Trifon, C. Karagiannidou 407

Severe community-acquired pneumonia due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, carrying SCCmecIV and PVL genes

A. Michalopoulos, C. Vletsas, E. Papadakis 417

ΠΝΕΥΜΩΝ: Μέσα από τον καθρέπτη

Δημοσθένης Μπούρος

Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ
Διευθυντής Σύνταξης

Αλληλογραφία:

Δημοσθένης Μπούρος
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
681 00 Αλεξανδρούπολη
Tel./fax: 25510 76106
e-mail: bouros@med.duth.gr

Τον περασμένο χρόνο ο ΠΝΕΥΜΩΝ βελτίωσε περαιτέρω την εμφάνιση του στο διαδίκτυο με την δημιουργία ενός αρίστου site (www.pneumon.gr) χάρις στην ευγενική χορηγία της CHIESI. Όπως φαίνεται από το σχεδ. 1, ο αριθμός των επισκεπτών τους λίγους μήνες λειτουργίας αυξάνεται σταθερά στους περισσότερους από 3.000 επισκέπτες τον μήνα. Το ίδιο παρατηρείται και για τον αριθμό των εργασιών που κατέβασαν οι επισκέπτες στους υπολογιστές τους. Η τάση αυτή υπογραμμίζει το αυξημένο ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας για την ύλη του περιοδικού. Ένας μεγάλος αριθμός επισκεπτών είναι από χώρες εκτός της Ελλάδος.

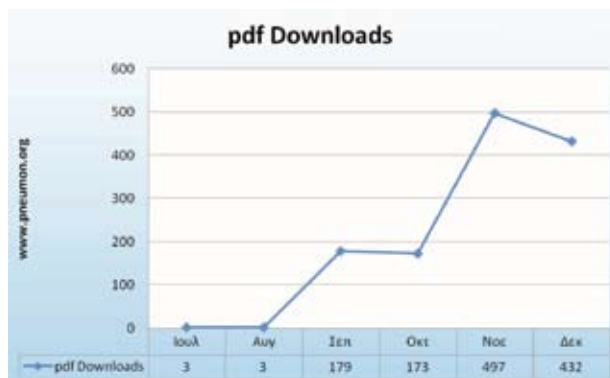
Άλλο ένα βήμα προς τη βελτίωση του περιοδικού είναι η πλαισίωση του με τρία νέα μέλη με καθήκοντα βοηθού σύνταξης, τον Κώστα Κωστίκα, τον Πέτρο Μπακάκο και τον Γιώργο Σταθόπουλο. Και οι τρεις είναι νέοι και ικανοί συνάδελφοι που τιμούν την ακαδημαϊκή κοινότητα και οι οποίοι αναμένεται να συμβάλλουν με τις ιδέες και τη διάθεσή τους στην ανοδική πορεία του περιοδικού. Τους καλωσορίζω στα νέα τους καθήκοντα.

Το νέο έτος με περισσότερες μεταβολές στη διεθνή και εθνική συντακτική επιτροπή ευελπιστούμε σε ένα πιο λειτουργικό σχήμα και σε ακόμη καλύτερες δημοσιεύσεις.

Εύχομαι σε όλους ευτυχισμένο το νέο έτος και στο περιοδικό με την συμβολή όλων να συμπεριληφθεί σε διεθνείς επιστημονικές βάσεις.



ΣΧΗΜΑ 1. Αριθμός επισκεπτών ανά μήνα από τον Ιούλιο μέχρι τα μέσα Δεκεμβρίου 2008.



ΣΧΗΜΑ 2. Αριθμός downloads ανά μήνα από τον Ιούλιο μέχρι τα μέσα Δεκεμβρίου 2008.

PNEUMON: Through the looking glass

Professor Demosthenes Bouros

MD, PhD, FCCP

Editor-in-Chief

Chief, Department of Pneumology ,
Chairman of the Department of Internal
Medicine, Democritus University of Thrace
and University Hospital of Thrace

Correspondence to:

Demosthenes Bouros, MD, FCCP
Department of Pneumology,
University Hospital of Alexandroupolis,
Greece.
Tel: 0030-25510-76106
Email: bouros@med.duth.gr

In the past year the Journal has continued to improve its appearance on the web by establishing a new state of the art site (www.pneumon.gr), with the financial support of CHIESI. As seen in Figure 1 the number of visitors in the few months of its operation increased steadily to reach more than 3,000 per month, with the same trend being observed for the number of downloads (Figure 2). This trend underscores the increasing interest of the medical community in the material of the Journal, the quality of which I hope to continue to improve. A large number of hits come from visitors to the site from countries other than Greece.

Another step towards improvement has been the addition to the editorial board of three new associate editors, Petros Bakakos, Kostas Kostikas and George Stathopoulos. All the new members are young academic pneumonologists with fresh ideas, who will boost the rising course of the Journal. I heartily welcome them to our editorial board.

In the coming year further changes, both national and international, will follow in the editorial board, aimed at establishing a more functional cooperation with the Editorial office.

I take this opportunity to wish to all readers a Happy New Year, with the good news of the indexing the Journal in scientific databases.



FIGURE 1. Number of visitors to the PNEUMON website per month, as of mid of December 2008.

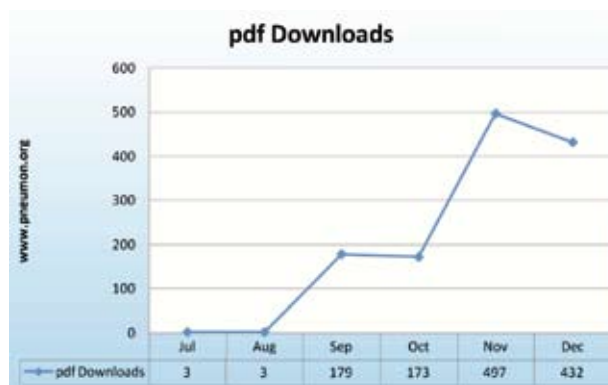


FIGURE 2. Number of PDF downloads from the PNEUMON website, per month as of mid December 2008.

Από τη μελέτη Torch στη μελέτη Uplift

Βίοι παράλληλοι ή βίοι αντίθετοι;

**Πέτρος Μπακάκος¹,
Κωνσταντίνος Κωστίκας²,
Στέλιος Λουκίδης¹**

¹Λέκτορας Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών - Συντακτική ομάδα Πνεύμων,
²Λέκτορας Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας - Συντακτική ομάδα Πνεύμων

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία παγκόσμια επιδημία.

Αυτή τη στιγμή είναι η τέταρτη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ με την επίπτωσή της να αυξάνει παγκοσμίως. Πιστεύεται ότι το 2020 θα είναι η τρίτη αιτία θανάτου σε όλο τον κόσμο¹. Το 1976 οι Fletcher και συν, θεώρησαν ότι μία ομάδα καπνιστών θα οδηγηθεί σε ταχύτερη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας όπως αυτή εκφράστηκε με την FEV₁ % αναμενόμενης. Η ταχύτερη αυτή έκπτωση θα οδηγήσει σταδιακά σε αναπνευστική ανικανότητα και τελικά σε θάνατο². Η όλη αυτή θεωρία οδήγησε στην άποψη ότι η τροποποίηση της φυσικής πορείας της νόσου θα πρέπει να έχει ως βασικό σκοπό την μείωση του ρυθμού έκπτωσης της FEV₁. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα πληθώρα φαρμακευτικών μελετών να επικεντρωθούν στο στόχο αυτό και να αγνοήσουν τα πολλαπλά πρόσωπα της νόσου. Η ΧΑΠ δεν θεωρείται πλέον ένα αμιγώς πνευμονικό νόσημα. Έχει σαφή επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα, στην ανάπτυξη οστεοπώρωσης, καχεξίας και μείζονος κατάθλιψης. Παράλληλα η θνησιμότητα της νόσου αποτελεί ένα σύνθετο πρόβλημα, που συνήθως υποεκτιμάται όσον αφορά την συμμετοχή των συνοσηροτήτων καθώς και των διαφορετικών παραμέτρων βαρύτητας της νόσου³. Σήμερα λοιπόν, φαίνεται ότι η επικέντρωση στην FEV₁ % δεν εκφράζει την πληθώρα αυτών των μεταβλητών περισσότερο από παραμέτρους όπως οι παροξύνσεις της νόσου και οι σχετιζόμενες με αυτές νοσηλείες ή η ποιότητα ζωής. Στη σημερινή προσέγγιση της ΧΑΠ θέλουμε μελέτες που θα καταδεικνύουν τα πολλά πρόσωπα της νόσου ή με άλλα λόγια τους κλινικούς και κυρίως τους θεραπευτικούς φαινότυπους. Το τελευταία 2 χρόνια δύο σημαντικές φαρμακευτικές μελέτες, η Torch⁴ και η Uplift⁵ προσέγγισαν τη φιλοσοφία των φαινοτύπων προσπαθώντας τελικά να αποδείξουν ότι η μονοπαραγοντική στόχευση σε φαρμακευτικές μελέτες για τη ΧΑΠ αποτελεί παρελθόν χωρίς μέλλον.

Η μελέτη Torch προσπάθησε να αποδείξει ότι ο συνδυασμός εισπνεόμενου στεροειδούς (ICS) και μακράς δράσης β₂ διεγέρτη (LABA) επιδρά θετικά στην θνησιμότητα από τη νόσο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (πρακτικά β₂ διεγέρτες ταχείας δράσης). Η μελέτη Uplift συγκρίνοντας τιτρόπιο με εικονικό φάρμακο αξιολόγησε ως πρωταρχικό στόχο το ρυθμό απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας και άφησε ως δευτερεύοντες στόχους την επίδραση του τιτροπίου στις παροξύνσεις, την ποιότητα ζωής και τη θνησιμότητα. Οι δυο μελέτες είχαν διαφορετικές φιλοσοφίες στο σχεδιασμό τους. Η πρώτη θεώρησε ότι ως εικονικό φάρμακο θα έπρεπε να

Αλληλογραφία:

Πέτρος Μπακάκος
Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική,
ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"
Λ. Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα
Τηλ. 210 7778827, Fax: 210 7770423

χαρακτηρισθεί η κατ'επίκληση χορήγηση β2 διεγερτών. Η δεύτερη ουσιαστικά άφησε ελεύθερη τη χορήγηση κάθε διαθέσιμης θεραπείας. Πιστεύουμε ότι ο σχεδιασμός της δεύτερης έπιασε πιο πολύ το παλμό της θεραπευτικής καθημερινότητας. Άλλωστε αν διαβάσει κανείς το άρθρο σύνταξης για την Torch, αυτό που θα αποκομίσει είναι ότι η εποχή του πραγματικού placebo έχει πλέον περάσει⁶. Το δεύτερο, που θα πρέπει κανείς να σχολιάσει, είναι ότι στη μελέτη Uplift συμπεριελήφθηκαν ασθενείς και με πιο ήπια νόσο, με σκοπό κυρίως να απαντήσει η μελέτη στην πρόκληση της έγκαιρης παρέμβασης. Το τρίτο σημαντικό στοιχείο είναι ότι το ποσοστό των ενεργών καπνιστών στη μελέτη Uplift ήταν σημαντικά χαμηλότερο. Οι βίοι λοιπόν φαίνεται να μην είναι και τόσο παράλληλοι στο σχεδιαστικό τμήμα των μελετών. Εδώ όμως πρέπει να τονισθεί ότι η μελέτη Torch σχεδιάστηκε σε μία χρονική περίοδο όπου τα πολλά πρόσωπα της νόσου ήταν μάλλον κρυμμένα ή καλύτερα άγνωστα.

Η μελέτη Torch, παρά το μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για τον πρωταρχικό στόχο, έδειξε ότι ο συνδυασμός ICS+LABA επιδρά θετικά στην ελάττωση του ρυθμού απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας, στη μείωση των παροξύνσεων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Από την άλλη πλευρά η μελέτη Uplift, αν και δεν έπιασε το πρωταρχικό στόχο της, έδειξε ότι το τιοτρόπιο κατάφερε να μειώσει σημαντικά τις παροξύνσεις, τις σχετιζόμενες με αυτές νοσηλείες και την επαγόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια. Βελτίωσε την ποιότητα ζωής και μείωσε στατιστικά σημαντικά την ολική θνησιμότητα μείωνοντας σημαντικά και την νοσηρότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ποιο ήταν το κύριο μήνυμα από τις δύο αυτές μελέτες; Απλά τεκμηριώνουν, κατά την προσωπική μας άποψη, ότι η διαχείριση της νόσου και η φυσική της πορεία παραμένουν δύο συνιστώσες με πολλά κρυμμένα μυστικά. Πιστεύουμε ότι η μελέτη Torch κατέδειξε μία πολύ σημαντική παρατήρηση με δύο συνιστώσες: Ότι η θνησιμότητα δεν επηρεάζεται ούτε από το ρυθμό απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας ούτε από τη μείωση των παροξύνσεων. Κατάριψη λοιπόν της θεωρίας των Fletcher και συν; Πιθανότατα ανάδειξη ενός φαινοτύπου ασθενών που μπορεί να έχουν λιγότερες παροξύνσεις αλλά δεν επηρεάζεται η θνησιμότητα από τη νόσο. Αντίθετα η Uplift πρακτικά και ουσιαστικά κατέδειξε ότι η προσθήκη ενός μακράς δράσης αντιχολινεργικού στην ήδη υπάρχουσα θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ επιδρά θετικά στη μείωση

του αριθμού αλλά και της βαρύτητας των παροξύνσεων. Μέσω της δράσης αυτής στις παροξύνσεις φαίνεται να επιδρά θετικά στη θνησιμότητα και να βελτιώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Βίοι παράλληλοι η βίοι αντίθετοι λοιπόν για τις δύο μελέτες; Αυτό που έψαχνε η μία το βρήκε η άλλη; Εδώ οι βίοι μάλλον συναντώνται. Συναντώνται στο σημείο που υποστηρίζει ότι ο ρυθμός απώλειας της FEV₁ δεν αποτελεί την παράμετρο εκείνη που καθορίζει εξ' ολοκλήρου την θνησιμότητα-νοσηρότητα είτε της νόσου συνολικά είτε των επαγόμενων από αυτή συνοσηροτήτων. Τι είναι λοιπόν αυτό που καθορίζει την φυσική πορεία της νόσου; Η μείωση των παροξύνσεων μόνο; Ενδεχόμενα εκείνων που απαιτούν νοσηλεία, καθότι είναι αυτές που πραγματικά επηρεάζουν την πορεία της νόσου και σχετίζονται περισσότερο με τις επαγόμενες καρδιαγγειακές επιπλοκές. Εδώ φαίνεται ότι η μελέτη Uplift έπιασε το στόχο ενώ η μελέτη Torch πλήρωσε το σκέλος του placebo ως μέρος του σχεδιαστικού πρωτοκόλου. Βίοι αντίθετοι λοιπόν.

Που συναντήθηκαν αυτές οι μελέτες τελικά; Συναντήθηκαν εκεί που τις βρήκε μία άλλη μελέτη, η Inspire⁷. Η τελευταία σύγκρινε τις δύο θεραπευτικές παρεμβάσεις (ICS-LABA και τιοτρόπιο) σε σχέση με την επίδρασή τους στις παροξύνσεις. Τις βρήκε πρακτικά ισοδύναμες με διαφορετικό πιθανά μηχανισμό δράσης. Συναντήθηκαν στην θετική αποτελεσματικότητά τους στη σοβαρή-πολύ σοβαρή ΧΑΠ, όπου πρέπει να χρησιμοποιούνται συνδυαστικά. Που δεν θα συναντηθούν; Πιθανά, στις φαινοτυπικές διαφορές που θα προκύψουν από τις περαιτέρω αναλύσεις που μάλλον θα είναι περισσότερες για τη μελέτη Uplift, μιας και η τελευταία θα εξετάσει τους φαινότυπους της ήπιας νόσου, του καπνιστή και του πρώην καπνιστή και πιθανά αυτού που δεν λαμβάνει ICS.

Το μεγάλο κέρδος και από τις δύο μελέτες είναι ότι κατόρθωσαν να πείσουν και τον πιο δύσπιστο ερευνητή αλλά και τον κλινικό που ασχολείται με τη ΧΑΠ ότι οι μελλοντικές μελέτες θα βλέπουν τη ΧΑΠ όπως εύστοχα αναφέρει το άρθρο σύνταξης που γράφτηκε για την Uplift⁸: Ως ένα σύνδρομο με σημαντική ετερογένεια, που η φυσική του πορεία δεν εξαρτάται μόνο από μία παράμετρο. Η μαθηματική εξίσωση που εκφράζει ίσως τα πολλά πρόσωπα της νόσου αλλά και τους παράλληλους βίους των δύο μελετών: $ΧΑΠ = \Sigma (n=1) \cdot ΧΑΠ_n$ όπου n τα πολλά και διαφορετικά πρόσωπα της νόσου.

From the TORCH trial to the UPLIFT trial

Parallel or different routes?

**Petros Bakakos¹,
Konstantinos Kostikas²,
Stelios Loukides¹**

¹Lecturer, University of Athens Medical School
– Editorial Board Pneumon,

²Lecturer, University of Thessaly Medical
School – Editorial Board Pneumon

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a world epidemic. It is currently the fourth leading cause of death in the USA, with its prevalence increasing worldwide. It has been estimated that it will become the third most common cause of death in both the USA and the rest of the world by the year 2020¹. In 1976, Fletcher and coworkers showed that a subgroup of active smokers had an accelerated decline in lung function, as assessed by the FEV₁ % predicted. This rapid decline would gradually lead to respiratory insufficiency and eventually result in death at a younger age². This concept led to the consideration that disease modification could have as the primary and even the sole target the effect on FEV₁ decline. Accordingly, many studies focused on this parameter and simultaneously ignored the “many faces of the disease”. However, COPD is more than solely a pulmonary disorder, and has well recognized effects on cardiovascular morbidity, the risk of lung cancer development, osteoporosis and depression. The disease mortality is considered a complicated issue, and it is usually underestimated in terms of the contribution of both co-morbidities and various different aspects of disease severity³. The FEV₁ % cannot identify the rate of exacerbations, the exacerbation-related hospitalizations or the overall quality of life (QoL). In the current approach to COPD, we need studies which will identify the many faces of the disease or, more precisely, the different clinical and therapeutic phenotypes. In the last two years two pharmacological studies, TORCH⁴ and UPLIFT⁵, attempted to explore the phenotypes theory, in order to prove that aiming at only one parameter of the disease belongs to the past and has no place in the future.

TORCH was a randomized double blind trial, comparing combination therapy with inhaled steroids (ICS) and long acting β_2 agonists (LABA) with placebo (short acting bronchodilators on demand), LABA alone or ICS alone for a time period of three years. The primary outcome was all cause mortality, and the frequency of exacerbations, QoL and rate of decline in FEV₁ were assessed. UPLIFT was a randomized double blind trial comparing tiotropium with placebo for four years. Patients were allowed to use all available relevant medications. The primary outcome was the rate of decline in mean FEV₁, and as secondary outcomes, the frequency of exacerbations, QoL and mortality were also assessed. The two studies had a different design regarding the placebo component. Realistically, the placebo component in UPLIFT could be combination therapy, while in TORCH it was short acting bronchodilators on demand. We strongly believe that the design of UPLIFT was closer

Correspondence to:

Petros Bakakos

1st Pneumology Department of Athens University,
“Sotiria” Chest Diseases Hospital, Athens
152 Mesogion Ave., 115 27 Athens
Tel.: 210 7778827, Fax: 210 7770423

to the real world of COPD. Anybody reading the editorial for TORCH would realize that the option of a real placebo component has ended⁶. Another important issue is that in UPLIFT, stage II COPD patients were also recruited. This could provide some definite answers about the direction of early intervention. The third important issue in UPLIFT is the percentage of active smokers, which was much lower compared to previous studies. The main differences in the study design may be explained by the fact that the TORCH study was designed in the late 90s, when the many faces of the disease were not so evident.

Despite the non statistically significant result for the primary outcome, the TORCH trial showed that combination therapy (ICS + LABA) positively influenced the rate of decline of lung function, as assessed by FEV₁, the exacerbation rate and the overall QoL. The UPLIFT trial did not reach statistical significance in its primary outcome, but demonstrated that tiotropium decreased exacerbations, related hospitalizations and the occurrence of respiratory failure, and it also improved QoL. What was really important was its positive effect on mortality and cardiovascular morbidity. Did we get a clear message from these two trials? They confirmed that both the management of the disease and its natural history remain two parameters with many hidden secrets.

From our point of view, the TORCH trial yielded an important observation with two components; mortality in COPD is not influenced either by the decline in lung function or by the decrease in the exacerbation rate. Was this a real effect or was it just a sub-phenotype of patients whose mortality is not influenced by exacerbation rate and decline in lung function? This is a complicated question with no clear answer at present. On the other hand the UPLIFT trial showed that the addition of a long acting anticholinergic to the current treatment of COPD reduces the rate of exacerbations, related hospitalizations and respiratory failure. Through this effect, both mortality and cardiovascular morbidity were positively affected. Are the results of the two studies completely different? Definitely no. They overlapped each other in the finding that the rate of decline in FEV₁ alone does not solely define overall mortality either for COPD or for the related co-morbidities. The question arising, then, is which is the stronger parameter determining the natural history of the disease? Is it just the decrease in the rate of exacerbations? Possibly yes, and especially those exacerbations that require hospitalization and lead to life-threatening respiratory failure. The phenotype of frequent exacerbations is mainly

related to increased cardiovascular morbidity, irrespective of preexisting disease. The TORCH trial did not reach this target, because of its inadequate primary design, while the UPLIFT trial reached the target, due to its more realistic design in relation to everyday COPD.

Where did these trials meet? Probably in a third study, the INSPIRE study⁷. This study compared combination therapy (ICS + LABA) with tiotropium, setting as its primary outcome the number of exacerbations. No winner was found, probably due to the different mechanisms acting to decrease the rate of exacerbations. Where else did they meet? On their positive effects in severe to very severe COPD, where they act synergistically and effectively. Where did they not meet? Possibly in phenotype differences which will emerge from future analysis, mainly for the UPLIFT trial, which has the potential to examine the mild to moderate disease phenotype, the ex-smoker phenotype and the non-steroid treated phenotype.

Both studies, even though unintentionally, have managed to convince every clinician and researcher to view COPD as a syndrome that encompasses a variety of obstructive diseases, but differs in terms of the mechanism of disease and the response to therapy, as it is supported in the editorial for UPLIFT⁸: A heterogeneous syndrome with a mathematical notation as follows: $COPD = \sum_{n=1}^{\infty} COPD_n$, where n represents the many faces of disease.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51(6):1-16.
2. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-48.
3. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-57.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89.
5. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
6. Rabe KF. Treating COPD--the TORCH trial, P values, and the Dodo. *N Engl J Med* 2007; 356:851-54.
7. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:19-26.
8. Reilly JJ. COPD and declining FEV1--time to divide and conquer? *N Engl J Med* 2008; 359:1616-18.

Κατάχρηση αλκοόλ και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Ελένη Ισχήκη¹,
Αθανάσιος Σκουτέλης²,
Χαρίκλεια Βαδάλα³

¹Πνευμονολογική κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

²Καθηγητής Παθολογίας, 5η Παθολογική κλινική, Γ.Ν. "Ο Ευαγγελισμός", Αθήνα

³5η Παθολογική κλινική, Γ.Ν. "Ο Ευαγγελισμός", Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:

- κατάχρηση αλκοόλ
- γλουταθειόνη
- οξειδωτικό στρες
- ARDS

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η κατάχρηση αλκοόλ είναι μια ανεξάρτητη μεταβλητή που αυξάνει 3 έως 4 φορές την πιθανότητα εμφάνισης και τη βαρύτητα του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) σε ασθενείς με νοσήματα που προδιαθέτουν στην ανάπτυξή του. Η υπερκατανάλωση αλκοόλ προκαλεί οξειδωτικό stress στους πνεύμονες μέσω του μεταβολισμού του ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη σύνθεση αλλά και τη χρησιμοποίηση της γλουταθειόνης που αποτελεί τη βασική αντιοξειδωτική ουσία με αποτέλεσμα να μειώνεται η αντιοξειδωτική ικανότητα των κυττάρων. Η μειωμένη συγκέντρωση γλουταθειόνης στον πνευμονικό ιστό προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα πρωτεϊνών και μειωμένη κάθαρση υγρών από τις κυψελίδες, αυξημένη έκφραση του παράγοντα transforming growth factor-β1, ελάττωση της σύνθεσης και της έκκρισης των φωσfolιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα από τα κυψελιδικά κύτταρα, αυξημένη απόπτωση των κυψελιδικών μακροφάγων και απώλεια της φαγοκυτταρικής τους ικανότητας και ενεργοποίηση της αναδιαμόρφωσης του πνευμονικού ιστού μεταβάλλοντας την περιεκτικότητα και τη σύνθεση της πνευμονικής εξωκυττάριας ουσίας. Η αναπλήρωση της γλουταθειόνης με τη χορήγηση πρόδρομων ουσιών της, όπως N-ακετυλκυστεΐνη και προκυστεΐνη μπορεί να ελαχιστοποιήσει πολλές από τις βλάβες που προκαλεί η κατάχρηση αλκοόλ στον πνεύμονα. Χρειάζεται περαιτέρω μελέτη των μηχανισμών με τους οποίους η χρόνια λήψη αλκοόλ αυξάνει την ευαισθησία του πνεύμονα για εμφάνιση οξείας πνευμονικής βλάβης, ώστε να αναπτυχθούν και οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. *Πνεύμων 2008, 21(4):316-320.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (Acute Respiratory distress syndrome, ARDS) αποτελεί μία κλινική οντότητα κοινή μεταξύ παθολογικών και χειρουργικών ασθενών. Η επίπτωσή του είναι 75 ανά 100.000 πληθυσμό ανά χρόνο στις ΗΠΑ. Οι καταστάσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη του συνδρόμου διακρίνονται σε αυτές που προκαλούν

Αλληλογραφία:

Ισχήκη Ελένη
Μιχαήλ Καραολή 39-45,
Καισαριανή, Τ.Κ. 16121, Αθήνα
Τηλ.: 6976856544
E-mail: eischaki@yahoo.gr

απευθείας βλάβη στον πνεύμονα και σε αυτές που προκαλούν έμμεσα πνευμονική βλάβη μέσω συστηματικής διαδικασίας¹. Αν και οι μηχανισμοί που οδηγούν τελικά στην εμφάνιση ARDS σε μερικούς ασθενείς είναι άγνωστοι, έχει διαπιστωθεί ότι η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί μία σημαντική ανεξάρτητη μεταβλητή που αυξάνει 3 έως 4 φορές την πιθανότητα ανάπτυξης αλλά και τη σοβαρότητα του ARDS².

Η Ελλάδα κατέχει τη 17^η θέση στον κόσμο όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοόλ και τις επιπλοκές του³. Στη μελέτη του Moussa και των συνεργατών του διαπιστώθηκε ότι το 31,8% των εκπαιδευμένων στο Ελληνικό ναυτικό έκαναν υπερβολική χρήση αλκοόλ γεγονός που δείχνει την ροπή της σύγχρονης Ελληνικής νεολαίας στην κατάχρηση αλκοόλ. Το εύρημα αυτό είναι σημαντικό δεδομένου ότι αν η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ διαπιστωθεί και διακοπεί σε πρώιμο στάδιο τότε οι επιπλοκές που αυτό προκαλεί μπορεί να αποφευχθούν⁴.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ARDS

Η πρώτη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αλκοόλ και ARDS έγινε από τον Moss και τους συνεργάτες του σε μία αναδρομική μελέτη βαρέων πασχόντων ασθενών, στην οποία διαπιστώθηκε ότι το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση και σοβαρότητα του συνδρόμου ARDS (43%). Η θνητότητα των ασθενών με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ και ARDS ήταν μεγαλύτερη (65%) σε σχέση με τη θνητότητα των ασθενών με ARDS αλλά χωρίς ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ (36%)^{5,6}.

Ανάλογα αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα μετά πνευμονεκτομή. Το 43% των ασθενών που εμφάνισαν αμέσως μετά το χειρουργείο οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury, ALI) είχαν ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ, ενώ από αυτούς που δεν ανέπτυξαν μόλις 7% ήταν αλκοολικοί⁷. Ασθενείς με τραύμα οι οποίοι είχαν ιστορικό αλκοολισμού είχαν υψηλότερη επίπτωση αναπνευστικών επιπλοκών⁸.

Εκτός του ότι η χρόνια υπερβολική χρήση αλκοόλ αποτελεί ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ARDS σε άτομα με παθήσεις που δυνητικά μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση του συνδρόμου, αυξάνει επίσης τόσο τη συχνότητα όσο και τη σοβαρότητα προσβολής και εξωπνευμονικών οργάνων. Σε μία πολυκεντρική μελέτη ασθενών σε σηπτική καταπληξία εκτιμήθηκε η σοβαρότητα δυσλειτουργίας εξωπνευμονικών οργάνων βάση του SOFA score. Μετά την προσαρμογή

παραγόντων όπως φύλο, ηλικία και εστία λοίμωξης, οι ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ διαπιστώθηκε ότι είχαν σημαντικά ψηλότερα SOFA score σε σχέση με ασθενείς χωρίς αντίστοιχο ιστορικό⁹.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ (πίνακας 1)

Στην παθοφυσιολογία του ARDS εμπλέκονται πολύπλοκοι μηχανισμοί οι οποίοι περιλαμβάνουν την παραγωγή ριζών οξυγόνου από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και μακροφάγα με αποτέλεσμα το οξειδωτικό στρες¹. Παράλληλα ο μεταβολισμός του αλκοόλ στους πνεύμονες μέσω του κυτοχρώματος P450¹⁰ οδηγεί στην δημιουργία ακεταλδεϋδης. Η τελευταία με τη σειρά της προκαλεί επίσης οξειδωτικό stress μέσω της παραγωγής τοξικών ριζών οξυγόνου, υπεροξειδωσης των λιπών καθώς και μείωσης της δραστηριότητας των ενζύμων που τα εξουδετερώνουν¹¹.

Ο ρόλος της γλουταθειόνης

Η γλουταθειόνη (GSH) αποτελεί τη βασική αντιοξειδωτική ουσία η οποία ελαττώνει τις καταστροφικές συνέπειες των ριζών οξυγόνου ενδογενούς και εξωγενούς προέλευσης με την αδρανοποίηση, δέσμευση και αποβολή τους. Με τον τρόπο αυτό ελέγχει τον καταρράκτη της φλεγμονής με αποτέλεσμα την προστασία των κυττάρων¹². Η γλουταθειόνη συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Ο πνεύμονας δε μπορεί να συνθέσει GSH. Ως εκ τούτου τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II προσλαμβάνουν τη γλουταθειόνη από το πλάσμα και την αποθηκεύουν στον ενδοκυττάριο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μηχανισμοί πρόκλησης πνευμονικής βλάβης από την κατάχρηση αλκοόλ

- Μείωση της σύνθεσης και χρησιμοποίησης της γλουταθειόνης
- Διαταραχή της στεγανότητας του κυψελιδοτριχοειδικού φραγμού
- Αυξημένη απόπτωση των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II
- Αύξηση της έκφρασης του παράγοντα transforming growth factor-β1 (TGF-β1)
- Αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II
- Μειωμένη σύνθεση και λειτουργικότητα του επιφανειοδραστικού παράγοντα
- Αυξημένη απόπτωση κυψελιδικών μακροφάγων
- Αυξημένη παραγωγή NO και οξειδωτικό στρες
- Μεταβολή της περιεκτικότητας και της σύνθεσης της πνευμονικής εξωκυττάριας ουσίας.

χώρο (στα μιτοχόνδρια) και στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (epithelial lining fluid, ELF). Σε φυσιολογικές συνθήκες η συγκέντρωση της στο ELF είναι μεγαλύτερη από 400μM, η οποία είναι εκατοντάδες φορές υψηλότερη από τη συγκέντρωση της GSH στο πλάσμα¹³.

Η χρόνια χρήση αλκοόλ μειώνει τόσο τη σύνθεση γλουταθειόνης όσο και τη χρησιμοποίησή της από τα διάφορα ένζυμα. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η κατάχρηση αλκοόλ ελαττώνει δραματικά τα επίπεδα της γλουταθειόνης στον πνευμονικό ιστό, στο ELF και στα μιτοχόνδρια των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II^{14,15}. Συγκεκριμένα σε υγιή κατά τ' άλλα άτομα αλλά εξαρτημένα από αλκοόλ η συγκέντρωση της γλουταθειόνης στο ELF είναι κατά 80% μειωμένη σε σχέση με υγιή άτομα που δεν κάνουν κατάχρηση αλκοόλ. Εκτός από τη μείωση της γλουταθειόνης παρατηρήθηκε επίσης ότι ένα μεγάλο ποσοστό αυτής βρίσκεται σε οξειδωμένη μορφή 9,8% έναντι 2,8% αντίστοιχα¹⁶. Ως εκ τούτου ελαττώνεται η αντιοξειδωτική ικανότητα των κυττάρων, ενώ το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από τις ολοένα αυξανόμενες ενεργείς ρίζες οξυγόνου ευαισθητοποιεί τα κύτταρα σε άλλους τοξικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, η οξεία βλάβη του πνεύμονα στα ποντίκια μειώνεται με τη αναπλήρωση της γλουταθειόνης πριν τη χορήγηση ενδοτοξίνης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι βασικοί μηχανισμοί της οξείας βλάβης του πνεύμονα σε αλκοολικούς οφείλονται στην έλλειψη γλουταθειόνης¹⁵.

Η αιτιολογία της μειωμένης συγκέντρωσης της γλουταθειόνης στο ELF στα άτομα με κατάχρηση αλκοόλ είναι πολυπαραγοντική. Η κατάχρηση αλκοόλ μειώνει την ηπατική σύνθεση γλουταθειόνης ακόμη και χωρίς την παρουσία κίρρωσης καθώς επίσης και τη δραστηριότητα τόσο της υπεροξειδάσης όσο και της μεταφοράς της γλουταθειόνης¹¹. Αφού οι πνεύμονες προσλαμβάνουν τη γλουταθειόνη από το πλάσμα δεδομένου ότι δε μπορούν να τη συνθέσουν, η μειωμένη συγκέντρωση αυτής στους πνεύμονες είναι ενδεικτική της γενικότερης μείωσης της στο πλάσμα, γεγονός που διαταράσσει τη λειτουργικότητα των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων¹⁷.

Δυσλειτουργία του κυψελιδικού φραγμού

Μία από τις βασικότερες λειτουργίες των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων είναι η ικανότητά τους να σχηματίζουν ένα στεγανό φραγμό από τον οποίο εξαρτάται και η φυσιολογική κυψελιδική λειτουργία. Η ικανότητα όμως αυτή διαταράσσεται στην περίπτωση κατάχρησης αλκοόλ¹⁸. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η μονοστιβάδα των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II που απομονώθηκε από πνεύμονες ποντικών που τρέφονταν με αιθανόλη

παρουσίαζε αυξημένη διαπερατότητα σε σχέση με τη μονοστιβάδα κυττάρων από πνεύμονες ποντικών που τρέφονταν κανονικά. Η ανωμαλία αυτή οφείλονταν αφενός στη μειωμένη κάθαρση υγρών από τις κυψελίδες και αφετέρου στην αυξημένη διαπερατότητα πρωτεϊνών διαμέσου του κυψελιδικού επιθηλίου. Όταν χορηγήθηκε προκυστεΐνη (πρόδρομη ουσία της γλουταθειόνης), στα ποντίκια που τρέφονταν με αιθανόλη, αυξήθηκε η σταθερότητα της μεμβράνης ενώ η διαφυγή πρωτεϊνών μειώθηκε σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των ποντικών που τρέφονταν κανονικά¹⁹.

Αντίστοιχες μελέτες της δράσης του αλκοόλ στην κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη ανθρώπινου πνεύμονα έχουν δείξει επίσης έλλειμμα στη λειτουργία της. Συγκεκριμένη το κυψελιδικό έκπλυμα από πνεύμονες αλκοολικών περιέχει τουλάχιστον διπλάσιο ποσό πρωτεϊνών σε σχέση με το έκπλυμα από άτομα χωρίς ιστορικό κατάχρησης¹⁶. Επίσης χορηγώντας τη ραδιοσημασμένη εισπνεόμενη ουσία ^{99m}Tc-DTPA με νεφελοποιητή σε άτομα με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένος χρόνος ημίσειας ζωής της ουσίας στο πνεύμονα ενδεικτικό της αυξημένης διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης²⁰.

Το γεγονός όμως ότι οι πνεύμονες αλκοολικών ατόμων κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν έχουν ενδείξεις πνευμονικού οιδήματος οφείλεται στην αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου Na-K ATPase που βρίσκεται στην κορυφαία πλευρά των επιθηλιακών κυττάρων και είναι υπεύθυνο για την απομάκρυνση του νατρίου και του νερού από τον κυψελιδικό χώρο²¹.

Σε απογύμνωση του επιθηλίου, όπως συμβαίνει στην οξεία πνευμονική βλάβη, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κυττάρων τύπου II σε κύτταρα τύπου I (τα οποία και συμμετέχουν στη διαδικασία ανταλλαγής των αερίων μεταξύ αίματος και περιβάλλοντος) είναι σημαντική για την αποκατάσταση της λειτουργίας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης²². Η μείωση της γλουταθειόνης στα μιτοχόνδρια αυτών των κυττάρων, από τη χρόνια χρήση αλκοόλ, έχει ως αποτέλεσμα τα κύτταρα να ευαισθητοποιούνται σε φλεγμονώδεις μεσολαβητές (π.χ. ιστικός παράγοντας νέκρωσης TNF-α) οι οποίοι προκαλούν απόπτωση τους τόσο in vitro όσο και in vivo²³. Όσο περισσότερο διαρκεί η βλάβη αυτών των κυττάρων τόσο η βλάβη της κυψελίδας επιδεινώνεται με συνεχή εισροή ύδατος, συνεχή μετανάστευση και ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και ινοβλαστών και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου από τους ενεργοποιημένους ινοβλάστες. Τα γεγονότα αυτά αυξάνουν τελικά τη θνητότητα¹⁵.

Ο ρόλος του παράγοντα TGF-β1 και της αγγειοτενσίνης II

Ο Bechara και οι συνεργάτες του προτείνουν έναν ακόμμη πιθανό μηχανισμό πρόκλησης αυξημένης διαπερατότητας του κυψελιδικού επιθηλίου σε άτομα με κατάχρηση αλκοόλ μέσω της μειωμένης ποσότητας γλουταθειόνης στις κυψελίδες. Η έλλειψη γλουταθειόνης προκαλεί αύξηση της έκφρασης του παράγοντα transforming growth factor-β1 (TGF-β1)²⁴. Ο παράγοντας αυτός είναι μία κυττοκίνη που εμπλέκεται στη λύση της συνέχειας της μονοστιβάδας του κυψελιδικού επιθηλίου κατά τη διάρκεια πνευμονικής βλάβης²⁵. Η χρόνια λήψη αλκοόλ αυξάνει την έκφραση του TGF-β1 αλλά το μεγαλύτερο μέρος της κυττοκίνης παραμένει σε λανθάνουσα μορφή και ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια ενδοτοξιναιμίας²⁴.

Τόσο η αυξημένη έκφραση του TGF-β1, όσο και η μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης στους πνεύμονες από τη κατάχρηση αλκοόλ γίνεται μέσω της αγγειοτενσίνης II²⁴, υποδοχείς της οποίας υπάρχουν στα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II²⁶. Είναι γνωστό ότι η χρόνια λήψη αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα²⁷ μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Το γεγονός αυτό εξηγεί την αρτηριακή υπέρταση που παρατηρείται στους αλκοολικούς²⁸. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η απευθείας μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I από μεταβολίτες της αιθανόλης (ακεταλδεΐδη)²⁹. Η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) διατηρεί τα επίπεδα γλουταθειόνης των ποντικών που διατρέφονται με αιθανόλη στα επίπεδα που παρατηρούνται σε πειραματόζωα μάρτυρες. Επίσης εμποδίζει την αύξηση της έκφρασης της κυτοκίνης TGF-β1 στις κυψελίδες πνευμόνων ποντικών που τρέφονται με αιθανόλη. Επιπλέον η χορήγηση προκουστεΐνης έχει ως αποτέλεσμα τη φυσιολογική έκφραση του TGF-β1 στον πνευμονικό ιστό. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η έλλειψη γλουταθειόνης που οφείλεται στην αυξημένη αγγειοτενσίνη II λόγω αλκοόλ, είναι το αίτιο της αυξημένης έκφρασης του TGF-β1 μέσω του μηχανισμού ρενίνης-αγγειοτενσίνης²⁴.

Μειωμένη σύνθεση και λειτουργικότητα του επιφανειοδραστικού παράγοντα

Μία ακόμη δυσλειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II που οφείλεται στην κατάχρηση αλκοόλ είναι η ελάττωση της σύνθεσης και της έκκρισης των φωσφολιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα από τα κύτταρα αυτά³⁰, καθώς και η μείωση της ικανότητας τους για διατήρηση της επιφανειοδραστικής ουσίας σε ενεργό μορφή κατά τη διάρκεια ενός στρεσογόνου παράγοντα,

π.χ. σήψη³¹. Η δυσλειτουργία αυτή μπορεί να αντιστραφεί με χορήγηση πρόδρομων ουσιών της γλουταθειόνης, όπως N-ακετυλκυστεΐνη και κυρίως προκουστεΐνη οι οποίες είναι ικανές να αυξήσουν τα επίπεδα της γλουταθειόνης στα μιτοχόνδρια και με αυτόν τον τρόπο την ποσότητα και τη λειτουργικότητα του επιφανειοδραστικού παράγοντα στις κυψελίδες³⁰.

Αυξημένη απόπτωση κυψελιδικών μακροφάγων

Η κατάχρηση αλκοόλ οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση των κυψελιδικών μακροφάγων σε ποσοστό έως και 85% γεγονός που αντιστρέφεται με τη προσθήκη πρόδρομων ουσιών της γλουταθειόνης (προκουστεΐνη). Η έλλειψη της γλουταθειόνης από τα κυψελιδικά μακροφάγα οδηγεί σε χρόνιο οξειδωτικό στρες των κυττάρων αυτών με επακόλουθο την απώλεια της φαγοκυτταρικής τους ικανότητας³². Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αφενός τη διαταραχή ενός σημαντικού αμυντικού μηχανισμού των πνευμόνων, με συνέπεια την αυξημένη επίπτωση πνευμονίας στα άτομα με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ³³, και αφετέρου τη μειωμένη απομάκρυνση των φλεγμονωδών κυττάρων, και κυρίως των ουδετερόφιλων, που συσσωρεύονται στους αεροχώρους κατά τη διάρκεια του ARDS¹. Τα γεγονότα αυτά οδηγούν σε περαιτέρω επιδείνωση της πνευμονικής βλάβης.

Αύξηση παραγωγής NO

Στο αυξημένο οξειδωτικό στρες του πνεύμονα συμβάλλει και η αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας της συνθετάσης του NO και η δημιουργία ριζών οξυγόνου και αζώτου που παρατηρείται στη χρόνια λήψη αλκοόλ μέσω και πάλι της αγγειοτενσίνης II. Αυτό το οξειδωτικό στρες πυροδοτεί μία υπερβολική απάντηση του πνεύμονα στα φλεγμονώδη ερεθίσματα με αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση του οξειδωτικού στρες. Η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου μπορεί να αναστείλει αυτό το μηχανισμό προσθέτοντας έναν ακόμη πιθανό παράγοντα πρόληψης ή θεραπείας της πνευμονικής βλάβης που προκαλείται από την κατάχρηση αλκοόλ³⁴.

Επίδραση του αλκοόλ στην αναδιαμόρφωση του πνευμονικού ιστού μετά από πνευμονική βλάβη

Κάθε οξεία ή χρόνια πνευμονική βλάβη σχετίζεται με μεταβολές στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του πνευμονικού συνδετικού ιστού. Ο έλεγχος της αναδιαμόρφωσης είναι σημαντικός δεδομένου ότι τυχόν διαταραχή στην παραπάνω διαδικασία οδηγεί σε αλλαγή της δομής του πνεύμονα και επηρεάζει την έκβαση της πνευμονικής

βλάβης³⁵. Ο νέος εξωκυττάριος ιστός που εναποτίθεται αλληλεπιδρά με τα πνευμονικά κύτταρα με αποτέλεσμα οι μεταβολές στη σύνθεσή του να επηρεάζουν διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως μετανάστευση, προσκόλληση, πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και έκφραση κυττοκινών³⁶.

Το αλκοόλ ενεργοποιεί το remodeling του πνευμονικού ιστού μεταβάλλοντας την περιεκτικότητα και τη σύνθεση της πνευμονικής εξωκυττάριας ουσίας. Ενδεχομένως το νέο αυτό υλικό αλληλεπιδρώντας με τα πνευμονικά κύτταρα να συνεισφέρει στην αυξημένη ευαισθησία των αλκοολικών για ανάπτυξη οξείας βλάβης του πνεύμονα³⁷. Το γεγονός αυτό στηρίζεται στην παρατήρηση ανάλογης βλάβης που προκαλεί το αλκοόλ αλλά και ο μεταβολίτης του ακεταλδεΐδη στο ήπαρ η οποία οφείλεται στην εναπόθεση της γλυκοπρωτεϊνης φμπρονεκτίνης εξωκυτταρίως στις περιφλεβιακές περιοχές του οργάνου³⁸. Σε μελέτες που έγιναν για να διερευνηθεί αν κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και στον πνεύμονα διαπιστώθηκε ότι ποντίκια που ελάμβαναν αλκοόλ για 6 βδομάδες παρουσίαζαν τα εξής: 1) Αυξημένη έκφραση του προ-ινωτικού παράγοντα TGF-β1, ο οποίος όχι μόνο αυξάνει τη διαπερατότητα του κυψελιδικού επιθηλίου αλλά συμμετέχει και στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης του πνευμονικού συνδετικού ιστού μετά από κάθε πνευμονική βλάβη, 2) Αυξημένη έκφραση κι εναπόθεση φμπρονεκτίνης η οποία είναι μία εξωκυττάρια ουσία ικανή να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και να προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών³⁶, 3) Αυξημένη δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών 2 και 9, ένζυμα ικανά να καταστρέφουν στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας^{37,39,40}.

Αν και η αναδιαμόρφωση των ιστών θεωρείται συχνά ότι λαμβάνει χώρα αργά κατά τη διάρκεια της φλεγμονώ-

δους διαδικασίας, πρόσφατες ενδείξεις αποκαλύπτουν ότι αυτή συμβαίνει αρκετά νωρίς μετά τη πνευμονική βλάβη⁴¹. Λόγω του ότι οι βλάβες που προκαλεί το αλκοόλ μπορεί να μην εκφράζονται κλινικά, η πρώιμη διάγνωσή τους είναι σε θέση να οδηγήσει στην ταυτοποίηση των ατόμων που εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ALI⁴².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, η κατάχρηση αλκοόλ είναι μια ανεξάρτητη μεταβλητή η οποία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ARDS, αλλά και τη βαρύτητά του, σε ασθενείς με νοσήματα που προδιαθέτουν στην ανάπτυξή του. Οι βασικότεροι μηχανισμοί είναι η μείωση της σύνθεσης του αντιοξειδωτικού ενζύμου γλουταθειόνη και η επίδραση του αλκοόλ στην αναδιαμόρφωση του πνευμονικού ιστού μετά από μία πνευμονική βλάβη. Η υποκατάστασή της γλουταθειόνης έχει αποδείξει σε πειραματικά μοντέλα ότι μπορεί να προλάβει ή τουλάχιστον να ελαχιστοποιήσει πολλές από τις βλάβες που προκαλεί η κατάχρηση αλκοόλ στον πνεύμονα σε συνδυασμό ενδεχομένως με παράγοντες που μπορούν να ελέγξουν το remodeling των ιστών. Εντούτοις χρειάζεται περαιτέρω έρευνα η οποία θα καθορίσει με ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η χρόνια λήψη αλκοόλ αυξάνει την ευαισθησία του πνεύμονα για εμφάνιση οξείας πνευμονικής βλάβης, ώστε να αναπτυχθούν και οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Chronic alcohol abuse and its impact on ARDS

Eleni Ischaki¹,
Athanasios Skoutelis²,
Charikleia Vadala³

¹Pneumology Department, 417 NIMTS
Veterans Affairs Hospital, Athens, Greece

²Prof in Internal Medicine, 5th Department of
Internal Medicine, Evangelismos Hospital,
Athens, Greece

³5th Department of Internal Medicine,
Evangelismos Hospital, Athens, Greece

Key words:

- alcohol abuse
- glutathione
- oxidative stress
- ARDS

SUMMARY. Alcohol abuse is a comorbid variable that independently increases by about 3-4 times the incidence and severity of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients at risk. Chronic overconsumption of alcohol causes oxidative stress in the lungs through its metabolism, and diminishes the synthesis and utilization of glutathione (GSH), which is a major antioxidant, resulting in impairment of the antioxidant ability of cells. The decreased concentration of GSH in the lungs leads to a variety of lung changes, including decrease in alveolar liquid clearance and increased protein leak across the alveolar epithelium, overexpression of transforming growth factor- β 1, depression of the synthesis and secretion of surfactant phospholipids by type II alveolar epithelial cells, increased apoptosis of alveolar macrophages and loss of their phagocytic ability, and dramatic alterations in connective tissue remodelling. GSH replacement by the administration of GSH precursors such as N-acetylcysteine and procysteine has been demonstrated to minimize alcohol induced injuries. More detailed studies are needed to define the mechanisms by which alcohol abuse renders the lungs susceptible to acute lung injury, in order for more specific therapeutic strategies to be developed. *Pneumon 2008; 21(4):321–326*

INTRODUCTION

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome common among both medical and surgical patients, with an annual incidence in the US of 75 per 100,000. The clinical disorders commonly associated with ARDS can be divided into those leading to direct injury to the lung and those that cause indirect lung injury in the setting of a systemic process¹. Although the mechanisms responsible for the development of ARDS in patients at risk remain unclear, alcohol abuse has been shown to be an important independent variable which increases both the risk of developing ARDS, by as much as 3-4 fold, and also its severity².

Greece has been ranked 17th in the world for overconsumption of alcohol and its harmful consequences³. In the study of Moussa et al it was found that 31.8% of the Hellenic Navy training conscripts were heavy alcohol drinkers, which supports the current view that there is a trend in the Greek

Correspondence:

Ischaki Eleni
39-45 Michael Karaoli, Kaisariani,
Athens, Greece. ZC:16121
Tel +30 6974856544
E-mail: eischaki@yahoo.g

youth towards overconsumption of alcohol. This is an important finding because if the alcohol abuse can be detected and modified at an early stage, then alcohol related problems may be prevented⁴.

EPIDEMIOLOGICAL DATA CONCERNING THE RELATIONSHIP BETWEEN ALCOHOL AND ARDS

Alcohol overconsumption and ARDS were shown to be associated for the first time by Moss and his colleagues in a retrospective study on critically ill patients, in which it was found that a prior history of alcohol abuse was associated with an increase in both the incidence and the severity of ARDS (43%). Among the group of patients who developed ARDS, the in-hospital mortality was 65% in chronic alcoholics compared with 36% for non alcoholics^{5,6}.

Similar effects have been observed in patients with non-small cell lung cancer after pulmonary resection. The incidence of chronic alcohol overconsumption among patients who developed acute lung injury (ALI) following the resection was 43% compared with 7% in patients without ALI⁷. Trauma patients with a history of alcohol abuse had a higher incidence of respiratory complications⁸.

Alcohol ingestion not only is an independent risk factor for ARDS development among predisposed patients, but it also increases the incidence and the severity of multiple organ failure. In a multicentre study on patients with septic shock, the severity of organ dysfunction was estimated, using daily SOFA scores. After adjustment for other confounding factors such as gender, age and source of infection, it was found that patients with a history of alcohol abuse had higher SOFA scores than those without⁹.

MECHANISMS OF LUNG INJURY

The pathophysiology of ARDS involves multiple complex pathways and mechanisms, including the production of oxygen radicals by stimulated neutrophils and macrophages, resulting in oxidative stress¹. Alcohol metabolism in the lung through the cytochrome p450 leads to acetaldehyde production¹⁰, which in turn causes oxidative stress by oxygen radical generation, lipid peroxidation and decreased antioxidant activity¹¹.

The role of glutathione

Glutathione (GSH) is the major antioxidant for the detoxification of endogenous or exogenous oxidant radicals by inactivation, conjugation and excretion. As a result, it controls the inflammatory cascade and protects the cells¹². It is synthesized in the liver predominantly, and the lung cannot synthesize GSH *de novo*. Type II alveolar epithelial cells import GSH from the plasma and concentrate it intracellularly in the mitochondria, and the epithelial lining fluid (ELF). Under normal conditions, the concentration of GSH in the ELF is greater than 400μM, which is several hundred times higher than that in the plasma¹³.

Chronic ethanol ingestion diminishes GSH synthesis and utilization by different enzymes. Studies on rat models showed that ethanol ingestion dramatically decreased GSH levels in the lung tissue, the alveolar ELF and the mitochondrial pools of type II alveolar epithelial cells^{14,15}. In otherwise healthy alcohol-dependent individuals, the GSH concentration in the ELF was decreased by approximately 80% compared with that in subjects without a history of alcohol abuse. Apart from the decreased levels, a large part of the GSH was found to be in the oxidized state (9.8% compared with 2.8% in non-abusers, which suggests increased utilization of GSH)¹⁶. As a consequence, the antioxidant ability of the cells is impaired and the accumulation of reactive oxygen species leads to chronic oxidative stress, which renders cells more susceptible to other toxic agents. In the rat model the incidence of acute lung injury was decreased by GSH supplementation prior to endotoxin administration. This indicates that the basic mechanism of acute lung injury in alcoholics is mediated

TABLE 1. Mechanisms of pulmonary injury following chronic alcohol ingestion

• Decreased production and use of glutathione (GSH) • Impaired alveolar-capillary permeability • Increased apoptosis of type II alveolar epithelial cells • Increased expression of transforming growth factor-β1 (TGF-β1) • Increased levels of angiotensin II • Decreased production and activity of surfactant • Increased apoptosis of alveolar macrophages • Increased NO production and oxidative stress • Alteration in the composition of the pulmonary extracellular matrix
--

through GSH depletion¹⁵.

The cause of decreased GSH concentration in alveolar ELF in the case of excessive alcohol intake is multifactorial. With chronic alcohol abuse, hepatic GSH synthesis is decreased even in the absence of cirrhosis. Additionally the enzymes that use GSH for peroxide detoxification (GSH peroxidase and GSH S-transferase) are also decreased¹¹. As mentioned above, the lungs cannot synthesize GSH and must import it from plasma. In this way decreased pulmonary GSH concentration is indicative of diminished plasma concentration¹⁷, which results in impairment of alveolar epithelial cell function.

Dysfunction of the alveolar barrier

One of the most important functions of the alveolar epithelial cells is their ability to form a tight barrier, which is necessary for the normal function of alveoli. In the case of alcohol abuse this ability is lost¹⁸. The monolayer derived from type II cells which were isolated from ethanol-fed rats had a greater macromolecule leak than that from control-fed rats. This abnormality was associated with decreased alveolar liquid clearance and increased protein leak across the alveolar epithelium. When ethanol-fed rats had their diet supplemented with procysteine, a precursor of GSH, they had the same degree of protein leak as control-fed rats, and their type II alveolar cells formed a tighter monolayer¹⁹.

Studies on the effects of alcohol abuse on pulmonary alveolar-capillary permeability in humans suggest a subclinical defect in alveolar epithelial barrier permeability. A twofold increase in protein concentration was observed in the fluid lining the alveolar space of individuals with alcohol abuse compared with control subjects without a history of alcohol abuse¹⁶. In a study in which the radioaerosol ^{99m}Tc-DTPA was delivered via nebulization in individuals with a history of alcohol abuse, it was found that the half-life of ^{99m}Tc-DTPA was significantly shorter, indicating increased alveolar-capillary permeability²⁰.

However, the fact that otherwise healthy alcoholic humans do not have pulmonary oedema under normal conditions is due to increased expression of Na-K ATPase, which is located in the apical aspect of epithelial cells and is responsible for the active transport of sodium and water from the alveolar space²¹.

In acute lung injury the epithelial surface is denuded. The key to repair of the alveoli is the proliferation and differentiation of alveolar type II cells into gas-exchanging type I cells²². When GSH availability in the mitochondria of those cells is decreased, type II alveolar epithelial

cells are sensitized to inflammatory mediator-induced apoptosis in vitro and in vivo, and specifically to tumour necrosis factor (TNF- α) which is a major inflammatory mediator²³. If repair by type II alveolar cells is delayed, injury will be exacerbated through continued alveolar leak, continued neutrophil and fibroblast migration and activation, and accelerated collagen deposition by proliferating fibroblasts. Finally, all of these mechanisms culminate in increased mortality¹⁵.

The role of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and angiotensin II

Bechara et al suggest another mechanism for alcohol-induced increased alveoli permeability due to low levels of GSH in the alveoli. GSH deficiency induces increased expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)²⁴. This factor is a cytokine which mediates in alveolar epithelial barrier dysfunction in the alcoholic lung during lung injury²⁵. Chronic alcohol ingestion increases the expression of TGF- β 1; the majority of TGF- β 1 protein is in the latent form, but can be activated in the alveolar air space during endotoxaemia²⁴.

The increased expression of TGF- β 1 and diminished GSH concentration in the lung tissue in alcohol abuse are due to angiotensin II²⁴, through its receptors on type II alveolar epithelial cells²⁶. It is already known that chronic ethanol ingestion increases plasma levels of angiotensin II²⁷ through activation of the renin-angiotensin system, which could explain the association between alcohol abuse and hypertension observed in alcoholics²⁸. One potential mechanism for this is direct conversion of angiotensinogen to angiotensin I by metabolites of ethanol (i.e., acetaldehyde)²⁹. In rats the administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors maintained GSH levels within the alveolar space of ethanol-fed rats at the same levels as those in control rats. It also prevented excess TGF- β 1 expression in the lung tissue of ethanol-fed rats. In addition, dietary supplement with procysteine normalized TGF- β 1 expression. All these findings suggest that angiotensin II-induced GSH depletion is required for angiotensin II-mediated induction of TGF- β 1²⁴.

Depression of synthesis and dysfunction of surfactant

A further dysfunction of type II alveolar epithelial cells caused by alcohol abuse is the depression of synthesis and secretion of surfactant phospholipids³⁰ and decrease of their ability to maintain surfactant in its active form during conditions of stress, such as sepsis³¹. This dysfunction can

be rescued by the administration of GSH precursors, such as N-acetylcysteine and primarily procysteine, which increase GSH levels in the mitochondrial pool and in this way preserve the amount and function of surfactant in the alveoli³⁰.

Increased macrophage apoptosis

Finally, chronic alcohol abuse results in increased macrophage apoptosis by up to 85%, which can be reversed through the addition of the GSH precursor procysteine. GSH depletion from alveolar macrophages leads macrophages to chronic oxidative stress, and in turn to loss of their phagocytic ability³². This results in defects in lung immunity, with the increased susceptibility of alcoholics to infections³³, and also to decreased clearance of inflammatory cells- mainly neutrophils- that migrate into the airspace during ARDS. All of these effects can further exacerbate lung injury¹.

Increase in NO

The increased expression and activity of NO synthetase and the production of oxygen and nitrate reactive species following chronic ethanol ingestion contribute to the increased oxidative stress in lungs through angiotensin II mechanisms. This oxidative stress "primes" the lung for exaggerated response to inflammatory insults, and subsequently leads to further increase of oxidative stress. The administration of ACE inhibitors can inhibit this mechanism, adding a target for the prevention and treatment of lung injury that develops in the event of chronic alcohol ingestion³⁴.

The impact of alcohol on lung remodelling after lung injury

Every acute or chronic lung injury is associated with dramatic alterations in connective tissue remodelling. The control of connective tissue remodelling is very important since changes in this process lead to alterations in lung structure, with subsequent effects on disease outcome³⁵. As the newly deposited extracellular matrix interacts with lung cells, any alterations in its composition may influence cellular functions such as migration, adhesion, proliferation, differentiation and cytokine expression³⁶.

Alcohol can activate connective tissue remodelling by altering the content and composition of the pulmonary extracellular matrix. It is possible that this altered matrix, through its interaction with lung cells, contributes to the susceptibility to acute lung injury³⁷, a theory which

derives support from the similar action of alcohol and its metabolite-acetaldehyde on the liver, where increased deposition of the extracellular matrix glycoprotein fibronectin in the perivenular areas is observed³⁸. A study was therefore made of whether chronic ethanol ingestion results in activation of lung tissue remodelling similar to that demonstrated in the liver. It was found that rats fed with ethanol for 6 weeks showed: 1) increased expression in the lung of the pro-fibrotic molecule TGF- β 1, which participates in lung tissue remodelling after injury, and increases the permeability of alveolar epithelium, 2) increased expression and deposition of fibronectin, which is an extracellular matrix component capable of stimulating the proliferation of fibroblasts and the production of proinflammatory cytokines³⁶, and 3) increased activity of metalloproteinases-2 and -9, which are matrix-degrading enzymes^{37,39,40}.

Although tissue remodelling is considered to be a late consequence of the inflammatory response after lung injury, recent evidence suggests that it is activated very early after injury⁴¹. Considering that lung injury induced by alcohol can occur in the absence of clinical expression, early detection may lead to the identification of subjects with increased susceptibility to the development of acute lung injury⁴².

CONCLUSIONS

In conclusion, alcohol abuse is a comorbid variable that independently increases the incidence and severity of ARDS in patients at risk. The basic mechanisms are decrease in the availability of the antioxidant GSH and alteration in the lung tissue remodelling after lung injury. GSH replacement has already been demonstrated to prevent or at least minimize alcohol induced lung injury, particularly in combination with agents capable of controlling tissue remodelling. More detailed studies are needed to define the mechanisms by which alcohol abuse renders the lungs susceptible to acute lung injury, in order for more specific therapeutic strategies to be developed.

REFERENCES

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-1349.
2. Joshi PC, Guidot DM. The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292:L813-23.
3. World Health Organization. Alcohol consumption and harm. Hospital discharges, injury and poisoning per 100,000. 2006

4. Moussas G, Tzemos L, Pavlopoulos V, Papadimitriou K, Menoutis V, Lykouras L. Alcohol use and abuse in training conscripts of the Hellenic navy. *Annals of General Psychiatry* 2006; 5:21.
5. Moss M, Bucher B, Moore FA, et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA* 1996; 275:50-54.
6. Moss M, Burnham E. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003; 31:S207-S212.
7. Licker M, Perrot M, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003; 97:1558-1565.
8. Jurkovich GJ, Rivara FP, Gurney JG, et al. The effect of acute alcohol intoxication and chronic alcohol abuse on outcome from trauma. *JAMA* 1993; 270:51-56.
9. Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:869-877.
10. Manautou JE, Buss NJ, Carlson GP. Oxidative and non-oxidative metabolism of ethanol by the rabbit lung. *Toxicol Lett* 1992; 62:93-99.
11. Lieber CS. Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13:136-153.
12. Bunnell E, Pacht ER. Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1174-1178.
13. Morris PE, Bernard GR. Significance of glutathione in lung disease and implications for therapy. *Am J Med Sci* 1994; 307:119-127.
14. Holguin F, Moss MI, Brown LAS, Guidot DM. Chronic ethanol ingestion impairs alveolar type II cell glutathione homeostasis and function and predisposes to endotoxin-mediated acute edematous lung injury in rats. *J Clin Invest* 1998; 101:761-768.
15. Brown LAS, Harris FL, Guidot DM. Chronic ethanol ingestion potentiates TNF- α -mediated oxidative stress and apoptosis in rat type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L377-L386.
16. Moss M, Guidot DM, Wong-Lambertina M, Hoor TT, Perez R, Brown LAS. The effects of chronic alcohol abuse on pulmonary glutathione homeostasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:414-419.
17. Loguercio C, Taranto D, Vitale LM, Beneduce F, Del Vecchio Blanco C. Effect of liver cirrhosis and age on the glutathione concentration in the plasma, erythrocytes and gastric mucosa of man. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:483-488.
18. Burnham EL, Brown LA, Halls L, Moss M. Effects of chronic alcohol abuse on alveolar epithelial barrier function and glutathione homeostasis. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:1167-1172.
19. Guidot DM, Modelska K, Lois M et al. Ethanol ingestion via glutathione depletion impairs alveolar epithelial barrier function in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L127-L135.
20. Burnham EL, Halkar R, Burks M, Moss M. The effects of alcohol abuse on pulmonary alveolar-capillary barrier function in humans. *Alcohol Alcohol* 2008; Jun 21:1-5.
21. Otis JS, Mitchell PO, Kershaw CD, Joshi PC, Guidot DM. Na, K-ATPase expression is increased in the lungs of alcohol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32:699-705.
22. Crapo JD. Morphologic changes in pulmonary oxygen toxicity. *Annu Rev Physiol* 1986; 48:721-731.
23. Goossens V, Grooten J, de Vos J, Fiers W. Direct evidence for tumor necrosis factor-induced mitochondrial reactive oxygen intermediates and their involvement in cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:8115-8119.
24. Bechara RI, Pelaez A, Palacio A, et al. Angiotensin II mediates glutathione depletion, transforming growth factor- β 1 expression, and epithelial barrier dysfunction in the alcoholic rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L363-L370.
25. Bechara RI, Brown LA, Roman J, Joshi PC, Guidot DM. Transforming growth factor β 1 expression and activation is increased in alcoholic rat lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:188-94.
26. Feuillan PP, Millan MA, Aguilera G. Angiotensin II binding sites in the rat fetus: characterization of receptor subtypes and interaction with guanyl nucleotides. *Regul Pept* 1993; 44:159-169.
27. Linkola J, Fyhrquist F, Ylikhara R. Renin, aldosterone, and cortisol during ethanol intoxication and hangover. *Acta Physiol Scand* 1979; 106:75-82.
28. Wigle DA, Pang SC, Radakovic NN, et al. Chronic ethanol ingestion modifies the renin-aldosterone axis independent of alterations in the regulation of atrial natriuretic peptide. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:841-846.
29. Thevananther S, Brecher AS. Interactions of acetaldehyde with plasma proteins of the rennin-angiotensin system. *Alcohol* 1994; 11:493-499.
30. Guidot DM, Brown LAS. Mitochondrial glutathione replacement restores surfactant synthesis and secretion in alveolar epithelial cells of ethanol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24:1070-1076.
31. Velasquez A, Bechara RI, Lewis JF, et al. Glutathione replacement preserves the functional surfactant phospholipid pool size and decreases sepsis-mediated lung dysfunction in ethanol-fed rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26:1245-1251.
32. Brown LAS, Harris FL, Ping X-D, Gauthier TW. Chronic ethanol ingestion and the risk of acute lung injury: a role for glutathione availability. *Alcohol* 2004; 33:191-197.
33. Saitz R, Ghali WA, Moskowitz MA. The impact of alcohol related diagnoses on pneumonia outcomes. *Arch Intern Med* 1997; 157:1446-1452.
34. Polikandriotis JA, Rupnow HL, Brown LA, Hart M. Chronic ethanol ingestion increases nitric oxide production in the lung. *Alcohol* 2007; 41:309-316.
35. Roman J. Extracellular matrices in the pathogenesis of lung injury and repair. In: Schwarz M, King T, eds. *Interstitial lung disease*. London, UK: B.C. Decker 1998; 207-227.
36. Roman J. Extracellular matrices and lung inflammation. *Immunol Res* 1996; 15:163-178.

37. Guidot DM, Roman J. Chronic ethanol ingestion increases susceptibility to acute lung injury. Role of oxidative stress and tissue remodeling. *Chest* 2002; 122:309S-314S.
38. Savolainen V, Perola M, Lalu K et al. Early perivenular fibrogenesis-precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics. *J Hepatol* 1995; 23:524-531.
39. Lanchou J, Corbel M, Tanguy M, et al. Imbalance between matrix metalloproteinases (MMP-9 and MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2003; 31:536-542.
40. Burnham EL, Moss M, Ritzenthaler JD, Roman J. Increased fibronectin expression in lung in the setting of chronic alcohol abuse. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31:675-683.
41. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31S:S213-S220.
42. Roman J, Ritzenthaler JD, Bechara R, Brown LA, Guidot D. Ethanol stimulates the expression of fibronectin in lung fibroblasts via kinase-dependent signals that activate CREB. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288:975-987.




**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

17°

**ΕΤΗΣΙΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ**

**ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Αμφιθέατρο Νοσοκομείου
 Νοσημάτων Ωώρακος Αθηνών
 26/1/09 - 16/3/09
 17:00 - 20:00

Οργάνωση: Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
 Πληροφορίες: Ε.Π.Ε. Τηλ. 210 7487723
 Website: www.hts.org.gr
 E-mail: htsinfo@hts.org.gr

Πολυ-υπνογραφία: Η πραγματοποίηση και ανάλυση της εξέτασης σύμφωνα με τα νεώτερα δεδομένα

**Αλίκη Μηναριτζόγλου¹,
Εμμανουήλ Βαγιάκης²**

¹Ιατρός – Τεχνικός Εργαστηρίου Ύπνου,
Κέντρο Μελέτης Ύπνου ΚΕΘ Νοσοκομείο “Ο Ευαγγελισμός”,

²Πνευμονολόγος, Αν. Διευθυντής, Κέντρο
Μελέτης Ύπνου ΚΕΘ Νοσοκομείο “Ο Ευαγγε-
λισμός”

Λέξεις κλειδιά

- Πολυυπνογραφία
- Τοποθέτηση Ηλεκτροδίων
- Σταδιοποίηση
- Αφυπνίσεις
- Άπνοια
- Υπόπνοια
- Αυξημένες Αντιστάσεις
- Υποαερισμός
- Αναπνοή Cheyne- Stokes
- Ανήσυχια Άκρα
- Τινάγματα
- Βρουξισμός
- RBD

Αλληλογραφία:

Ε. Βαγιάκης
Πνευμονολόγος, Αν. Διευθυντής Κέντρο Μελέτης Ύπνου
ΚΕΘ Νοσοκομείο “Ο Ευαγγελισμός”
Υψηλάντου 45-47, Αθήνα
Τηλ. - Fax: 210- 720 18 43
E-mail: sleepplab@freemail.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η πολυυπνογραφία είναι μια από τις μεγαλύτερες ιατρικές εξετάσεις σε όγκο συλλεγόμενων πληροφοριών. Μελετά την δραστηριότητα πολλών συστημάτων για αρκετές ώρες, ώστε να καταδειχθεί πιθανή διαταραχή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μπορεί να διαγνώσει το σύνδρομο άπνοιας – υπόπνοιας στον ύπνο, το σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών, άλλες καταστάσεις που μπορεί να σχετίζονται με την ημερήσια υπνηλία και δεν ανήκουν στην οικογένεια των διαταραχών της αναπνοής όπως είναι το σύνδρομο των ανήσυχων άκρων, διαταραχές που αφορούν τη συμπεριφορά στον REM ύπνο και άλλες παράυπνιες. Το 1968 εκδίδεται το πρώτο εγχειρίδιο – αναφορά, από τους Rechtschaffen και Kales, βάση του οποίου αναλύθηκαν χιλιάδες εξετάσεις πολυυπνογραφίας. Το εγχειρίδιο αυτό περιείχε κανόνες αξιολόγησης, βάση των οποίων θα γινόταν η επεξεργασία των παραμέτρων του ύπνου που περιλαμβάνει μια πολυυπνογραφία. Στην πορεία αυτών των 40 χρόνων από την έκδοση του πρώτου εγχειριδίου υπάρχει μια πλούσια εξέλιξη στη μεθοδολογία καταγραφής των παραμέτρων της πολυυπνογραφίας και στους κανόνες αξιολόγησης. Έτσι συνοψίζοντας τις εξελίξεις η AASM (American Academy of Sleep Medicine) το 2007 εκδίδει ένα νέο εγχειρίδιο (The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Event – Rules, Terminology and Technical Specification) το οποίο αναθεωρεί ορισμένους από τους κανόνες αξιολόγησης, ενώ προσθέτει και νέους που αφορούν τις διαταραχές και τα σύνδρομα που περιγράφηκαν μετά την έκδοση του πρώτου εγχειριδίου. *Πνεύμων 2008, 21(4):327-347.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιστήμη του ύπνου αναδύθηκε ως κλάδος μετά από την ανακάλυψη καταγραφικών συσκευών και τεχνικών ικανών να ανιχνεύσουν και να καταγράψουν τη δραστηριότητα του εγκεφάλου και των φυσιολογικών

γεγονότων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια αυτής της μοναδικής κατάστασης, του ύπνου.

Οι μέθοδοι που υιοθετήθηκαν, αρχικά σε ζώα (R. Caton 1875), για να ανιχνευτεί η ηλεκτρική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου περιλάμβαναν την καταγραφή της επιφανειακής εγκεφαλικής ηλεκτρικής δραστηριότητας¹. Το 1929 ο Berger περιέγραψε ηλεκτρική δραστηριότητα ανθρώπινου εγκεφάλου με χρήση ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής η οποία ήταν μεγάλης εντάσεως στην εγρήγορση και ήπιας εντάσεως κατά την ηρεμία και τον ύπνο². Το 1935 ο Loomis και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν την πρώτη ολονύχτια πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου³. Το 1937 η προσοχή των ερευνητών επικεντρώθηκε στις κυματομορφές της εγκεφαλικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου. Αυτές περιλάμβαναν alpha και delta δραστηριότητα, συμπλέγματα K (K-complex), υπνικές ατράκτους (sleep spindles) και κύματα Vertex τα οποία προσδιορίστηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου^{4,5}.

Το 1953 οι Aserinsky και Kleitman⁶ ανακάλυψαν μια φάση του ύπνου η οποία συνοδεύεται από ταχείες κινήσεις των οφθαλμών (Rapid eyes movement, REM). Η φάση αυτή συνοδεύεται από αυξημένη ονειρική δραστηριότητα⁷.

Η σύγχρονη καταγραφή εγκεφαλογραφήματος (HEG), ηλεκτροφθαλμο-γραφήματος (HOF) και ηλεκτρομυογραφήματος (HMG) βοήθησε στον διαχωρισμό του ύπνου σε διάφορα στάδια. Η καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας με ταυτόχρονη καταγραφή των αναπνευστικών παραμέτρων εξελίχθηκε στα μέσα του 20^{ου} αιώνα⁸.

Οι προσπάθειες των ερευνητών να χαρακτηριστούν τα διάφορα γεγονότα που συμβαίνουν κατά τον ύπνο^{4,5,6,7,9} δημιούργησαν την ανάγκη για συγγραφή ενός εγχειριδίου που θα περιείχε όρους και προϋποθέσεις κοινές για όλους τους ερευνητές του ύπνου. Έτσι μετά από πολλές συνεδριάσεις τη δεκαετία του '60 δημοσιεύθηκε το 1968 το πρώτο εγχειρίδιο για την καταγραφή και σταδιοποίηση του ύπνου του ενήλικα ανθρώπου από τους A. Rechtschaffen και A. Kales¹⁰ (R & K).

Το 1971 η αναγνώριση ποιοτικών διαφορών στον ύπνο των βρεφών και των μικρών παιδιών οδήγησε στη δημοσίευση ενός χωριστού εγχειριδίου για αυτή την ομάδα πληθυσμού¹¹.

Από την δημοσίευση του πρώτου εγχειριδίου των R&K, 40 χρόνια πριν, το οποίο εξυπηρέτησε αμέτρητους ερευνητές, υπάρχει μια πλούσια εξέλιξη στην κατανόηση του ύπνου. Η εξελισσόμενη επιστήμη του ύπνου και ο κλινικός τομέας της Ιατρικής του ύπνου υιοθετούν σιγά σιγά νέες μεθόδους για να χαρακτηρίσουν τον ύπνο.

Η φύση και η σημασία φαινομένων σχετιζόμενων με

τον ύπνο, όπως είναι η ηλεκτροεγκεφαλική αφύπνιση (arousal), οι καρδιακές αρρυθμίες (cardiac dysrhythmias), οι αναπνευστικές παράμετροι, οι κινήσεις (movements) και η συμπεριφορά τόνισαν την αναγκαιότητα δημιουργίας ενός νέου εγχειριδίου το οποίο θα ενσωμάτωνε αυτές τις εξελικτικές αλλαγές καθώς και νεότερες τεχνικές μεθόδους.

Το 2003 το διοικητικό συμβούλιο της Αμερικάνικης Ακαδημίας ύπνου (American Academy of Sleep Medicine, AASM) ενέκρινε και πρότεινε την ανάπτυξη του νέου εγχειριδίου. Το όραμα της ανάπτυξης του ήταν μια διαδικασία που εξετάστηκε προσεκτικά και που συμπεριλάμβανε ένα προσχέδιο για τις μελλοντικές αναθεωρήσεις που θα καλύπτουν τις ανάγκες του συνεχώς μεταβαλλόμενου τομέα του ύπνου. Η ανάπτυξη του που ξεκίνησε το 2004 και ολοκληρώθηκε το 2007 έχει ενσωματώσει και μια τυποποιημένη αναθεώρηση που αφορά προδιαγραφές, κανόνες βαθμολόγησης του φυσιολογικού ύπνου και ορολογίες που μπορούν να απεικονίσουν καλύτερα την τρέχουσα βαρύτητα των ευρημάτων παθολογικών και μη, του ύπνου.

Σε αυτή την εργασία περιγράφουμε τις κύριες αρχές του νέου εγχειριδίου¹² (The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications, 2007) και τις διαφορές από το προηγούμενο.

2. ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ

2.1. Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG)

Κατά R & K η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων είναι η εξής: δύο ωτιαίες (M_1, M_2 – παλαιότερα είχαν την ονομασία A_1 & A_2), δύο κεντρικές (C_3, C_4) και δύο ινιακές απαγωγές (O_1, O_2).

Το νέο εγχειρίδιο προτείνει την προσθήκη δύο επιπλέον απαγωγών μετωπιαία (F_3, F_4) ούτως ώστε να απεικονίζονται στην καταγραφή υπνικές άτρακτοι, συμπλέγματα K, ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις (arousals)^{12,13,14,15} καθώς και πιθανές κρίσεις επιληψίας που ίσως να μην ήταν ευδιάκριτες στις άλλες απαγωγές¹⁶.

Οι προτεινόμενοι συνδυασμοί του κάθε καναλιού είναι: $F_4-M_1, C_4-M_1, O_2-M_1$

Τα εφεδρικά ηλεκτρόδια που τοποθετούνται είναι τα F_3, C_3, O_1 και M_2 και σχηματίζουν τους συνδυασμούς F_3-M_2, C_3-M_2 και O_1-M_2 . Αυτά χρησιμεύουν για την εξασφάλιση μιας καλής καταγραφής όταν κάποιο κανάλι παρουσιάσει δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Εναλλακτικά, ένας άλλος αποδεκτός τρόπος σύνδε-

σης¹⁶ είναι η τοποθέτηση τριών μετωπιαίων απαγωγών (Fpz, Fz, F₄), τριών κεντρικών (C₃, Cz, C₄) δύο ωτιαίων (M₁, M₂) και δύο ινιακών (O₁, O₂) με προτεινόμενους συνδυασμούς τους

$$Fz - Cz, Cz - Oz, C_4 - M_1$$

Τα εφεδρικά ηλεκτρόδια (Fpz, C₃, O₁ και M₂) αντικαθιστούν αντίστοιχα τα Fz, Cz ή C₄, O₂ και M₁ επί κάποιας επικείμενης δυσλειτουργίας στο αντίστοιχο κανάλι.

Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στις θέσεις που ορίζει το σύστημα 10-20

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ 10 - 20

ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΩΝ

ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ

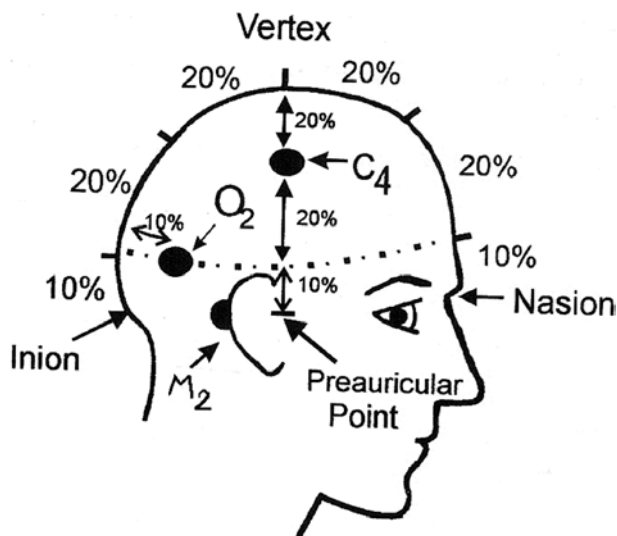
Χρησιμοποιούμε ως οδηγά σημεία τη ρίζα της μύτης, το ινιακό όγκωμα, το αριστερό και το δεξιό προωτιαίο σημείο (συγκεκριμένα μεταξύ ζυγωματικού τόξου και κεφαλής της κάτω γνάθου). Κάθε θέση ηλεκτροδίου βρίσκεται στο σημείο τομής δύο αποστάσεων.

Αρχικά μετράμε την απόσταση από τη ρίζα της μύτης μέχρι το ινιακό όγκωμα. Σημειώνουμε το 50% της απόστασης (αρχικό Cz) και το 10% αυτής από τη μύτη (FPz) και από το ινίο (αρχικό Oz).

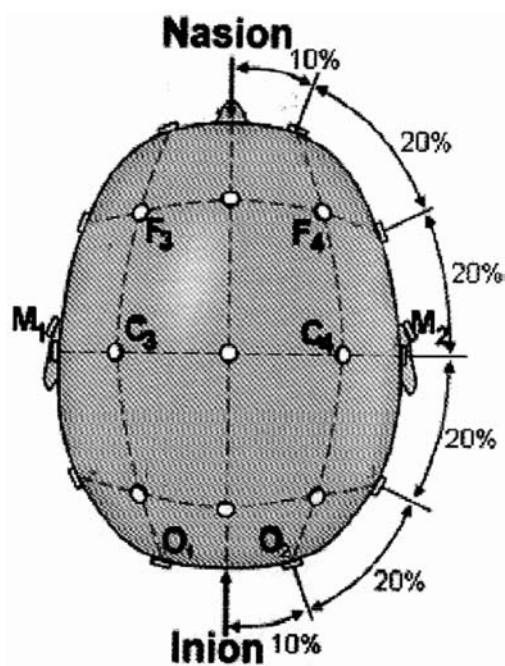
Ακολουθώντας μετράμε την απόσταση από το ένα προωτιαίο σημείο στο άλλο και σημειώνουμε μια γραμμή στο 50% αυτής της απόστασης κατά μήκος της μέσης γραμμής (τελική θέση C_z). Προσδιορίζουμε το 10% της απόστασης πάνω από το δεξιό και το αριστερό προωτιαίο σημείο και το μαρκάρουμε. Σημειώνουμε το μέσο μεταξύ αυτών των σημείων και του Cz και αυτές είναι οι αρχικές θέσεις του C₄ και C₃ αντίστοιχα (Σχήμα 1). Οι θέσεις τοποθέτησης των M₁ και M₂ βρίσκονται στο ύψος μεταξύ ζυγωματικού τόξου και κεφαλής της κάτω γνάθου αλλά οπισθοωτιαία.

Στη συνέχεια κάνουμε ένα μικρό σημάδι στη μέση γραμμή πάνω από τη μύτη, στο 10% της οβελιαίας απόστασης ινιακού ογκώματος - ρίζας ρινός και μετράμε απ' αυτό το σημείο την περίμετρο της κεφαλής που διέρχεται από τα σημεία 10% άνωθεν της ρίζας της ρινός, 10% άνωθεν των προωτιαίων σημείων και 10% άνωθεν του ινιακού ογκώματος (Σχήμα 1). Σημειώνουμε ένα μικρό κάθετο σημάδι στο 50% αυτής της απόστασης που να τέμνει το 10% της ινιακής γραμμής και αυτό το σημείο για το O_z. Ακολουθώντας σημαδεύουμε με κάθετα σημάδια επί της γραμμής της περιμέτρου τα σημεία που απέχουν 10% εκατέρωθεν του O_z. αυτά είναι τα O₁ και O₂ (Σχήματα 2, 3).

Επαναλαμβάνουμε τα σημάδια των 10% εκατέρωθεν του FPz στο μέτωπο και βρίσκουμε τις θέσεις των FP1 και FP2. Μετράμε την απόσταση από το FP1 έως το O1, περνώντας από το C3. Σημειώνουμε το 50% αυτής της απόστασης για τον τελικό προσδιορισμό του C₃. Το μέσο της απόστασης FP1-C3 μας δίνει το σημείο του F₃. Επαναλαμβάνουμε το ίδιο στη δεξιά πλευρά της κεφαλής



ΣΧΗΜΑ 1.



ΣΧΗΜΑ 2.

για τον προσδιορισμό των **C4** και **F4**. Το **Fz** βρίσκεται σε απόσταση 20% από το Fpz (Σχήμα 3).

2.2. Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ)

Απεικονίζει τις οφθαλμικές κινήσεις και είναι απαραίτητο για τη σταδιοποίηση του ύπνου.

Για την καταγραφή τοποθετούνται δύο ηλεκτρόδια εκατέρωθεν των οφθαλμών. Το ένα αριστερά 1cm κάτωθεν και έξω του αριστερού έξω κανθού (E1) και το άλλο δεξιά 1cm άνωθεν και έξω του δεξιού έξω κανθού^{18,20} (Εικόνα 1).

Εναλλακτικά μπορούν να τοποθετηθούν 1cm κάτω και έξω από τους έξω κανθούς αμφότερα (Εικόνα 2).

Στην καταγραφή τα επιθυμητά κανάλια είναι οι συνδυασμοί¹⁶ E1 - M2, E2 - M2.

2.3. Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ)²¹

Στο νέο εγχειρίδιο αναφέρεται ότι η καταγραφή του ηλεκτρο-μυογραφήματος στο υπογένειο πρέπει να πραγματοποιείται με την τοποθέτηση τριών ηλεκτροδίων¹². Το πρώτο τοποθετείται στη μέση γραμμή 1cm πιο κάτω από το κατώτερο σημείο της κάτω γνάθου, στο υπογενείδιο. Το δεύτερο 2cm πίσω και δεξιά από τη μέση γραμμή και το τρίτο ηλεκτρόδιο όπως το δεύτερο 2cm πίσω και αριστερά από τη μέση γραμμή (Εικόνα 3).

Το τρίτο ηλεκτρόδιο είναι εφεδρικό και τοποθετείται

με σκοπό να επιτρέψει τη συνεχή καταγραφή του ΗΜΓ, όταν κάποιο από τα άλλα δύο ηλεκτρόδια παρουσιάσει κάποια δυσλειτουργία ή βγει από τη θέση του κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

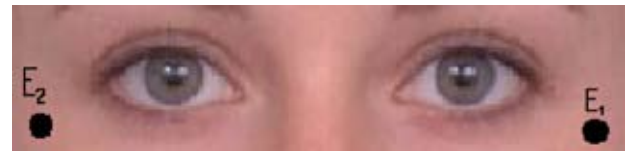
Στο παλαιό εγχειρίδιο χρησιμοποιείτο δυο ηλεκτρόδια.

Η συγκράτηση των ηλεκτροδίων στο τριχωτό της κεφαλής (ΗΕΓ) και στο υπογένειο (ΗΜΓ) γίνεται με τη χρήση κολοδίου ή πάστας (EC₂ Grass).

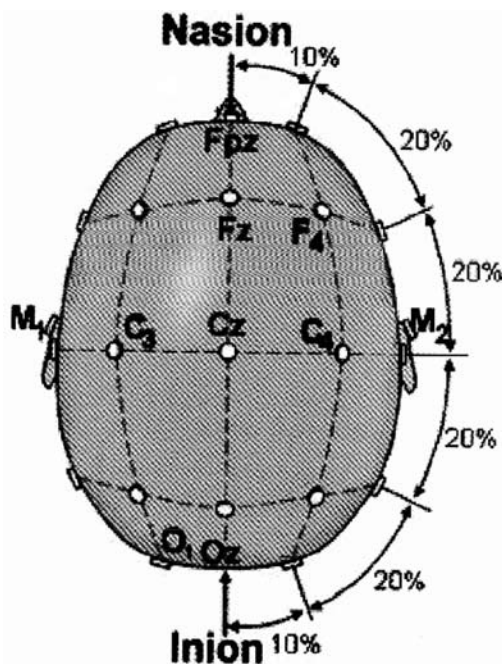
Το κολόδιο είναι ένας τύπος κόλλας, υγρής μορφής, πτητικό. Έχει το πλεονέκτημα ότι προσδίδει μεγάλη σταθερότητα στα ηλεκτρόδια και στεγνώνει γρήγορα με τη χρήση ψυχρού αέρα (πιστολάκι). Το μειονέκτημα του είναι η έντονη μυρωδιά, η ανάγκη χρησιμοποίησης ασετόν για την απομάκρυνση του κατά την αποσύνδεση



ΕΙΚΟΝΑ 1.



ΕΙΚΟΝΑ 2.



ΣΧΗΜΑ 3.



ΕΙΚΟΝΑ 3.

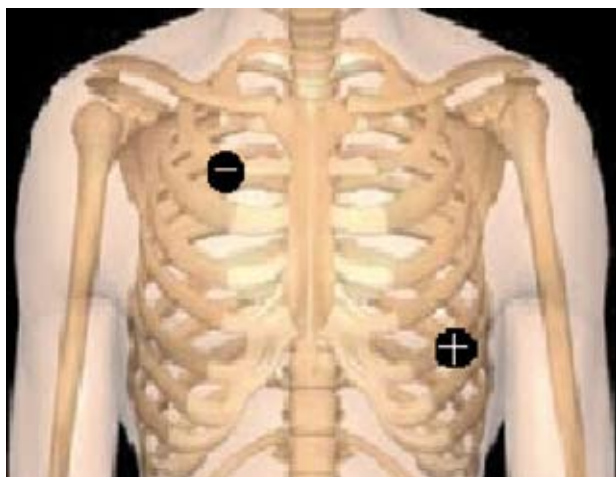
(που είναι επίσης πτητική ουσία) καθώς και η πιθανότητα εκδήλωσης αλλεργικής αντίδρασης στο υλικό. Επίσης σε άτομα με αναπνευστικά προβλήματα η έντονη μυρωδιά μπορεί να μην είναι ανεκτή.

Η πάστα έχει κρεμώδη υφή, είναι άοσμη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς αλλεργικούς στο κολλόδιο καθώς και σε άτομα με αναπνευστικά προβλήματα (όπως ασθενείς με ΧΑΠ, άσθμα). Για την αφαίρεση της χρησιμοποιείται νερό. Έχει όμως το μειονέκτημα ότι στεγνώνει δύσκολα, προσδίδει μικρότερη σταθερότητα σε σχέση με το κολλόδιο και η απομάκρυνση της είναι περισσότερο χρονοβόρα. Η πάστα είναι νεότερο υλικό και τείνει να αντικαταστήσει το κολλόδιο που θέλει ειδικές προδιαγραφές φύλαξης γιατί είναι πολύ εύφλεκτο.

2.4. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)²²

Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, όπως έχουν δείξει πολυάριθμες πλέον μελέτες, έχει σημαντικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα του ασθενούς.

Το συχνότερο εύρημα κατά τη διάρκεια μιας μελέτης ύπνου είναι οι αρρυθμίες (βραδυκαρδίες, ταχυκαρδίες και έκτακτες κολπικές ή κοιλιακές συστολές), κυρίως τη στιγμή που συμβαίνει η άπνοια ή η υπόπνοια. Το γεγονός αυτό απαιτεί καλή απεικόνιση του ΗΚΓ. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται δύο ηλεκτρόδια τα οποία τοποθετούνται, το πρώτο (-) δεξιά παραστερνικά στο 2^ο μεσοπλεύριο διάστημα και το δεύτερο (+) αριστερά στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή στο ύψος του 6^{ου} μεσοπλεύριου διαστήματος (Εικόνα 4). Η τοποθέτηση αυτή αντιστοιχεί



ΕΙΚΟΝΑ 4. Τοποθέτηση των ηλεκτροδίων για το ΗΚΓ της μελέτης ύπνου.

στην απαγωγή aVF του κλασσικού ΗΚΓ. Ο συγκεκριμένος τρόπος σύνδεσης έχει δείξει ότι παρουσιάζει μικρότερη συχνότητα εμφάνισης παρασίτου στο σήμα του ΗΚΓ.

Κανόνες αξιολόγησης²²

- Ως φλεβοκομβική ταχυκαρδία (sinus tachycardia) κατά τη διάρκεια του ύπνου θεωρείται η καρδιακή συχνότητα, η μεγαλύτερη των 90 σφύξεων ανά λεπτό, διάρκειας άνω των 30sec (sustained tachycardia).
- Ως βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια του ύπνου θεωρείται η καρδιακή συχνότητα, η μικρότερη των 40 σφύξεων ανά λεπτό, διάρκειας άνω των 30 sec (sustained bradycardia).
- Ως ταχυκαρδία ευρέως συμπλέγματος θεωρούμε ρυθμό διάρκειας 3 συνεχών σφύξεων με ρυθμό μεγαλύτερο των 100/min και διάρκειας QRS ίσης ή μεγαλύτερης των 120msec.
- Ως ταχυκαρδία στενού συμπλέγματος θεωρούμε ρυθμό διάρκειας 3 συνεχών σφύξεων με ρυθμό μεγαλύτερο των 100/min και διάρκειας QRS μικρότερης των 120msec.
- Ως ασυστολία θεωρείται η καρδιακή παύση η οποία διαρκεί τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτα.
- Ως κολπική μαρμαρυγή ορίζεται ο ακανόνιστος, ανώμαλος κολποκοιλιακός ρυθμός (δεν υπάρχει συγχρονισμός μεταξύ κόλπων και κοιλιών), τα R-R διαστήματα είναι άνισα και υπάρχει αντικατάσταση του επάρματος από γρήγορες ταλαντώσεις που ποικίλλουν σε μέγεθος, μορφή και συγχρονισμό (κύματα f).

3. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Κατά R&K ο ύπνος διαχωρίζεται σε NREM και REM. Ο NREM διακρίνεται στα στάδια 1, 2, 3 και 4. **Το νέο εγχειρίδιο προτείνει, ο NREM να διακρίνεται σε τρία στάδια (1, 2, 3) ενώ το στάδιο 4 συγχωνεύεται με το στάδιο 3 και δεν υφίσταται διαχωρισμός μεταξύ τους^{12,55}.** Η σταδιοποίηση του ύπνου βασίζεται σε πληροφορίες που λαμβάνονται από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) και το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ).

1) Η σταδιοποίηση γίνεται ανά χρονικό διάστημα καταγραφής 30 sec που ονομάζεται εποχή (epoch). Παλαιότερα που οι μελέτες ύπνου καταγράφονταν σε χαρτί, η εποχή ήταν διάρκειας 30sec και καταγράφετο σε μήκος χαρτιού 30cm διότι το χαρτί κινείτο με ταχύτητα 1cm/sec. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί τα κριτήρια ανάλυσης βασίζονται στη διάρκεια των κυμάτων, αλλά

ο αναλυτής που αναλύει την μελέτη δεν βλέπει χρόνο στο χαρτί αλλά απόσταση. Π.χ. λέμε ότι το σύμπλεγμα K πρέπει να έχει διάρκεια μεγαλύτερη των 0,5 sec αλλά ο αναλυτής στην πράξη, αναγνωρίζει αν το εύρος του είναι πάνω από 0,5cm. Για το λόγο αυτό, χρονική διάρκεια καταγραφής 30sec πρέπει να καταγράφεται σε 30cm. Σήμερα που το χαρτί αντικαταστάθηκε από την οθόνη του υπολογιστή προσπαθούμε τα 30sec καταγραφής να έχουν εύρος στην οθόνη 30cm. Άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η ευαισθησία των καναλιών. Π.χ. στο ΗΕΓ η ευαισθησία είναι 50μV/cm. Με βάση την ευαισθησία αυτή κρίνουμε οπτικά αν ένα κύμα είναι Δέλτα, από το ύψος του που πρέπει να είναι άνω του 1,5cm.

- II) Το στάδιο χαρακτηρίζεται ανά εποχή.
 III) Αν παρατηρούνται δύο ή περισσότερα στάδια σε μια εποχή, τότε αυτή χαρακτηρίζεται από το στάδιο που κυριαρχεί χρονικά.

Ταξινόμηση ηλεκτροεγκεφαλογραφικής δραστηριότητας

Alpha	Συχνότητα 8-13Hz, τάσης 20-60μV. Μέγιστη στις ινιακές απαγωγές (O1,O2). Εμφανίζεται στην εγρήγορση όταν το άτομο είναι ήρεμο με κλειστά τα μάτια
Beta	Συχνότητα 13-35 Hz, τάσης 5-20μV. Εμφανίζεται στην εγρήγορση όταν το άτομο είναι με ανοικτά τα μάτια.
Theta	Συχνότητα 3-7Hz, τάσης ≤15μV. Είναι η πλέον συνήθης δραστηριότητα του ύπνου και εμφανίζεται σε όλα τα στάδια ύπνου
Delta	Συχνότητα <2Hz, ύψους >75μV. Είναι ιδιαίτερα εμφανή στις κεντρικές και μετωπιαίες απαγωγές. Παρατηρείται στο στάδιο 3 του ύπνου

3.1. Εγρήγορση (wake)²³⁻²⁷

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ): Χαρακτηρίζεται από ρυθμό Alpha (8-13Hz) όταν τα μάτια είναι κλειστά ή από χαμηλού ύψους μικτή συχνότητα (ρυθμός Beta) όταν τα μάτια είναι ανοιχτά.

Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ): Ακούσιες βραδείες ή εκούσιες ταχείες οφθαλμικές κινήσεις διάρκειας μικρότερης των 0,5sec.

Υπογενέδιο ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ): Σχετικά αυξημένος μυϊκός τόνος, συγκριτικά με τα υπόλοιπα στάδια ύπνου.

Ο Alpha ρυθμός είναι ευκρινέστερος στις ινιακές απαγωγές (O1, O2) αλλά δεν είναι παρών σε όλους τους ασθενείς.

Μια εποχή ορίζεται ως εγρήγορση όταν στο περισ-

σότερο από το 50% αυτής υπάρχει ρυθμός Alpha ή Beta. (Εικόνες 5, 6)

3.2. Στάδιο 1 (stage 1)²⁸⁻³¹

Πρόκειται για μεταβατικό στάδιο του ύπνου (Εικ. 7).

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ): Σε εξεταζόμενους που παράγουν alpha ρυθμό παρατηρείται αντικατάσταση αυτού από κύματα σχετικά χαμηλού ύψους και μικτής συχνότητας με κυρίαρχο το εύρος συχνοτήτων από 2-7 Hz, που καταλαμβάνουν το 50% ή και περισσότερο της εποχής (ρυθμός Theta). Σε εξεταζόμενους που δεν παράγουν alpha ρυθμό η διάκριση του σταδίου 1 από την εγρήγορση βασίζεται στα παρακάτω κριτήρια:

- A. Δραστηριότητα εύρους 4-7 Hz με ελάττωση της συχνότητας κατά 1Hz ή και περισσότερο απ' αυτή που παρατηρείται στην εγρήγορση.
 B. Μπορεί να εμφανιστούν υψηλά **οξύαιχμα κύματα** (vertex waves)
 Γ. Βραδείες κινήσεις των ματιών.

Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ): Ο μυϊκός τόνος είναι σχετικά αυξημένος αλλά σε μικρότερο βαθμό απ' ότι στην εγρήγορση.

Απαραίτητη προϋπόθεση γι' αυτό το στάδιο του ύπνου είναι η απουσία υπνικών ατράκτων (sleep spindles) και συμπλεγμάτων K (K complex). Στα παιδιά μπορεί να εμφανισθούν εκφορτίσεις υψηλού δυναμικού, (υπερσύγχρονων θήτα).

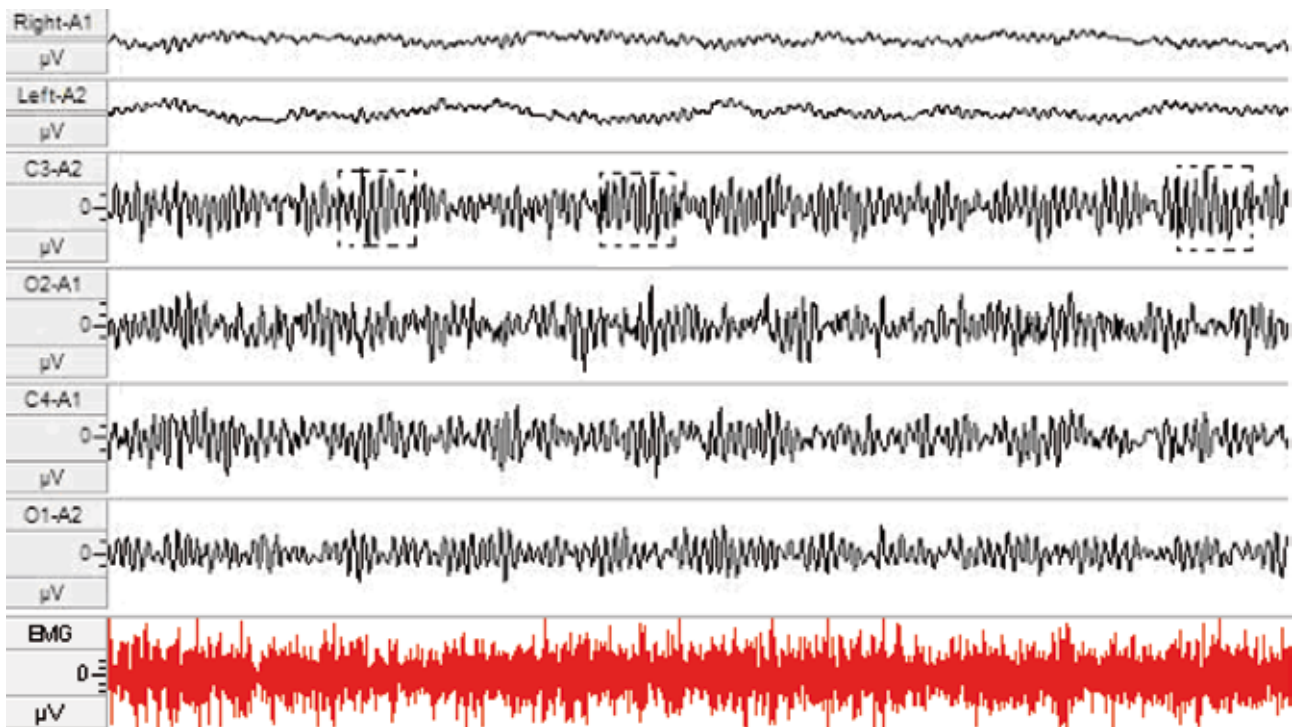
3.3. Στάδιο 2 (stage 2) (Εικόνες 8, 9)

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ): Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπνικών ατράκτων (**sleep spindles**)^{31,34} ή συμπλεγμάτων K (**K complex**) και από βασικό **ρυθμό theta**.

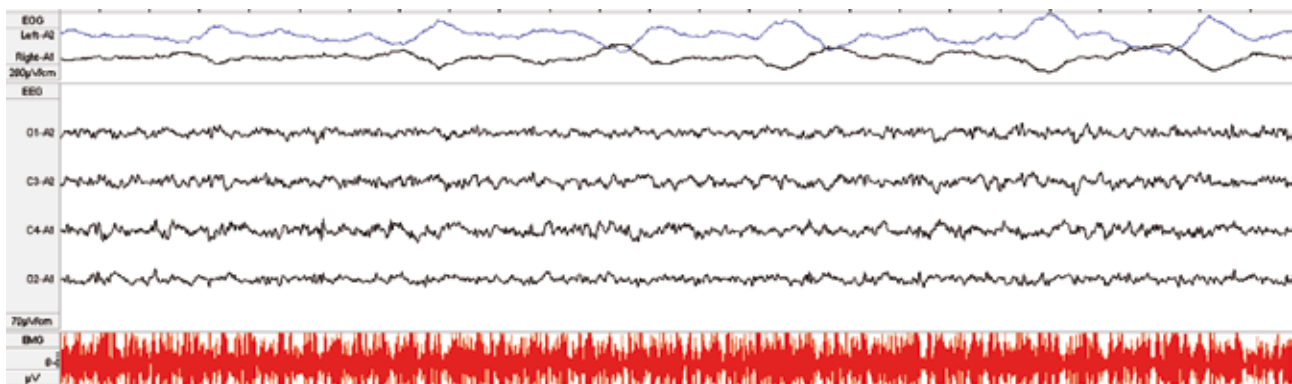
Υπνικές άτρακτοι (sleep spindles)⁴¹: Χαρακτηρίζονται από συχνότητα 11 – 16Hz (συχνότερα 12-14Hz)⁴¹⁻⁴⁵, διάρκειας μεγαλύτερης των 0,5 δευτερολέπτων⁴⁴⁻⁴⁶ και είναι ενδεικτικές του σταδίου 2. Είναι πιο ευδιάκριτες στις κεντρικές απαγωγές (C3, C4)⁴⁰. Η συχνότητα εμφάνισης τους είναι 3-8 ανά λεπτό σε φυσιολογικούς ενήλικες. Διάφορα φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες αυξάνουν την συχνότητα εμφανίσεως τους.

Συμπλέγματα K (k complex)³³⁻³⁶: Πρόκειται για ξεκάθαρα, οξέα, αρνητικά κύματα που ακολουθούνται από θετική απόκλιση, διάρκειας τουλάχιστον 0,5 δευτερολέπτων³⁷⁻⁴⁰ και είναι ενδεικτικά του σταδίου 2. Είναι περισσότερο ευδιάκριτα στις κεντρικές (C3, C4) και μετωπιαίες απαγωγές (F3, F4).

Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ): Συνήθως δεν παρα-



ΕΙΚΟΝΑ 5. Δραστηριότητα alpha ρυθμού σε άτομο που είναι ξύπνιο με κλειστά τα μάτια.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Δραστηριότητα χαμηλού ύψους μικτής συχνότητας και οφθαλμικές κινήσεις σε άτομο που είναι ξύπνιο με ανοικτά τα μάτια.

τηρούνται βραδείες κινήσεις των ματιών. Παρόλα αυτά σε μερικούς ανθρώπους μπορεί να επιμένουν.

Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ): Στο στάδιο 2, το υπογενίδιο ΗΜΓ εμφανίζει ευμετάβλητο εύρος, αλλά συνήθως είναι πιο χαμηλό συγκριτικά με την εγρήγορση.

Κανόνας των τριών λεπτών¹⁰

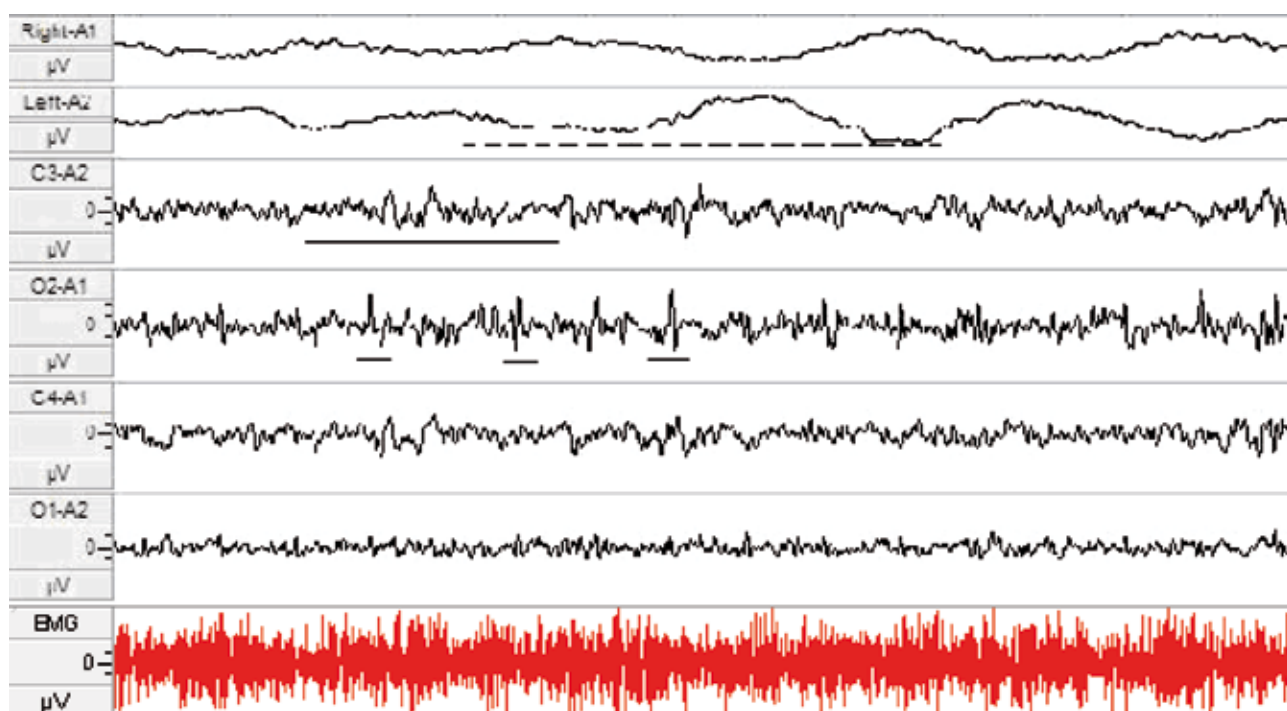
Τα συμπλέγματα Κ και οι άτρακτοι ύπνου είναι ενδεικτικά του σταδίου 2, αλλά η παρουσία τους δεν είναι

απαραίτητη σε κάθε εποχή. Εάν όμως ένα σύμπλεγμα Κ ή μια άτρακτος δεν εμφανισθεί εντός τριών λεπτών από το προηγούμενο Κ ή άτρακτο, τότε το διάστημα αυτό χαρακτηρίζεται ως στάδιο 1.

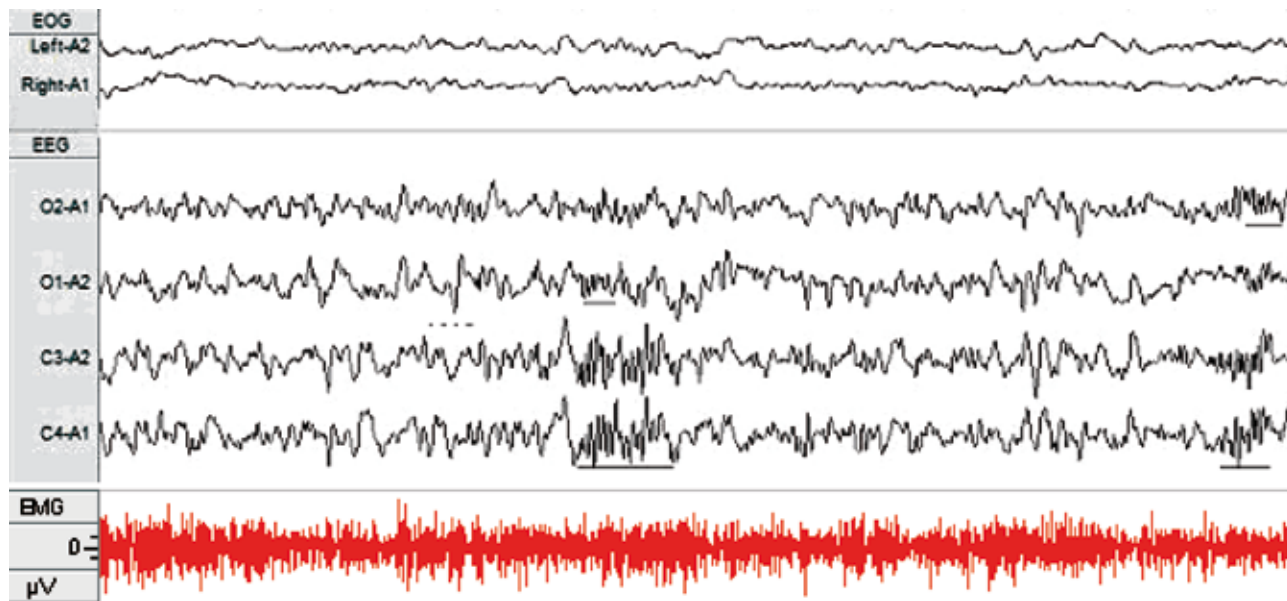
3.4. Στάδιο 3 (stage 3) (Εικόνα10)

(Πρώην στάδια 3 και 4)

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ): Χαρακτηρίζεται



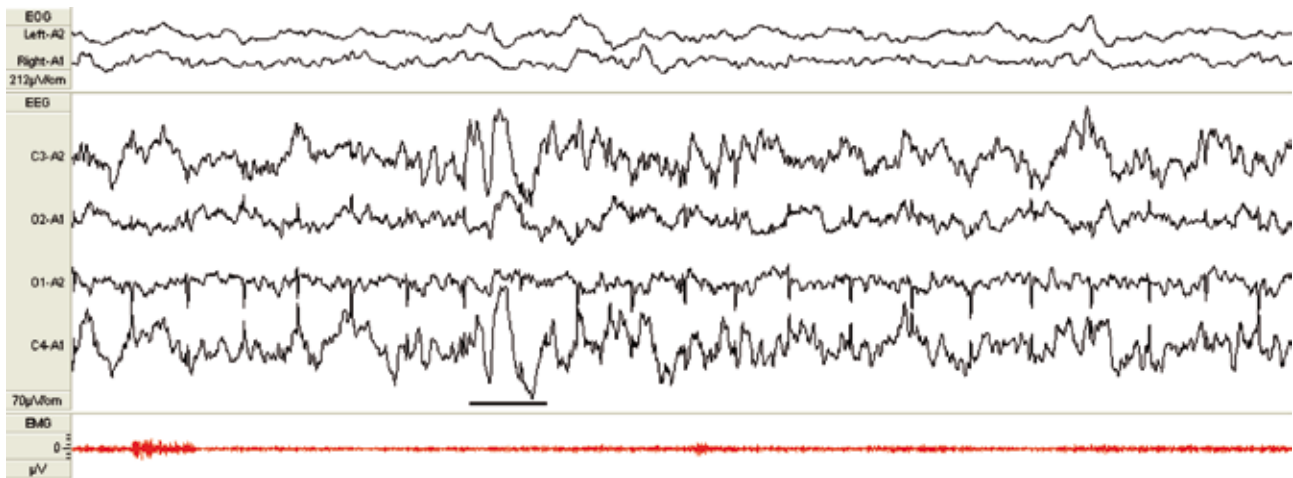
ΕΙΚΟΝΑ 7. Στάδιο 1. Παρατηρείται ρυθμός θ, vertex waves και βραδείες κινήσεις των ματιών.



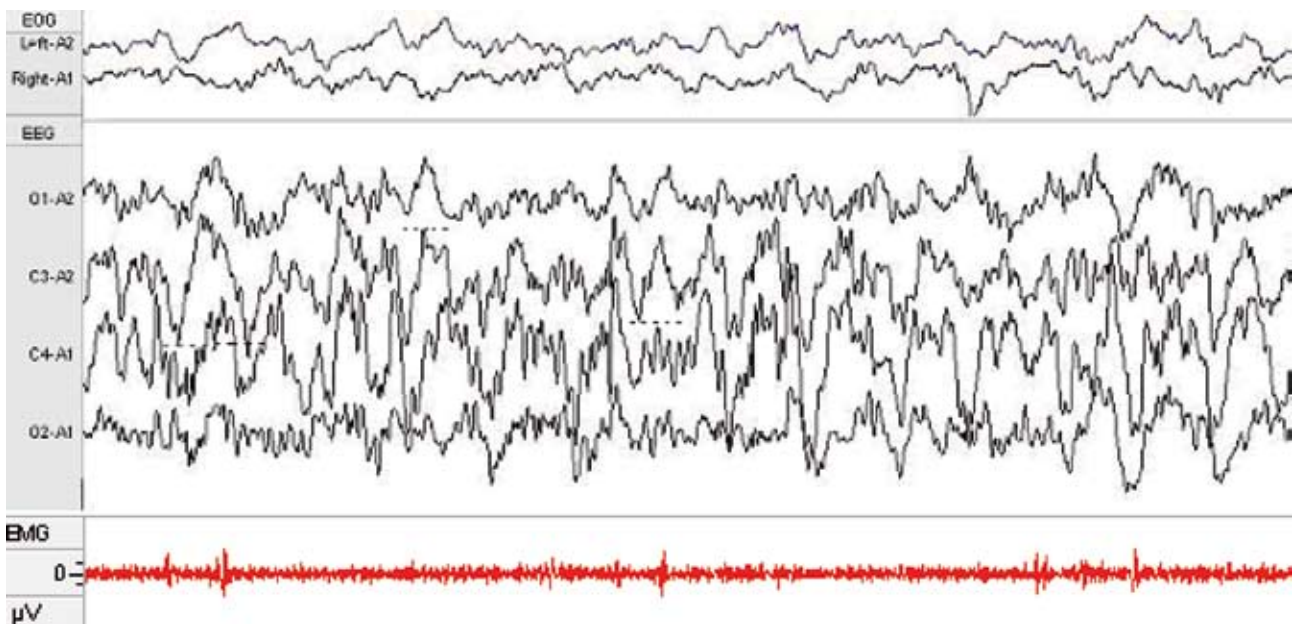
ΕΙΚΟΝΑ 8. Στάδιο 2. Στην εικόνα παρατηρούνται υπνικές άτρακτοι των οποίων η συχνότητα είναι 12-14Hz και η διάρκεια τους μεγαλύτερη των 0,5 sec.

από την εμφάνιση βραδένων κυμάτων (δραστηριότητα Δέλτα)^{49,50,52,53}, συχνότητας 0,5 – 2Hz (δηλαδή διάρκειας 0,5 έως 2 sec αν η ταχύτητα καταγραφής είναι 1cm/sec)

και ύψους $\geq 75\mu V$ (ή ύψους μεγαλύτερου από 1,5cm αν η ευαισθησία είναι $50\mu V/cm$) τα οποία είναι ιδιαίτερα εμφανή στις κεντρικές (C3,C4) και μετωπιαίες απαγωγές (F3, F4)



ΕΙΚΟΝΑ 9. Στάδιο 2. Στην εικόνα παρατηρούνται συμπλέγματα K. Παρατηρήστε την αρνητική (προς τα κάτω) απόκλιση που ακολουθείται από τη θετική (προς τα επάνω) απόκλιση. Η χρονική διάρκεια είναι μεγαλύτερη των 0,5 sec.



ΕΙΚΟΝΑ 10. Στάδιο 3 (πρώην 4) παρατηρούνται πολυάριθμα κύματα Δ που καταλαμβάνουν >20% της εποχής.

και που καταλαμβάνουν το 20% και πάνω της εποχής.

Μπορεί να εμφανίζονται υπνικές άτρακτοι ή συμπλέγματα K τα οποία πρέπει να διαφοροποιούνται από τα Δέλτα κύματα^{47,48}.

Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ): Μπορεί να έχει τη δραστηριότητα του ΗΕΓ.

Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ): Ο μυϊκός τόνος στο υπογενείδιο εμφανίζει μια τονική δραστηριότητα αλλά το ύψος του είναι πολύ χαμηλό

3.5. Ύπνος REM

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ)^{57,58}: Εμφανίζει χαμηλού ύψους μικτής συχνότητας κυματομορφές που μοιάζουν με το στάδιο 1. Οξεία κύματα δεν είναι συνήθη. Μπορεί να εμφανισθούν κύματα alpha, συνήθως 1-2Hz χαμηλότερα απ' ό τι στην εγρήγορση. **Πριονωτά κύματα**^{62,63} συχνότητας 2-6 Hz, είναι ενδεικτικά του ύπνου REM, αλλά δεν είναι πάντοτε παρόντα. Είναι πιο ευδιάκριτα στις κεντρικές απαγωγές (C3, C4) και συχνά

αλλά όχι πάντα προηγούνται των ταχέων κινήσεων των ματιών (REM's) (Εικόνες 11, 12).

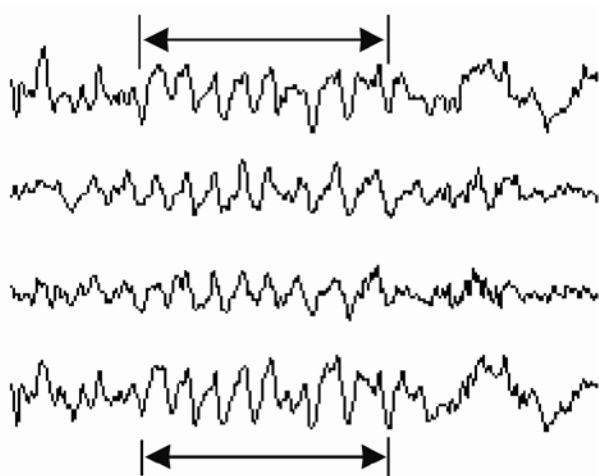
Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ)^{56,59-61}: Παρατηρούνται επεισόδια εμφάνισης ταχέων κινήσεων των οφθαλμών (REMs), διάρκειας συνήθως μικρότερης των 0,5 sec.

Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ)⁶³: Ο μυϊκός τόνος στο υπογενείδιο είναι ο χαμηλότερος συγκριτικά με όλα τα υπόλοιπα στάδια ύπνου. Παρόλα αυτά παροδικές «εκρήξεις» μυϊκής δραστηριότητας διάρκειας μικρότερης των 0,25 δευτερολέπτων μπορούν να εμφανιστούν στο ΗΜΓ

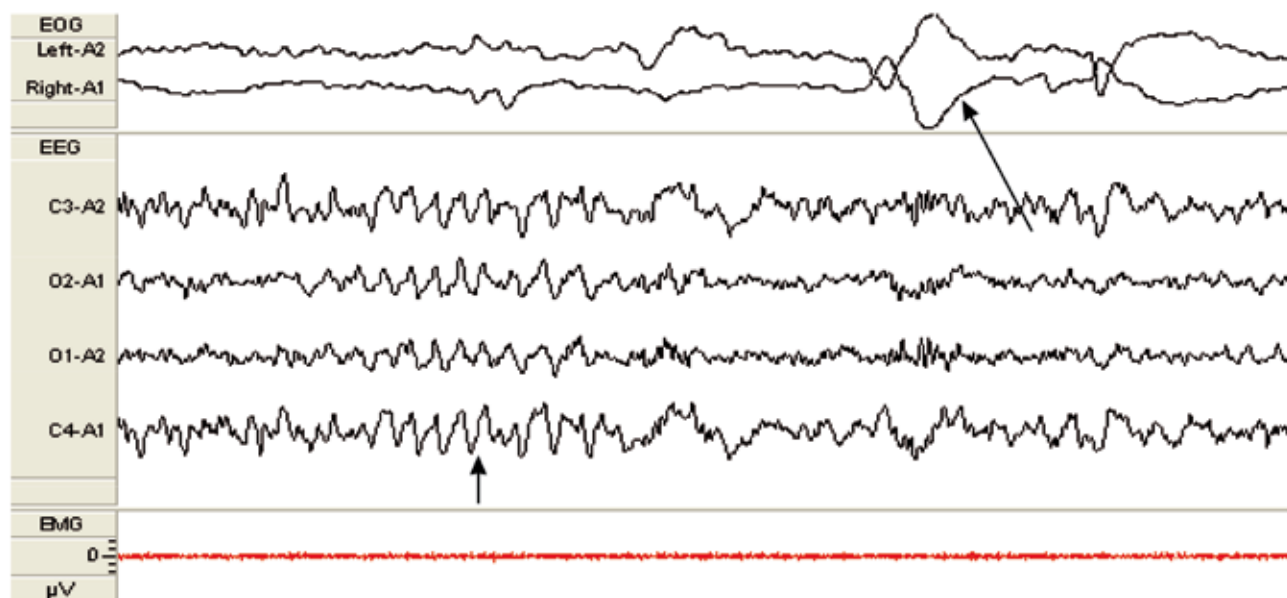
του υπογενείου ή του ποδιού.

Σημείωση: Περιοδικά, κυρίως στην πρώτη περίοδο του REM ύπνου είναι δυνατόν να υπάρχουν διασκορπισμένα μεταξύ των εποχών συμπλέγματα K ή άτρακτοι¹⁰. Όταν εμφανίζεται στο ΗΕΓ ένα σύμπλεγμα K ή άτρακτος για να χαρακτηριστεί ως REM η εποχή θα πρέπει οι προηγούμενες ή οι επόμενες εποχές να μην παρουσιάζουν K complex ή spindles.

Επίσης σε μια εποχή 30 δευτερολέπτων, όπου εμφανίζονται 2 άτρακτοι (ή K συμπλέγματα) το μεταξύ των δύο ατράκτων διάστημα χαρακτηρίζεται ως στάδιο 2 NREM ενώ το πριν και το μετά των ατράκτων ως REM. Αν το μεσοδιάστημα μεταξύ των ατράκτων είναι πάνω από 15 sec τότε η εποχή χαρακτηρίζεται ως στάδιο 2 NREM, ενώ αν είναι κάτω από 15 ως REM. Π.χ αν σε μια εποχή εμφανίζονται 2 άτρακτοι (ή K συμπλέγματα) στα 10 και 20 δευτερόλεπτα και η προηγούμενη και επόμενη εποχή εμφανίζει χαρακτηριστικά του REM ύπνου, τότε ο REM ύπνος προεκτείνεται ως τις ατράκτους και υπερिशύει. Ο λόγος είναι ότι τα πρώτα και τα τελευταία 9 δευτερόλεπτα (συνολικά 18) της εποχής χαρακτηρίζονται ως REM ενώ τα ενδιάμεσα 12 δευτερόλεπτα είναι σταδίου 2. Όμως ο REM καταλαμβάνει συνολικά το μεγαλύτερο μέρος της εποχής και επομένως υπερिशύει. Αν όμως σε μια εποχή οι άτρακτοι (ή τα K συμπλέγματα) εμφανίζονται στα 5 και 25 δευτερόλεπτα, τότε η εποχή χαρακτηρίζεται ως στάδιο 2, επειδή συνολικά ο REM ύπνος αποτελεί τα 8 δευτερόλεπτα και το στάδιο 2 τα 22 δευτερόλεπτα.



ΕΙΚΟΝΑ 11. Πριονωτά κύματα (sawtooth waves).



ΕΙΚΟΝΑ 12. Απεικόνιση rem's (ταχέων κινήσεων των ματιών) και πριονωτών κυμάτων.

Ο REM ύπνος υποδιαιρείται σε δύο περιόδους τη φασική και την τονική.

Τονική περίοδος REM: ορίζεται κάθε τμήμα της καταγραφής, γειτονικό με τη φάση REM, στο οποίο απουσιάζουν οι ταχείες κινήσεις των ματιών στο ΗΟΓ, το ΗΕΓ παρουσιάζει σχετικά χαμηλού δυναμικού μικτής συχνότητας δραστηριότητα, το ΗΜΓ είναι στο επίπεδο του REM και δεν μεσολαβεί arousal (αφύπνιση) κίνησης.

Φασική περίοδος REM: ορίζεται κάθε τμήμα της καταγραφής στο οποίο εμφανίζονται ταχείες κινήσεις των ματιών στο ΗΟΓ, το ΗΕΓ παρουσιάζει σχετικά χαμηλού δυναμικού μικτής συχνότητας δραστηριότητα και το ΗΜΓ βρίσκεται σε χαμηλό επίπεδο.

4. ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΦΥΠΝΙΣΕΙΣ ΚΙΝΗΣΗΣ¹⁰ - (MOVEMENT AROUSALS)

Χαρακτηρίζεται η κινητική ή η μυϊκή δραστηριότητα που αλλοιώνει το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) για περισσότερο από το 50% μιας εποχής και δεν είναι δυνατόν να διαπιστωθεί το στάδιο του ύπνου (Εικόνα 13).

Η εκτίμηση του σταδίου μιας εποχής που περιλαμβάνει αφύπνιση κίνησης γίνεται ως εξής:

- Εάν υπάρχει alpha ρυθμός, ακόμα και διάρκειας < 15 δευτερολέπτων χαρακτηρίζεται ως εγρήγορση.
- Εάν ακολουθούν βραδείες κινήσεις των ματιών χαρακτηρίζεται ως στάδιο 1.
- Εάν συμβεί κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, το ΗΜΓ συνεχίζει να είναι χαμηλό και ακολουθούν χαρακτηριστικά REM ύπνου τότε η εποχή συνεχίζει να χαρακτηρίζεται ως REM.

Γενικά βαθμολογούμε την εποχή που περιλαμβάνει την κίνηση με το ίδιο στάδιο που εμφανίζεται στην επό-

μενη εποχή.

5. AROUSAL (ΑΦΥΠΝΙΣΗ)¹²

Η βαθμολόγηση των arousals κατά την διάρκεια του ύπνου (στάδια 1, 2, 3 ή REM) πραγματοποιείται εάν υπάρχει μια αιφνίδια μεταβολή της συχνότητας του ΗΕΓ η οποία περιλαμβάνει alpha, theta ή και συχνότητες μεγαλύτερες των 16 Hz (αλλά όχι spindles) διάρκειας τουλάχιστον 3 δευτερολέπτων και εφόσον προηγείται τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα ύπνος πριν τη μεταβολή (Εικόνα 14).

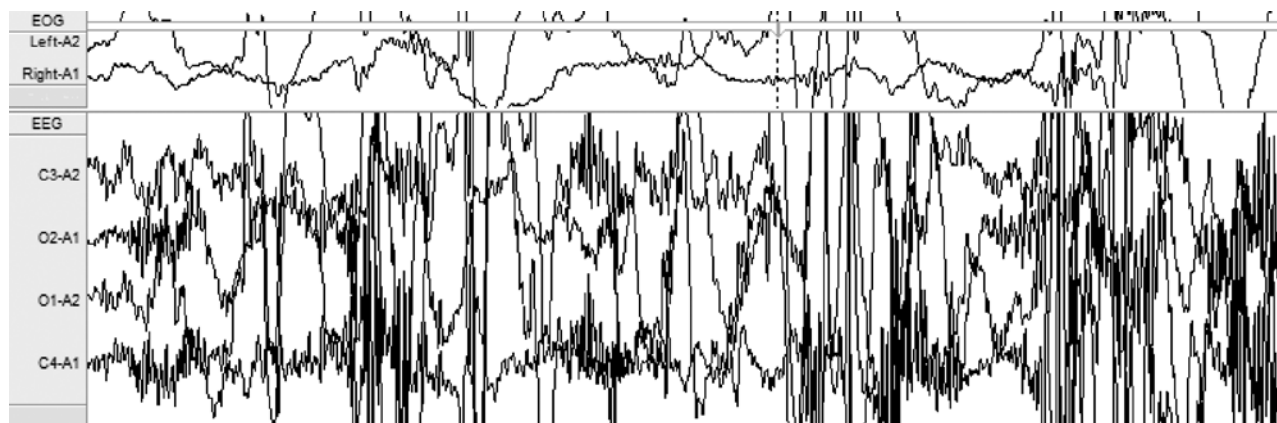
Η βαθμολόγηση των arousals κατά τη διάρκεια του REM ύπνου απαιτεί και μια ταυτόχρονη αύξηση του υπογενειδίου μυογραφήματος διάρκειας τουλάχιστον 1 δευτερολέπτου.

Οι ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις είναι πιο ευδιάκριτες στις ινιακές και κεντρικές απαγωγές (C3, C4, O1, O2).

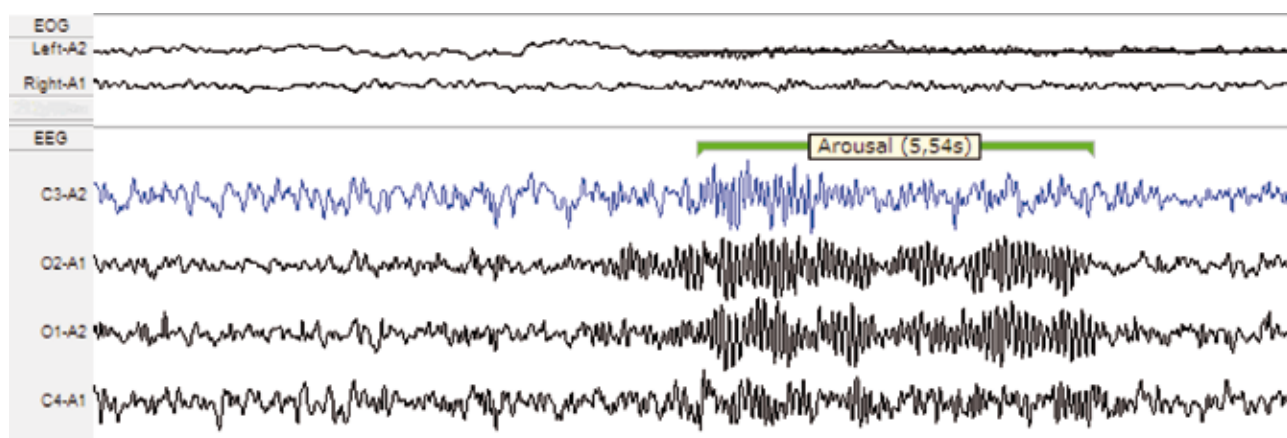
Ο υπολογισμός του αριθμού των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών αφυπνίσεων απέκτησε ιδιαίτερη αξία μετά την διαπίστωση ότι μπορεί να συνδέονται με αυξημένες αναπνευστικές προσπάθειες χωρίς να εμφανίζονται οι τυπικές άπνοιες ή υπόπνοιες και χωρίς αποκλεισμό της αιμοσφαιρίνης. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών (Upper Airways Resistance Syndrome UARS)⁸⁵. Οι αφυπνίσεις αυτές ονομάζονται Respiratory Effort Related Arousals (RERA's).

6. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η απεικόνιση μιας υποκείμενης διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο απαιτεί την τοποθέτηση ενός αισθητήρα



ΕΙΚΟΝΑ 13. Arousal κίνησης.



ΕΙΚΟΝΑ 14. Ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση (arousal).

που θα καταγράφει τη ροή του αναπνεόμενου αέρα, δύο ελαστικές ζώνες – αισθητήρες, που τοποθετούνται στο θώρακα και στη κοιλιακή χώρα και καταγράφουν τις αναπνευστικές κινήσεις και ένα οξύμετρο το οποίο τοποθετείται στο δάκτυλο του χεριού ή του ποδιού ή στο λοβίο του αυτιού και δείχνει τις διακυμάνσεις του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης.

Για την καταγραφή της ροής του αέρα χρησιμοποιούνται:

- Ειδικοί αισθητήρες θερμοκρασίας (**θερμίστορες**, thermistors) οι οποίοι ανιχνεύουν τις μεταβολές της θερμοκρασίας μεταξύ εισπνοής (ψυχρός αέρας δωματίου) και εκπνοής (θερμός αέρας σώματος) και κατά συνέπεια τη ροή αέρος από τη μύτη και το στόμα. Ανιχνεύουν τις άπνοιες αλλά είναι αναξιόπιστο για τον έλεγχο υποπνοιών ενώ δεν δύναται να βοηθήσουν στη διάγνωση του συνδρόμου αυξημένων αντιστάσεων^{70,71,77}.

- Ειδικός αισθητήρας μέτρησης πίεσης αέρος (**nasal pressure cannula**) ο οποίος ανιχνεύει τις μεταβολές της πίεσεως του αέρα στους ρώθωνες και από τις μεταβολές αυτές τη μεταβολή της ροής αέρος στη μύτη. Απεικονίζει άπνοιες και υπόπνοιες ενώ βοηθά στην ανίχνευση του συνδρόμου αυξημένων αντιστάσεων⁷⁴⁻⁷⁷. Όταν υπάρχει και στοματική αναπνοή τότε δεν απεικονίζει τη συνολική ροή. Επειδή όμως η στοματική αναπνοή δεν είναι και τόσο συνηθής η ένδειξη της ρινικής αναπνοής συνήθως επαρκεί για την αξιολόγηση. Η καταγραφή της ροής του αέρα με στοματικό θερμικό αισθητήρα (thermistor) και ρινικό αισθητήρα πίεσης (nasal cannula) είναι ο καλύτερος συνδυασμός για τη διερεύνηση των αναπνευστικών διαταραχών.

- **Οισοφάγεια μανομετρία**^{72,73} Η μέτρηση της οισοφάγειας πίεσης με την τοποθέτηση οισοφάγειου καθετήρα

με μπαλόνι για την ανίχνευση της αναπνευστικής προσπάθειας, είναι η καλύτερη μέθοδος για τον διαχωρισμό των απνοιών και υποπνοιών σε κεντρικές ή αποφρακτικές. Χρησιμοποιείται σπάνια λόγω αισθήματος δυσανεξίας του ασθενούς.

- **Παλμικό οξύμετρο** για την ανίχνευση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο^{78,79}.

Σπανιότατα για τον έλεγχο της αναπνευστικής προσπάθειας εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ΗΜΓ που καταγράφει τη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών (μεσοπλεύριων, διαφράγματος).

7. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

Οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο είναι το σύνδρομο απνοιών – υποπνοιών κατά τον ύπνο, καθώς και το σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών UARS.

Διαχωρισμός μεταξύ της υπνικής άπνοιας και του συνδρόμου απνοιας υπόπνοιας στον ύπνο: Ως **υπνική άπνοια** ορίζεται η ανεύρεση παθολογικού υπνοαπνοϊκού δείκτη (AHI) στην πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, ενώ ως **σύνδρομο άπνοιας – υπόπνοιας στον ύπνο** ορίζεται η ανεύρεση παθολογικού αριθμού απνοιών – υποπνοιών σε συνδυασμό με κλινική συμπτωματολογία όπως είναι η ημερήσια υπνηλία.

Παθολογικός υπνοαπνοϊκός δείκτης⁸² θεωρείται για τα παιδιά >1/h, για τους ενήλικες >5/h και για τους ηλικιωμένους >10/h.

7. 1. Τύποι άπνοιας και υπόπνοιας⁸¹

Ως άπνοια ορίζεται η διακοπή της αναπνοής (παύση

της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα) διάρκειας 10 δευτερολέπτων. Οι άπνοιες διακρίνονται σε αποφρακτικές, μικτές και κεντρικές.

Αποφρακτικού τύπου ορίζεται η άπνοια η οποία συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια. Ο θώρακας και η κοιλιά κινούνται και μάλιστα σε αντίθετη φάση λόγω της απόφραξης. Το φαινόμενο καλείται παράδοξη κινητικότητα (Εικόνα 15).

Κεντρικού τύπου⁸¹ ορίζεται η άπνοια κατά τη διάρκεια της οποίας απουσιάζει η αναπνευστική προσπάθεια. Ο θώρακας και η κοιλιά δεν κινούνται (Εικόνα 16).

Μικτού τύπου ορίζεται η άπνοια η οποία αρχίζει ως κεντρική και καταλήγει ως αποφρακτική (Εικόνα 17).

Οι μικτές άπνοιες θεωρούνται παραλλαγή των αποφρακτικών και συνήθως ακολουθούν μια άπνοια μετά από έντονο υπέραιρισμό, ο οποίος προκάλεσε πτώση της PaCO₂ και αντιρροπιστικά διακοπή της αναπνευστικής προσπάθειας που όμως εμφανίζεται μόλις αυξηθεί το επίπεδο της PaCO₂.

Όσον αφορά την υπόπνοια (Εικόνα 18) οι συνιστώμενοι κανόνες βαθμολόγησης της Αμερικάνικης Ακαδημίας Ιατρικής του ύπνου (AASM) ορίζουν ως υπόπνοια¹² τη μείωση της ροής του αέρα κατά 30% ή περισσότερο σε σύγκριση με το βασικό επίπεδο, διάρκειας τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων, που συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 4%.

Εναλλακτικά ως υπόπνοια ορίζεται η μείωση της

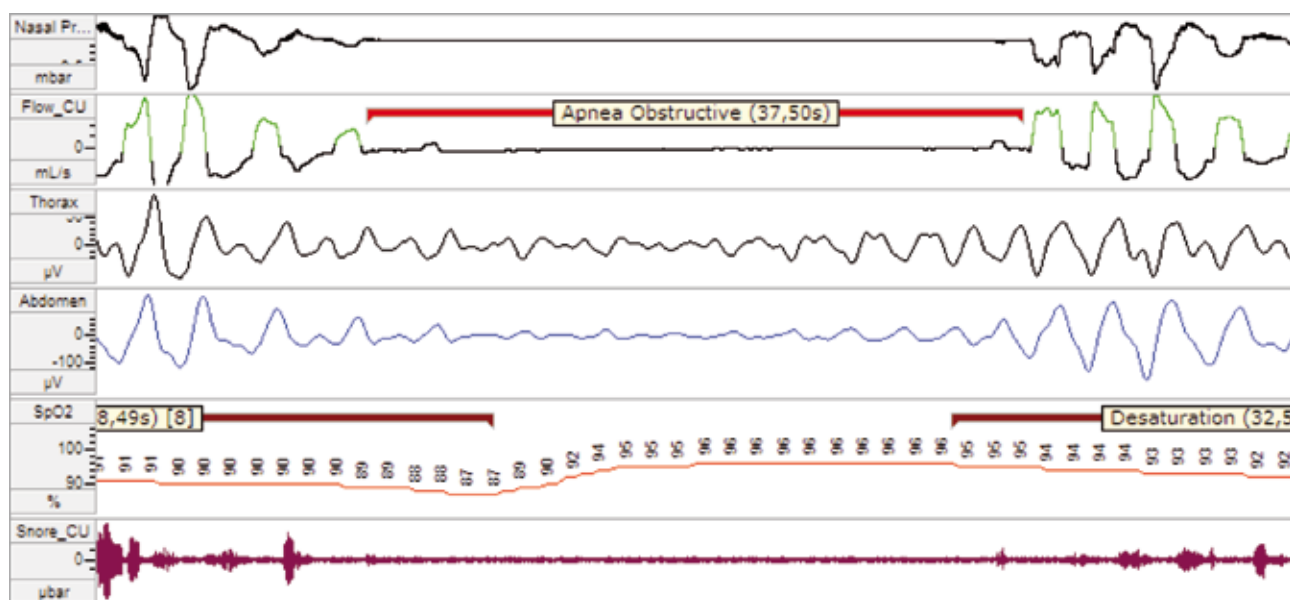
ροής του αέρα κατά 50% ή περισσότερο σε σύγκριση με το βασικό επίπεδο, διάρκειας τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων που συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 3% ή από εμφάνιση ΗΕΓραφικής αφύπνισης (arousal).

Οι υπόπνοιες είναι δύσκολο να διευκρινιστεί αν είναι κεντρικές ή αποφρακτικές. Μόνο ο οισοφάγιος καθετήρας με μπαλόνι μπορεί να τις διαχωρίσει αξιόπιστα. Αν η διαταραχή είναι αποφρακτικού ή κεντρικού τύπου, καθορίζεται από τον τύπο των άπνοιών.

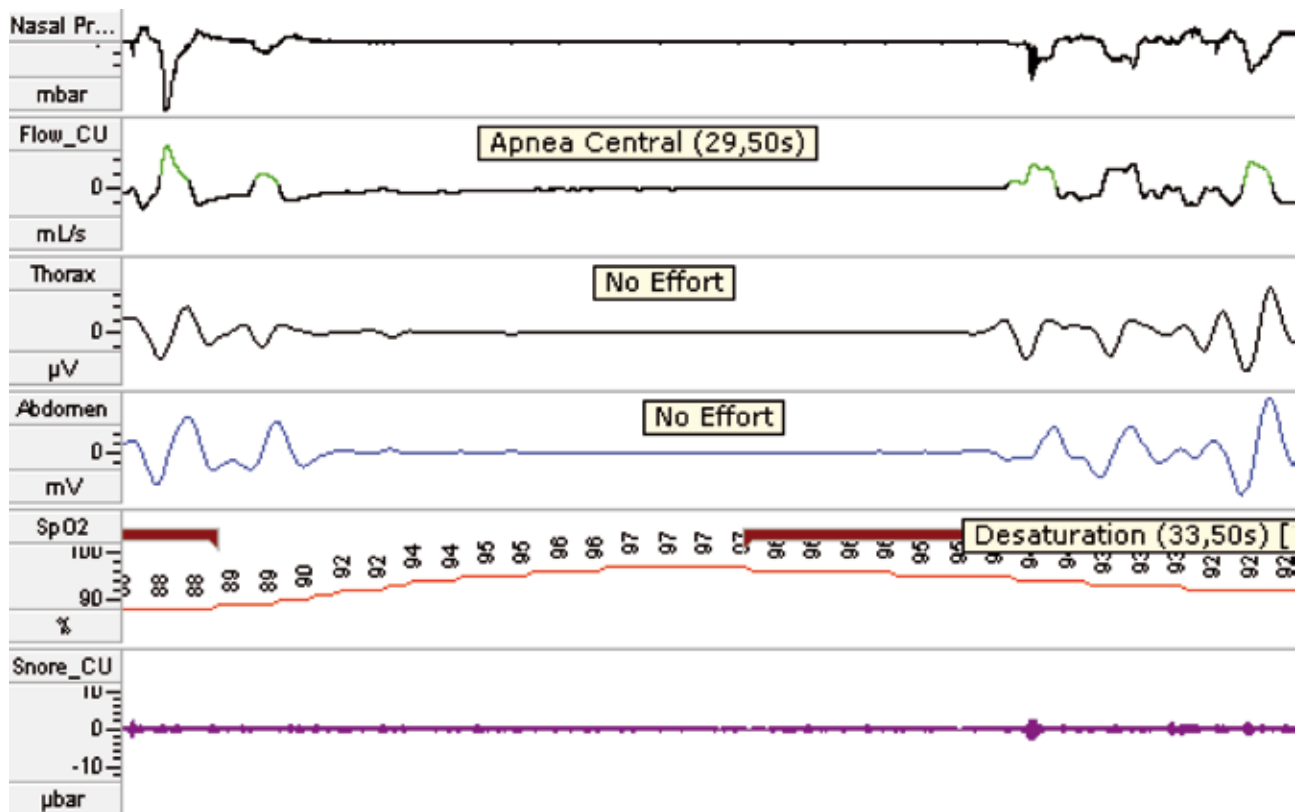
Σημείωση: Η έναρξη μιας άπνοιας ή υπόπνοιας βαθμολογείται από το σημείο έναρξης της πρώτης αναπνοής η οποία είναι εμφανώς μειωμένη σε σχέση με το βασικό εύρος αυτής.

7.2. Σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων ανώτερων αεραγωγών (UARS)^{74,84},

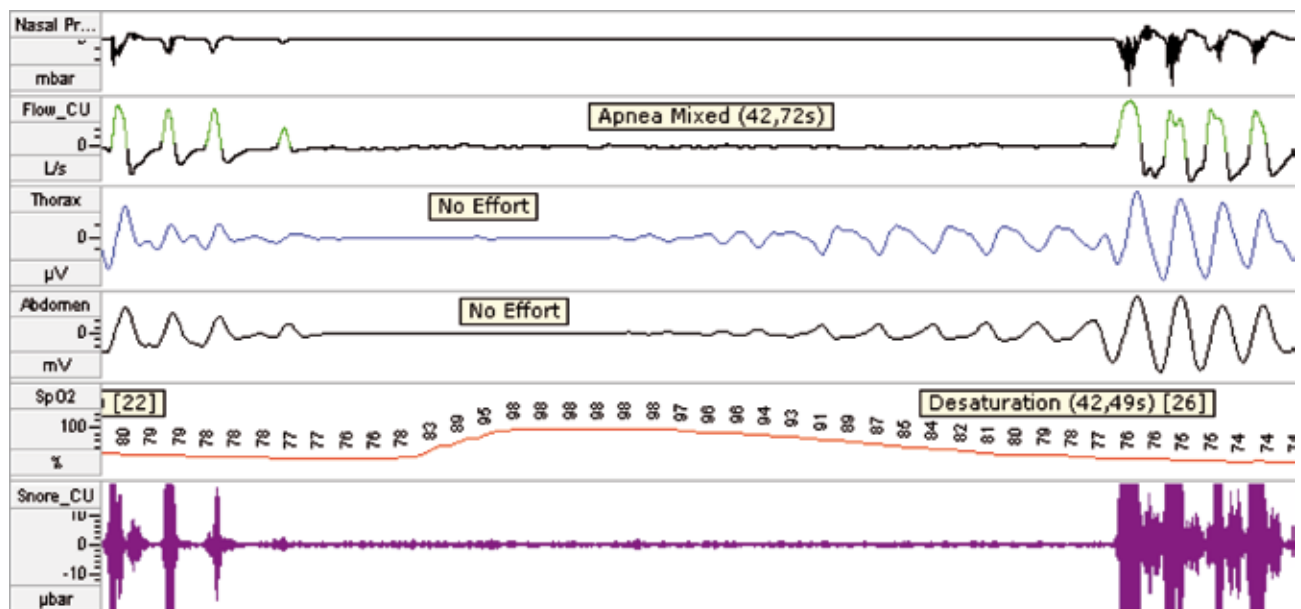
Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1993 από τον Guilleminault⁸⁵. Αναφερόταν σε άτομα που ροχάλιζαν και είχαν υπνηλία χωρίς να έχουν τις τυπικές αποφρακτικές άπνοιες ή υπόπνοιες και αποκορεσμούς. Το ΗΕΓ της μελέτης ύπνου, έδειχνε συχνές ΗΕΓφικές αφυπνίσεις. Με τη χρήση οισοφάγιου καθετήρα με μπαλόνι, φάνηκε ότι οι αφυπνίσεις προκαλούντο από έντονες εισπνευστικές προσπάθειες που γίνονταν φανερές από τις μεγάλες αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις. Έκτοτε αυτές οι αφυπνίσεις, οι σχετιζόμενες με έντονη αναπνευστική



ΕΙΚΟΝΑ 15. Αποφρακτικού τύπου άπνοια: ο θώρακας και η κοιλιά κινούνται σε αντίθετη φάση με διαρκώς αυξανόμενη ένταση μέχρι να λυθεί η άπνοια.



ΕΙΚΟΝΑ 16. Κεντρικού τύπου άπνοια: ο θώρακας και η κοιλιά δεν κινούνται



ΕΙΚΟΝΑ 17. Μικτού τύπου άπνοια: Αρχικά δεν υπάρχει καμία αναπνευστική προσπάθεια αλλά στη συνέχεια παρατηρείται κίνηση – σε αντίθετη φάση- του θώρακα και της κοιλιάς με συνεχώς αυξανόμενη ένταση.

προσπάθεια (RERA's, Respiratory Effort Related Arousals) λαμβάνονται υπ' όψιν όταν εμφανίζονται, όπως και οι άπνοιες ή υπόπνοιες.

Για την καταγραφή τους χρησιμοποιείται η μέτρηση της ρινικής πίεσης με ρινικούς καθετήρες (nasal cannula) που θεωρούνται ικανοποιητικοί αντικαταστάτες του ενοχλητικού και μη ανεκτού από τους ασθενείς οισοφάγειου καθετήρα με μπαλόνι.

Απεικονιστικά ο περιορισμός της ροής του αέρα εμφανίζεται στην καταγραφή σαν μια αλληλουχία αναπνοών, διάρκειας τουλάχιστον 10 sec που χαρακτηρίζεται από αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας ή επιπέδωση της κυματομορφής της ρινικής αναπνοής όπως διαπιστώνεται με τη χρήση ρινικής κάνουλας. Η επιπέδωση της κυματομορφής καταλήγει σε αφύπνιση, και δεν πληρεί τα κριτήρια της άπνοιας ή της υπόπνοιας (εικ.19,20).

Η μείωση της ροής του αέρα οφείλεται στις αυξημένες αντιστάσεις των ανώτερων αεραγωγών. Στο σύνδρομο αυτό ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης δεν παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις (πτώσεις μικρότερες του 3%) (Εικόνες 19, 20).

7.3. Υποαερισμός (Hypoventilation)⁸⁰

Υποαερισμός κατά τη διάρκεια του ύπνου θεωρείται η αύξηση κατά 10mmHg τουλάχιστον της μερικής τάσης του διοξειδίου του άνθρακος στο αρτηριακό αίμα συγκριτικά με το επίπεδο διοξειδίου εγρήγορσης.

Οι επαναλαμβανόμενοι αποκορεσμοί του O_2 δεν αποτελούν επαρκή στοιχείο για να τεκμηριώσει τον υποαερισμό. Επίσης μια αύξηση του $PaCO_2$ κατά τη διάρκεια της αφύπνισης από τον ύπνο είναι στοιχείο υποδηλωτικό υποαερισμού.

7.4. Αναπνοή Cheyne Stokes⁸⁷⁻⁸⁹

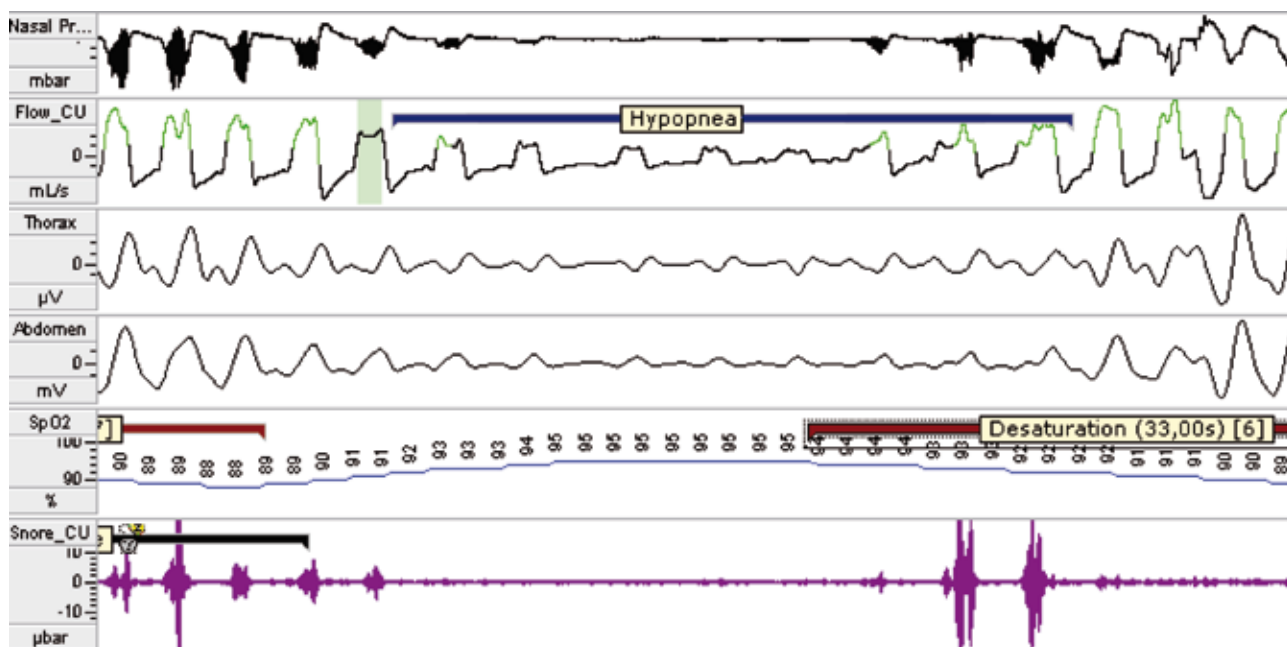
Πρόκειται για ένα τύπο αναπνοής ο οποίος χαρακτηρίζεται από ένα διαδοχικά αυξανόμενο –ελαττούμενο (crescendo –decrescendo) ρυθμό, όπου κάθε κύκλος αερισμού εναλλάσσεται με άπνοια.

Αίτια αναπνοής Cheyne – Stokes

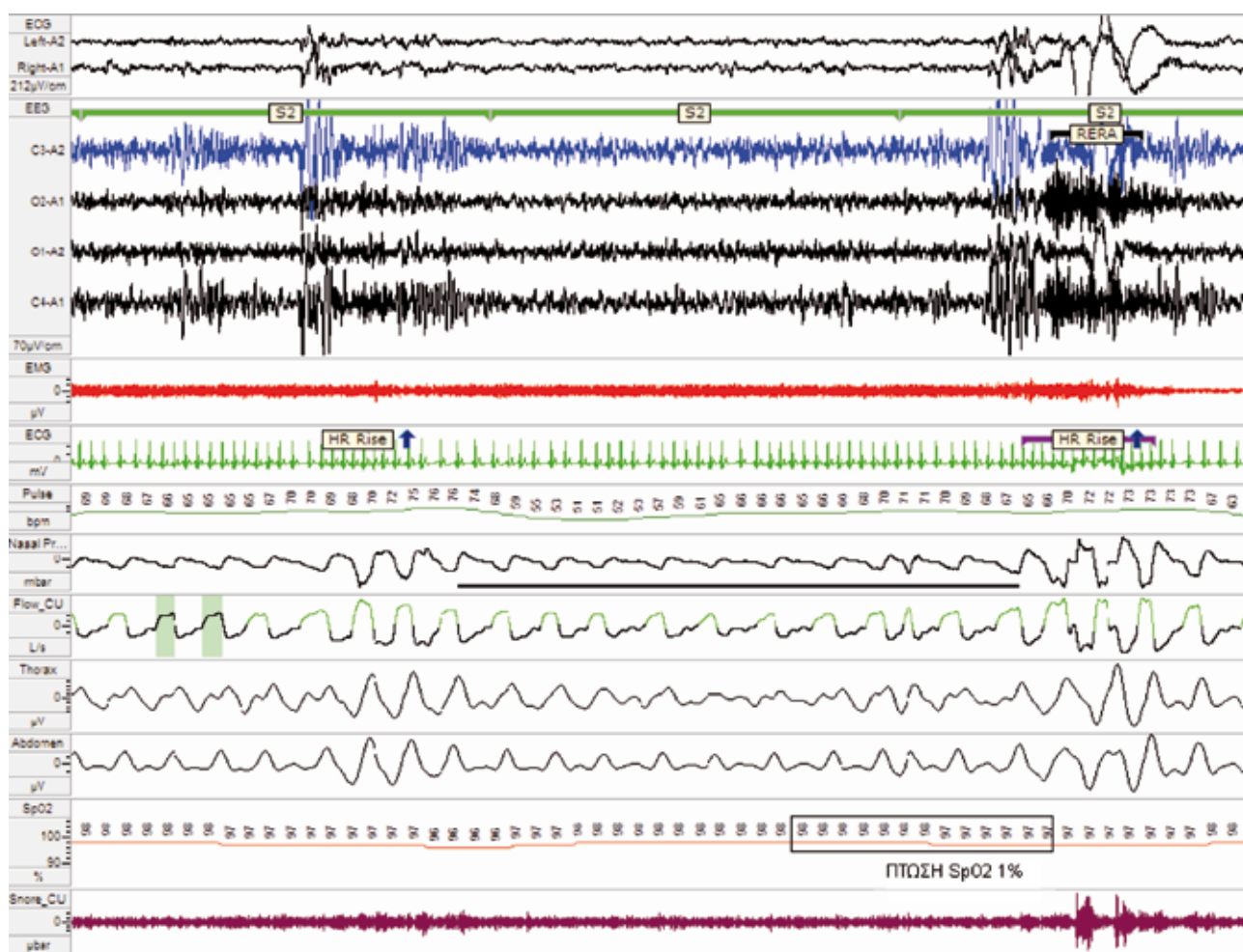
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Νόσοι του ΚΝΣ (ιδιαίτερα παθήσεις εγκεφαλικών αγγείων, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλικοί όγκοι)
- Μεταβολική αλκάλωση
- Φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια παροδικής διαμονής σε μεγάλο υψόμετρο

Για την τεκμηρίωση της αναπνοής Cheyne – Stokes κατά τη διάρκεια του ύπνου, απαιτούνται τουλάχιστον τρεις συνεχείς κύκλοι αυξανόμενου – ελαττούμενου ρυθμού και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Πέντε ή περισσότερες κεντρικές άπνοιες ή υπόπνοιες σε μια ώρα ύπνου.
- Ο αυξανόμενος-ελαττούμενος ρυθμός της αναπνοής



ΕΙΚΟΝΑ 18. Υπόπνοια.



ΕΙΚΟΝΑ 19. Στην εικόνα παρατηρείται επιπέδωση μιας αλληλουχίας αναπνοών συνολικής διάρκειας μεγαλύτερης των 10sec η οποία οδηγεί σε ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση (arousal), υπάρχει αναπνευστική προσπάθεια και η πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης SpO2 είναι 1% και υπάρχει και ροχαλητό.

και η άπνοια που ακολουθεί να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα (Εικόνα 21).

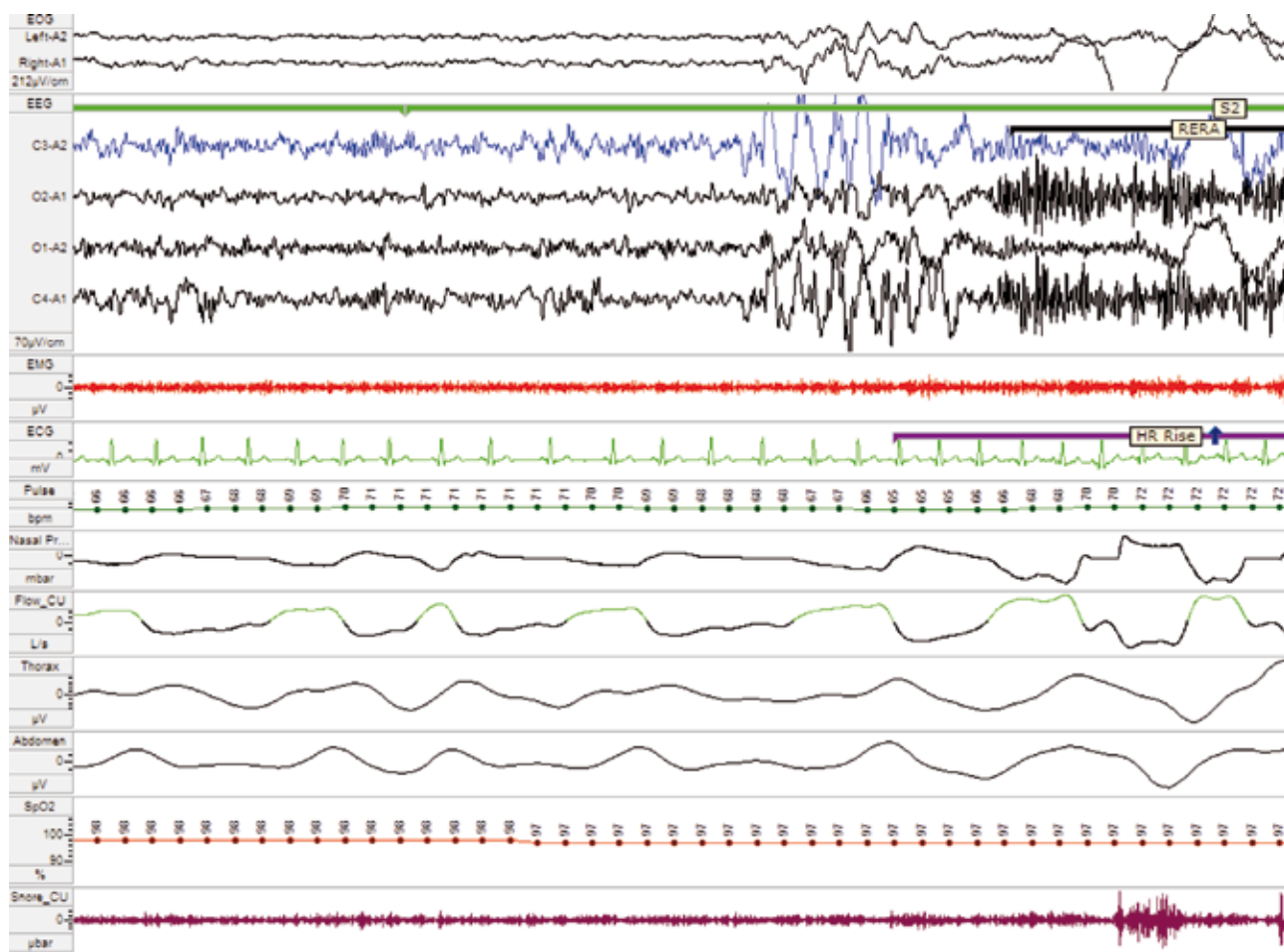
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι i) οι αφυπνίσεις εμφανίζονται μετά την επανέναρξη της αναπνοής και όχι στο τέλος της άπνοιας όπως συμβαίνει στις αποφρακτικού τύπου άπνοιες, ii) η μορφολογία της καμπύλης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης δείχνει ομαλές ημιτονοειδείς αυξομειώσεις, ενώ στις αποφρακτικές άπνοιες έχουμε βαθμιαία πτώση και απότομη άνοδο, iii) ο θώρακας και η κοιλία κινούνται σε αντίθετη φάση στις αποφρακτικές ενώ δεν κινούνται στις κεντρικές, iv) Η καμπύλη της αναπνοής έχει χαρακτηριστική εικόνα βαθμιαίας αύξησης και βαθμιαίας πτώσης που εναλλάσσεται με παύσεις.

8. ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

8.1 Σύνδρομο ανήσυχων άκρων (Periodic Limb Movement in Sleep, PLMs)⁹⁰⁻⁹³

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από δυσάρεστο αίσθημα στα άνω, αλλά κυρίως στα κάτω άκρα, όταν ο ασθενής παραμένει ακίνητος. Η δυσάρεστη αίσθηση μπορεί να έχει χαρακτήρα άλγους, καύσου, αιμωδιών και συνοδεύεται από ακαταμάχητη επιθυμία κίνησης των άκρων.

Το σύνδρομο ανήσυχων άκρων συνοδεύεται από διατήρηση των κινήσεων των άκρων κατά τον ύπνο (περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο), υπεύθυνες για τον κατακερματισμό του ύπνου και την πρόκληση χρόνιας στέρησης ύπνου. Έτσι είναι συχνό αίτιο αϋπνίας αλλά και υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας.



ΕΙΚΟΝΑ 20. Στην εικόνα υπάρχει μια καταγραφή 30 sec όπου παρατηρείται επίπδωση σε μια σειρά ανάπνούν (όπως διαπιστώνεται από την ρινική κάνουλα) η οποία ακολουθείται από ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση (arousal), η διάρκεια είναι μεγαλύτερη των 10 sec, η πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης είναι 1% και υπάρχει και ροχαλητό.

Η ηλεκτρομυογραφική καταγραφή του PLMs γίνεται με την τοποθέτηση δύο ηλεκτροδίων επάνω στον πρόσθιο κνημιαίο μυ και στα δύο πόδια, σε απόσταση, 2-3 cm το ένα απ' το άλλο, κατά μήκος του επιμήκη άξονα του μυός (Εικόνες 22, 23).

Μια κίνηση του ποδιού (Leg Movement, LM) αξιολογείται εφόσον:

- έχει διάρκεια 0,5-10 sec
- η έναρξη ενός LM ορίζεται από το σημείο όπου υπάρχει μια αύξηση του ύψους του ηλεκτρομυογραφήματος του ποδιού στα 8mV πάνω από το βασικό επίπεδο του ΗΜΓ
- ο τερματισμός ενός LM ορίζεται από την αρχή της περιόδου που διαρκεί τουλάχιστον 0,5 sec κατά τη διάρκεια της οποίας το ΗΜΓ δεν υπερβαίνει τα 2mV πάνω από το βασικό επίπεδο

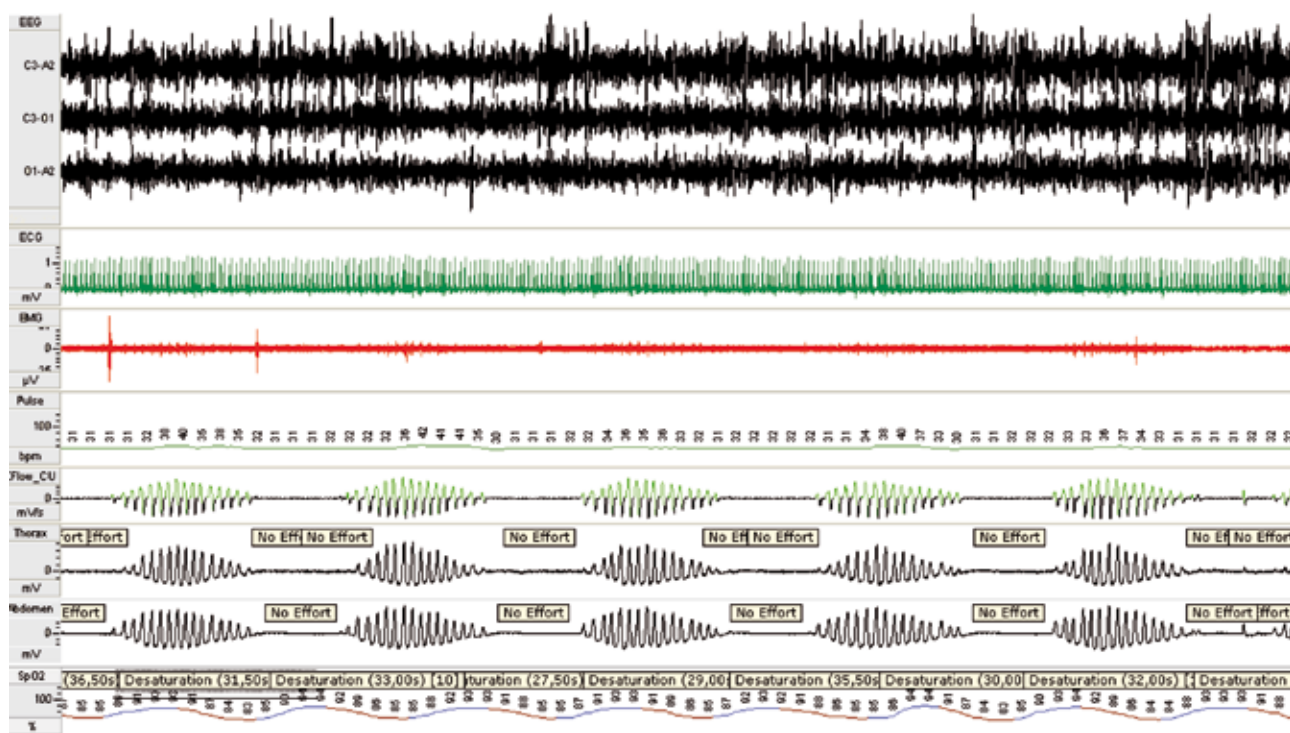
Κριτήρια PLM (Periodic Limb Movement)

- Τουλάχιστον 4 συνεχείς κινήσεις (1PLM = 4LM)
- Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ των κινήσεων να είναι 5-90 sec.
- Όταν γίνεται καταγραφή και στα δύο πόδια, οι κινήσεις αθροίζονται εφόσον υπάρχει χρονικό διάστημα μεταξύ των κινήσεων τουλάχιστον 5 sec. Εάν το χρονικό διάστημα είναι μικρότερο των 0,5 sec τότε οι δύο κινήσεις λαμβάνονται υπόψιν σαν μια κίνηση.

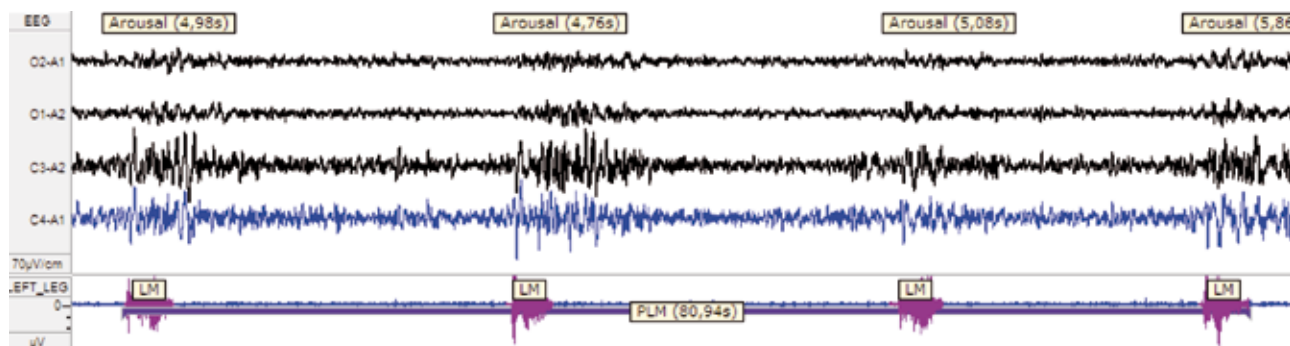
Κριτήρια για τη διάγνωση PLMD (Periodic Limb Movement Disorders)

A. Η πολυϋπνογραφία καταδεικνύει ότι:

- Η κίνηση του ποδιού έχει διάρκεια από 0,5-5 sec
- Το εύρος της είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 25% της



ΕΙΚΟΝΑ 21. Αναπνοή cheyne-stokes.



ΕΙΚΟΝΑ 22. PLMs που οδηγούν σε αφύπνιση.

ραχιαίας κάμψης των δακτύλων όπως αυτή φαίνεται κατά τη διάρκεια του calibration.

- Τουλάχιστον 4 συνεχείς κινήσεις
- Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ των κινήσεων να είναι 5-90 sec

Β. Δείκτης PLMs $\geq 15/h$ για τους ενήλικες και $\geq 5/h$ για τα παιδιά.

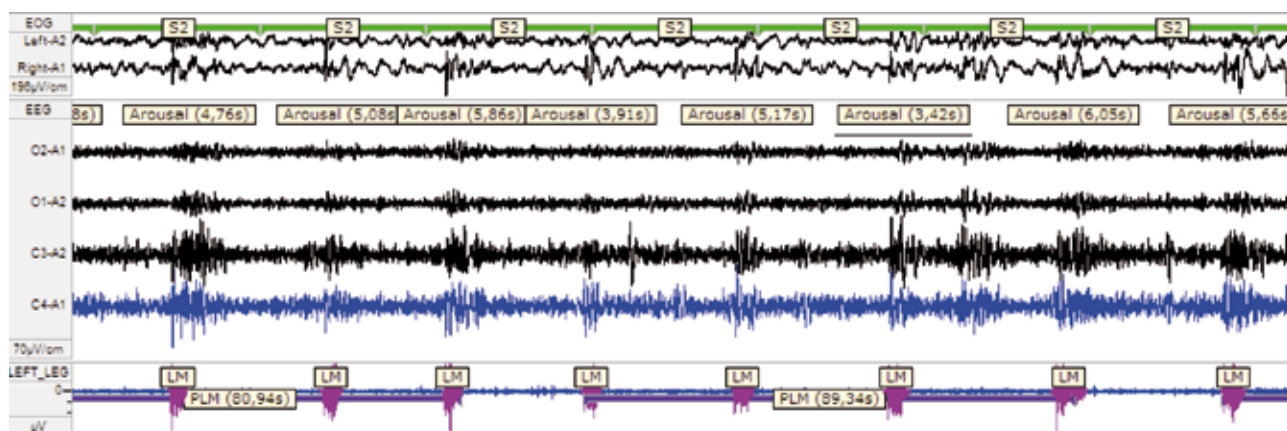
Γ. Υπνηλία ή εμφάνιση πρωινής κόπωσης.

Δ. Οι κινήσεις των άκρων δεν οφείλονται σε κάποια άλλη διαταραχή του ύπνου (π.χ. μετά από άπνοια ή υπόπνοια), νευρολογική (π.χ. άλγος οσφυϊκής μοίρας

σπονδυλικής στήλης) ή διανοητική διαταραχή ή χρήση φαρμάκων.

Σχόλια: Πολλές φορές γίνονται λάθη στην αξιολόγηση του PLMs γιατί λαμβάνονται υπ' όψιν και κινήσεις των ποδιών άλλης αιτιολογίας. Π.χ. μετά από άπνοια ή υπόπνοια, συχνά παρατηρούνται κινήσεις των άκρων. Όταν αυτές συμβαίνουν 0,5sec πριν ή μετά την άπνοια ή την υπόπνοια, τότε δεν πρέπει να αξιολογούνται.

Τέλος, όταν συμβαίνει μια έγερση (arousal) στο HEF και μια κίνηση του κάτω άκρου, για να θεωρηθεί ότι τα δύο γεγονότα συσχετίζονται θα πρέπει ο χρόνος που



ΕΙΚΟΝΑ 23. Όπως η εικ. 22 αλλά πιο συμπυκνωμένη.

μεσολαβεί μεταξύ τους να είναι μικρότερος από 0,5sec.

Όσον αφορά τον δείκτη PLMs, οι προηγούμενες εκδόσεις του ICSD (International Classification of Sleep Disorders) είχαν συστήσει ως παθολογικό τον δείκτη PLMs ≥ 5 . **Το νέο ICSD συστήνει ως παθολογικό δείκτη PLMs ≥ 15 για τους ενήλικες και ≥ 5 για τα παιδιά.** Το ICSD επισημαίνει πως ακόμα και ένας υψηλός δείκτης PLMS με τα σχετικά arousals έχει μικρή σχέση με τις συμπτωματικές διαταραχές ύπνου (π.χ αϋπνία ή υπερυπνία) και πραγματικό PLMD στους ενήλικες είναι σπάνιο

8.2 Υπναγωγικά τινάγματα (Hypnagogic foot tremor, HFT)^{94,95}

Πρόκειται για τινάγματα του σώματος μεγάλου εύρους που αφυπνίζουν τον ασθενή. Εμφανίζονται με την έναρξη του ύπνου. Μπορεί να αφορούν το ένα ή και τα δύο κάτω άκρα ή τον κορμό και λιγότερο συχνά τα άνω άκρα και συνοδεύουν κάποιο όνειρο ή αισθητικό ερέθισμα. Δεν αποτελούν είδος επιληψίας.

Οφείλεται σε διέγερση ορισμένων κέντρων κατά την επέλευση του ύπνου ή κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων, τα οποία προκαλούν παροξυσμική μη ελεγχόμενη δραστηριότητα. Εμφανίζονται συχνότερα σε περιόδους μεγάλης έντασης και άγχους.

Κριτήρια αξιολόγησης:

- Τουλάχιστον 4 συνεχόμενα τινάγματα που απεικονίζονται ως διέγερση στο ΗΜΓ του ποδιού
- Συχνότητα στο ΗΜΓ 0,3-4,0 Hz

Συνήθως η διάρκεια του τινάγματος είναι 0,25 – 1 sec.

8.3 Βρουξισμός – Τριγμός των οδόντων (Bruxism)^{92,96}

Εμφανίζεται συνήθως τη νύχτα, αλλά ενίοτε μπορεί να είναι παρών και την ημέρα. Μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιαδήποτε ηλικία και είναι δυνατόν να προκαλέσει σοβαρά οδοντικά προβλήματα.

Οφείλεται σε έντονη σύσπαση των μασητήρων και κροταφικών μυών συνήθως σε περιόδους μεγάλης ψυχικής έντασης. Εκτός από το stress άλλα αίτια βρουξισμού είναι η μη καλή επαφή των δοντιών, στραβά δόντια, εξαγωγές ή κακότεχνες προσθετικές εργασίες και σφραγίσματα. Όταν δεν ανευρίσκεται το αίτιο τότε η διαταραχή χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής.

Διάγνωση νυχτερινού τριγμού των οδόντων

Τα κριτήρια διάγνωσης διακρίνονται σε κλινικά (minimum criteria) και σε καταγραφικά:

1. Κλινικά :

- Αναφορά από τον ίδιο τον ασθενή ότι τρίζει ή σφίγγει τα δόντια του κατά τον ύπνο ή αναφορά ήχου τριγμού όπως διαπιστώνεται από τον/την σύντροφο του
 - Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:
 - Αποτριβή οδόντων
 - Ενόχληση, κόπωση ή πόνος των μυών της κάτω γνάθου
 - υπερτροφία των μασητήρων μυών η οποία γίνεται εμφανής μετά από εκούσιο ισχυρό σφίξιμο των οδόντων.
 - Η μυϊκή δραστηριότητα αυτών των μυών δεν οφείλεται σε κάποια άλλη διαταραχή του ύπνου, σε νευρολογική διαταραχή ή χρήση φαρμάκων
2. Στην καταγραφή (Εικόνα 24) παρατηρείται⁹⁷:

- α. Παροδική, σύντομη (φασική) ή συνεχής (τονική) αύξηση του ύψους του ΗΜΓ στο υπογέναιο, η οποία είναι διπλάσια από το βασικό επίπεδο
- β. - Η φασική ΗΜΓ δραστηριότητα έχει διάρκεια 0,25 – 2 sec. Μεταξύ των επεισοδίων θα πρέπει να μεσολαβεί μια περίοδος τουλάχιστον 3sec που το ΗΜΓ βρίσκεται στο βασικό επίπεδο.
- Η τονική ΗΜΓ δραστηριότητα έχει διάρκεια >2 sec
- Ύπαρξη μικτών ευρημάτων βρουξισμού (φασικός & τονικός)

Ο συνδυασμός ήχου τριγμού των οδόντων και πολυϋπνογραφίας μπορεί να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα όταν υπάρχουν τουλάχιστον 2 τριγμοί των οδόντων κατά την καταγραφή (Εικόνες 24, 25).

8.4. Διαταραχή τη συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο (REM sleep behavior disorder, RBD)⁹⁸⁻¹⁰⁰

Πρόκειται για παραϋπνική διαταραχή του ενήλικα με μεγαλύτερη συχνότητα στους ηλικιωμένους άνδρες.

Χαρακτηρίζεται από επεισόδια έντονης και συχνά επικίνδυνης κινητικής δραστηριότητας που συνοδεύει

ζωηρά όνειρα. Η κινητική αυτή δραστηριότητα οφείλεται στην απουσία της μυϊκής ατονίας που χαρακτηρίζει τον REM ύπνο. Η συχνότητα εμφάνισης της RBD ποικίλλει.

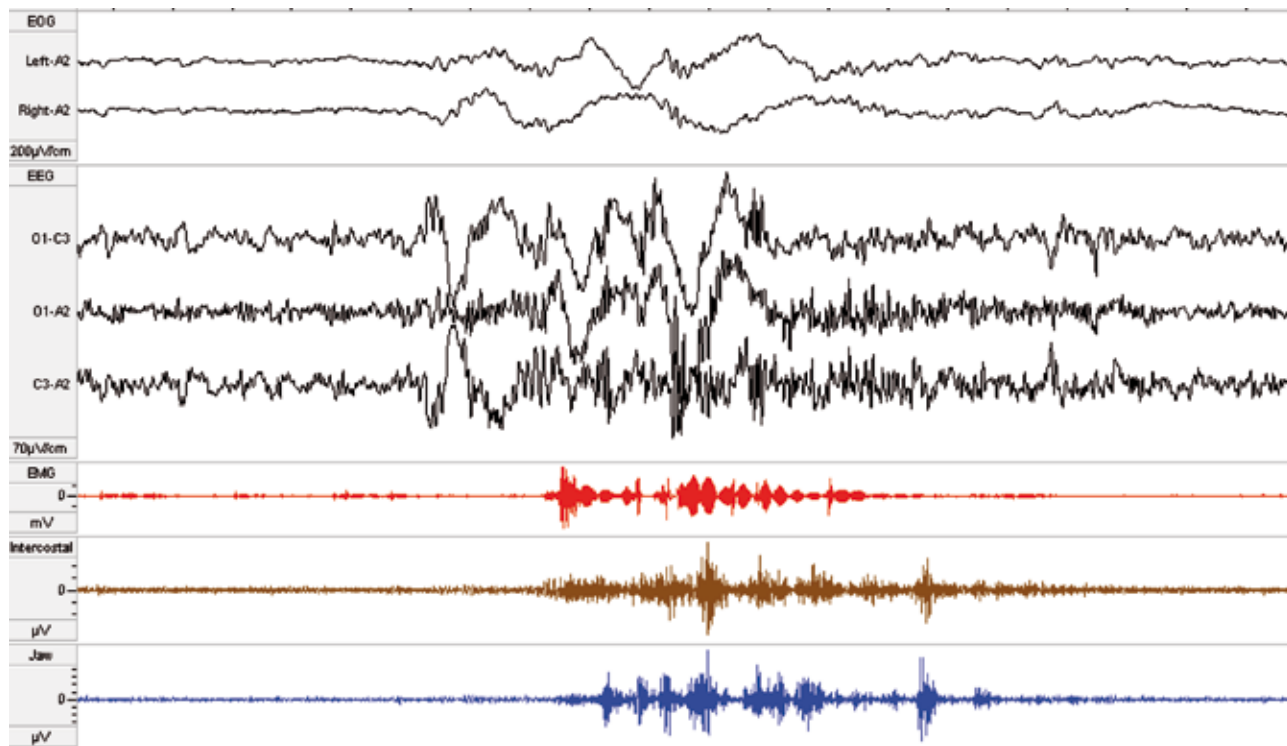
Στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ανήκουν

- ο οργισμένος λόγος, συχνά ακαταλαβίστικος με κραυγές ή βίαιη συμπεριφορά με συνέπεια τον αυτοτραυματισμό ή τον τραυματισμό του παρακοιμώμενου
- ο υψηλός ουδός αφύπνισης και
- η λεπτομερής ανάκληση του ονείρου.

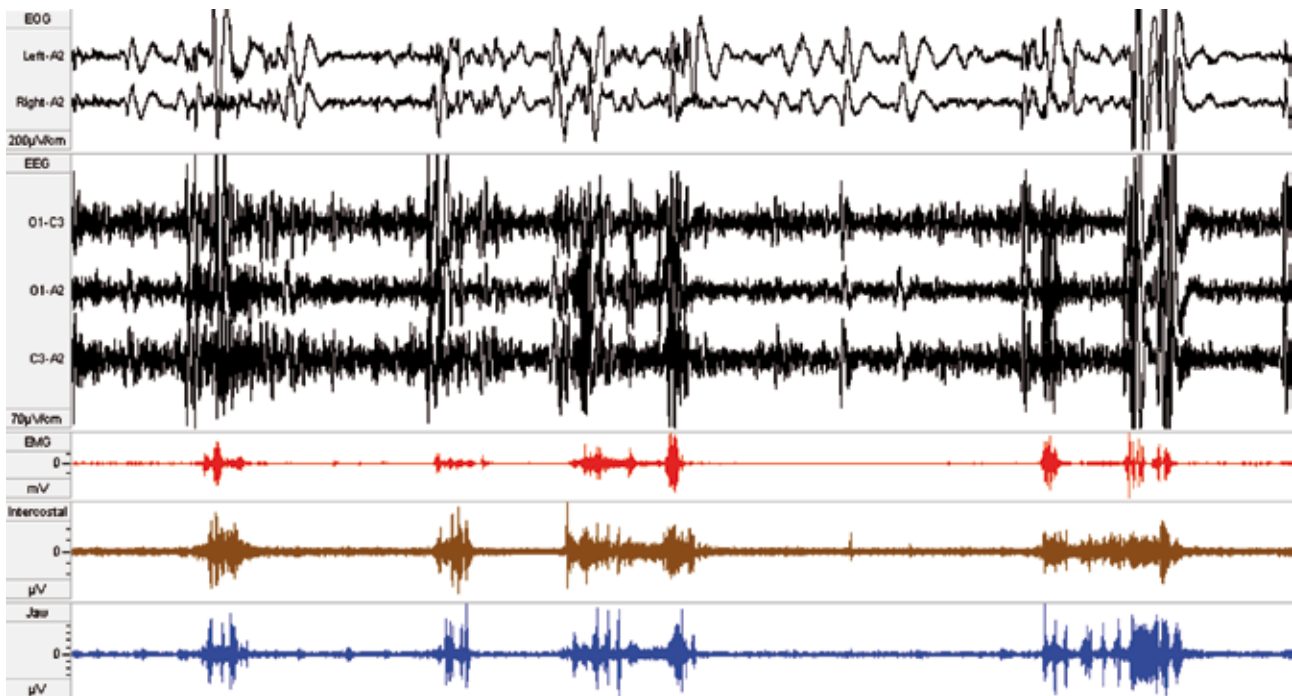
Η κατάσταση αυτή συμβαίνει αποκλειστικά στον REM ύπνο. Η συμπεριφορά του ασθενούς όταν είναι σε εγρήγορση συνήθως δεν χαρακτηρίζεται από βιαιότητα.

Κατά την πολυσωματοκαταγραφική μελέτη παρατηρείται¹⁰¹:

- Συνεχής διατήρηση του μυϊκού τόνου (tonic activity) στον REM ύπνο. Έτσι σε μια εποχή 30 sec REM τουλάχιστον το 50% αυτής εμφανίζει αύξηση του ύψους του υπογενείου ΗΜΓ η οποία είναι μεγαλύτερη από το χαμηλότερο ύψος του ΗΜΓ στον NREM.
- Παροδική έντονη μυϊκή δραστηριότητα (phasic activity) στον REM ύπνο. Εάν μια εποχή 30 sec τη



ΕΙΚΟΝΑ 24. Στην παρούσα καταγραφή εκτός από το ΗΜΓ στο υπογέναιο έχουν τοποθετηθεί ηλεκτρόδια στους μασητήρες και κροταφίτες μυς. Παρατηρείται αύξηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας και στα τρία κανάλια ΗΜΓ (υπογέναιο, μασητήρες, κροταφίτες) καθώς και ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση οφειλόμενη στον τριγμό των οδόντων.



ΕΙΚΟΝΑ 25. Όπως η εικόνα 24 αλλά πιο συμπτυκνωμένη.

χωρίσουμε σε 10 μικρότερες εποχές των 3sec τότε, τουλάχιστον 5 (50%) απ' αυτές θα περιέχουν αύξηση του μυϊκού τόνου. Στο RBD (REM sleep Behavior Disorder) η παροδική έντονη μυϊκή δραστηριότητα (phasic activity) έχει διάρκεια 0,1 – 5 sec και 4 φορές μεγαλύτερο ύψος από τη βασική δραστηριότητα του ΗΜΓ στο υπογέναιο

Η μυϊκή δραστηριότητα μπορεί να είναι εμφανής είτε

στο ΗΜΓ του υπογενείου είτε των κάτω άκρων.

Η βιντεοσκόπηση (Ευρωπαϊκή οδηγία) κατά τη διάρκεια της πολυϋπνογραφίας ή ένα λεπτομερές ιστορικό της συμπεριφοράς στον ύπνο είναι αναγκαίο για τη διάγνωση της διαταραχής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Polysomnography: Recent data on Procedure and Analysis

**Aliki Minaritzoglou¹,
Emmanouel Vagiakis²**

¹Sleep laboratory technician Doctor, Center for Sleep Study, "Evangelismos" Hospital,
²Pneumonologist, Assistant Director, Center for sleep study, "Evangelismos" Hospital

Key words:

- Polysomnography
- Electrode placement
- Staging
- Arousals
- Apnea
- Hypopnea
- Upper airway resistance
- Hypoventilation
- Cheyne - stokes respiration
- Restless legs
- Jerks
- Bruxism
- REM Behavior Disorder (RBD)

SUMMARY. Polysomnography is a medical diagnostic test which offers a large amount of information by recording the activity of various organ systems for a period of several hours with the aim of diagnosing pathological conditions associated with sleep. It is used for the diagnosis of apnoea-hypopnoea and upper airway resistance syndromes, and a variety of other sleep conditions related to daytime sleepiness that cannot be classified as breathing disorders, such as restless leg syndrome, disorders during REM sleep and other parasomnias. The first manual- report in Polysomnography published in 1968 by Rechtschaffen and Kales (R & K) contained scoring rules for the assessment of all parameters of sleep, and became a guide for thousands of polysomnographic tests. During the 40 years which have passed since the publication of the first manual, there has been vigorous development in the methodology of recording the parameters of polysomnography and the scoring rules. As a result of these developments, the American Academy of Sleep Medicine (AASM) published a new manual in 2007: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications, which revises some of the rules and adds others concerning disorders and syndromes that have been described since the first edition of the manual. *Πνεύμων 2008, 21(4):348-368.*

1. INTRODUCTION

The science of sleep emerged as a discipline as a result of the development of tools and techniques able to detect and record brain activity and all the physiological events that occur during the unique state of sleep.

The methods initially employed for detecting the electrical activity of sleep, and used mainly in animals (R. Caton, 1875), included recording of brain surface electrical activity.¹ In 1929, Berger described the electrical activity of the human brain during sleep by means of external scalp recordings as intense in the wakeful state and mild in relaxation and during sleep.² In 1935, Loomis et al conducted the first nightlong polysomnographic sleep

Αλληλογραφία:

E. Vagiakis
Pneumonologist, Assistant Director
Center for Sleep Study, "Evangelismos" Hospital
Ipsilantou 45-47, Athens
Tel.- Fax: 210- 720 18 43
Email : sleep@freemail.gr

study.³ In 1937, polysomnographic recordings were focused on identifiable patterns of brain activity during non rapid eye movement (NREM) sleep, which include alpha and delta activity, as well as isolated waveforms such as K-complexes, spindles and Vertex waves.^{4,5}

The stage of rapid eye movement (REM) sleep, associated with increased dreaming activity, was identified by Aserinsky and Kleitman in 1953.^{6,7}

Sleep staging was accomplished with simultaneous recordings of electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG) and electromyogram (EMG). Recording of brain activity during sleep in parallel with respiratory recordings was achieved in the mid 20th century.⁸

Scientific efforts to characterize all the physiological events that occur during sleep^{4-7,9} provided the rationale for a standardized scoring manual with universally accepted terminology and specifications. After several meetings in the 1960s, the first manual for the recording and scoring of human sleeping activity was published in 1968 by A. Rechtschaffen and A. Kales (R & K).¹⁰

Later, in 1971, the identification of qualitative differences in sleep in newborns and children resulted in publication of a separate manual for this age group.¹¹

Since the publication of the first scoring manual of R & K 40 years ago, which proved to be a useful tool for numerous researchers, there has been pronounced evolution in the understanding of sleep. The evolving science of sleep and sleep medicine are now beginning to employ novel metrics to characterize sleep.

Recognition of the nature and importance of sleep-related phenomena such as arousal, cardiac dysrhythmias, respiratory patterns, body movements and behavior dictated the need for a more comprehensive scoring manual that would incorporate these changes, as well as the newer technical methods and capabilities.

In 2003, the American Academy of Sleep Medicine (AASM) preapproved and suggested the development of a new scoring manual. The goal was carefully designed and included a draft for future editions that would broadly reflect the needs of this evolving science. The development, which commenced in 2004 and was completed in 2007, has also incorporated a standardized review for specifications, scoring rules for normal sleep and terminology for the evaluation of findings, pathological or not, during sleep.

The following study provides an outline of the basic principles of The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events - Rules, Terminology and Technical Specifications 2007,¹² and demonstrates the basic differ-

ences from the previous publications.

2. ELECTRODE PLACEMENT

2.1. Electroencephalogram (EEG)

According to R & K, electrodes are placed as follows: two mastoid (M₁, M₂ - formerly known as aurial, A₁ & A₂), two central (C₃, C₄) and two occipital derivations (O₁, O₂).

The new manual recommends the addition of two frontal electrodes (F₃, F₄) to allow recording of sleep spindles, K-complexes, arousals,¹²⁻¹⁵ and possible epileptic convulsions that would remain undetected by standard electrodes.¹⁶

The recommended derivations are; F₄-M₁, C₄-M₁, O₂-M₁.

Backup electrodes should be placed at F₃, C₃, O₁ and M₂ to allow display of F₃-M₂, C₃-M₂ και O₁-M₂ if other electrodes malfunction during the study.

Acceptable alternatives¹⁶ include three frontal (Fpz, Fz, F₄), three central (C₃, Cz, C₄), two mastoid (M₁, M₂) and two occipital (O₁, O₂) derivations. Recommended combinations are: Fz - Cz, Cz - O₂, C₄ - M₁.

Backup electrodes should be placed at Fpz, C₃, O₁ and M₂ to allow substitution of F₃, C₄, O₂ and M₁ if other electrodes malfunction during the study.

EEG electrode placement is determined by the International 10-20 System.

INTERNATIONAL 10-20 SYSTEM OF EEG ELECTRODE PLACEMENT

Guiding marks are nasion,inion, right and left preauricular points (located between zygomatic bone and condyle of mandible). Each electrode is placed at the intersection of two imaginary lines.

Initially we measure the nasion-inion distance and record an original point Cz as the middle (50%), Fpz as 10% from nasion and Oz as 10% from inion. Respectively, the distance between right and left preauricular points is marked at 50% as final Cz and at 10% as original C₄ and C₃ points (Figure 1). Electrodes M₁ and M₂ are placed postauricularly between the zygomatic bone and the mandibular condyle.

Next, we mark the midline just above the nose at 10% of the distance between inion and nasion and measure cranial diameter in the axis set by this point and 10% above the preauricular points and inion (Fig. 1). Point Oz is determined as the intersection at 50% of that axis and

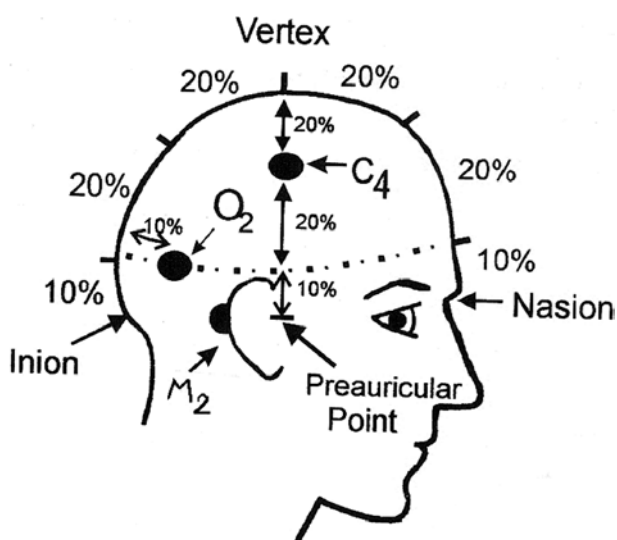


FIGURE 1.

10% of the inion line. Points 10% from Oz on the perimeter line are also marked, as O₁ and O₂ (Figures 2, 3).

The same procedure is followed to mark FP₁ and FP₂. Finally C₃ point corresponds to 50% of the distance FP₁-O₁ through C₃. The middle of FP₁-C₃ equals to F₃. Application of the same technique on the right side provides C₄ and F₄. Fz is marked at 20% from FPz (Fig. 3).

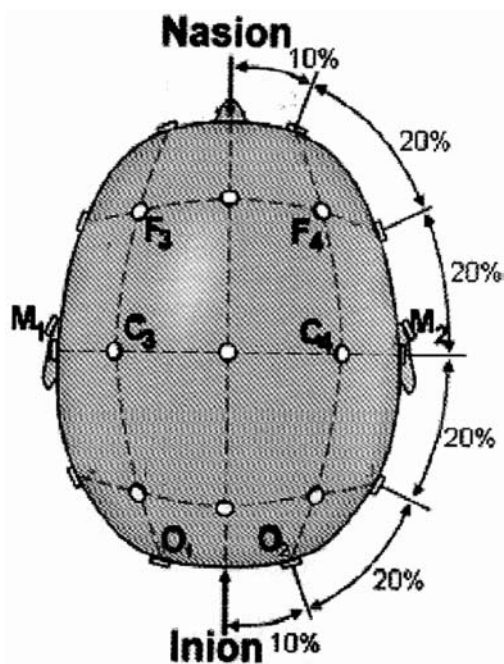


FIGURE 2.

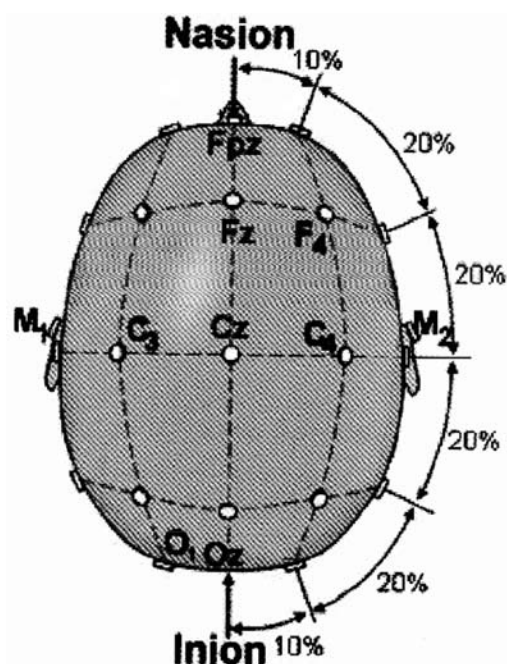


FIGURE 3.

2.2. Electrooculogram (EOG)

The EOG records eye movements and is used for sleep staging. Two electrodes are placed 1 cm below and 1 cm lateral to the left outer canthus and 1 cm above and 1 cm lateral to the right outer canthus, respectively (Figure 4).^{18, 20}

The recommended derivations are:¹⁶ E₁-M₂, E₂-M₂.

Alternative acceptable derivations are 1 cm below and 1 cm lateral to both right and left outer canthus (Figure 5).

2.3. Electromyogram (EMG)²¹

According to the new manual, three electrodes should be placed to record chin EMG¹²: one in the midline 1 cm above the inferior edge of the mandible, one 2 cm below the inferior edge of the mandible and 2 cm to the right of the midline, and one 2 cm below the inferior edge of the mandible and 2 cm to the left of the midline (Figure 6). **The third electrode is a backup electrode** to allow for continued display of EMG activity if one of the primary electrodes malfunctions or is displaced during the test. The previous edition of the manual suggested using two electrodes.

The EEG and EMG electrodes are held in place by application of collodium or electrolyte cream (EC2 Grass).

Collodium is a type of glue-like volatile solution, which



FIGURE 4.



FIGURE 5.

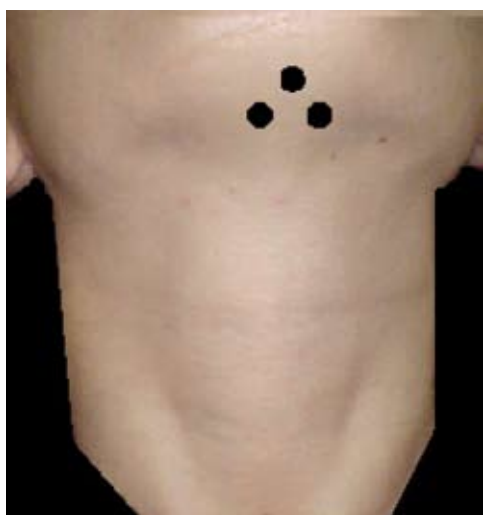


FIGURE 6.

offers great stability and dries instantly with the use of cool air (hair dryer). Its disadvantages are the intense smell, the difficulty in removing it (it can only be removed with alcohol solution) and the possibility of allergic reactions. Its intense smell may not be tolerated well by people with respiratory disorders.

Electrolyte cream is a newer product that tends to replace collodium, as the latter is particularly flammable and requires special storage conditions. Electrolyte cream is odourless and suitable for people with allergic reactions to collodium or respiratory disorders, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, etc. It dries with difficulty and offers less stability than collodium, but it can be removed with water. However, the procedure is more time-consuming.

2.4. Electrocardiogram (ECG)²²

Numerous studies suggest that breathing disorders during sleep can be associated with significant cardiovascular effects.

During a sleep study, arrhythmias (bradycardia, tachycardia, ectopic atrial or ventricular beats) are the most common findings, especially at the time of apnoea or hypopnoea, and a high quality ECG display is required to detect these disturbances. The right (-) electrode is placed parasternally at the 2nd intercostal space and the left (+) electrode in the anterior axillary line at the 6th intercostal space (Figure 7), which corresponds to lead aVF of standard ECG. These electrode applications have proven superior in minimizing artifacts.

Scoring rules:²²

- Sinus tachycardia during sleep is scored for a sinus heart rate higher than 90 beats/min for more than 30 sec (sustained tachycardia).
- Bradycardia during sleep is scored for a heart rate of less than 40 beats/min for more than 30 sec (sustained bradycardia).
- Wide complex tachycardia is scored for a rhythm lasting a minimum of 3 consecutive beats at a rate higher than 100 beats/min with QRS duration of greater than or equal to 120 msec.
- Narrow complex tachycardia is scored for a rhythm lasting a minimum of 3 consecutive beats at a rate higher than 100 beats/min with QRS duration of less than 120 msec.

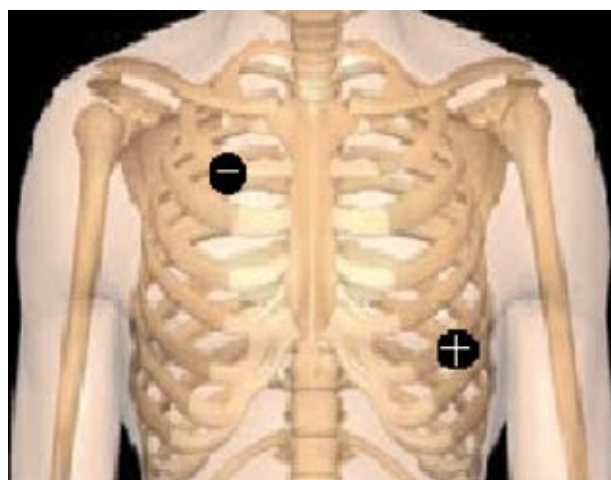


FIGURE 7. Electrode placement for ECG during sleep study.

- Asystole is scored for a cardiac pause of greater than 3 sec.
- Atrial fibrillation is scored for an irregular ventricular rhythm (no synchronization between atria and ventriculae), associated with uneven R-R duration and replacement of consistent P waves by rapid oscillations that vary in size, shape and timing (f waves).

3. STAGES OF SLEEP

According to R & K, sleep is divided into NREM and REM. NREM is further divided in stages 1, 2, 3 and 4. **The new scoring manual recommends division of NREM into three stages and merges the previous stage 4 into stage 3.**^{12,55} The scoring of sleep stages is based on EOG, EMG and ECG data.

- 1) Sleep stages are scored at 30-sec sequential recordings, named epochs. Before the use of electronic recordings, each epoch lasted 30 sec and was recorded in a 30 cm piece of paper at a rate of 1 cm/sec. This is particularly important as the analyst can recognise distance rather than time. For example, the K complex is defined as a wave lasting more than 0.5 sec, provided that recording rate is 1 cm/sec. Nowadays this procedure is digitalized and efforts are made to record 30 sec in 30 cm of the computer screen. Another factor that needs consideration is the amplitude of the recording channel. For instance, the standard ECG amplitude is 50 $\mu\text{V}/\text{cm}$, so a wave of 1.5 cm or more is considered as a delta wave.
- 2) Every stage is characterized by epochs.
- 3) If 2 or more stages coexist during a single epoch, it is characterized by the stage comprising the greatest portion of the epoch.

Classification of EEG activity

Alpha	Frequency 8-13 Hz, amplitude 20-60 μV . Peak in occipital derivations (O_1 , O_2). Occurs in the waking state when the person is calm with the eyes closed.
Beta	Frequency 13-35 Hz, amplitude 5-20 μV . Occurs in the waking state when the person has the eyes open.
Theta	Frequency 3-7 Hz, amplitude ≤ 15 μV . This is the most common activity during sleep and occurs in all stages.
Delta	Frequency < 2 Hz, amplitude > 75 μV . This is particularly visible in frontal and central derivations during stage 3 of sleep.

3.1. Waking state²³⁻²⁷

EEG: Alpha rhythm (8-13 Hz) with eye closure or low amplitude mixed frequency (Beta rhythm) with eye opening.

EOG: Inadvertent slow or voluntary rapid eye movements for less than 0.5 sec.

EMG: Increased chin EMG amplitude compared to other stages.

Alpha rhythm is more distinct in occipital derivations (O_1 , O_2), but not in all subjects.

An epoch is defined as waking when Alpha or Beta rhythm is dominant for more than 50% of the epoch (Figures 8, 9).

3.2. Stage 1²⁸⁻³¹

This is a transitional phase of sleep (Figure 10).

EEG: In subjects who generate alpha rhythm, in stage 1 it is replaced by low amplitude mixed frequency waves, predominantly 2-7 Hz, for more than 50% of the epoch (Theta rhythm). In subjects who do not produce alpha rhythm, stage 1 is distinguished from the waking state based on the following criteria:

- A. Activity in the range of 4-7 Hz with slowing of background frequencies by ≥ 1 Hz from those of the waking state.
- B. Vertex sharp waves.
- C. Slow eye movements.

EMG: Chin EMG amplitude is often increased, but at lower levels than in the waking state.

Definition of stage 1 requires absence of sleep spindles and K complexes. In children, stage 1 may be characterized by bursts of high amplitude (hypersynchrony theta).

3.3. Stage 2 (Figures 11, 12)

EEG: Characterized by sleep spindles^{31,34} or K complexes and predominant theta rhythm.

Sleep spindles:⁴¹

Waves with frequency 11-16 Hz (most commonly 12-14 Hz)⁴¹⁻⁴⁵ and duration ≥ 0.5 sec,⁴⁴⁻⁴⁶ usually more distinct in central derivations (C_3 , C_4).⁴⁰ They occur 3-8 times/min in healthy adults, and are more frequent with use of medications, such as benzodiazepines.

K complexes:³³⁻³⁶

Well-delineated sharp negative waves immediately followed by a positive component, with total duration

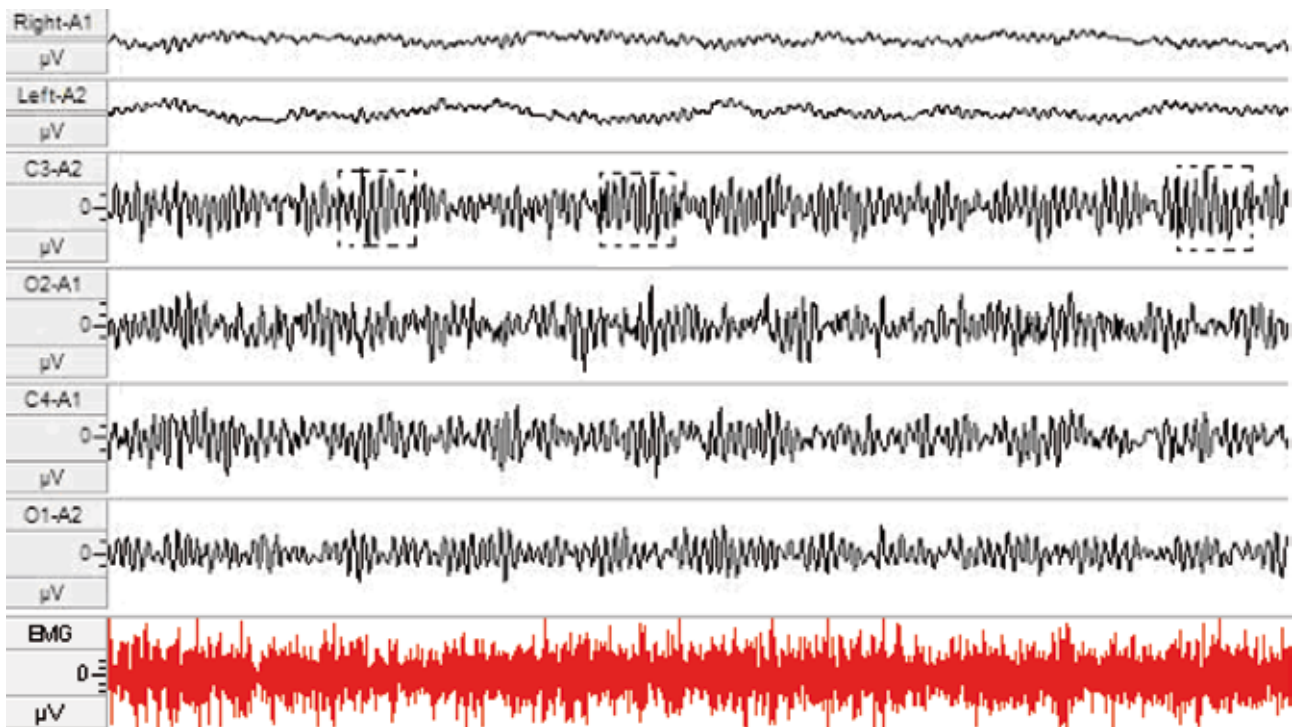


FIGURE 8. Alpha activity in a person awake with eyes closed.

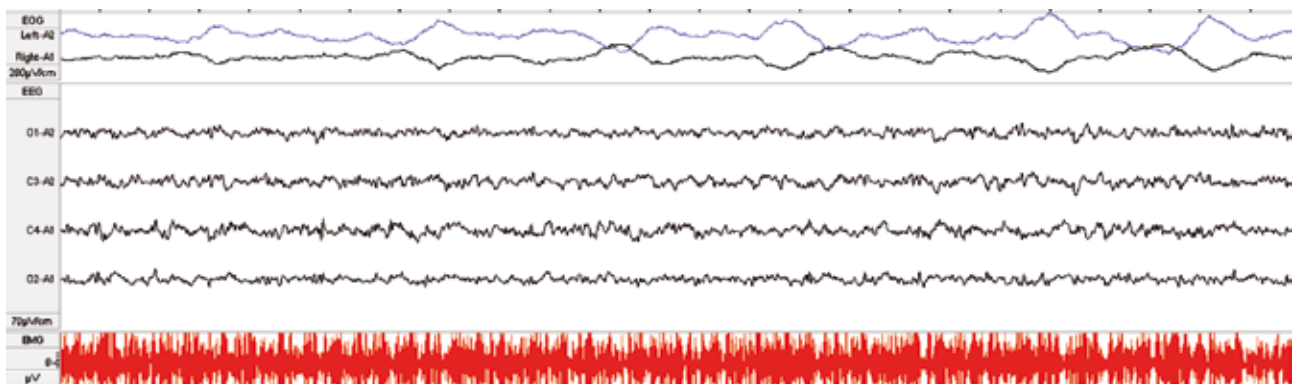


FIGURE 9. Low amplitude mixed frequency activity and eye movements in a person awake with eyes open.

≥ 0.5 sec,³⁷⁻⁴⁰ usually predominant in central (C₃, C₄) and frontal (F₃, F₄) derivations.

EOG: Usually absence of slow eye movements, although they may persist in some individuals.

EMG: Chin EMG tone is of variable amplitude, but usually lower than in the waking state.

The three minute rule¹⁰

K complexes and sleep spindles are suggestive of stage 2, but their presence is not necessary in all epochs.

However, if a K complex or a sleep spindle does not occur within three minutes of the previous one, this is scored as stage 1.

3.4. Stage 3 (Figure 13) (Former stages 3 and 4)

EEG: Defined by slow waves (delta activity)^{49,50,52,53} of frequency 0.5- 2 Hz (0.5- 2 sec with a recording rate of 1 cm/sec) and amplitude ≥ 75 μ V (or height ≥ 1.5 cm at 50 μ V/cm), predominant in central (C₃, C₄) and frontal (F₃, F₄) derivations for more than 20% of the epoch.

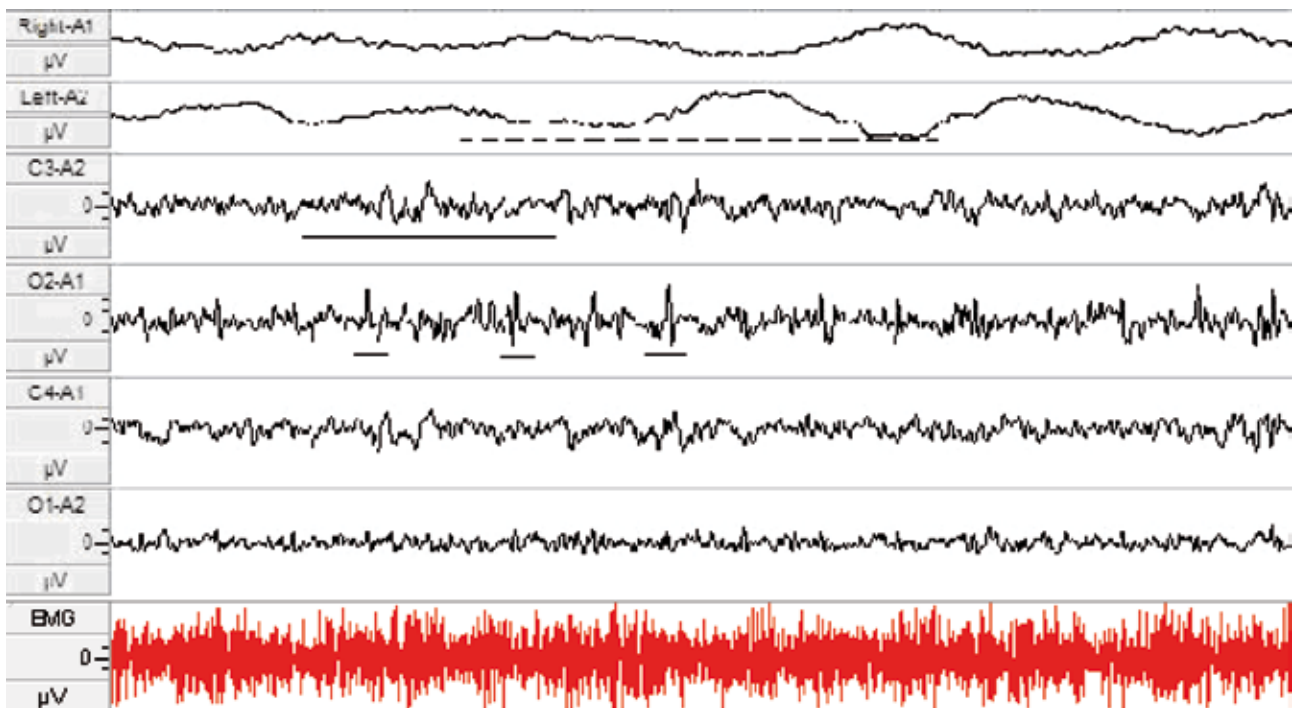


FIGURE 10. Stage 1. Theta rhythm, vertex waves and slow eye movements.

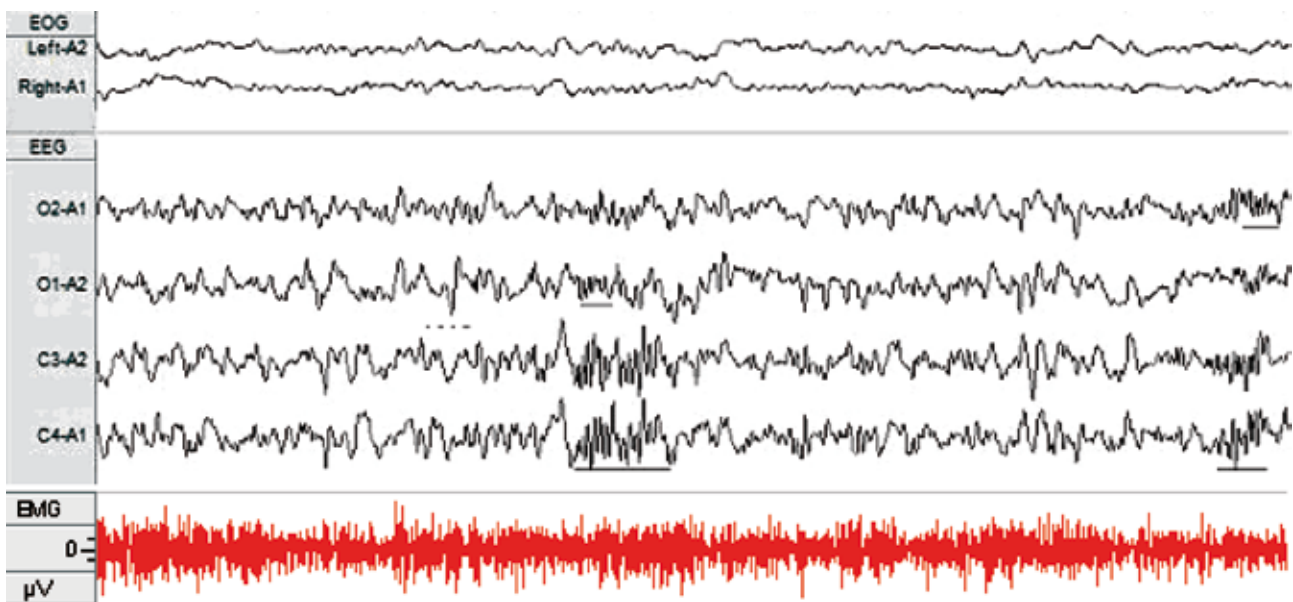


FIGURE 11. Stage 2. Sleep spindles with a frequency of 12-14 Hz for ≥ 0.5 sec.

Sleep spindles or K complexes may appear and need to be differentiated from delta waves.^{47,48}

EOG: There may be some activity similar to that on the EEG.

EMG: Chin EMG is usually of very low amplitude.

3.5. REM sleep

EEG^{57,58} Low amplitude mixed frequency waves similar

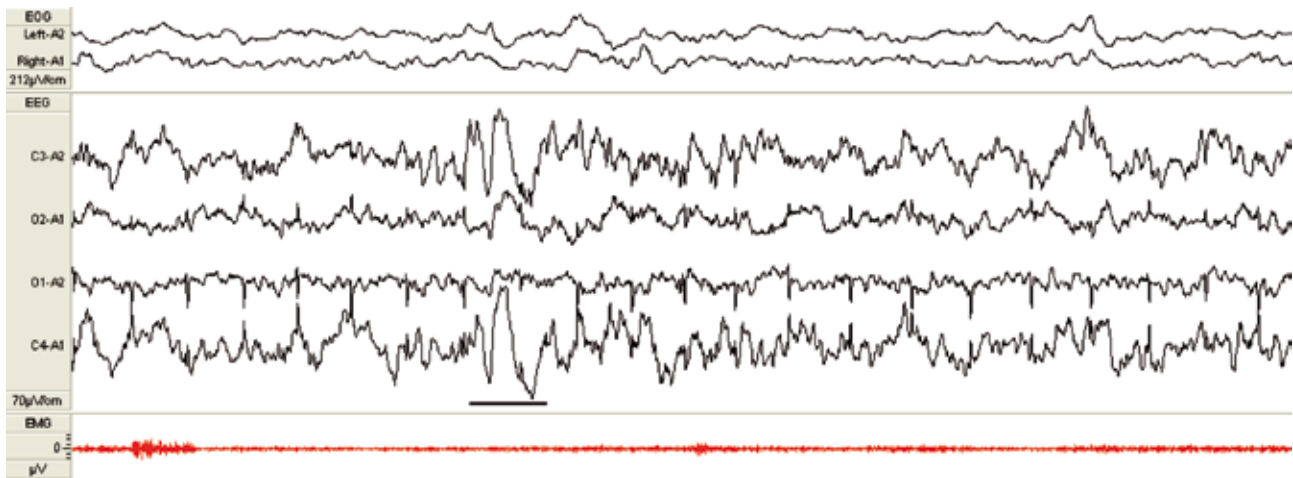


FIGURE 12. Stage 2. K complexes, characterized by a negative wave followed by a positive component for ≥ 0.5 sec.

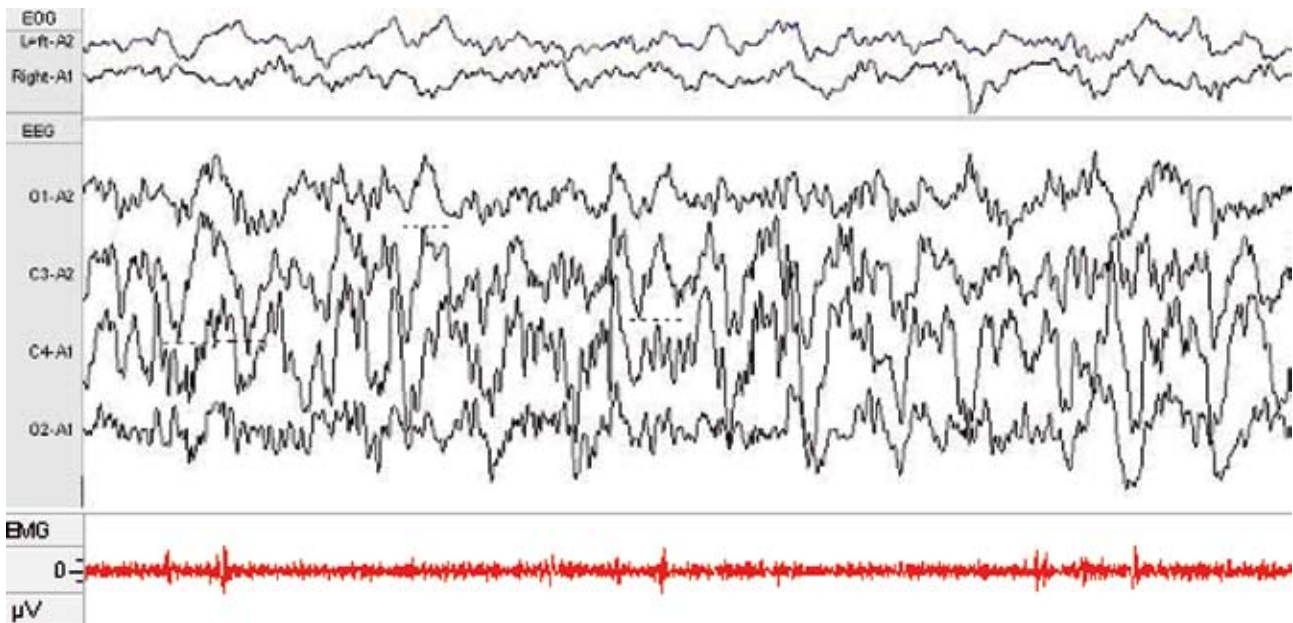


FIGURE 13. Stage 3 (former 4) with bursts of delta activity for more than 20% of the epoch.

to those of stage 1. Sharp waves are uncommon. Alpha waves may occur, usually 1-2 Hz lower than in the waking state. **Sawtooth waves**^{62,63} with a frequency of 2-6 Hz are suggestive of REM sleep, but not always present. They are predominant in central (C₃, C₄) derivations and often precede REMs (Figures 14, 15).

EOG^{56,59-61}: Characterized by bursts of rapid eye movements usually lasting less than 0.5 sec.

EMG⁶³: Chin EMG amplitude is lowest than in any other stage. However, transient bursts of muscle activ-

ity with duration less than 0.25 sec may occur in chin or limb EMG.

Note:

Periodically, especially in the first REM sleep period of the night, K complexes or sleep spindles may be present amongst epochs.¹⁰ This period can be defined as REM provided that this activity does not appear in the previous and following epochs.

When 2 spindles (or K complexes) appear in an epoch

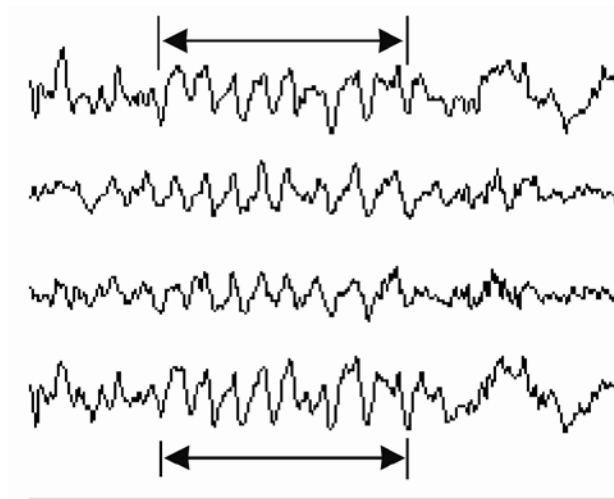


FIGURE 14. Sawtooth waves.

of 30 seconds, the time space between them is defined as stage 2 NREM, whereas the previous and next as REM. If this time is longer than 15 seconds, then the epoch is characterized as stage 2 NREM, otherwise it is considered REM. For example, if 2 spindles (or K complexes) appear at 10 and 20 sec while the previous and next epochs resemble REM sleep, then REM is extended to all epochs. This is because REM dominates in most of that time (9 seconds at the beginning and 9 at the end of the epoch), whereas stage 2 lasts only 12 seconds in between. How-

ever, if spindles (or K complexes) appear at 5 and 25 sec, then that epoch is defined as stage 2, because the total duration of REM is 8 sec and that of stage 2 is 22 sec.

REM is divided in two periods: phasic and tonic.

Tonic REM: defined as a recording adjacent to REM sleep but with absence of rapid eye movements in EOG, relatively low amplitude mixed frequency activity in EEG and distinct REM pattern in EMG, with no movement arousals.

Phasic REM: defined as a recording with rapid eye movements in EOG, relatively low amplitude mixed frequency activity in EEG and low amplitude in EMG.

4. MOVEMENT AROUSALS¹⁰

Movement arousals are movements or muscle artifacts obscuring the EEG for more than half an epoch, to the extent that the sleep stage cannot be determined (Figure 16).

An epoch with a movement arousal is scored as follows:

- If alpha rhythm is present for part of the epoch (even <15 sec), it is scored as waking state.
- If the epoch is followed by slow eye movements, it is scored as stage 1.
- If movement arousals occur during REM sleep, EMG amplitude remains low and the next epoch is REM, then it is scored as REM.

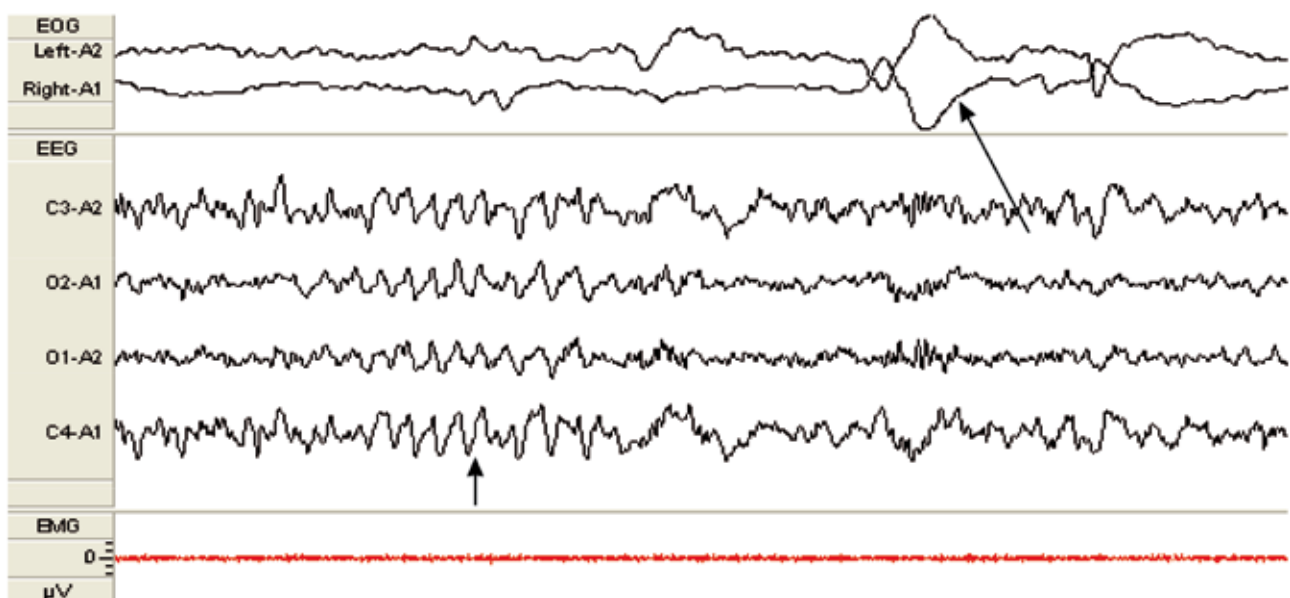


FIGURE 15. REM and sawtooth waves.

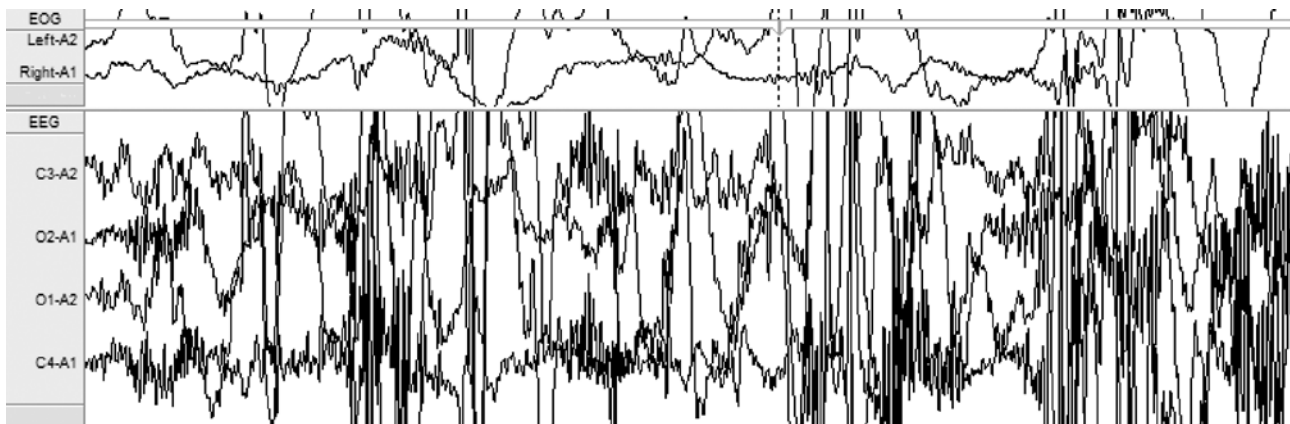


FIGURE 16. Movement arousals.

Generally, an epoch with movement arousals is scored as the epoch that follows.

5. AROUSAL¹²

Scoring of arousals during sleep (stages 1, 2, 3 or REM) is suggested in case of sudden shift in EEG frequency including alpha waves, theta waves and/ or frequencies greater than 16 Hz (but not spindles) lasting at least 3 sec, with at least 10 sec of normal sleep preceding the change (Figure 17).

Arousal scoring during REM sleep requires concurrent increase in chin EMG lasting at least 1 sec.

EEG arousals are more distinct in occipital (O₁, O₂) and central (C₃, C₄) derivations.

Calculation of the number of EEG arousals has been correlated to increased respiratory effort in the absence

of standard apneas or hypopneas and without haemoglobin desaturation. This condition is called "Upper Airways Resistance Syndrome" (UARS)⁸⁵ and the respective arousals have been named Respiratory Effort Related Arousals (RERA's).

6. RESPIRATORY RULES

Detection of an underlying breathing disorder during sleep requires the placement of a sensor that records incoming airflow, two elastic belts-sensors placed round the thorax and abdomen that record respiratory movements, and a pulse oximetry placed on a finger or ear lobe to detect the fluctuations of haemoglobin saturation.

Recordings of airflow require:

- Special **thermistors** that detect variations of temperature in inspiration (cold air from the environment) and

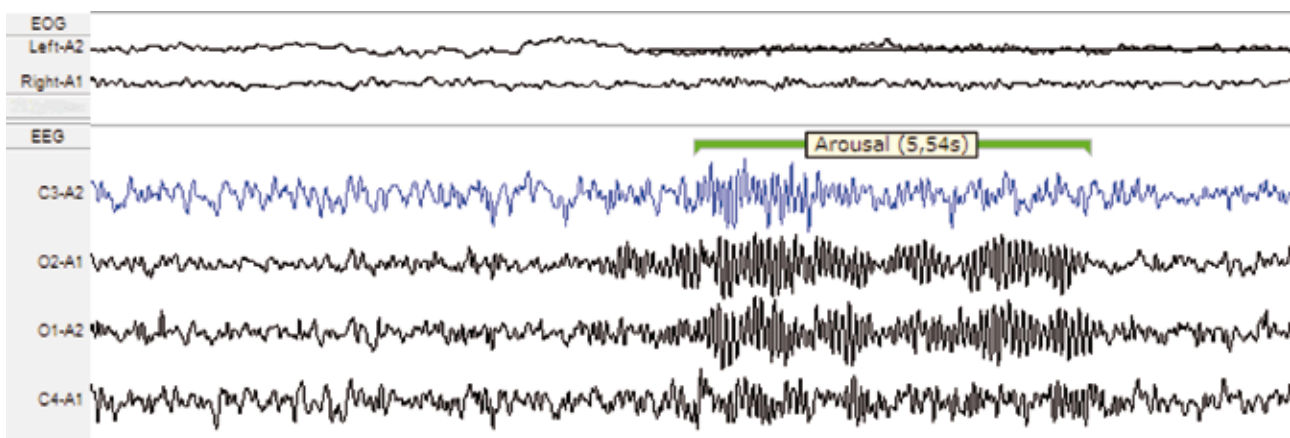


FIGURE 17. EEG arousal.

expiration (warm air from the human body), which reflect nasal and oral airflow. They are used for the detection of apnoeas but are considered unreliable in diagnosing hypopnoeas and UARS.^{70,71,77}

- A **nasal pressure cannula** that measures nasal air pressure and airflow variations. It can record apnoeas and hypopnoeas and diagnose UARS.⁷⁴⁻⁷⁷ It is inadequate in the presence of oral breathing, which is relatively uncommon. Therefore, the readings of nasal airflow are routinely used for evaluation.

Airflow recordings with oral thermistor and nasal pressure cannula are considered the best combination for the examination of respiratory disorders.

- **Oesophageal manometry.**^{72,73} Measurement of oesophageal pressure by oesophageal balloon catheter and detection of respiratory effort is considered the best method to characterize apneas and hypopneas as central or obstructive, but it is rarely used because of patient intolerance.
- **Pulse oximetry** for the detection of blood oxygen saturation.^{78,79}

In rare instances, respiratory effort can be alternatively recorded with diaphragmatic- intercostal EMG.

7. BREATHING DISORDERS DURING SLEEP

Breathing disorders during sleep include the apnoea-

hypopnoea syndrome and UARS.

Discrimination between sleep apnea and the apnoea-hypopnoea syndrome: **Sleep apnoea** is defined by an abnormal apnea-hypopnea index (AHI) in polysomnography, whereas the **apnoea-hypopnoea syndrome** is defined by a pathological number of apnoeas-hypopnoeas, combined with clinical symptoms such as daytime sleepiness.

Pathological values of AHI⁸² are >1/h for children, >5/h for adults and >10/h for the elderly.

7.1. Types of apnoea and hypopnoea⁸¹

Apnoea is defined as disruption of breathing (oronasal inflow pause) lasting 10 seconds. Apnoeas are classified as obstructive, mixed and central.

Obstructive apnoea is associated with increased inspiratory effort. Opposing thoracic and abdominal movements due to the obstruction can be seen. This phenomenon is called paradoxical breathing movement (Figure 18).

Central apnoea is defined by the absence of inspiratory effort or thoracic and abdominal movements (Figure 19).

Mixed apnoea is an initially central apnea that progresses to meet the criteria of obstructive apnoea (Figure 20).

Mixed apnoeas are considered variations of obstructive

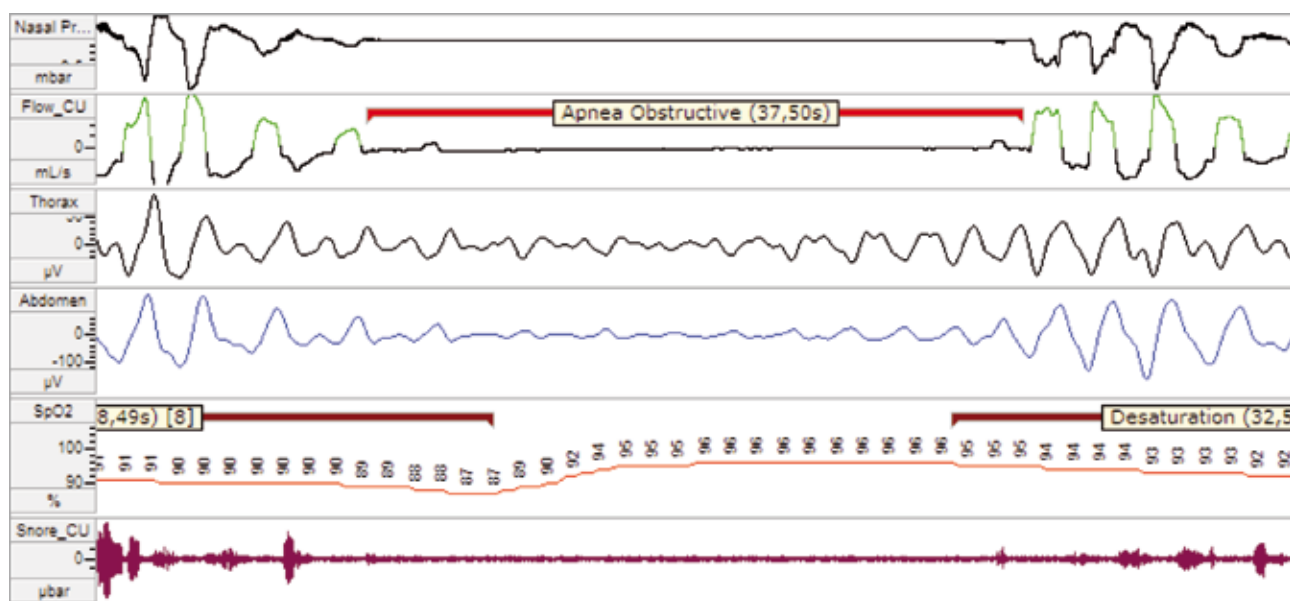


FIGURE 18. Obstructive apnoea: paradoxical thoracic and abdominal breathing movements of opposite direction and increasing effort, until apnoea resolves.

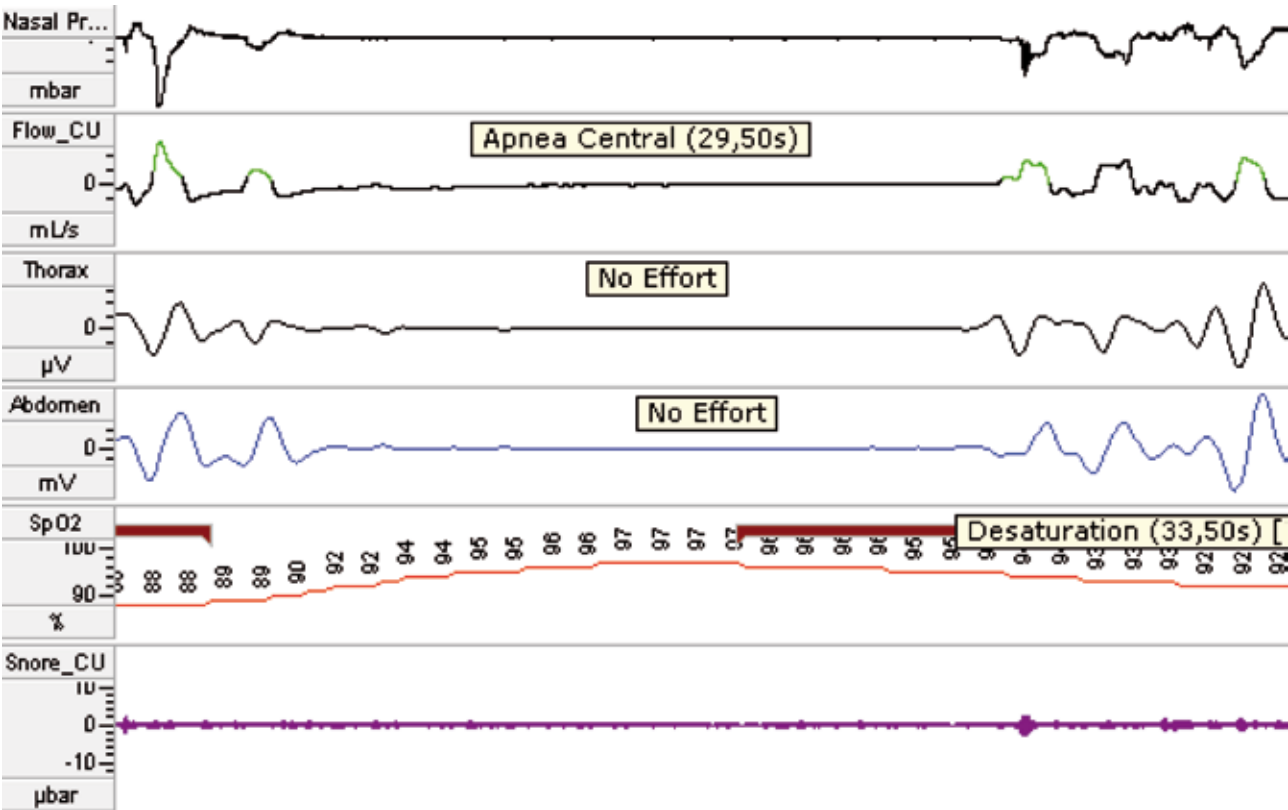


FIGURE 19. Central apnoea: no thoracic and abdominal movements.

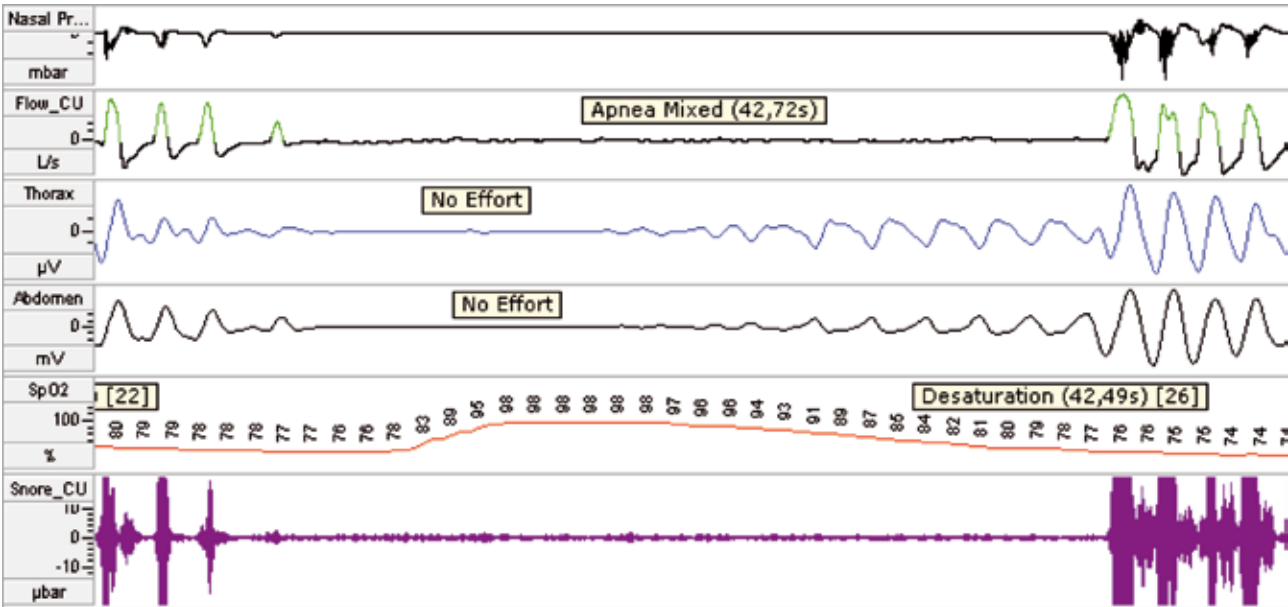


FIGURE 20. Mixed apnoea: Initial absence of inspiratory effort, followed by opposing thoracic and abdominal breathing movements of increasing effort.

apnoeas and usually follow a period of intense hyperventilation causing a drop in PaCO_2 and a counteractive pause in inspiratory effort, which resolves as soon as PaCO_2 is restored.

Hypopnoea¹² (Figure 21) is defined by the AASM scoring rules as a reduction in airflow by 30% or more of baseline for a period of at least 10 seconds and followed by at least 4% desaturation.

Alternatively, hypopnoea is a reduction in airflow by 50% or more of baseline, for a period of at least 10 seconds and followed by at least 3% desaturation or the appearance of EEG arousal.

Classification of hypopnoeas as central and obstructive is only reliable by oesophageal balloon catheter. Consequently, obstructive or central breathing disorders are determined by the type of apnoea.

Note: An apnoea or hypopnoea is measured from the commencement of the first breath that is clearly impaired compared with the baseline.

7.2. Upper airway resistance syndrome (UARS)^{74,84}

UARS was first described in 1993 by Guilleminault⁸⁵ in people who snored and experienced daytime sleepiness without the typical pattern of obstructive apnoea-hypopnoea and desaturation. Sleep study revealed frequent EEG arousals, which according to esophageal manometry were caused by intense inspiration effort due to increased

negative intrathoracic pressure. Thereafter, these respiratory effort related arousals (RERAs) are scored just as apnoea or hypopnoea.

RERAs are recorded by assessing nasal pressure with nasal cannulas, instead of using oesophageal manometry, which is not tolerated by many patients.

They are detected as a sequence of breaths lasting at least 10 seconds, characterized by increasing respiratory effort or flattening of the nasal pressure waveform leading to an arousal from sleep that does not meet the criteria for an apnoea or hypopnoea.

The reduction of airflow is caused by increased upper airway resistance. In UARS, blood saturation variations are less than 3% (Figures 22, 23).

7.3. Hypoventilation⁸⁰

Hypoventilation during sleep is present if there is ≥ 10 mm Hg increase in PaCO_2 in comparison to the alert supine value.

Persistent oxygen desaturation is not sufficient to document hypoventilation. An increased PaCO_2 value obtained immediately upon awakening from sleep is suggestive of sleep hypoventilation.

7.4. Cheyne Stokes Respiration⁸⁷⁻⁸⁹

Cheyne Stokes respiration is defined as alternate crescendo and decrescendo changes in breathing depth,

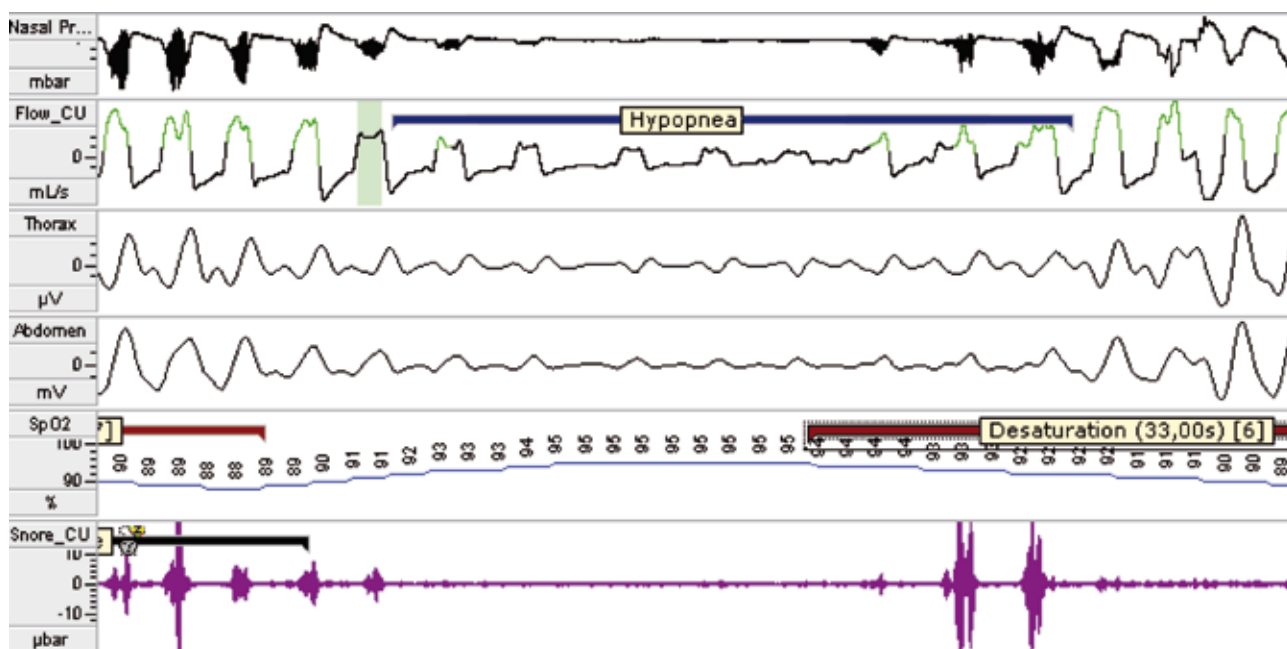


FIGURE 21. Hypopnoea.

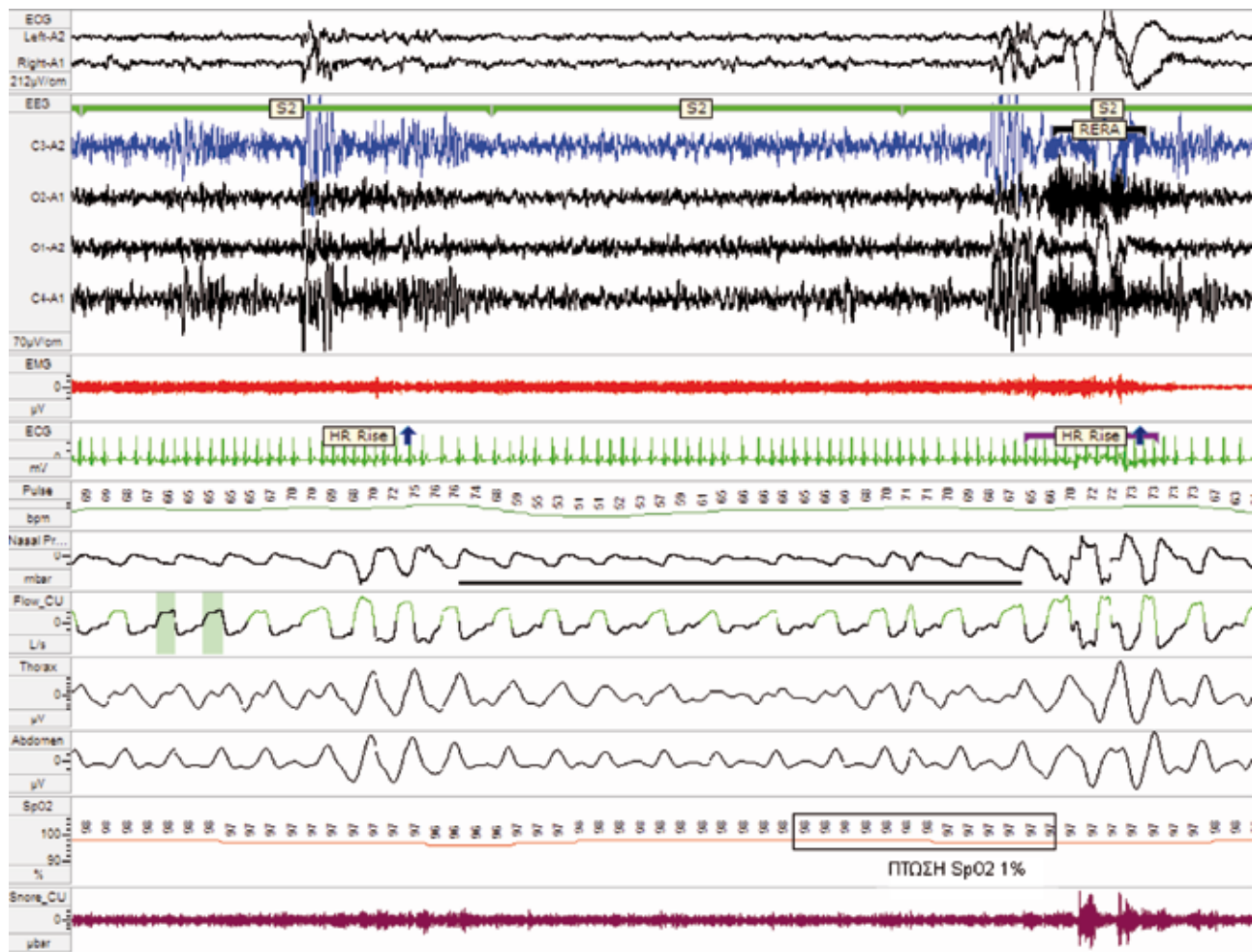


FIGURE 22. Flattening of a sequence of breaths for more than 10 sec leading to an EEG arousal from sleep, associated with increased respiratory effort, drop in blood saturation by 1% and snoring.

followed by periods of apnoea.

It is scored as at least 3 consecutive cycles of crescendo and decrescendo changes in breathing depth, with at least one of the following criteria:

- I. Five or more central apnoeas or hypopnoeas per hour of sleep.
- II. Duration of the cyclic crescendo and decrescendo change in breathing depth and following apnoea of at least 10 seconds (Figure 24).
The following should be noted:
 - i) Arousals appear after reestablishment of normal breathing and not at the end of the apnea, as in obstructive apnoea.
 - ii) The haemoglobin desaturation curve shows regular sinusoidal fluctuations, whereas in obstructive apnoea there is progressive decrease followed by sudden

increase of saturation.

- iii) In obstructive apnoea there is paradoxical movement of the thorax and abdomen, whereas in central apnoea there is not.
- iv) The breathing curve has a typical pattern of progressive increase and decrease alternated with pauses.

Causes of Cheyne Stokes respiration

- Congestive heart failure
- Pathological conditions of the central nervous system (especially cerebrovascular disease, meningitis, encephalitis, brain tumours)
- Metabolic alkalosis
- Normal during a transient stay at high altitude

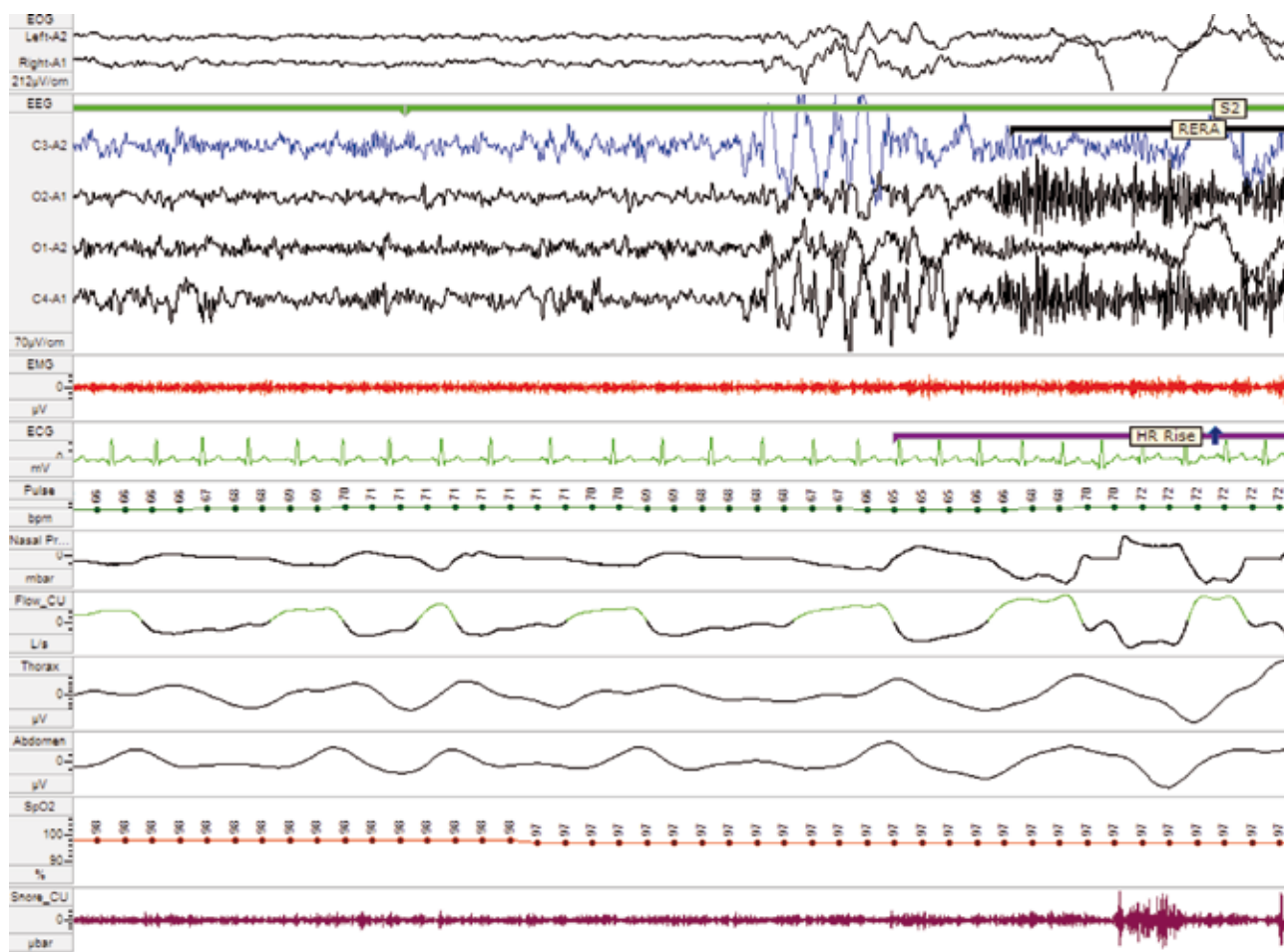


FIGURE 23. An epoch of 30 sec with a sequence of breaths lasting longer than 10 seconds with flattening, EEG arousals, drop in blood saturation by 1% and snoring.

8. OTHER SLEEPING DISORDERS

8.1. Periodic limb movement in sleep (PLMs)⁹⁰⁻⁹³

This syndrome is characterized by an unpleasant feeling in the limbs, but mostly the lower limbs, when the patient is in the resting position. This feeling may be described as pain, burning or numbness and is associated with an overwhelming desire to move the legs.

PLMs are usually accompanied by eye movements during sleep (periodic eye movements) causing frequent awakenings and chronic sleep deprivation. They are considered responsible for insomnia and daytime sleepiness.

EMG recording of PLMs requires 2 electrodes placed longitudinally over the anterior tibialis muscle of both lower limbs in a distance of 2-3 cm (Figures 25, 26).

One leg movement (LM) event is scored according to

the following rules:

- Duration of at least 0.5- 10 sec
- The timing of the onset of a LM is defined as the point at which there is 8 µV increase in EMG voltage above resting EMG.
- The timing of the ending of a LM is defined as the start of a period lasting at least 0.5 seconds during which the EMG does not exceed 2 µV above resting EMG.

Criteria for scoring PLM series:

- The minimum number of consecutive LM events needed to define a PLM series is 4 LMs.
- The period length between PLMs is 5-90 sec
- In a two-limb recording, LMs on different legs are counted as one LM when they are separated by less than 5 sec; otherwise, they are counted as two LMs.

Criteria for scoring a PLM disorder:

A. Polysomnographic findings:

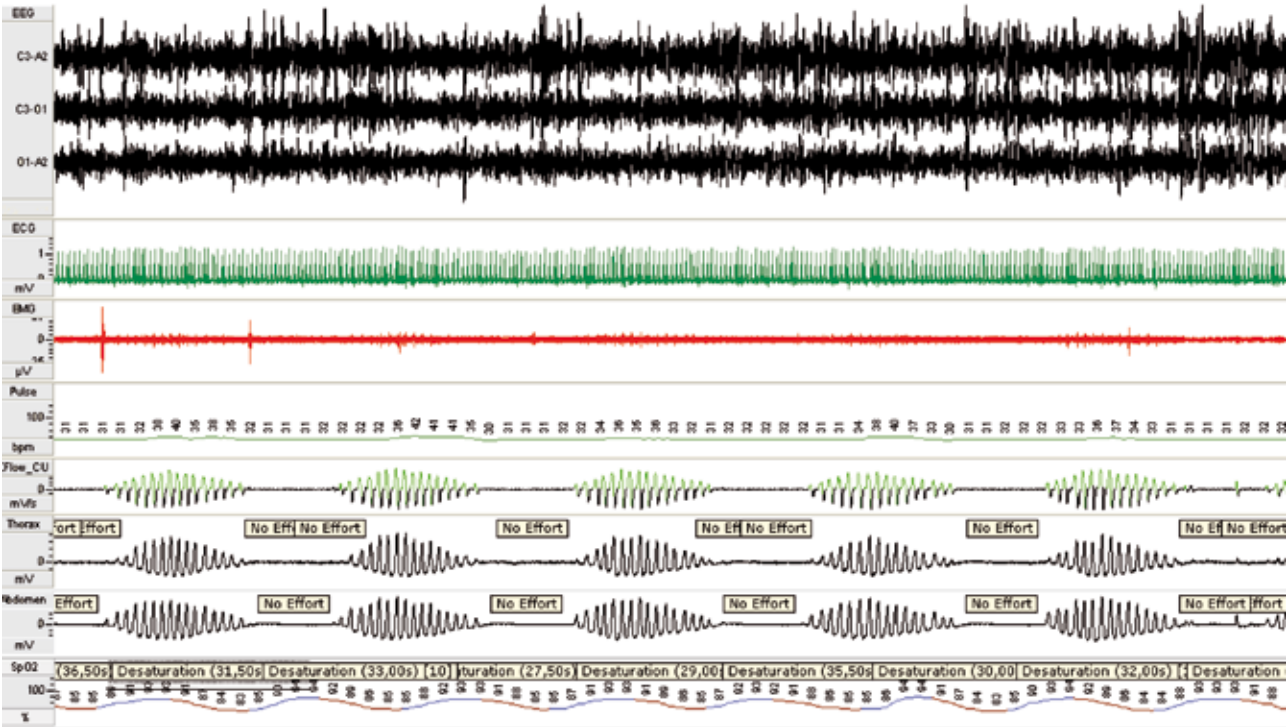


FIGURE 24. Cheyne Stokes breathing.

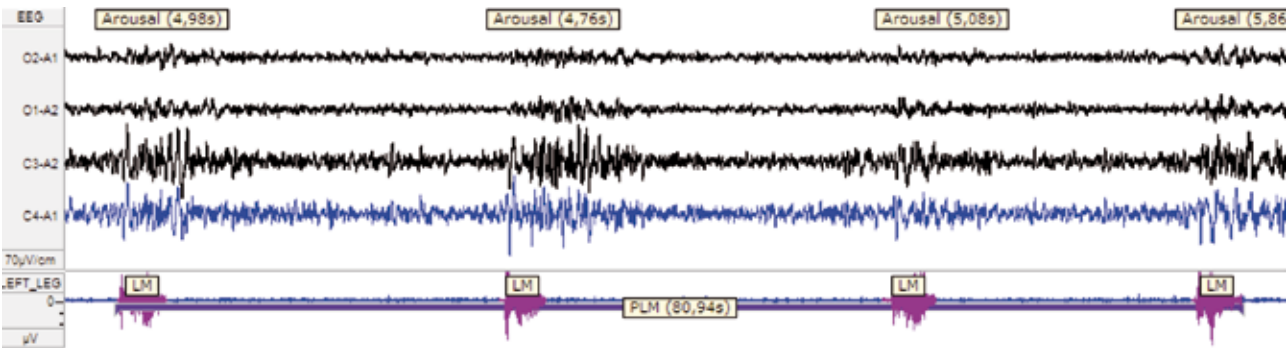


FIGURE 25. PLMs leading to waking.

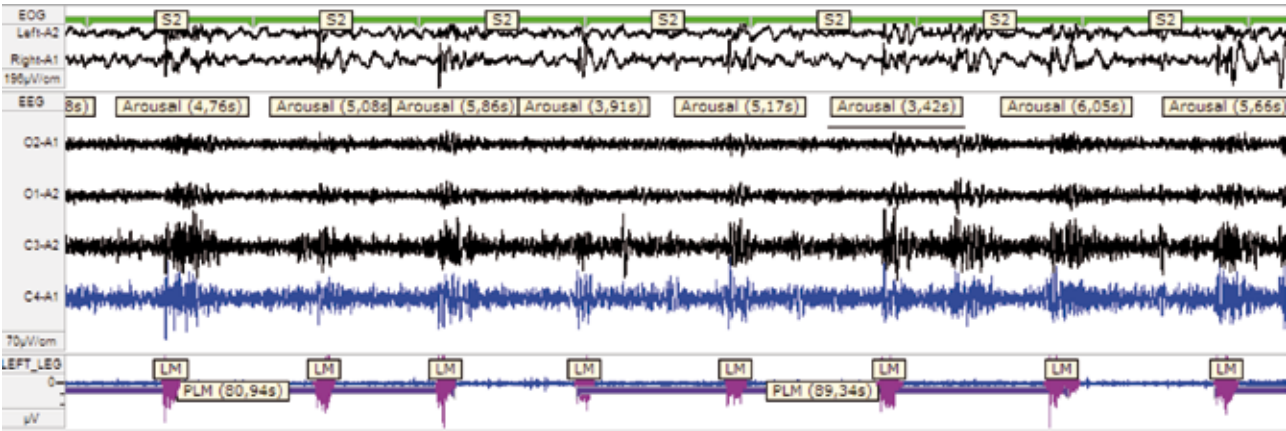


FIGURE 26. PLMs, as in fig. 25, but on a smaller scale.

- Limb movement duration of 0.5-5 sec.
 - Limb movement equals to or is greater than 25% of the finger dorsal flexion, measured during calibration.
 - At least 4 consecutive LMs.
 - Period length between PLMs 5-90 seconds.
- B. PLMs index ≥ 15 /hour for adults and ≥ 5 /hour for children.
- C. Daytime sleepiness or morning tiredness.
- D. Rule out other sleeping disorders (e.g. apnoea or hypopnoea), nervous system disorders (e.g. lumbar pain), mental disorders or the use of medication that may cause limb movements.

Notes: Sometimes PLMs are misinterpreted as leg movements of other causation. For instance, limb movements often follow a period of apnoea or hypopnoea. Therefore, a LM should not be scored if it occurs during a period of 0.5 sec preceding or following an apnoea or hypopnoea.

An arousal and a PLM should be considered associated with each other when there is an interval of < 0.5 seconds between the end of one event and the onset of the other.

Previous editions of the ICSD classify the PLM index as ≥ 5 /hour. **The newest edition of ICSD recommends the pathological value of PLM index to be ≥ 15 /hour for adults and ≥ 5 /hour for children** and emphasizes that even a high PLM index with arousals is not associated with symptomatic sleeping disorders (such as insomnia or hypersomnia) and actual PLMD is rare in adults.

8.2. Hypnagogic foot tremor (HTF)^{94, 95}

HTFs are wide jerks of the body, resulting in wakening of the patient. They usually occur with the onset of sleep and they may involve one or both lower limbs, the spine and, less frequently, the upper limbs. They are associated with dreams or sensory stimuli and should not be considered epileptic convulsions.

HTF is caused by stimulation of various nervous centres at the onset or during the early stages of sleep, which causes paroxysmal unintentional movement activity. It most often occurs when a person is feeling very stressed.

Scoring rules:

- At least 4 consecutive jerks recorded as EMG activity.
- Frequency in EMG between 0.3- 4.0 Hz.
- Duration of the jerks of between 0.25 and 1 sec.

8.3. Bruxism^{92,96}

Bruxism occurs mostly at night, but can also occur during the daytime. It can occur at any age and may cause serious dental conditions.

It is caused by intense contraction of the masseter and temporalis muscles, most commonly in periods of great stress. Other causes of bruxism are malocclusion, malposition, orthodontic procedures and cavity fillings. When a cause cannot be established, bruxism is characterized as idiopathic.

Scoring rules for bruxism:

1. Clinical:
 - a) Report of mouth contraction or trismus during sleep by the patient or sleeping partner.
 - b) One or more of the following:
 - Teeth grinding.
 - Jaw pain.
 - Masseter hypertrophy, which can be detected by voluntary teeth grinding.
 - c) Rule out other causes of masticatory muscle activity, such as other sleeping disorders, neurological disorders or use of medication.
2. Signs in the EMG recording (Fig. 27):⁹⁷
 - a) Brief temporary (phasic) or sustained (tonic) elevations of chin EMG activity of at least twice the amplitude of background EMG.
 - b) Phasic EMG activity with duration of at least 0.25- 3 seconds, with intermediate periods of baseline EMG lasting at least 3 seconds.

Tonic EMG activity with duration of at least 2 seconds.

Mixed signs of bruxism (phasic and tonic).

The combination of teeth grinding and polysomnography provides reliable results provided that at least 2 episodes of teeth grinding are recorded (Figures 27-28).

8.4. REM sleep behaviour disorder (RBD)⁹⁸⁻¹⁰⁰

RBD is a common sleeping disorder of adults and it is observed most often in the elderly. It is characterized by epochs of intense and often dangerous motor activity that accompanies vivid dreams. This activity is caused by absence of muscle laxity that is typical in REM sleep. The prevalence of RBD varies.

It is characterized by:

- Raging and incomprehensible speech, often followed by screams or violent bursts causing self- injury or injury to the sleeping partner.

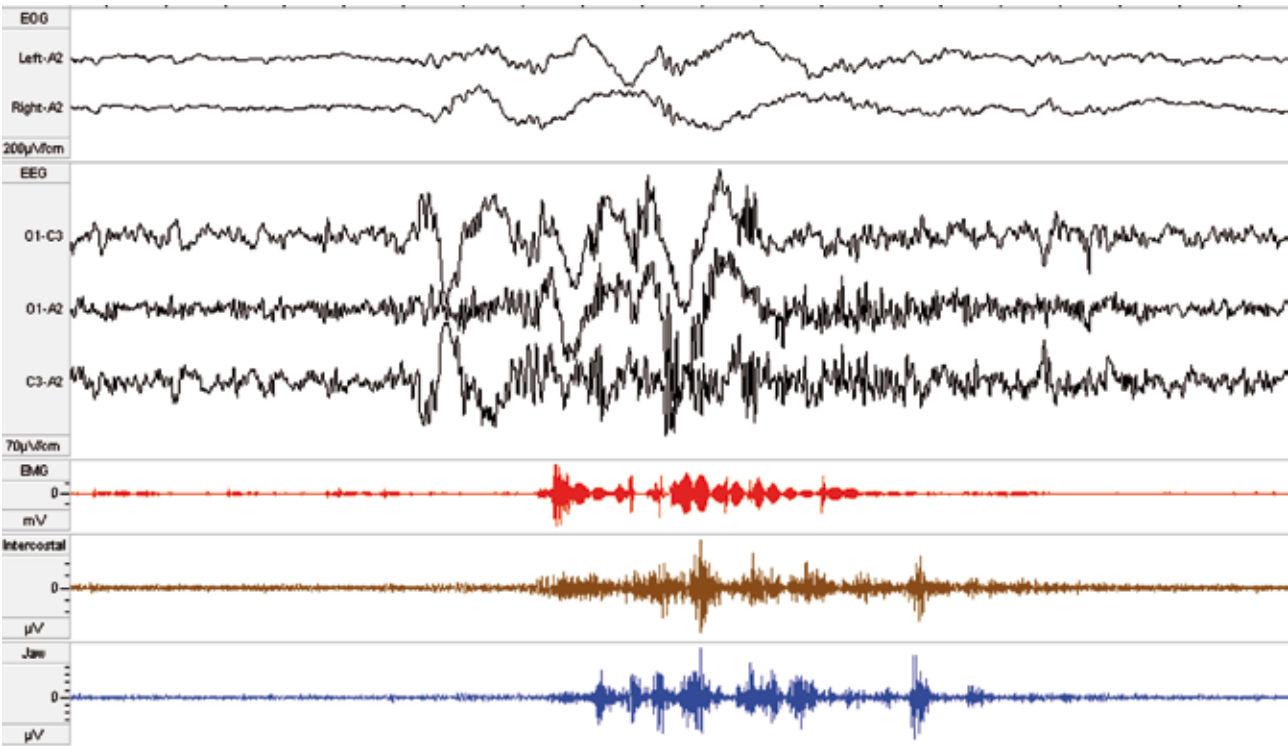


FIGURE 27. Recording of chin EMG with additional masseter electrodes. An increase in electrical activity is visible in all derivations, with an EEG arousal due to the bruxism.

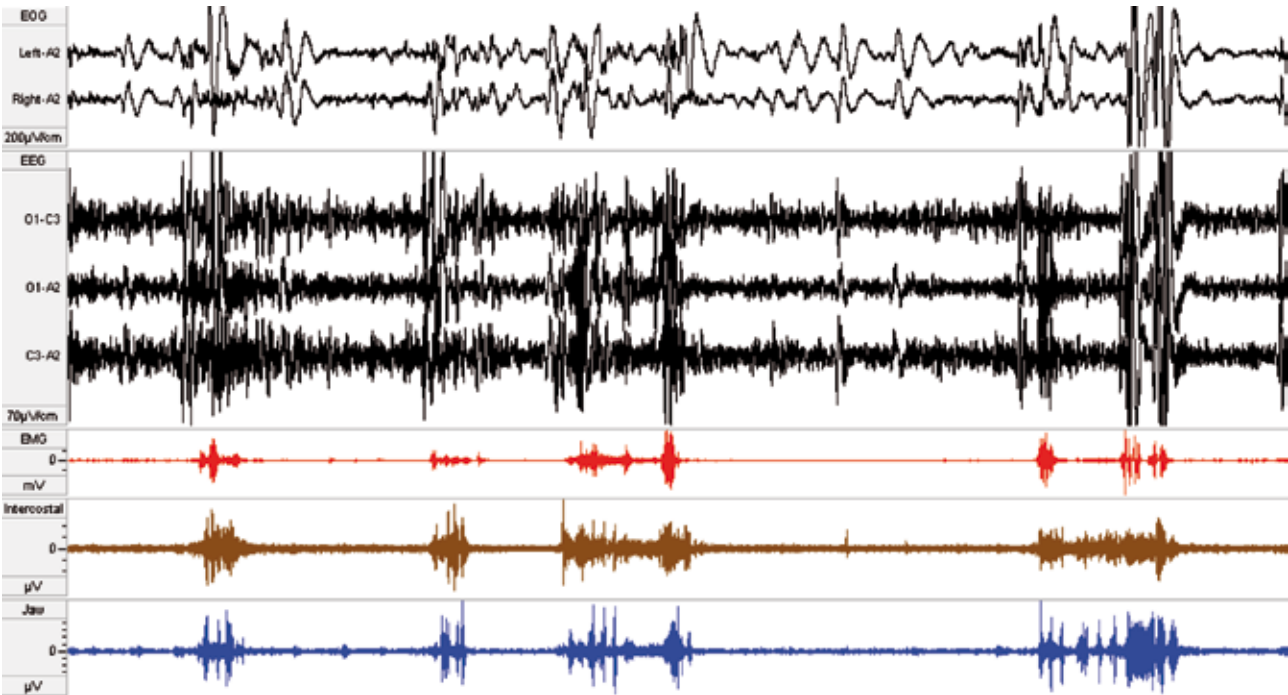


FIGURE 28. Like fig. 26 on a smaller scale.

- Difficulty in wakening.
- Detailed recollection of the dream.

This condition is encountered exclusively during REM sleep and the patients show no evidence of violent behaviour on arousal.

The polysomnographic characteristics of RBD are:¹⁰¹

- **Sustained tonic muscle activity in REM sleep.** In an epoch of 30 seconds, there is chin EMG amplitude greater than the minimum amplitude in NREM for at least 50% of the epoch.
- **Transient phasic muscle activity in REM sleep.** In a 30-second epoch divided into 10 sequential 3-second mini-epochs, there are bursts of muscle activity in at least 5 of them (50%). In RBD, excessive transient muscle activity bursts are 0.1-5 seconds and at least 4 times as high in amplitude than baseline chin EMG activity.

Muscle activity can be recorded in both chin and limb EMG.

Time synchronized video polysomnography and an extended history of sleeping behaviour is necessary to make the diagnosis of RBD, according to European guidelines.

REFERENCES

1. Caton R. The electric currents of the brain. *Br Med J* 1875; 2:278.
2. Beger H. Uper das elektroenkelphalo-gramm des Mensshcen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929; 87:527-70.
3. Loomis Al, Harvey En, Hobert Ga. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J EXP Pgychol* 1937; 21:127-144.
4. Blake H, Gerard R, Kleitman N. Factors including brain potentials during sleep. *J Neurophysiol* 1939; 48-60.
5. Gibbs E, Lorimer F, Gibbs F. Atlas of electroencephalography. In: Volume 1, Methodology and Controls. 2nd ed. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company; 1950:90-6.
6. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118:273-4.
7. Dement WC, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957; 9:673-90.
8. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Revue Neurologique* 1965; 112:568-79.
9. Monroe L. Inter - reter reliability and the role of experience in scoring EEG sleep. *Phychophysiol.* 1967;5:376-84.
10. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Development of health Education, and Welfare Public Health Service – NIH/NIND;1968.
11. Anders T, Emde R, Parmelee A (eds). A manual of Standardized Terminology, Techniques and Criteria for Scoring Stages of Sleep and Wakefulness in Newborn Infants. UCLA Brain Information Service. NINDS Neurological Information Network; 1971.
12. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications, 2007.
13. De Gennaro L, Ferrara M, Berini M. Topographical distribution of spindles: variations between and within NREM sleep cycles. *Sleep Res Online* 2002; 3:155-60.
14. Happe S, Andere P, Gruber G, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Scalp topography of the spontaneous K-complex and of delta-waves in human sleep. *Brain Topogr* 2002;15:43-9.
15. Werth E, Achermann P, Borbely AA. Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *J Sleep Res* 1997; 6:102-12.
16. Mc Cormick L, Nielsen T, Nicolaw A, Ptoto M, Montplaisir J. Topographical distribution of spindles and K-complexes in normal subjects. *Sleep* 1997; 20:939-41.
17. Van Sweden B, Kemp B, Kamphuisen HA, VAN der Velde EA. Alternative electrode placement in (automatic) sleep scoring (Fpz - Cz / Pz - Oz versus C4-A1). *Sleep* 1990; 13:279-83.
18. Jacobs L, Feldman M, Bernder MB. Eyes movements during sleep. I. The pattern in the normal human. *Arch Neurol* 1971; 25:151-59
19. Hakkinen V, Hirvonen K, Hasan J, et al. The effect of small differences in electrode position on EOG signal: application to vigilance studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86:294-300.
20. Hakkinen V, Hirvonen K, Hsan J, et al. the effect of small differences in electrode position on EOG signal: application to vigilance studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86:294-300.
21. Silber Mh, Ancoli-Israel S, Bonnet MH et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:121-131.
22. Caples Sm, Somers VK, Rosen CL, et al. The scoring of cardiac event during sleep. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:147-154
23. Santamaria R, Chiappa KH. The EEG of drowsiness in normal adults. *J Clin Neurophysiol* 1987; 4:327-382.
24. Ogilvie Rd, Wilkinson RT. Behavioural versus EEG-Based monitoring of all night sleep/wake patterns. *Sleep* 1988; 11:139-155.
25. Trinder J, Whitworth F, Kay A, Wilkin P. Respiratory instability during sleep onset. *J Appl Physiol* 1992; 73:2462-2469.
26. Fogel RB, White DP, Pierce RJ, et al. Control of upper airway muscle activity in younger versus older men during sleep onset. *J Physiol* 2003; 553:533-544.
27. Mezzanotte WS, Tanger DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1880-1887.
28. De Lugt D, Loewy DH, Campbell KB. The effect of sleep onset on event related potentials with rapid rates of stimulus presentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98:484-492.
29. Cote KA, De Lucht DR, Cambell KB. Changes in the scalp topography of event – related potentials and behavioural responses during the sleep onset period. *Phychophysiology*

- 2002;39:29-37.
30. De Gennaro L, Ferrara M, Ferlazzo F, Berini M. Slow eye movements and EEG power spectra during wake – sleep transition. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:2107-2115.
 31. Porte hS. Slow horizontal eye movement at human sleep onset. *J Sleep Res* 2004; 13:239-249.
 32. Ogilvie RD, Wilkinson RT. Behavioural versus EEG-based monitoring of all night sleep/wake patterns. *Sleep* 1988; 11:139-155.
 33. Davis H, Davis P, Loomis A, Hveij e, Hober G. electrical reactions of human brain to auditory stimulation during sleep. *J Neurophysiol* 1939; 2:500-514.
 34. Niiyama Y, Sekine A, Fushimi M, Hishikawa Y. Marked suppression of cortical auditory evoked response shortly before the onset of REM sleep. *Neuroreport* 1997; 8:3303-3308.
 35. Roth M, Shaw J, Green J. The form voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1956.
 36. Bremer G, Smith JR, Karacan I. automatic detection of the K-complex in sleep electroencephalograms. *IEEE Trans Biomedng Eng* 1970; 17:314-323.
 37. Bastien CH, Ciriwley KE, Colrain IM. Evoked potential components unique to non-REM sleep: relationship to evoked K-complexes and vertex sharp waves. *Int J Psychophysiol* 2002; 46:257-274.
 38. Halasz P. Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep. *Neurophysiologie Clinique* 1998; 28:461-475.
 39. Happe S, Aderer P, Gruber G, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Scalp topography of the spontaneous K-complex and of delta – waves in human sleep. *Brain Topogr* 2002; 15:43-49.
 40. Mc Cormick L, Nielsen T, Nicolas A, Prito M, Montplaisir J. Topographical distribution of spindles and K-complexes in normal subjects. *Sleep* 1997; 20:939-941.
 41. Himanen S, Hasan J. limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep Med Rev* 2000; 4:149-167.
 42. Zugierewicz J, Blinowska KJ, Durka PJ, Szelenberger W, Niemcewicz S, Androsiuk W. high resolution study of sleep spindles. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:2136-2147.
 43. Werth E, Achermann P, Dijk DJ, Borbely AA. Spindles frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103:535-542.
 44. Monasterio C, Silvia Vidal JD, Montse Ferrer M, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea – hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:939-943.
 45. Zeitlhofer J, Gruber G, Anderer P, Asenbaum S, Schimicek P, Saletu B. Topographic distribution of sleep apindles in young healthy subjects. *J Sleep Res* 1997; 6:149-155.
 46. Gondeck AR, Smith JR. Dynamics of human sleep sigma spindles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 37:293-297.
 47. De Gennaro L, Ferrara M, Ferlazzo F, Berini M. The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it the 'forerunner' of delta waves? *Neurosci Lett* 2000; 291:41-43.
 48. Steriade M, Amzica F. Slow sleep oscillations, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J Sleep Res* 1998; 72:854-861.
 49. Van Cauter e, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotropic axis. *Sleep* 1998; 21:553-566.
 50. Bunnell De, Andrew JA, Horvath SM, Jopson L, Wills M. Passive body heating and sleep: influence of proximity to sleep. *Sleep* 1988; 11:210-219.
 51. McGinty D, Szymusiak R, Thomson D. Preoptic/anterior hypothalamic warming increases EEG delta frequency activity within non-rapid eye movement sleep. *Brain Res* 1994; 667:273-277.
 52. Bonnet MH. Acute sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, p. 51-66.
 53. Smith JR, Karacan A, Yang M. ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 43:229-237.
 54. Tan X, Campbell IG, Feinberg I. Inter-night reliability and benchmark values for computer analyses of non-rapid eye movement (NREM) and REM EEG in normal young adult and elderly subjects. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:1540-1552.
 55. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:121-131.
 56. Duntley Sp, Kim AH, Silbergeld DL, Miller JW. Characterization of the mu rhythm durin rapid eye movement sleep. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:528-531.
 57. Wiegand L, Zwillich CW, Wiegand D, Whie DP. Changes in upper airway activation and ventilation during Phasic REM sleep in normal men. *J Appl Physiol* 1991; 71:488-497.
 58. Niiyama Y, Sekine A, Fushimi M, Hishikawa Y. Marked suppression of cortical auditory evoked response shortly before the onset of REM sleep. *Neuroreport* 1997; 8:3303-3308.
 59. Herman JH, Barker DR, Roffwarg HP. Similarity of eye movement characteristics in REM sleep and the awake states. *Psychophysiology* 1983; 20:537-543.
 60. Fukuda T, Wakawura M, Ishikawa S. Comparative study of eye movements in the alert state and rapid eye movement sleep. *Neuro-ophthalmology* 1981; 1:253-260.
 61. Jeannerod M, Mouret J. Recherches sur les mecanismes des mouvements des yeux observes au cours de la veille et du sommeil. *Pathologie-Biologie* 1963; 11:1053-1060.
 62. Yasoshima A, Hayashi H, Lijima S, et al. potential distribution of vertex sharp waves and saw-toothed wave on the scalp. *Electriencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 58:73-76.
 63. Sato S, McCutchen C, Graham B, Freeman A, Von Albertini-Carletta I, Alling DW. Relationship between muscle tone changes sawtooth waves and rapid eye movements during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 103:627-632.
 64. EEG arousals: scoring rules examples: a preliminary report from the sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15:173-184.
 65. Halasz P, Terzani M, Parrino L, et al. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res* 2004; 13:1-23.
 66. Olrain I. The K-complex: A 7-decade history. *Sleep* 2005; 255-273.
 67. Drinnan MJ, Murray A, Griffiths CJ, et al. Interobserver variability in recognizing arousal in respiratory sleep disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:358-362.
 68. Whitney CW, Gottlied DJ, Redline S, et al. Reliability of scoring

- respiratory disturbance indices and sleep staging. *Sleep* 1998; 21:749-757.
69. Loreda JS, Clausen JL, Ancoli-Israel S, et al. Night-to-night arousal variability and interscorer reliability of arousals measurements. *Sleep* 1999; 22:916-920.
 70. Bergs S, Haight JS, Yap V, Hoffstein V, Cole P. Comparison of direct and indirect measurements of respiratory airflow: implications for hypopneas. *Sleep* 1997; 20:60-64.
 71. Akre H, Skatvedt O, Borgersen AK. Diagnosing respiratory events and tracing air flow by interal thermistors. *Acta Otolaryngol* 2000; 120:414-419.
 72. Watanabe T, Mikami A, Shigedo Y, et al. Esophageal pressure and apnea hypopnea index in sleep-disordered breathing. *Psychiatry Clin Neurisci* 2000; 54:338-339.
 73. Reda M, Gibson GJ, Wilson JA. Pharyngoesophageal pressure monitoring in sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125:324-331.
 74. Heitman SJ, Atkar RS, Hajduk EA, Wanner RA, Flemons WW. Validation of nasal pressure for the identification of apneas/hypopneas during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:386-391.
 75. Ayappa I, Normal RG, Ayappa I, Rapoport DM. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1461-1467.
 76. Series F, Marc I. Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnoea hypopnea syndrome. *Thorax* 1999; 54:506-510.
 77. Teichtahl H, Cunningham D, Cherry G, Wang D. Scoring polysomnography respiratory events: the utility of nasal pressure and oronasal thermal sensor recordings. *Sleep Med* 2003; 4:419-425.
 78. Barker SJ. "Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models. *Anesth Analg* 2002; 95:967-972, table of contents.
 79. Zaafar S, Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Walsleben JA, Rapoport DM. Choice of oximeter affects apnea-hypopnea index. *Chest* 2005; 127:80-88.
 80. Flemons WW, Buysse D, Redline S, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667-689.
 81. Kushida Ca, Littner MR, Morgenthaler T, et al. practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28:499-521.
 82. Bittencourt LR, Suchecki D, Tufik S, et al. the variability of the apnoea-hypopnoea index. *J Sleep Res* 2001; 10:245-251.
 83. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:895-898.
 84. Masa JF, Corral J, Martin MJ, et al. Assessment of thoracoabdominal bands to detect respiratory effort-related arousal. *Eur Respir J* 2003; 22:661-667.
 85. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104:781-787.
 86. Block AJ, Bysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normalsubjects. A strong male predominance. *Nengl J Med* 1979; 300:513-517.
 87. Ancoli-Israel S, Engler RL, Friedman PJ, Klauber MR, Ross PA, Kripke DF. Comparison of patients with central sleep apnea/With and without Cheyne-stokes respiration. *Chest* 1994; 106:780-786.
 88. Trinder J, Merson R, Rosenberg JL, Fitzgerald F, Kleitman J, Douglas-Bradley T. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:808-813.
 89. Dowell AR, Buckley CE 3rd, Cohen R, et al. Cheyne-Stokes respiration: a review of clinicl Manifestations and critique of physiological mechanisms. *Arch intern Med* 1971; 127:712.
 90. Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMs) and wakefulness(PLMW) developed in collaboration with a task force from the Internaional Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *SleepMed* 2006; 7:175-183.
 91. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, Plazzi G, Bruni O, Ferini-Strambi L. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep* 2006; 29:759-769.
 92. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
 93. Bonnet MH, Carley D, Carskadon MA, et al. Recording and scoring leg movements: The Atlas Task Force. *Sleep* 1993; 16:748-759.
 94. Broughton RJ. Pathological fragmentary myoclonus, intensified hypnic jerks and hypnagogic foot tremor: three unusual sleep-related movement disorders. In: Koella WP, Obal F, Schulz H, Visser P, eds. Stittgart: Gustav Fischer Verlag, 1988:240-243.
 95. Chervin RD, Consens FB, Kutluay E. Alternating leg muscle activation during sleep and arousals: a new sleep-related motor phenomenon? *Mov Disord* 2003; 18:551-559.
 96. Lavigne GJ, Manzini C, Kato T. Sleep bruxism. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2005:946-959.
 97. Lavigne GJ, Rompre PH, Montplaisir JY. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res* 1996; 75:546-552.
 98. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002; 25:120-138.
 99. Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behaviour disorder. *Sleep* 2005; 28:993-997.
 100. Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep bahavior: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev* 1997; 1:57-69.
 101. Bliwise DL, He L, Ansari FP, Rye DB. Quantification of electromyographic activity during sleep; a phasic electromyographic metric. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:59-67.

Πρόβλεψη του Acute Physiology Score σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

Γεώργιος Μάτης¹,
Όλγα Χρυσού²,
Θεοδόσιος Μπιρμπίλης¹,
Νικόλαος Λυρατζόπουλος³,
Γεώργιος Μηνόπουλος³,
Κωνσταντίνος Μανωλάς³

¹Πανεπιστημιακή Νευροχειρουργική Κλινική, ΔΠΘ, Π. Γ. Ν. Αλεξανδρούπολης

²Α Πνευμονολογική Κλινική Γ. Ν. Καβάλας

³Α Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΔΠΘ, Π. Γ. Ν. Αλεξανδρούπολης

Λέξεις ευρετηρίου:

- Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ)
- Κλίμακα APACHE-II
- Acute Physiology Score (APS)
- Παλινδρόμηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. ΣΚΟΠΟΣ: Η κλίμακα APACHE-II ανήκει στα συστήματα μέτρησης της βαρύτητας της νόσου. Περιγράφει αριθμητικά τη βαρύτητα της κάκωσης, υπολογίζοντας δώδεκα μεταβλητές (Acute Physiology Score – APS), την ηλικία των ασθενών και τη χρόνια κατάσταση της υγείας τους. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να βρεθεί εξίσωση παλινδρόμησης που να προβλέπει την τιμή του APS από ένα μικρό αριθμό φυσιολογικών μεταβλητών σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ). **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:** 74 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης κατά τη δεκαετία 1994-2003 με τη διάγνωση «αμιγής ΚΕΚ.» Από αυτούς 65 ήταν άντρες (87,8%) και 9 γυναίκες (12,2%) με μέση ηλικία $45,19 \pm 2,555$ έτη και μέση τιμή Κλίμακας Γλασκώβης (GCS) $6,39 \pm 0,55$. Χρησιμοποιήθηκε η βήμα-προς-βήμα παλινδρόμηση (stepwise regression) με εξαρτημένη μεταβλητή το APS και ανεξάρτητες μεταβλητές τις δώδεκα φυσιολογικές μεταβλητές και την ηλικία. Επιλέγησαν τα ακόλουθα κριτήρια: Akaike, Amemiya, Mallows' και Schwarz. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Το αποτέλεσμα της ανάλυσης των στοιχείων έδωσε την ακόλουθη εξίσωση: $APS(12) = 148,843 - (1,074 * GCS) - (16,878 * pH) - (0,190 * HCT) + (4,082 * CR)$, όπου HCT είναι ο αιματοκρίτης και CR η κρεατινίνη. Τα στατιστικά της εξίσωσης ήταν $F=116,304$ ($p=0,000$), διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού (R^2)=0,863 και τυπικό σφάλμα εκτίμησης θεωρητικών τιμών=2,624. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής δείχνουν ότι είναι δυνατή η εκτίμηση της τιμής του APS από 4 μόνο μεταβλητές. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το 86,3% της μεταβολής του APS οφείλεται στις παραπάνω 4 μεταβλητές, ενώ το υπόλοιπο 13,7% οφείλεται σε άλλους παράγοντες που δεν περιέχονται στην εξίσωση. *Πνεύμων 2008, 21(4):369-373.*

Αλληλογραφία:

Γεώργιος Κ. Μάτης,
Εμμανουήλ Ροΐδη 1, 54248, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310307588, 6977990208,
Email: gkmatis@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών επηρεάζεται από το είδος και τη βαρύτητα της ασθένειας, αλλά και από τη διαθεσιμότητα και την ποι-

ότητα των ιατρικών παρεμβάσεων^{1,2}. Στα πλαίσια αυτά, τα συστήματα μέτρησης της βαρύτητας της νόσου είναι απαραίτητα, μεταξύ άλλων, και για την ταξινόμηση του βαθμού βαρύτητας³. Από τα συστήματα αυτά, περίοπτη θέση σε παγκόσμιο επίπεδο κατέχει η νευρολογική κλίμακα APACHE-II⁴, ιδίως στους νευροχειρουργικούς ασθενείς^{5,6}.

Η APACHE-II ανήκει στα συστήματα μέτρησης της βαρύτητας της νόσου και χρησιμοποιεί βασικές φυσιολογικές μεταβλητές (Acute Physiology Score – APS) για τον καθορισμό της βαρύτητας και την πρόβλεψη της πιθανότητας θανάτου⁴. Η κλίμακα αυτή αποτελεί εξέλιξη της αρχικής APACHE (Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation – 34 μεταβλητές που επιλέχθηκαν για 805 εισαγωγές σε δύο αμερικάνικες Μονάδες Εντατικής Θεραπείας – ΜΕΘ) και αναπτύχθηκε με βάση δεδομένα από 5.815 εισαγωγές σε ΜΕΘ 13 αμερικάνικων νοσοκομείων⁷.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να βρεθεί μία εξίσωση παλινδρόμησης που να προβλέπει την τιμή του APS από ένα μικρό αριθμό φυσιολογικών μεταβλητών σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (ΚΕΚ). Το πλεονέκτημα μίας τέτοιας εξίσωσης είναι η εξοικονόμηση χρόνου κατά τον υπολογισμό της βαθμολογίας της APACHE-II.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν 74 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης κατά τη δεκαετία 1994-2003 με τη διάγνωση «αμιγής ΚΕΚ». Όλοι αντιμετωπίστηκαν με βάση τα ίδια θεραπευτικά πρωτόκολλα. Από αυτούς 65 ήταν άντρες (87,8%) και 9 γυναίκες (12,2%) με μέση ηλικία $45,19 \pm 2,555$ έτη. Ως αιτίες των ΚΕΚ αναφέρθηκαν σε ποσοστό 76% τα τροχαία ατυχήματα, σε 23% οι πτώσεις και σε 1% ο ξυλοδαρμός. Η μέση τιμή Κλίμακας Γλασκώβης (GCS) ήταν $6,39 \pm 0,55$, η μέση τιμή APS(12) $13,77 \pm 0,825$, η μέση τιμή APACHE-II $15,91 \pm 0,890$ και ο μέσος όρος παραμονής στη ΜΕΘ $11,5 \pm 2,051$ ημέρες. Στην αξονική τομογραφία 13 ασθενείς εμφάνισαν επισκληρίδιο αιμάτωμα (17,6%), 28 υποσκληρίδιο αιμάτωμα (37,8%), 14 ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα (18,9%) και 32 υπαραχνοειδή αιμορραγία (43,2%). Από αυτούς, μόνο 7 (11,7%) οδηγήθηκαν στο χειρουργείο.

Κλίμακα APACHE-II

Περιλαμβάνει δώδεκα φυσιολογικές μεταβλητές (Acute

Physiology Score – APS) (θερμοκρασία, μέση αρτηριακή πίεση, αριθμός σφύξεων, αριθμός αναπνοών, μερική πίεση οξυγόνου αρτηριακού αίματος, pH αρτηριακού αίματος, νάτριο ορού, κάλιο ορού, κρεατινίνη ορού, αιματοκρίτης, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, GCS), την ηλικία και την προηγούμενη κατάσταση υγείας του ασθενούς (ανοσοκαταστολή, αναπνευστική, καρδιακή, νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια)^{4,8}. Σε περίπτωση ανεπάρκειας έστω και ενός οργάνου, καταγράφεται ο βαθμός 5 σε εισαγωγή λόγω επείγουσας χειρουργικής επέμβασης ή μη χειρουργικής αιτίας και ο βαθμός 2 σε εισαγωγή λόγω προγραμματισμένου χειρουργείου. Σε κάθε μεταβλητή δίνεται ένας βαθμός από 0 έως 4. Το άθροισμα των βαθμών συνιστά τον τελικό βαθμό της APACHE-II. Αν και ο μέγιστος δυνατός βαθμός είναι το 71, στη δημοσίευση των Knaus et al δεν υπήρξε ασθενής με βαθμό >55 (**Πίνακας 1**)⁴.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS for Windows, version 16.00 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Για την ανεύρεση της καλύτερης εξίσωσης χρησιμοποιήθηκε η βήμα-προς-βήμα παλινδρόμηση (stepwise regression) με εξαρτημένη μεταβλητή το APS και ανεξάρτητες μεταβλητές τις δώδεκα φυσιολογικές μεταβλητές και την ηλικία, καθώς και τα κριτήρια Akaike, Amemiya, Mallows' και Schwarz⁹.

Τα κριτήρια αυτά χρησιμοποιούνται στη σύγκριση διαφορετικών μοντέλων για τα ίδια δεδομένα. Το κριτήριο Akaike και το παρεμφερές Amemiya, για παράδειγμα, βασίζονται στην έννοια της εντροπίας, προσφέρουν μία σχετική μέτρηση της πληροφορίας που χάνεται όταν ένα μοντέλο περιγράφει την πραγματικότητα και αντιπροσωπεύουν την ανταλλαγή που υπάρχει μεταξύ μεροληψίας και διακύμανσης. Το κριτήριο Mallows', από την άλλη, διευκολύνει τις συγκρίσεις μεταξύ πολλών εναλλακτικών παλινδρομήσεων υποσυνόλων, ενώ το κριτήριο Schwarz αντιμετωπίζει το πρόβλημα ύπαρξης πολλών παραμέτρων. Το πιο καλό μοντέλο εμφανίζει και τις χαμηλότερες τιμές στα κριτήρια αυτά.

Τέλος, κατασκευάστηκε το ιστόγραμμα συχνοτήτων των υπολοίπων της εξίσωσης, καθώς και το κανονικό P-P γραφικό των υπολοίπων. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές του p μικρότερες του 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

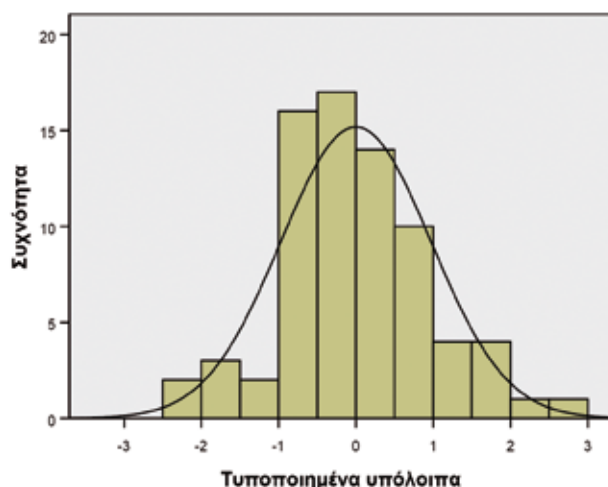
Το αποτέλεσμα της ανάλυσης των στοιχείων έδωσε την

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κλίμακα APACHE-II.

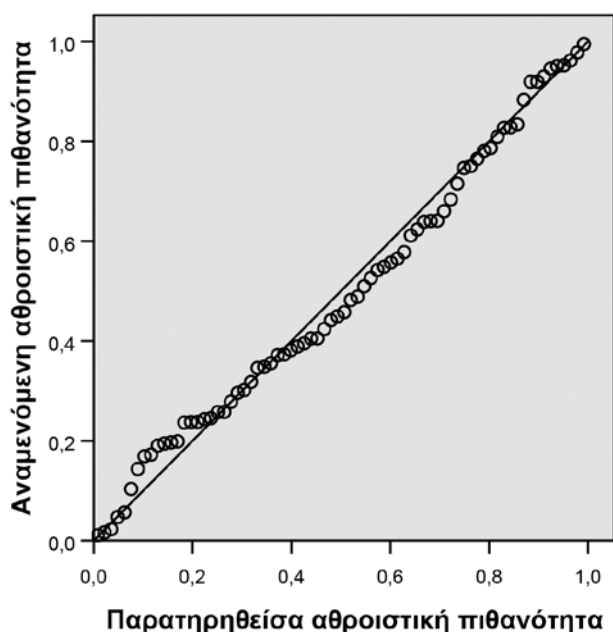
Ηλικία (έτη)	≤44 0	45-54 2	55-64 3	65-74 5	≥75 6			
Σφύξεις/min	≤39 4	40-54 3	55-69 2	70-109 0	110-139 2	140-179 3	180 4	
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	≤49 4	50-69 2	70-110 0	110-129 2	130-159 3	≥160 4		
Θερμοκρασία (°C)	≤29,9 4	30-31,9 3	32-33,9 2	34-35,9 1	36-38,4 0	38,5-38,9 1	39-40,9 3	≥41 4
Na ⁺ (mmol/L)	≤110 4	111-119 3	120-129 2	130-149 0	150-154 1	155-159 2	160-179 3	≥180 4
Λευκά/mm ³	<1.000 4	1.000-2.900 2	3.000-14.900 0	15.000-19.900 1	20.000-39.900 2	≥40.000 4		
PaO ₂ , FiO ₂ <0,5	<55 4	55-60 3	61-70 1	>70 1				
A-aDO ₂ , FiO ₂ >0,5	<200 0	200-349 2	350-499 3	≥500 4				
Συχνότητα αναπνοών/min	≤5 4	6-9 2	10-11 1	12-24 0	25-34 1	35-49 3	≥50 3	
Ht (%)	<20 4	20-29,9 2	30-45,9 0	46-49,9 1	50-59,9 2	≥60 4		
K ⁺ (mmol/L)	<2,5 4	2,5-2,9 2	3-3,4 1	3,5-5,4 0	5,5-5,9 1	6,0-6,9 3	≥7,0 4	
Κρεατινίνη (mg/dL)	<0,6 2	0,6-1,4 9	1,5-1,9 2	2,0-3,4 3	≥3,5 4			
pH	<7,15 4	7,15-7,24 3	7,25-7,32 2	7,33-7,49 0	7,50-7,59 1	7,60-7,69 3	≥7,70 4	
Νευρολογική κατάσταση	15-(Κλίμακα Γλασκώβης)							
Χρονία νόσος (ανεπάρκεια)	Ηπατική	Αναπνευστική	Νεφρική	Καρδιακή	Ανοσοκαταστολή	Προγραμματισμένη χειρουργική: 2 Επείγουσα χειρουργική: 5 Μη χειρουργική: 5		

ακόλουθη εξίσωση απλής γραμμικής παλινδρόμησης:

$APS(12) = 148,843 - (1,074 * GCS) - (16,878 * pH) - (0,190 * HCT) + (4,082 * CR)$, όπου HCT είναι ο αιματοκρίτης και CR η κρεατινίνη. Τα στατιστικά της εξίσωσης ήταν: $F=116,304$ ($p=0,000$), διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού (R^2) 0,863 και τυπικό σφάλμα εκτίμησης θεωρητικών τιμών 2,624. Όλοι οι συντελεστές παλινδρόμησης ήταν στατιστικώς διάφοροι του 0, αφού όλα τα p ήταν ίσα με 0,000. Ο έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας έδωσε τιμές VIF που κυμάνθηκαν από 1,105 έως 1,181, δηλαδή σημαντικά μικρότερες από την τιμή 10. Στο **Σχήμα 1** δίνεται το ιστόγραμμα συχνοτήτων των υπολοίπων της εξίσωσης, που δείχνει ότι τα υπόλοιπα ακολουθούν κατά προσέγγιση κανονική κατανομή με σταθερή διασπορά. Επιπρόσθετα, στο **Σχήμα 2** δίνεται το κανονικό P-P γραφικό των υπολοίπων, που οδηγεί στο ίδιο συμπέρασμα με το ιστόγραμμα συχνοτήτων των υπολοίπων δεδομένου ότι οι τιμές των παρατηρήσεων συγκεντρώνονται κατά προσέγγιση πάνω σε ευθεία γραμμή. Όλα τα παραπάνω κριτήρια (Akaike, Amemiya, Mallows' και Schwarz) έδωσαν μικρότερη τιμή για την προαναφερθείσα εξίσωση (**Πίνακας 2**).



ΣΧΗΜΑ 1. Ιστόγραμμα συχνοτήτων υπολοίπων στο οποίο συγκρίνεται η κατανομή των τυποποιημένων υπολοίπων με την κανονική κατανομή (κωδωνοειδής καμπύλη) και στο οποίο φαίνεται ότι η προτεινόμενη εξίσωση ταιριάζει καλά στα δεδομένα (τα υπόλοιπα βρίσκονται περίπου μέσα στο χώρο που ορίζει η καμπύλη).



ΣΧΗΜΑ 2. Κανονικό P-P γραφικό υπολοίπων στο οποίο συγκρίνονται οι αναμενόμενες με τις παρατηρηθείσες αθροιστικές πιθανότητες και στο οποίο απεικονίζεται ότι η κατανομή των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης εξίσωσης ταιριάζει με την κανονική κατανομή (οι κύκλοι-παρατηρήσεις συγκεντρώνονται κοντά στη διαγώνια γραμμή).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα συστημάτων μέτρησης βαρύτητας νόσου είναι χρήσιμα για την ταξινόμηση του βαθμού βαρύτητας, την εκτίμηση της δυνατότητας επιβίωσης και την εκτίμηση της πορείας της νόσου¹⁰. Διαδραματίζουν, επίσης, σημαντικό ρόλο στον έλεγχο ποιότητας, στην υποστήριξη θεραπευτικών παρεμβάσεων σε μεμονωμένα περιστατικά και στην εκτίμηση νέων θεραπευτικών μεθόδων μέσω στρωματοποίησης των ασθενών¹¹. Τέλος, αξιοποιούνται στην καταγραφή της δαπάνης νοσηλείας και στην αντικειμενική ανίχνευση αναγκών σε προσωπικό¹².

Η APACHE-II ανήκει στα συστήματα μέτρησης της βαρύτητας της νόσου και χρησιμοποιεί βασικές φυσιο-

λογικές μεταβλητές για τον καθορισμό της βαρύτητας και την πρόβλεψη της πιθανότητας θανάτου^{3,4,13}. Η χρήση της είναι ευρεία τόσο σε γενικές¹⁴, όσο και σε νευροχειρουργικές ΜΕΘ⁵. Ωστόσο, η καταγραφή και το άθροισμα όλων αυτών των μεταβλητών απαιτεί αρκετό χρόνο. Στην παρούσα εργασία επιχειρούμε να περιορίσουμε τον αριθμό των μεταβλητών που είναι απαραίτητες για τον υπολογισμό της APACHE-II, εξοικονομώντας με τον τρόπο αυτό σημαντικό χρόνο.

Στη μελέτη μας, η σειρά με την οποία εμφανίστηκαν οι ανεξάρτητες μεταβλητές στην εξίσωση ήταν η σειρά με την οποία τις παρείχε το SPSS. Αυτό σημαίνει ότι τη μεγαλύτερη επίδραση στην εκτίμηση του APS(12) είχε η GCS. Από μόνη της στην εξίσωση εξήγησε το **72,8%** της μεταβλητότητας του APS(12) και το τυπικό σφάλμα εκτίμησης θεωρητικών τιμών ήταν ίσο με 3,704. Επιβεβαιώνεται, δηλαδή, το εύρημα άλλων εργασιών που υποστηρίζουν ότι η νευρολογική συνιστώσα (GCS) είναι αυτή που προσδίδει κυρίως στην APACHE-II την προγνωστική της αξία^{2,6}.

Με την προσθήκη της αμέσως επόμενης σε σπουδαιότητα ανεξάρτητης μεταβλητής, που ήταν το pH, ο διορθωμένος συντελεστής προσδιορισμού ανέβηκε στο **0,810** και το τυπικό σφάλμα εκτίμησης των θεωρητικών τιμών μειώθηκε στο 3,091. Η τρίτη καλύτερη ανεξάρτητη μεταβλητή ήταν ο αιματοκρίτης που αύξησε το διορθωμένο συντελεστή προσδιορισμού στο **0,838**, ενώ μείωσε το τυπικό σφάλμα εκτίμησης των θεωρητικών τιμών στο 2,858. Είναι, συνεπώς, δυνατή η εκτίμηση της τιμής του APS από 4 μόνο μεταβλητές. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το **86,3%** της μεταβολής του APS οφείλονταν στις παραπάνω 4 μεταβλητές, ενώ το υπόλοιπο 13,7% οφείλονταν σε άλλους παράγοντες που δεν περιέχονται στην εξίσωση.

Η εφαρμογή της εξίσωσης αυτής σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ΜΕΘ είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση σε μεγαλύτερο δείγμα της εγκυρότητας και της χρησιμότητάς της. Ωστόσο, δε θα πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η εμπειρία αυτών που συλλέγουν τα δεδομένα επηρεάζει σημαντικά τη βαθμολογία και,

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κριτήρια επιλογής.

Ανεξάρτητες μεταβλητές στην εξίσωση	Akaike	Amemiya	Mallows'	Schwarz
Σταθερά, GCS	195,770	0,284	69,470	200,378
Σταθερά, GCS, pH	169,970	0,200	27,791	176,882
Σταθερά, GCS, pH, HCT	159,308	0,173	14,727	168,525
Σταθερά, GCS, pH, HCT, CREAT	147,575	0,148	3,053	159,095

συνεπώς, την προβλεπόμενη πιθανότητα θανάτου^{15,16}. Ταυτόχρονα, παρατηρούνται διαφορές στην ικανότητα πρόβλεψης των ποικίλων συστημάτων, όταν εφαρμόζονται σε ΜΕΘ άλλων χωρών και ως αιτίες αναφέρονται τα διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής και εξόδου από τη ΜΕΘ, οι διαφορετικές οργανωτικές και θεραπευτικές τεχνικές, η διαφορετική αντιμετώπιση πριν από την εισαγωγή στη ΜΕΘ (*lead time bias*) και η μη σωστή επιλογή της κύριας αιτίας εισαγωγής στη ΜΕΘ (*selection bias*)^{3,16-18}.

Για το λόγο αυτό, απαιτείται η θέσπιση αυστηρών κατευθυντήριων οδηγιών, η εκπαίδευση του προσωπικού στη σωστή συλλογή δεδομένων και η αντιμετώπιση του προβλήματος της σύνθεσης του υπό μελέτη δείγματος¹⁹⁻²². Μάλιστα, φαίνεται ότι η χρήση αυτόματων συστημάτων για τον υπολογισμό των βαθμολογιών εξοικονομεί χρόνο και προσφέρει αξιόπιστα αποτελέσματα²³.

Από τα παραπάνω καθίσταται φανερό ότι δεν είναι δυνατόν ο υπολογισμός των βαθμολογιών στα συστήματα βαρύτητας αποκλειστικά και μόνο να δικαιολογεί εκτενείς αποφάσεις στην εντατική ιατρική, διότι η εκτίμηση της

πρόγνωσης σε κάθε μεμονωμένο ασθενή συνδέεται με μεγάλη αβεβαιότητα^{1,3,4,24}.

Τέλος, τονίζεται ότι η ικανότητα πρόβλεψης της βραχυ-χρόνιας έκβασης ασθενών με ΚΕΚ είναι δυνατό βελτιωθεί μέσω της αξιοποίησης των συμπερασμάτων διεθνών μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών. Παραδείγματα τέτοιων μελετών είναι η μελέτη CRASH²⁵ και τα άρθρα των Xu et al (2007)²⁶ και Steyerberg et al (2008)²⁷. Κοινός τόπος και των τριών είναι ο αξιοσημείωτος ρόλος που διαδραματίζουν συγκεκριμένες παράμετροι, όπως είναι η ηλικία, η GCS, η αντίδραση στις κόρες, η κινητική αντίδραση, τα ευρήματα στην αξονική τομογραφία, οι εξωκρανιακές βλάβες, η υπόταση, η υποξία και οι τιμές αιμοσφαιρίνης και σακχάρου²⁵⁻²⁷. Είναι βέβαιο ότι η προσθήκη όλων αυτών των παραμέτρων στην προτεινόμενη εξίσωση θα αυξήσει την προγνωστική της αξία, αυξάνοντας, όμως, παράλληλα και την πολυπλοκότητά της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Acute Physiology Score prediction in patients with traumatic brain injury

Georgios Matis¹,
Olga Chrysou²,
Theodossios Birbilis¹,
Nikolaos Lyratzopoulos³,
Georgios Minopoulos³,
Konstantinos Manolas³

¹Department of Neurosurgery, Democritus University of Thrace

²First Pneumology Department, General Hospital of Kavala

³First Department of Surgery, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Key words:

- Traumatic Brain Injury (TBI)
- APACHE-II
- Acute Physiology Score (APS)
- Regression

SUMMARY. Background: APACHE-II is one of the severity-of-illness scoring systems. It describes in an arithmetical manner the severity of injury by calculating 12 variables, the Acute Physiology Score (APS), age and the chronic health status. **Objectives:** The aim of this study was to find a regression equation to predict the APS from a limited number of variables in patients with traumatic brain injury (TBI). **Population and Method:** The characteristics were studied of 74 subjects admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the University General Hospital of Alexandroupolis, Greece, during the decade 1994-2003 with the diagnosis of "TBI". The subjects had a mean age of 45.19 ± 2.55 years, 65 were male (87.8%) and 9 female (12.2%) and their mean Glasgow Coma Scale (GCS) score was 6.39 ± 0.55 . Statistical analysis was made using stepwise regression, with APS as the dependent variable and the 12 physiological variables and age being the independent variables. The following selection criteria were also taken into consideration: Akaike, Amemiya, Mallows' and Schwarz. **Results:** The data analysis provided the following equation: $APS = 148.843 - (1.074 * GCS) - (16.878 * pH) - (0.190 * HCT) + (4.082 * CR)$, where HCT is the haematocrit and CR is serum creatinine. The statistics of the equation were: $F=116.304$ ($p=0.000$), adjusted coefficient of determination (R'^2)= 0.863 and standard error of the estimate= 2.624 . The corresponding values for Akaike, Amemiya, Mallows' and Schwarz selection criteria were: 147.575, 0.148, 3.053 and 159.095. **Conclusions:** These results suggest that it is possible to estimate the APS value based on four variables only, thus saving time in APACHE-II calculation. In this series, 86.3% of the APS change was due to the four aforementioned variables, while the remaining 13.7% was due to other factors which are not entered in the equation. *Pneumon 2008; 21(4):374-379*

Correspondence:

Georgios K. Matis,
1st Emmanouil Roidi Rd, 54248, Thessaloniki
Tel.: +302310307588, +306977990208,
E-mail: gkmatiss@yahoo.gr

INTRODUCTION

The prediction of outcome in hospitalized patients is influenced not

only by the type and the severity of disease, but also by the availability and the quality of medical interventions^{1,2}. In this context, severity-of-illness scoring systems constitute a necessary tool, among others, for classifying the severity of disease³.

The Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation – II (APACHE-II) scale⁴ constitutes one of these scoring systems. Globally, it is one of the most prominent neurological scales, used especially in the assessment of neurosurgical patients^{5,6}. It employs basic physiological variables, the Acute Physiology Score (APS) for defining the severity of disease and predicting the outcome (i.e., probability of death)⁴. This scale is the evolution of the initial APACHE system [based on 34 variables for 805 admissions in two US Intensive Care Units (ICUs)] and its development was based on data collected from 5,815 ICU admissions in 13 US hospitals⁷.

This study investigated the possibility of constructing a regression equation to predict the APS value based on a limited number of physiological variables in patients with traumatic brain injury (TBI). The main advantage of such an equation would be the gain in time needed for calculating the APACHE-II score.

MATERIALS AND METHODS

Study population

The study population consisted of 74 subjects who were admitted to the ICU of the University General Hospital of Alexandroupolis, Greece, during the decade 1994-2003 with a diagnosis of "TBI". The treatment of all subjects was based on the same clinical protocols. Of the subjects, 65 were male (87.8%) and 9 female (12.2%) with a mean age of 45.19 ± 2.555 years. The causes of TBI were: traffic accidents (76%), falls (23%) and assaults (1%). The mean Glasgow Coma Scale (GCS) score of the subjects was 6.39 ± 0.55 , the mean APS value was 13.77 ± 0.825 , the mean APACHE-II score was 15.91 ± 0.890 , and the mean length of stay in the ICU was 11.5 ± 2.051 days. CT scan demonstrated that 13 patients had developed epidural haematoma (17.6%), 28 subdural haematoma (37.8%), 14 intracerebral haematoma (18.9%) and 32 subarachnoid haemorrhage (43.2%). Only 7 patients (11.7%) were transferred to the operating room.

The APACHE-II system

The APACHE-II system includes twelve physiological variables, the APS (temperature, mean arterial pres-

sure, heart rate, respiratory rate, oxygenation, arterial pH, serum Na, serum K, serum creatinine, haematocrit, white blood cell count, GCS), age and chronic health status (immunocompromisation, respiratory, cardiac, renal or hepatic insufficiency)^{4,8}. A score of 5 is assigned in the case of an emergency postoperative patient with an organ insufficiency or in the case of a patient with medical problems. Two points are assigned in elective postoperative patients. Each variable takes a value ranging from 0 to 4. The sum of all values gives the final score of the APACHE-II system. Even though the highest possible score is 71, in the article of Knaus et al no patient had a score >55 (**Table 1**)⁴.

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 16.00 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) was used for data handling and analysis. Continuous variables were expressed as the mean $\pm$ standard deviation. Stepwise regression was employed in order to construct the best possible equation. APS was considered to be the dependent variable, while the twelve physiological variables and age the independent variables. In addition, the following selection criteria were used: Akaike, Amemiya, Mallows' and Schwarz⁹.

These information criteria are used when comparing different models for the same data. For example, the Akaike and the similar Amemiya criteria are grounded in the concept of entropy, in effect offering a relative measure of the information lost when a given model is used to describe reality, and can be said to describe the tradeoff between bias and variance in model construction. On the other hand the Mallows' criterion is considered as a way of facilitating comparisons among many alternative subset regressions. Finally, the Schwarz criterion deals with the overtraining problem if the number of parameters is too large. The best model presents the lowest values of these information criteria.

Finally, the frequency histogram of the residuals of the equation, and the normal probability plot of the residuals were constructed. Probability (p) values of less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Data analysis provided the following simple linear regression equation:

$$APS = 148.843 - (1.074 * GCS) - (16.878 * pH) - (0.190 * HCT)$$

TABLE 1. The APACHE-II system.

Physiological Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	Points
Temperature	≥41°	39 to 40.9°		38.5 to 38.9°	36 to 38.4°	34 to 35.9°	32 to 33.9°	30 to 31.9°	≤29.9°	
Mean Arterial Pressure – mm Hg	≥160	130 to 159	110 to 129		70 to 109		50 to 69		≤49	
Heart Rate	≥180	140 to 179	110 to 139		70 to 109		55 to 69	40 to 54	≤39	
Respiratory Rate	≥50	35 to 49		25 to 34	12 to 24	10 to 11	6 to 9		≤5	
Oxygenation: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)	≥500	350 to 499	200 to 349		<200					
a. FIO ₂ ≥0.5 record A-aDO ₂										
b. FIO ₂ <0.5 record PaO ₂										
Arterial pH	≥7.7	7.6 to 7.69		7.5 to 7.59	7.33 to 7.49	PO2 61 to 70	7.25 to 7.32	PO2 55 to 60	PO2 <55	
Serum HCO ₃ (venous mEq/l)	≥52	41 to 51.9		32 to 40.9	22 to 31.9		18 to 21.9	7.15 to 7.24	<7.15	
Serum Sodium (mEq/l)	≥180	160 to 179	155 to 159	150 to 154	130 to 149		120 to 129	111 to 119	≤110	
Serum Potassium (mEq/l)	≥7	6 to 6.9		5.5 to 5.9	3.5 to 5.4	3 to 3.4	2.5 to 2.9		<2.5	
Serum Creatinine (mg/dl)	≥3.5	2 to 3.4	1.5 to 1.9		0.6 to 1.4		<0.6			
Haematocrit (%)	≥60		50 to 59.9	46 to 49.9	30 to 45.9		20 to 29.9		<20	
White Blood Count (total/mm ³)	≥40		20 to 39.9	15 to 19.9	3 to 14.9		1 to 2.9		<1	
Glasgow Coma Score (GCS)										
Score = 15 minus actual GCS										

A. Total Acute Physiology Score (APS) (sum of 12 above points)

B. Age points (years) ≤44=0; 45 to 54=2; 55 to 64=3; 65 to 74=5; ≥75=6

C. Chronic Health Points (see below)

Total APACHE II Score (add together the points from A+B+C)

+ (4.082*CR), where HCT is the haematocrit and CR is the serum creatinine. The statistics of the equation were: $F=116.304$ ($p=0.000$), adjusted coefficient of determination (R^2)=0.863 and standard error of the estimate=2.624.

All regression coefficients were different from 0, since all p -values were equal to 0.000. The colinearity control showed variance inflation factor (VIF) values ranging from 1.105 to 1.181.

The corresponding values for Akaike, Amemiya, Mallows' and Schwarz selection criteria were: 147.575, 0.148, 3.053 and 159.095 (these were the smaller values for all equations studied) (**Table 2**).

In **Figure 1** the frequency histogram of the residuals of the equation is presented. It can be seen that the residuals follow approximately the normal distribution with constant dispersion. In addition, **Figure 2** shows the normal probability plot of the residuals (the observed values are plotted against the expected values) which leads to the same conclusion as **Figure 1**, since almost all the data values are found in a straight line.

DISCUSSION

Severity of disease systems are used in classifying the degree of injury severity, in predicting outcome, and in evaluating the course of disease¹⁰. Their role is also of major importance in quality control, in supporting therapeutic interventions in isolated cases, and in evaluating new treatment options through stratification of patients¹¹. Finally, they are employed in the recording of nursing expenditure and the tracing of personnel shortages¹².

The APACHE-II system is one such system, which encompasses basic physiological variables for defining the severity of disease and predicting the probability of death^{3,4,13}. It is a tool that is widely accepted not only in general¹⁴, but also in neurosurgical ICUs⁵, although the recording and summing of all the component variables requires a significant amount of time.

In the present study it was attempted to limit the

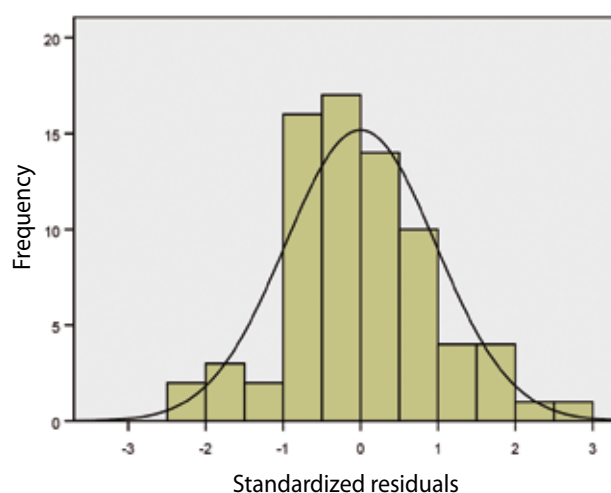


FIGURE 1. Histogram of the residuals of the equation.

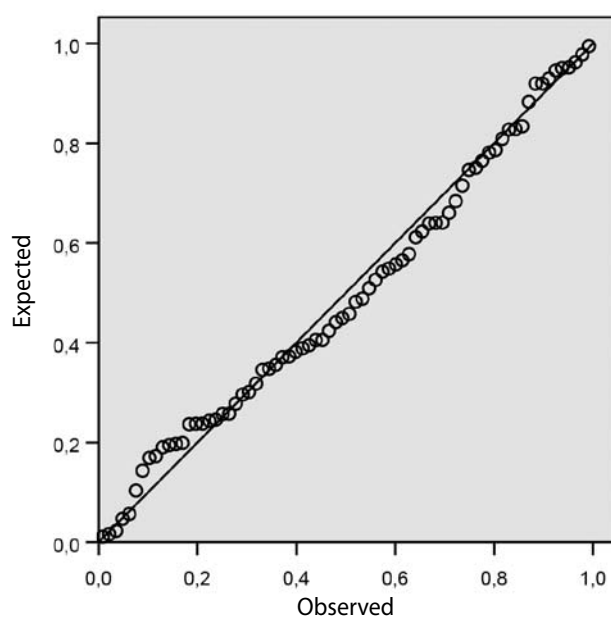


FIGURE 2. Residuals' normal probability plot.

number of necessary variables for computing APACHE-II in patients with TBI, thus saving precious time. In the result-

TABLE 2. Selection criteria.

Independent variables	Akaike	Amemiya	Mallows'	Schwarz
Constant, GCS	195.770	0.284	69.470	200.378
Constant, GCS, pH	169.970	0.200	27.791	176.882
Constant, GCS, pH, HCT	159.308	0.173	14.727	168.525
Constant, GCS, pH, HCT, CR	147.575	0.148	3.053	159.095

GCS = Glasgow Coma Score, pH = arterial blood pH, HCT = haematocrit, CR = serum creatinine

ing equation the four variables are presented in the order of significance provided by the SPSS stepwise regression analysis. This means that the GCS that influences the APS score to the greatest degree. GCS by itself explained 72.8% of APS change and the standard error of the estimate was 3.704. This finding is in line with other reports, suggesting that it is the neurological component (GCS) that confers on APACHE-II scale its prognostic potential^{2,6}.

With the addition of the second most significant independent variable, that is arterial blood pH, the adjusted coefficient of determination reached 0.810 and the standard error of the estimate was limited to 3.091. The third best independent variable was the haematocrit, which increased the adjusted coefficient of determination to 0.838, while reduced the standard error of the estimate to 2.858. In conclusion, it is possible to calculate the APS score based on only four variables, the GCS, arterial pH, haematocrit and serum creatinine. In this series of patients with TBI, 86.3% of APS change was due to these four variables, while the remaining 13.7% was due to other factors which are not shown in the equation.

However, it is imperative to test this equation in a larger number of ICU patients in order to confirm its validity. It should also be kept in mind that the experience of data collectors is of major importance, since it ultimately affects the scoring and the predicted probability of death^{15,16}. The APACHE-II scale, as other scoring systems, presents differences in outcome prediction ability when applied in the ICUs of different countries. This could be because of differences in the admission criteria, organizational and treatment methods and therapeutic interventions prior to ICU admission (lead time bias), and to incorrect recording of the main reason for ICU admission (selection bias)^{3,16-18}.

It is thus obvious that the establishment of strict guidelines is urgently needed for dealing with the case-mix problem, with improvement in personnel education and data collection¹⁹⁻²². Many reports also propose the extension of automated systems integration in ICUs, aimed at calculating the severity scores in less time and with greater reliability²³.

However, the use of scores obtained from systems of severity of disease alone should by no means justify medical decisions in intensive care, because in any individual patient outcome prediction carries a great degree of uncertainty^{1,3,4,24}.

Finally, predicting outcome after TBI based on admission characteristics could be made more accurate by implementing in current practice the conclusions drawn

from international studies with large numbers of patients. The CRASH Trial²⁵ and the articles of Xu et al (2007)²⁶ and Steyerberg et al (2008)²⁷ are such examples. All these studies agree on the substantial role of parameters such as age, GCS, pupillary and motor reaction, CT findings, the presence of extracranial injury, hypotension, hypoxia and haemoglobin and blood glucose values²⁵⁻²⁷. It is certain that adding all the above parameters in the proposed equation would improve its prognostic capacity but, at the same time, would increase its complexity and the time required for calculation.

REFERENCES

- Unertl K, Kottler BM. Prognostische scores in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 1997; 46:471-480.
- Murthy JMK, Meena AK, Kumar SR. Severity-of-illness scoring systems and models: neurological and neurosurgical intensive care units. *Neurol India* 2001; 49:91-94.
- Οικονόμου Α, Μπαλτόπουλος Γ. Συστήματα μέτρησης της βαρύτητας της νόσου και πρόβλεψης της έκβασης των βαρέως πασχόντων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1999; 16:295-314.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829.
- Cho D-Y, Wang Y-C. Comparison of the APACHE III, APACHE II and Glasgow Coma Scale in acute head injury for prediction of mortality and functional outcome. *Intensive Care Medicine* 1997; 23:77-84.
- Hartley C, Cozens A, Mendelow AD, Stevenson JC. The Apache II scoring system in neurosurgical patients: a comparison with simple Glasgow coma scoring. *Br J Neurosurg* 1995; 9:179-187.
- Ball JAS, Redman JW, Grounds RM: Severity of Illness Scoring Systems. In: Vincent JL (editor). 2002 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, New York, 2002, pp. 911-933.
- Wong DT, Knaus WA: Predicting outcome in critical care: the current status of the APACHE prognostic scoring system. *Can J Anaesth* 1991; 38:374-383.
- Μάτης ΚΓ: Δασική Βιομετρία Ι. Στατιστική. 2^η έκδοση. Πήγασος, Θεσσαλονίκη, 2003, pp. 311-344.
- Markovitz BP: Severity scoring systems and the practice of evidence-based medicine in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5:167-172.
- Wagner DP, Draper EA, Knaus WA: Analysis: Quality of care. *Crit Care Med* 1989; 17:S210-S212.
- Bosman RJ, Oudemans van Straaten HM, Zandstra DF: The use of intensive care information systems alters outcome prediction. *Intensive Care Med* 1998; 24:953-958.
- Von Bierbrauer A, Riedel S, Cassel W, von Wichert P: Validierung des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scoringsystems und vergleich mit APACHE II auf einer deutschen intensivstation. *Der Anaesthesist* 1998; 47:30-38.

14. Wong DT, Barrow PM, Gomez M, McGuire GP: A comparison of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and the Trauma Injury Severity Score (TRISS) for outcome assessment in intensive care unit trauma patients. *Crit Care Med* 1996; 24:1642-1648.
15. Waters M, Nightingale P, Edwards JD: A critical study of the APACHE II scoring system using earlier data collection. *Arch Emerg Med* 1990; 7:16-20.
16. Goldhill DR, Sumner A: APACHE II, data accuracy and outcome prediction. *Anaesthesia* 1998; 53:937-943.
17. Capuzzo M, Valpondi V, Sgarbi A, et al: Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med* 2000; 26:1779-1785.
18. Apolone G: The state of research on multipurpose severity of illness scoring systems: are we on target? *Intensive Care Med* 2000; 26:1727-1729.
19. Goldhill DR, Withington PS: The effect of casemix adjustment on mortality as predicted by APACHE II. *Intensive Care Med* 1996; 22:415-419.
20. Holt AW, Bury LK, Bersten AD, Skowronski GA, Vedig AE: Prospective evaluation of residents and nurses as severity score data collectors. *Crit Care Med* 1992; 20:1688-1691.
21. Polderman KH, Jorna EME, Girbes ARJ: Inter-observer variability in APACHE II scoring: effect of strict guidelines and training. *Intensive Care Med* 2001; 27:1365-1369.
22. Polderman KH, Girbes ARJ, Thijs LG, Strack van Schijndel RJM. Accuracy and reliability of APACHE II scoring in two intensive care units. *Anaesthesia* 2001; 56:47-50.
23. Gooder VJ, Farr BR, Young MP: Accuracy and Efficiency of an Automated System for Calculating APACHE II Scores in an Intensive Care Unit. 1997 AMIA Fall Symposium. Session S69 – Designing & Evaluating Clinical Systems.
24. Marks RJ, Simons RS, Blizzard RA, Browne DRG. Predicting outcome in intensive therapy units – a comparison of Apache II with subjective assessments. *Intensive Care Med* 1991; 17:159-163.
25. MRC CRASH Trial Collaborators. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ* 2008; 336:425-429.
26. Xu XY, Liu WG, Yang XF, Li LQ. Evaluation of models that predict short-term outcome after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2007; 21:575-582.
27. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al: Predicting Outcome after Traumatic Brain Injury: Development and International Validation of Prognostic Scores Based on Admission Characteristics. *PLoS Med* 2008; 5:e165 doi:10.1371.

Αχονδροπλασία και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Χρύσα Μανιού¹
Αναστασία Αμφιλοχίου²
Ανδρέας Πετρουλάκης³
Μανώλης Παπαγρηγοράκης⁴
Βενετία Τσάρα⁵
Βλάσης Πολυχρονόπουλος⁶

^{1,2,3,6} Μονάδα Ύπνου, Τμήμα Αξονικού Τομογράφου, Β', Γ' Πνευμονολογικό Τμήμα, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Αθήνα
⁴ Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
⁵ Εργαστήριο Ύπνου- Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά:
- Αχονδροπλασία
- Ενήλικες ασθενείς
- ΣΑΥΥ

Αλληλογραφία:
Χ. Μανιού
Τηλ: 2108039387
Email:
chrysmaniou@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η ύπαρξη αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου στα παιδιά με αχονδροπλασία, έχει ήδη περιγραφεί. Σκοπός της μελέτης: η συσχέτιση μεταξύ αχονδροπλαστικών ενηλίκων και ΣΑΥΥ. Υλικό-μέθοδος: μελετήθηκαν τρεις αχονδροπλαστικές γυναίκες ηλικίας 43-59 ετών, που παραπονούνται για ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία, χρόνια κόπωση. Από το ιστορικό τους αναφέρθηκε αμυγδαλεκτομή και εκτομή αδενοειδών εκβλασήσεων στην παιδική ηλικία. Υποβλήθηκαν σε πολυυπνογραφία, λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, αέρια αίματος, αιματολογικό έλεγχο. Αποτελέσματα: και οι τρεις εμφάνισαν ΣΑΥΥ με ΔΑΥ: 42,8 επ/ώρα, 23,3 επ/ώρα, 40.1 επ/ώρα αντίστοιχα. Η σπироμέτρηση και τα αέρια αίματος ήταν φυσιολογικά και από τον αιματολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε υπερλιπιδαιμία. Η κεφαλομετρία έδειξε υποπλασία του μέσου προσώπου και CT-MRI τραχήλου στένωση του ινιακού τρήματος, του στοματοφάρυγγα και του υποφάρυγγα. Συμπέρασμα: σε ενήλικες ασθενείς με αχονδροπλασία, αλλά και σε ασθενείς με σκελετικές ανωμαλίες ιδίως του μέσου προσώπου και των μαλακών μορίων των ανωτέρων αεραγωγών, πρέπει πάντα να υποπτευόμαστε ΣΑΥΥ. *Πνεύμων 2008, 21(4):380-383.*

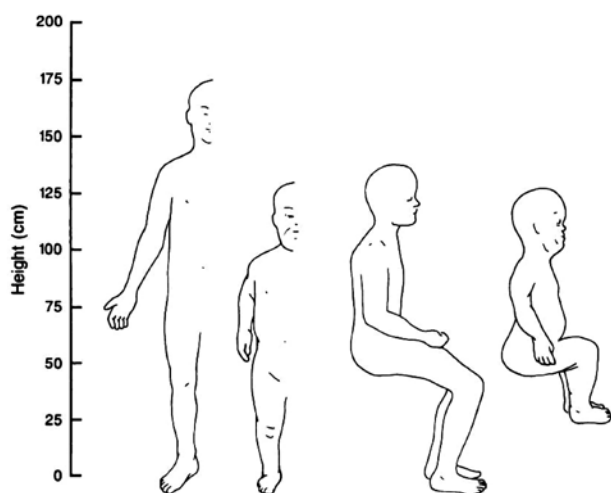
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αχονδροπλασία είναι νόσημα που χαρακτηρίζεται από έλλειμμα στον ενδοχονδριακό σχηματισμό των οστών¹. Αποτελεί την πιο συχνή σκελετική δυσπλασία που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα, όμως οι περισσότερες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν νέα μετάλλαξη (η μετάλλαξη συμβαίνει στο γονίδιο του FGFR-3)^{2,3}.

Οι αχονδροπλαστικοί ασθενείς εμφανίζουν νανισμό με τα τυπικά χαρακτηριστικά της κεφαλής και των άκρων (ριζομελία, μακροκεφαλία, κύρτωμα του μετώπου, κύφωση)³ (Εικόνα 1).

Τα περισσότερα παιδιά με αχονδροπλασία τα καταφέρνουν καλά. Οι αχονδροπλαστικοί έχουν φυσιολογική νοημοσύνη και είναι ικανοί να διάγουν ανεξάρτητη και παραγωγική ζωή².

Σπανιότερα τα βρέφη και τα παιδιά με αχονδροπλασία, μπορεί να έχουν σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με υδροκέφαλο, συμπίεση της κρανιο-



ΕΙΚΟΝΑ 1.

αυχενικής άρθρωσης, απόφραξη ανωτέρων αεραγωγών ή θωρακοσφυϊκή κύφωση². 10% ως 85% των βρεφών και παιδιών με αχονδροπλασία προσέρχονται για θεραπεία εξαιτίας αναπνευστικών προβλημάτων, όπως σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας, επεισόδια κυάνωσης στην εγρήγορση, χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος των νεογνών³⁻⁶.

Παρότι αυτά τα προβλήματα είναι συχνά και σε άλλες μορφές νανισμού, στην αχονδροπλασία, υπάρχουν ειδικές ανωμαλίες ανάπτυξης που προδιαθέτουν στις παραπάνω μερικές φορές επικίνδυνες διαταραχές: υποπλασία του μέσου προσώπου, απόφραξη ανωτέρων αεραγωγών, δυσπλασία της βάσης του ινίου και των έξω ινιικών οστών καθώς και δυσπλασία της κρανιοσπονδυλικής άρθρωσης με στένωση του ινιακού τρήματος, συμπίεση του σπονδυλικού μυελού στην περιοχή της αυχενικής μοίρας και πιθανόν περιορισμό του θωρακικού κλωβού^{4,7}.

Σκοπός της μελέτης

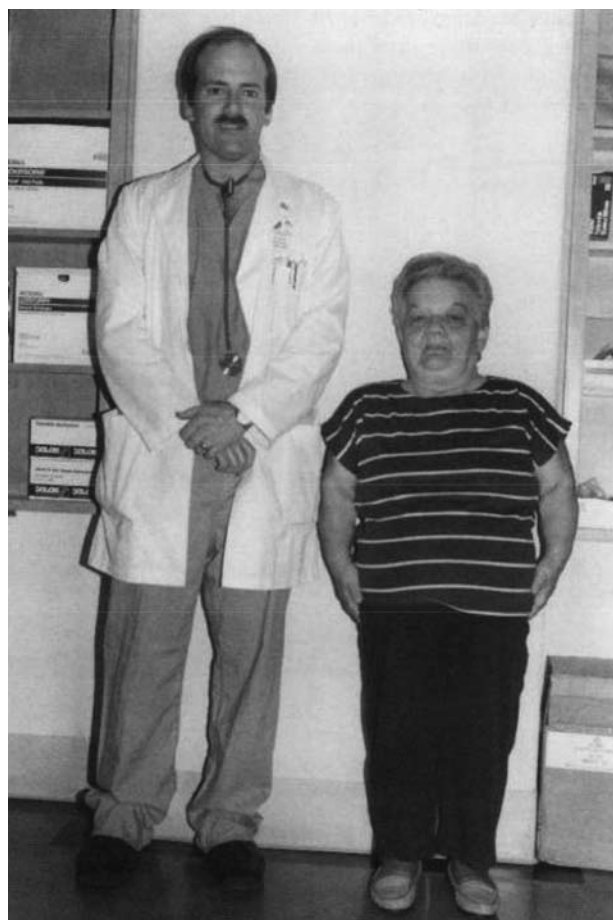
Μελετήθηκαν τρεις αχονδροπλαστικοί ασθενείς ηλικίας 43 – 59 ετών και διερευνήθηκε η συσχέτιση ΣΑΥΥ και αχονδροπλασίας στους ενήλικες.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Τρεις αχονδροπλαστικές γυναίκες ηλικίας 43, 51, 59 ετών αντίστοιχα, επισκέφθηκαν τη Μονάδα Ύπνου (Εικόνα 2):

Η πρώτη παραπονείτο για ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία, γνωσιακού τύπου διαταραχές (μνήμης).

Η δεύτερη γυναίκα ανέφερε ανήσυχο, διακοπτόμενο



ΕΙΚΟΝΑ 2.

ύπνο, αίσθημα πνιγμονής, ημερήσια υπνηλία.

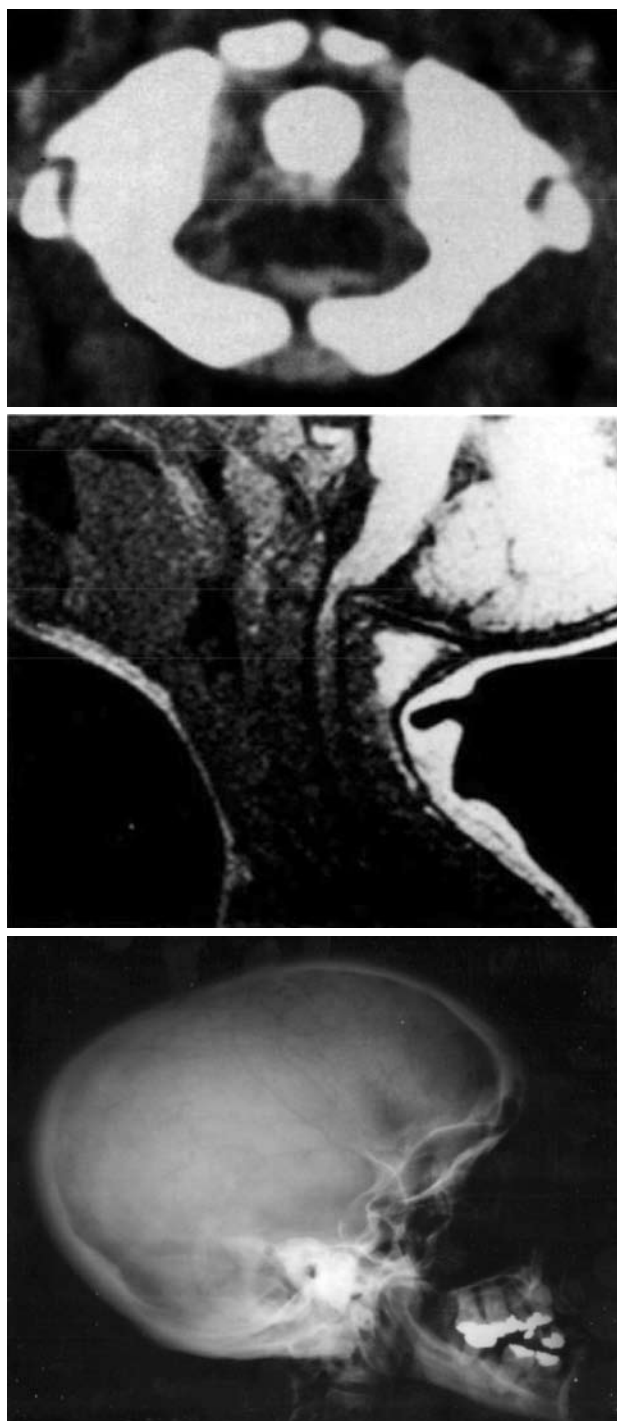
Η τρίτη παραπονείτο για ανήσυχο ύπνο με δυνατό ροχαλητό, παρατηρούμενες άπνοιες, υπερβολική εφίδρωση, νυκτουρία, κεφαλαλγία, χρόνια κόπωση.

Το ύψος (Υ) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) μετρήθηκαν: στην πρώτη γυναίκα 1,19m και 34,0 kg/m², στη δεύτερη 1,18m και 38,0 kg/m², ενώ στην τρίτη 1,35m και 43,9 kg/m².

Υποβλήθηκαν σε ολονύκτια πολυϋπνογραφία, λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής, αέρια αρτηριακού αίματος, αιματολογικό – βιοχημικό έλεγχο και ακτινολογικό έλεγχο ανωτέρου αναπνευστικού (κεφαλομετρική α/α και CT – MRI τραχήλου – φάρυγγος) (Εικόνα 3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την ολονύκτια πολυϋπνογραφία κατεδείχθη ότι και οι τρεις έπασχαν από σύνδρομο άπνοιας – υπόπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥΥ), όπως φαίνεται στον πίνακα 1.



ΕΙΚΟΝΑ 3.

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής και τα αέρια αρτηριακού αίματος ήταν φυσιολογικά και στις τρεις ασθενείς. Ο αιματολογικός – βιοχημικός έλεγχος κατέδειξε υπερλιπιδαιμία (↑ χοληστερίνη, ↑ LDL) και στις τρεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

	Ασθενής 1	Ασθενής 2	Ασθενής 3
KA (TST)	6	1	2
AA (TST)	93	47	21
MA (TST)	8	1	1
ΥΠ (TST)	106	205	71
ΔΑΥ REM/ώρα	75,3	59,4	37,5
ΔΑΥ NREM/ώρα	40,3	37	22,8
ΔΑΥ TST/ώρα	42,8	40,1	23,3
SatO ₂ <90%	4 λεπτά	12,5 λεπτά	13,5 λεπτά
Min satO ₂ %	80	81	76

KA: κεντρική άπνοια, AA: αποφρακτική άπνοια

MA: μικτή άπνοια, ΥΠ: υπόπνοια

ΔΑΥ → δείκτης απνοιών – υποπνοιών/ώρα ύπνου

TST → ολικός χρόνος ύπνου

Δεν υπήρχαν ενδείξεις από το ΗΚΓ συμβατές με πνευμονική υπέρταση.

Η κεφαλομετρία ανέδειξε υποπλασία του μέσου προσώπου, ενώ η CT – MRI τραχήλου στένωση του ινιακού τρήματος, του στοματοφάρυγγα και του υποφάρυγγα (Εικόνα 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ύπαρξη αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου στην αχονδροπλασία έχει ήδη περιγραφεί^{5,8-10,16}. Αυτή η απόφραξη μπορεί να προέρχεται από ανατομικές ανωμαλίες όπως η υποπλασία του μέσου προσώπου και η υπερτροφία αμυγδαλών – αδενοειδών εκβλαστήσεων, ή ποικίλες παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στον ρινοφάρυγγικό ή γλωσσικό μυϊκό τόνο⁷.

Οι σκελετικές ανωμαλίες που συνδέονται με την αχονδροπλασία περιλαμβάνουν στένωση του σπονδυλικού σωλήνα και του ινιακού τρήματος⁸⁻¹⁰ που μπορεί να πιέζουν τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη. Αυτή η πίεση μπορεί να προκαλέσει λειτουργικές νευρολογικές^{11,12} και αναπνευστικές ανωμαλίες^{13,14} μέσα στις οποίες περιλαμβάνεται και το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου.

Επίσης οι στοματοπροσωπικές ανωμαλίες της αχονδροπλασίας όπως οι μικρές διαστάσεις του μέσου προσώπου και η σμίκρυνση των ανωτέρων αεραγωγών, μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου^{13,15}.

Έχει βρεθεί ότι εμφανίζονται τρεις ξεχωριστοί φαινότυποι αναπνευστικής δυσχέρειας στην αχονδροπλασία^{4,7}.

Στο **φαινότυπο 1**, παρουσιάζεται υπερτροφία αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων, που προκαλείται σε κάποιο βαθμό από την υποπλασία του μέσου προσώπου και προκαλεί σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου.

Υποχωρεί με χειρουργική εξαίρεση αμυγδαλών – αδενοειδών εκβλαστήσεων.

Στο **φαινότυπο 2**, εμφανίζεται “μυική” απόφραξη του ανωτέρου αεραγωγού, με προοδευτικό υδροκέφαλο, που προκαλούνται από τη στένωση του σφραγιτιδικού τρήματος.

Στο **φαινότυπο 3**, εμφανίζεται επίσης “μυική” απόφραξη του ανωτέρου αεραγωγού, χωρίς υδροκέφαλο, λόγω στένωσης του υπογλώσσιου πόρου, με ή χωρίς στένωση του ινιακού τρήματος και χωρίς στένωση του σφραγιτιδικού τρήματος.

Οι μυς του ρινοφάρυγγα και της γλώσσας νευρώνονται από τις εγκεφαλικές συζυγίες IX – XII¹⁴.

Το υπογλώσσιο νεύρο (XII) εκφύεται από τον προμήκη. Μετά την ανάδυσή του χωρίζεται σε 2 δέσμες που διατιτράινουν τη σκληρά μήνιγγα και εξέρχονται από το κρανίο μέσου του υπογλώσσιου πόρου. Νευρώνει όλους τους μυς της γλώσσας εκτός από τον υπερωογλωσσικό.

Οι εγκεφαλικές συζυγίες IX – X – XI εκφύονται από τον κοιλιακό πυρήνα του προμήκη, νευρώνουν τους γραμμωτούς μύς του φάρυγγα, λάρυγγα και άνω οισοφάγου και εξέρχονται από το κύτος του κρανίου μέσω του σφραγιτιδικού τρήματος.

Η απλούστατη “μυική” εξήγηση, σύμφωνα με τα παραπάνω είναι η διαταραχή του μυικού τόνου – υποτονία

– που επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου^{4,6,7}.

Στο φαινότυπο 3, ο εστενωμένος υπογλώσσιος πόρος με ή χωρίς στένωση του ινιακού τρήματος, έχει αποτελεσμα τουλάχιστον τη διαταραχή της λειτουργίας του υπογλώσσιου νεύρου.

Στο φαινότυπο 2, η στένωση του σφραγιτιδικού τρήματος προκαλεί διαταραχή της λειτουργίας του φάρυγγα και λάρυγγα αλλά και σπονδυλική φλεβική υπέρταση και υδροκέφαλο.

Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν, ότι και οι μεγαλύτεροι ασθενείς με αχονδρπλασία πάσχουν από ΣΑΥΥ.

Το ΣΑΥΥ είναι σύνηθες στα παιδιά με αυτή τη διάγνωση, αν και σε κάποια απ’ αυτά υποχωρεί μετά την αμυγδαλεκτομή – εκτομή αδενοειδών εκβλαστήσεων (φαινότυπος 1).

Οι ασθενείς μας υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή – αδενοειδεκτομή στην παιδική ηλικία, αλλά το ροχαλητό και οι άπνοιες επανεμφανίσθηκαν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σε ενήλικες ασθενείς με αχονδρπλασία, αλλά και σε ασθενείς με σκελετικές ανωμαλίες ιδίως του μέσου προσώπου και των μαλακών μορίων των ανωτέρων αεραγωγών, πρέπει πάντα να υποπτευόμαστε ΣΑΥΥ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Achondroplasia and disordered breathing in sleep

Chrysa Maniou¹
Anastasia Amfilochiou²
Andreas Petroulakis³
Manolis Papagrigorakis⁴
Venetia Tsara⁵
Vlasis Polychronopoulos⁶

^{1,2,6,3}Sleep Laboratory, 2nd, 3rd Pneumology Department, CT Department, Sismanogleio Hospital, Athens

⁴Dentistry School, University of Athens

⁵Sleep Laboratory, Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Key words:

- Achondroplasia
- Adult Patients
- OSAS

SUMMARY. **Background** The occurrence of obstructive sleep apnoea in children with achondroplasia has already been described. **Objectives** To investigate the association between achondroplasia and obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) in adult patients. **Subjects and methods** Three women aged 43-59 years with achondroplasia were studied. They all complained of snoring, daytime somnolence and chronic fatigue. Their past history included tonsillectomy and adenoidectomy. Polysomnography, spirometry, blood gases and blood biochemistry analysis were performed. **Results** All three women had OSAS, with RDI 42.8/h, 23.3/h, 40.1/h respectively. Spirometry and arterial blood gases were within normal limits, but blood biochemistry showed hyperlipidaemia in all the women. Cephalometry showed middle face hypoplasia. Neck CT-MRI demonstrated constriction of the foramen magnum and stenosis of the oropharynx and hypopharynx. **Conclusions** OSAS should always be suspected in adult patients with achondroplasia, as well as in patients with skeletal deformities of the face and upper airway soft tissue abnormalities. *Pneumon 2008; 21(4):384-387*

INTRODUCTION

Achondroplasia is a genetic disorder characterised by a defect in endochondrial bone formation¹. It is the most common skeletal dysplasia, inherited as an autosomal dominant trait, but most cases appear to represent a new mutation in the gene FGFR3^{2,3}.

Patients with achondroplastic suffer from dwarfism with typical features in the head (macrocephaly, frontal bossing) and limbs (rhizomelia), and kyphosis³ (Figure 1).

Most children with achondroplasia do well. Individuals with achondroplasia are of normal intelligence and are able to lead independent and productive lives². Infrequently, infants and children with achondroplasia may have serious health consequences related to hydrocephalus, cranio-cervical junction compression, upper airway obstruction or thoracolumbar kyphosis².

Correspondence:

C. Maniou
Tel: 210 8039387
E-mail: chrysmaniou@yahoo.gr

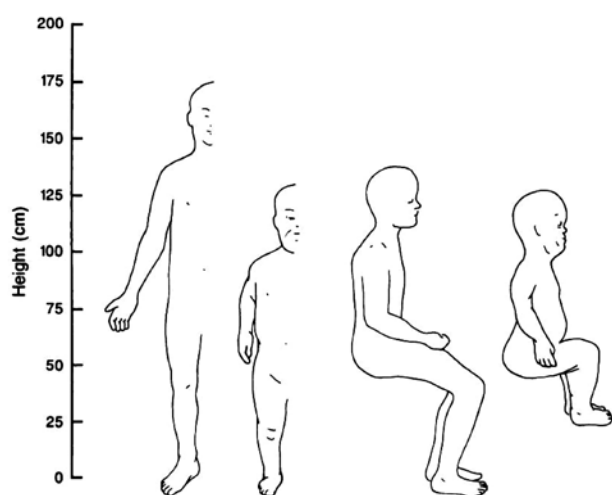


FIGURE 1.

Between 10% and 85% of infants and children with achondroplasia present for treatment because of major respiratory difficulty, such as obstructive sleep apnoea, waking cyanotic episodes and chronic respiratory insufficiency and failure³⁻⁶. Although such problems are not uncommon in other forms of dwarfism, there are specific developmental abnormalities in achondroplasia that may predispose to these sometimes life-threatening symptoms, including midfacial hypoplasia and upper airway obstruction, dysplasia of the basiocciput, exoccipital bone and craniovertebral junction with foramen magnum stenosis and cervicomedullary cord compression, and possible thoracic cage restriction^{4,7}.

Aim of the study

In this context, the cases are reported of three women aged 43-59 years with achondroplasia and breathing problems, with a review of the the association between achondroplasia and obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) in adults.

SUBJECTS AND METHODS

Three women with achondroplasia aged 43, 51, 59 years old, were investigated in the Sleep Unit (Figure 2).

The first woman was complaining of snoring, daytime somnolence and cognitive impairment (loss of memory).

The second woman reported unrefreshing sleep, nocturnal gasping and choking and daytime somnolence.

The third woman complained of unquiet sleep, loud

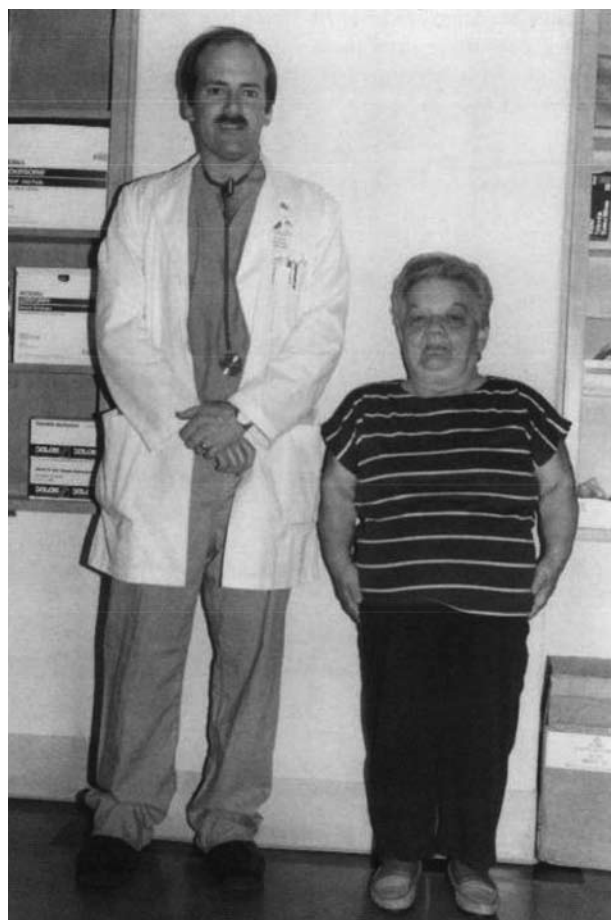


FIGURE 2.

snoring, witnessed apnoeas, sweating during sleep, nocturia, headache and chronic fatigue.

Height (H) and body mass index (BMI) were measured in all three women.

1st woman: H:1.19m, BMI: 34 kg/m²; 2nd woman: H:1.18m, BMI: 38 kg/m², 3rd woman: H:1.35m, BMI: 43.9kg/m².

They all underwent night polysomnography, spirometry, measurement of arterial blood gases, biochemistry screening tests and upper airways imaging (cephalometric radiograph and pharyngeal CT- MRI) (Figure 3).

RESULTS

Diagnostic polysomnography revealed OSAS, for all three of the women (table 1):

Table 1. Polysomnography findings on the three women with achondroplasia.

Spirometry and arterial blood gases were all within



FIGURE 3.

normal limits, but blood biochemistry showed hyperlipidemia for the three of them. There was no evidence of pulmonary hypertension, according to the ECG.

Cephalometry revealed middle face hypoplasia. Neck CT – MRI showed constriction of the foramen magnum

TABLE 1.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
CA (TST)	6	1	2
OA (TST)	93	47	21
MA (TST)	8	1	1
HYP (TST)	106	205	71
AHI REM/h	75,3	59,4	37,5
AHI NREM/h	40,3	37	22,8
AHI TST/h	42,8	40,1	23,3
SatO ₂ <90%	4 min	12,5 min	13,5 min
Min satO ₂ %	80	81	76

CA: central apnoea, OA: obstructive apnea

MA: mixed apnea, HYP: hypopnea,

AHI: apnea – hypopnea index/h sleep,

TST: total sleep time

and stenosis of the oropharynx and hypopharynx in all three (fig. 3).

DISCUSSION

The occurrence of obstructive sleep apnoea (OSA) in achondroplasia has already been described^{5,8-10,16}. Such obstruction may be caused by the associated anatomical abnormalities such as mid-facial hypoplasia and/or adenotonsillar hypertrophy, or by variable pathophysiological changes occurring in the nasopharyngeal or glossal muscle tone⁷.

The skeletal abnormalities associated with achondroplasia include stenosis of the spinal canal and of the foramen magnum (8-10), and these may cause bone impingement on the brain stem and spinal cord. This compression can result in functional neurological^{11,12} and respiratory abnormalities^{13,14}, including OSA.

The orofacial abnormalities in achondroplasia that may also cause OSA include small mid-facial dimensions and a small upper airway^{13,15}.

There appear to be three distinctive phenotypes for the achondroplasia respiratory difficulty syndrome^{4,7}. In one form (*phenotype 1*), there is simply 'relative' adenotonsillar hypertrophy caused by a degree of mid-facial hypoplasia, but which results in OSA that is clinically resolved by adenotonsillectomy.

In a second form (*phenotype 2*), there is muscular upper airway obstruction with progressive hydrocephalus, which could have jugular foramen stenosis as a common aetiology,.

In the third form (*phenotype 3*), there is muscular

upper airway obstruction, but without hydrocephalus. This could be explained by hypoglossal canal stenosis with or without foramen magnum compression, but no jugular foramen stenosis.

The muscles of the nasopharynx and tongue are supplied by cranial nerves IX-XII¹⁴. The hypoglossal nerve (XII) originates in the medulla: the rootlets form two bundles that perforate the dura mater separately, opposite the hypoglossal canal in the occipital bone and which then unite after traversing it. The motor portion of the nerve supplies all the muscles of the tongue except the palatoglossus. Nerve fibres from the nucleus ambiguus form cranial nerves IX, X, and XI, which supply the striated musculature of the pharynx, the larynx, and the upper part of the oesophagus. These three nerves leave the cranium via the jugular foramen. The simplest 'muscular' explanation consistent with these findings, would be that abnormal muscle tone is exacerbated during active sleep^{4,6,7}.

In phenotype 3 patients, a restrictive hypoglossal canal with or without foramen magnum stenosis and medullary compression results in, at the least, impaired hypoglossal function. In phenotype 2 patients, isolated jugular foramen restriction results in both vertebral venous hypertension with hydrocephalus, and impaired pharyngeal and laryngeal function.

CONCLUSION

OSAS should always be suspected in adult patients with achondroplasia, as in all patients with skeletal deformities of the face and upper airways soft tissue abnormalities.

REFERENCES:

1. Shiang R, Thomson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78:335-342.
2. Tracy L, Trotter, Judith G. Hall and the Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Achondroplasia. *Pediatrics* 2005;116:771-783.
3. Gil Z, Tauman R, Sivan J, Orr-Urtreger A, Constantini S. Neurological aspects in achondroplasia: evaluation and treatment. *Harefuah* 2001 Nov;140(11):1026-31, 1118.
4. Rombert C, Tasker, Isobel, Dundas, Aidan, Laverty, Margaret, Fletcher, Roderick, Lane, Janet. Stocks. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. *Arch Dis Child* 1998;79:99-108.
5. Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO et al. Respiratory complications of achondroplasia. *J Pediatr* 1983;102:534-541.
6. Yildirim SV, Durmaz C, Pourbagher MA, Erkan AN. A case of achondroplasia with severe pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006 Aug;263(8):775-7.
7. Giancarlo Ottonello, Giovanna Villa, Andrea Moscatelli, Maria Cristina Diana and Marco Pavanello. Noninvasive ventilation in a child affected by achondroplasia respiratory difficulty syndrome. *Pediatric Anesthesia* 2007;17:75-79.
8. Waters KA, Everett F, Sillence DO, Fagan ER, and Sullivan CE. Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Achondroplasia: Evaluation of Sleep, Breathing, and Somatosensory-Evoked Potentials. *Am J Med Genet* 1995;59:460-466.
9. Kahanovitz N, Rimo DL, Sillence DO (1982): The clinical spectrum of lumbar spine disease in achondroplasia. *Spine* 7:137-140.
10. Hecht JT, Nelson FW, Butler IJ, Horton WA, Scott CI, Wassman ER, Mahringer CM, Rimo DL, Pauli RM (1985): Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *Am J Med Genet* 20:355-360.
11. Nelson FW, Hecht J, Horton WA, Butler IJ, Goldie WD, Miner M (1988): Neurological basis of respiratory complications in achondroplasia. *Ann Neurol* 24:89-93.
12. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER, Gilbert EF, Leavitt LA, Ver Hoeve J, Hall JG, Partington MW, Lyons-Jones K, Sommer A, Feldman W, Langer LO, Rimo DL, Hecht JT, Lebovitz R (1984): Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr* 104:342-348.
13. Kao SCS, Waziri MH, Smith WL, Sato Y, Yuh WTC, Franken EA Jr (1989): MR imaging of the craniovertebral junction, cranium and brain in children with achondroplasia. *Am J Radiol* 153:565-569.
14. Fremion AS, Garg BP, Kalsbeck J (1984): Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia. *J Pediatr* 104:398-401.
15. Metes A, Hoffstein V, Drenfeld V, Chapnik IS, Zamel N (1993): Three-dimensional CT reconstruction and volume measurements of the pharyngeal airway before and after maxillofacial surgery in obstructive sleep apnea. *J Otolaryngol* 22:261-264.
16. Zucconi M, Weber G, Castronovo V et al. Sleep and upper airway obstruction in children with achondroplasia. *J Pediatr* 1996;129:743-9.

Ο ρόλος των φθοριοκινολονών στη θεραπεία της Φυματίωσης

Κατερίνα Μανίκα¹,
Ιωάννης Κιουμή²

¹Πνευμονολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης
Πνευμονολογικής Κλινικής ΑΠΘ, Διδάκτωρ
ΑΠΘ

²Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας-Λοι-
μωξιολογίας, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ
Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΠΝ «Γ. Παπανι-
κολάου», Εξοχή, Θεσσαλονίκη

Λέξεις ευρετηρίου:

- φυματίωση
- πολυανθεκτική φυματίωση
- φθοριοκινολόνες
- αντοχή στις φθοριοκινολόνες

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κιουμή
Επίκουρος Καθηγητής, Πνευμονολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΓΠΝ «Γ. Παπανικολάου»
Εξοχή, Θεσσαλονίκη, 57010
Email: ikioum@yahoo.gr
Τηλ: 00302313307974
Fax: 00302310358477

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η ανάγκη για νέα και περισσότερο αποτελεσματικά αντιφυματικά φάρμακα είναι σήμερα ιδιαίτερα αισθητή, προκειμένου να επιτευχθεί βράχυνση και απλοποίηση του βασικού θεραπευτικού σχήματος, βελτίωση της θεραπείας της λανθάνουσας φυματίωσης και κυρίως μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και μικρότερη διάρκεια της θεραπείας της πολυανθεκτικής νόσου (MDR-TB). Οι φθοριοκινολόνες θεωρούνται οι πρώτες νέες ουσίες, μετά τις ριφαμυκίνες, που εμφανίζουν σημαντική δραστηριότητα έναντι του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και χρησιμοποιούνται σήμερα στην προφύλαξη ατόμων που έχουν εκτεθεί σε περιβάλλον MDR-TB, στη θεραπεία αποδεδειγμένης MDR-TB, στην εμπειρική θεραπεία της φυματίωσης σε περιοχές με υψηλά ποσοστά MDR-TB και σε ασθενείς με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το συμβατικό σχήμα. Αντίθετα μέχρι στιγμής δε συνιστάται η χρήση τους στα πλαίσια της θεραπείας πρώτης γραμμής. Οι φθοριοκινολόνες είναι φάρμακα ασφαλή που συνδέονται με το βακτηριακό DNA, με αποτέλεσμα το θάνατο του κυττάρου. Εμφανίζουν καλή βακτηριοκτόνο δράση *in vitro* και *in vivo*, ενώ ορισμένες, όπως η μοξιφλοξασίνη, εμφανίζουν και αποστειρωτική δράση. Η αντοχή του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης στις φθοριοκινολόνες αποτελεί σήμερα σημαντικό πρόβλημα που σχετίζεται με την προηγηθείσα χρήση τους. Ιδιαίτερα η σιπροφλοξασίνη συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αντοχής. Η χορήγηση φθοριοκινολονών ως εμπειρική θεραπεία για την πνευμονία της κοινότητας καλό είναι να γίνεται με προσοχή και το ενδεχόμενο φυματίωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Η σωστή χρήση των φθοριοκινολονών όχι μόνο στη φυματίωση, αλλά και στην πνευμονία της κοινότητας έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η εμφάνιση αντοχής αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. *Πνεύμων 2008, 21(4):388-394.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Το ένα τρίτο του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί από το

μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (ΜΦ) και 2 εκατομμύρια θάνατοι κάθε χρόνο οφείλονται σε αυτήν^{1,2}. Στην Ελλάδα 10 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους δηλώνονται ετησίως, αν και ο πραγματικός αριθμός μπορεί να είναι υπερδιπλάσιος³. Το πρόβλημα επιτείνεται από τη μετακίνηση των πληθυσμών και την εμφάνιση της λοίμωξης από HIV. Παράλληλα, παρατηρείται αύξηση των κρουσμάτων της πολυανθεκτικής φυματίωσης (MDR-TB), δηλαδή της φυματίωσης που είναι ανθεκτική τουλάχιστον σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη και της εξαιρετικά ανθεκτικής φυματίωσης (XDR-TB), δηλαδή της φυματίωσης που προκαλείται από MDR στελέχη που είναι επίσης ανθεκτικά σε μία τουλάχιστον φθοριοκινολόνη και σε ένα τουλάχιστον ενέσιμο παράγοντα^{1,2,4}. Υπολογίζεται ότι το 2004 μισό εκατομμύριο νέες περιπτώσεις MDR-TB διαγνώστηκαν παγκοσμίως⁴. Στις περιπτώσεις της ανθεκτικής φυματίωσης η έκβαση της θεραπείας σπάνια καταλήγει σε ίαση σε πάνω από 85% των ασθενών, ακόμη και αν υπάρχει πρόσβαση σε όλα τα διαθέσιμα αντιφυματικά φάρμακα⁴. Είναι αξιοσημείωτο ότι, αν και η θεραπεία της φυματίωσης οδηγεί σε ίαση στο 98% των περιπτώσεων στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες, το 5-20% των ασθενών με MDR-TB και το 66% των ασθενών με MDR-TB και HIV καταλήγουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας⁴.

Η ενδεικνυόμενη, με τα σημερινά δεδομένα, θεραπεία της ενεργής πνευμονικής φυματίωσης είναι μακρά, επίπονη και παρουσιάζει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Περιλαμβάνει τη χορήγηση 4 φαρμάκων (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδα, αιθαμβουτόλη) για 2 μήνες και 2 φαρμάκων (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη) για άλλους 4 μήνες⁵. Το διάστημα των 2 μηνών ισχύει υπό την προϋπόθεση ότι ως τότε θα είναι γνωστή η ευαισθησία του ΜΦ, ενώ στην αντίθετη περίπτωση το διάστημα παρατείνεται μέχρι τη λήψη του αποτελέσματος του τεστ ευαισθησίας. Ο συνδυασμός των τεσσάρων φαρμάκων έχει στόχο την εξόντωση των ΜΦ που βρίσκονται σε εκθετική φάση ανάπτυξης και την ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης αντοχής. Η ισονιαζίδη στις κατάλληλες συγκεντρώσεις αποτελεί το βασικότερο βακτηριοκτόνο παράγοντα. Στη δεύτερη φάση των 4 μηνών ο στόχος είναι να εξοντωθούν τα επιμένοντα, μη πολλαπλασιαζόμενα ΜΦ. Φάρμακα με ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση, όπως η ισονιαζίδη, είναι απαραίτητα κατά την πρώτη φάση. Αντίθετα αυτά που χρησιμοποιούνται στη δεύτερη φάση, πρέπει να έχουν αποστειρωτική δράση^{6,7}. Ένα ακόμη πρόβλημα αποτελεί η αλληλεπίδραση των φαρμάκων, ιδίως της ριφαμπικίνης με αντιϊικά φάρμακα¹.

Όπως αναφέρθηκε, η θεραπεία της MDR-TB είναι σαφώς λιγότερο αποτελεσματική και ανεκτή και έχει

μεγαλύτερο κόστος. Η διάρκειά της ανέρχεται σε 18-24 μήνες¹. Από την άλλη πλευρά η θεραπεία της λανθάνουσας λοίμωξης, που συνίσταται σε λήψη ισονιαζίδης για 6-9 μήνες, παρουσιάζει και αυτή προβλήματα, λόγω κακής συμμόρφωσης και πιθανής εμφάνισης ηπατοτοξικότητας¹.

Παρά τα προβλήματα που αναφέρθηκαν, καμία νέα τάξη αντιφυματικών φαρμάκων δεν έχει συμπεριληφθεί στην αντιμετώπιση της νόσου, μετά την εμφάνιση της ριφαμπικίνης το 1970⁸. Η ανάγκη για νέα και περισσότερο αποτελεσματικά αντιφυματικά φάρμακα είναι σήμερα ιδιαίτερα αισθητή, προκειμένου να επιτευχθούν πολλαπλοί στόχοι. Οι στόχοι αυτοί περιλαμβάνουν τη βράχυνση και απλοποίηση του βασικού θεραπευτικού σχήματος, την ελαχιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και τη βελτίωση της θεραπείας της λανθάνουσας φυματίωσης. Κυρίως όμως νέα αντιφυματικά φάρμακα απαιτούνται στα πλαίσια της αντιμετώπισης της MDR-TB και της XDR-TB, όσον αφορά τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ανοχή και τη διάρκεια^{1,4}.

Από το σύνολο των νέων φαρμακευτικών μορίων που βρίσκονται υπό εξέταση για τη θεραπεία της φυματίωσης, οι φθοριοκινολόνες αποτελούν τον πιο σημαντικό παράγοντα, καθώς θεωρούνται οι πρώτες νέες ουσίες, μετά τις ριφαμυκίνες, που εμφανίζουν σημαντική δραστηριότητα έναντι του ΜΦ⁹. Οι φθοριοκινολόνες αποτελούν φθοριούχα παράγωγα παλιότερων κινολονών, όπως το ναλιδιξικό οξύ. Με το ευρύ φάσμα αντιμικροβιακής δράσης που διαθέτουν, οι κινολόνες συνιστώνται και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία μικροβιακών λοιμώξεων του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος εδώ και 30 περίπου χρόνια². Οι φθοριοκινολόνες είναι τα μόνα αντιβιοτικά που εμποδίζουν άμεσα τη σύνθεση του βακτηριακού DNA. Ο στόχος τους είναι οι τοποϊσομεράσες II και IV, ένζυμα που σχετίζονται με τη διάταξη του DNA στο χώρο^{2,10}. Οι διάφορες φθοριοκινολόνες μπορεί να έχουν διαφορετική προτίμηση στα δύο αυτά ένζυμα και φαίνεται ότι η σιπροφλοξασίνη συνδέεται κυρίως με την τοποϊσομεράση IV, ενώ η μοξιφλοξασίνη με την τοποϊσομεράση II. Η σύνδεση των φθοριοκινολονών με την τοποϊσομεράση ακολουθείται από τον θάνατο του κυττάρου, με μηχανισμό που δεν είναι απολύτως σαφής και σχετίζεται πιθανώς με τη διάσπαση των ελίκων του DNA, την αυτόλυση του κυττάρου ή την παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού του από το σύμπλεγμα φθοριοκινολόνης-τοποϊσομεράσης^{2,11}. Επιπλέον φαίνεται ότι οι φθοριοκινολόνες έχουν την ικανότητα να εισέρχονται στα μακροφάγα και να εξασκούν τη μικροβιοκτόνο τους δράση στο ενδοκυττάριο περιβάλλον².

IN VITRO ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι νεότερες φθοριοκινολόνες σπαρφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη διαθέτουν μικρότερες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (MIC) για το ΜΦ από τις πιο παλιές οφλοξασίνη, σιπροφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη² (Πίνακας 1). Η γκατιφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη έχουν τη μεγαλύτερη βακτηριοκτόνο δράση έναντι των ανθεκτικών στη ριφαμπικίνη ΜΦ². Είναι αξιόλογο ότι, όταν οι φθοριοκινολόνες συνδυάζονται με πρωτεύοντα αντιφυματικά, εμφανίζουν μεγαλύτερη μείωση σε αριθμό αποικιών (colony forming units -CFU) των ενδοκυττάρων ΜΦ από το κάθε φάρμακο χωριστά². Η συγκριτική in vitro δραστηριότητα των φθοριοκινολονών είναι η εξής: λομεφλοξασίνη < σιπροφλοξασίνη < ή = οφλοξασίνη < σπαρφλοξασίνη < μοξιφλοξασίνη = γκατιφλοξασίνη¹². Οι δύο τελευταίες εμφανίζουν χαμηλές MIC και για ευαίσθητα και για ανθεκτικά έναντι της οφλοξασίνης στελέχη, αν και έχουν παρατηρηθεί διασταυρούμενες αντιδράσεις¹². Η μοξιφλοξασίνη φαίνεται ότι έχει τόσο βακτηριοκτόνο όσο και αποστειρωτική δράση, η οποία διατηρείται και έναντι ΜΦ ανθεκτικών σε υψηλές δόσεις ριφαμπικίνης⁶. Έχει αποδειχθεί ότι ο αριθμός των αποικιών του ΜΦ, που επιβιώνουν μετά από έκθεση διάρκειας 100 ημερών σε διάφορες συγκεντρώσεις σιπροφλοξασίνης, είναι σημαντικά υψηλότερος από τον αριθμό τους μετά από έκθεση στις άλλες φθοριοκινολόνες, όπως η μοξιφλοξασίνη και η γκατιφλοξασίνη. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι η σιπροφλοξασίνη έχει σημαντικά μικρότερη βακτηριοκτόνο δράση από τις υπόλοιπες φθοριοκινολόνες⁶.

IN VIVO ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η in vivo δραστηριότητα των φθοριοκινολονών εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους. Σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι η in vivo δραστηριότητα της μοξιφλοξασίνης και της γκατιφλοξασίνης είναι εφάμιλλη της ισονιαζίδης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις (minimum inhibitory concentrations-MIC) των διαφόρων φθοριοκινολονών έναντι του Μυκοβακτηριδίου της Φυματίωσης².

Φθοριοκινολόνη	MIC (μg/mL)
Σιπροφλοξασίνη	0,5-4
Οφλοξασίνη	1-2
Λεβοφλοξασίνη	1
Σπαρφλοξασίνη	0,2-0,5
Γκατιφλοξασίνη	0,2-0,25
Μοξιφλοξασίνη	0,12-0,5

Η μοξιφλοξασίνη έχει την πιο ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια, ενδεχομένως ανώτερη και από την ισονιαζίδη, και ακολουθούν η σπαρφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη και η οφλοξασίνη. Επιπλέον η μοξιφλοξασίνη φαίνεται να διαθέτει και αποστειρωτική δράση, πάνω στην οποία βασίζονται οι προσπάθειες βράχυνσης της θεραπείας της ενεργής και της λανθάνουσας φυματίωσης². Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι σε ένα πειραματικό μοντέλο σε ποντίκια ο συνδυασμός ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης και μοξιφλοξασίνης είχε αποστειρωτική δράση μεγαλύτερη από το κλασικό σχήμα, αλλά και από το συνδυασμό του κλασικού σχήματος με μοξιφλοξασίνη¹³. Είναι επίσης σημαντικό ότι η ικανότητα της μοξιφλοξασίνης να φονεύει τα ΜΦ είναι ανεξάρτητη από τη σύνθεση πρωτεϊνών, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την αποτελεσματικότητά της έναντι ΜΦ που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση¹⁴.

Η αποτελεσματικότητα των φθοριοκινολονών σχετίζεται με δύο φαρμακοδυναμικές παραμέτρους, τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) προς την MIC, και το εμβαδόν κάτω από τη καμπύλη (AUC₂₄) προς την MIC. Η καλύτερη βακτηριοκτόνος δράση με παράλληλη ελαττωμένη πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής για διάφορα παθογόνα επιτυγχάνεται όταν η C_{max}/MIC είναι >8-10 και η AUC₂₄/MIC >100-125. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 2, η μοξιφλοξασίνη στη συνιστώμενη δόση των 400mg είναι η πιο δραστική φθοριοκινολόνη, ενώ η σιπροφλοξασίνη είναι η λιγότερο δραστική².

ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι όταν οι φθοριοκινολόνες δίνονται per os μία φορά την ημέρα εμφανίζουν καλή απορρόφηση από το γαστρεντερικό και καλή διείσδυση και κατανομή στους πνεύμονες και τα κυψελιδικά μακροφάγα (Πίνακας 2)². Η πρώιμη βακτηριοκτόνος δράση της σιπροφλοξασίνης και της οφλοξασίνης, δηλαδή ο λογάριθμος της πτώσης των CFU στα πτύελα μέσα στις πρώτες 48 ώρες, είναι χαμηλότερη από την ισονιαζίδη. Αυτό φαίνεται ότι δεν ισχύει για τη μοξιφλοξασίνη, καθώς δύο μελέτες έχουν δείξει ότι διαθέτει πρώιμη βακτηριοκτόνο δράση ανώτερη της ριφαμπικίνης και αντίστοιχη με αυτήν της ισονιαζίδης^{2,15,16}.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των φθοριοκινολονών περιλαμβάνουν τενοντίτιδα, φωτοευαισθησία, επιληπτικές κρίσεις και παράταση του διαστήματος QT. Επίσης διαταραχές από το πεπτικό και το νευρικό σύστημα έχουν αναφερθεί, όπως και ηπατίτιδα, νεφρική δυσλειτουργία και υπογλυκαιμία. Αντενδείκνυνται στα παιδιά, λόγω

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παράμετροι των φθοριοκινολονών².

Φθοριοκινολόνη	C _{max} (μg/mL/70kg)	AUC ₂₄ (μg*h/mL/70Kg)	C _{max} /MIC	AUC ₂₄ /MIC
Σιπροφλοξασίνη (250 mg)	1,5	5,75	1-2	10-20
Οφλοξασίνη (400mg)	4	48	2	24
Λεβοφλοξασίνη (500mg)	6,21	44,8	5-7	40-50
Σπαρφλοξασίνη (400mg)	1,18	33	2	40
Γκατιφλοξασίνη (400mg)	3,42	30	8,4	68
Μοξιφλοξασίνη (400mg)	4,34	39,3	9	96

C_{max}: μέγιστη συγκέντρωση στο ορό, AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη, MIC: ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση.

πιθανότητας δημιουργίας μεταλλάξεων και εμφάνισης ανωμαλιών στους χόνδρους, και στις εγκύους, αν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο πλαίσιο MDR-TB².

Οι αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιφυματικά φάρμακα είναι περιορισμένες. Ωστόσο μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, όταν η γκατιφλοξασίνη και η ριφαμπικίνη χορηγούνται μαζί, τα επίπεδα της πρώτης αυξάνονται, ενώ τα επίπεδα της δεύτερης ελαττώνονται¹⁷. Η απορρόφησή τους ελαττώνεται, όταν λαμβάνονται συγχρόνως με αντιόξινα. Όσον αφορά τη μακροχρόνια χορήγηση, αυτή έχει αποδειχθεί ασφαλής για τις παλιότερες κινολόνες και φαίνεται ότι το ίδιο ισχύει και για τη μοξιφλοξασίνη².

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι κλινικές μελέτες πάνω στη χρήση των φθοριοκινολονών στη θεραπεία της φυματίωσης κινούνται προς δύο κατευθύνσεις, τη βράχυνση του κλασικού θεραπευτικού σχήματος και την αντιμετώπιση της MDR-TB. Η προσπάθεια βράχυνσης του θεραπευτικού σχήματος αξιολογήθηκε σε μία κλινική μελέτη από την Ινδία, κατά την οποία ασθενείς με φυματίωση χωρίστηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες που περιλάμβαναν οφλοξασίνη. Στη μελέτη δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου, που να λαμβάνει το κλασικό 6μηνο σχήμα, γεγονός που προκαλεί δυσκολίες στην αξιολόγηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο τα ποσοστά αρνητικοποίησης των πτυέλων στους 2 μήνες κυμαίνονταν από 92 ως 98%, και είναι υψηλότερα από την κλασική θεραπεία. Ακόμη πιο εντυπωσιακά είναι τα χαμηλά ποσοστά υποτροπής. Ασθενείς που έλαβαν ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και οφλοξασίνη, καθημερινά για 3 μήνες και ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη δύο φορές την εβδομάδα για 1 ή 2 μήνες είχαν ποσοστά υποτροπής 2-4% μέσα σε δύο χρόνια. Παράλληλα δεν αναφέρθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁸.

Υπάρχει στη βιβλιογραφία μία σειρά κλινικών μελε-

τών για το ρόλο των φθοριοκινολονών στη θεραπεία της φυματίωσης¹⁹⁻²². Μία πρόσφατη ανασκόπηση 11 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με σύνολο 1514 ασθενών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντικατάσταση ενός από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα από κάποια φθοριοκινολόνη (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη) δεν οδήγησε σε βελτίωση στο ποσοστό ίασης, το ποσοστό θεραπευτικής αποτυχίας, την ακτινολογική και κλινική αποκατάσταση. Επιπλέον, η αντικατάσταση ενός από τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα από σιπροφλοξασίνη είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερο ποσοστό υποτροπών και αύξηση του διαστήματος για αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών^{19,23}. Η προσθήκη λεβοφλοξασίνης στο θεραπευτικό σχήμα δεν είχε καμία επίδραση. Συνεπώς, με βάση τις υπάρχουσες μελέτες η αντικατάσταση ενός πρωτεύοντος αντιφυματικού φαρμάκου από φθοριοκινολόνη ή η προσθήκη φθοριοκινολόνης στο θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής δεν εμφανίζει κάποιο πλεονέκτημα¹⁹.

Είναι βέβαια σαφές ότι απαιτούνται νέες, καλά σχεδιασμένες μελέτες στην κλινική πράξη, ώστε ο ρόλος των φθοριοκινολονών στη θεραπεία της φυματίωσης να αξιολογηθεί πλήρως. Οι φθοριοκινολόνες γκατιφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη διερευνώνται σε μελέτες φάσης II ή/και III ως προς τη δυνατότητα βράχυνσης του θεραπευτικού σχήματος σε πνευμονική φυματίωση από ευαίσθητα ΜΦ. Οι φθοριοκινολόνες αυτές εξετάζονται πιο επισταμένα από οποιονδήποτε άλλο φαρμακευτικό παράγοντα στη θεραπεία της φυματίωσης¹. Στα εξεταζόμενα σχήματα οι φθοριοκινολόνες αντικαθιστούν την αιθαμβουτόλη ή την ισονιαζίδη¹. Σε μία μελέτη φάσης II που ολοκληρώθηκε, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς που λάμβαναν γκατιφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη αντί αιθαμβουτόλη αρνητικοποίησαν πιο γρήγορα τα πτύελά τους, σε σχέση με ασθενείς που έπαιρναν το κλασικό σχήμα ή σχήμα με οφλοξασίνη. Βέβαια τα ποσοστά αρνητικοποίησης στους 2 μήνες δεν

διέφεραν²¹. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλη μελέτη για τη μοξιφλοξασίνη²². Η ικανότητα της γκατιφλοξασίνης ή της μοξιφλοξασίνης να ελαττώνει τη διάρκεια της θεραπείας στους 4 μήνες, όταν αντικαταστήσει την αιθαμβουτόλη, βρίσκεται υπό εξέταση σε μελέτες φάσης III¹. Όσον αφορά τη μοξιφλοξασίνη υπάρχει μία μελέτη του 2004, σύμφωνα με την οποία η χορήγησή της στη θέση της ισονιαζίδης φαίνεται να ελαττώνει τη διάρκεια της θεραπείας περισσότερο από το αν χρησιμοποιηθεί στη θέση της αιθαμβουτόλης¹³. Επίσης φαίνεται ότι η χορήγηση ισονιαζίδης και μοξιφλοξασίνης σε συνδυασμό δεν είναι ανταγωνιστική, και εμφανίζει τάση αύξησης της βακτηριοκτόνου δράσης της ισονιαζίδης²⁰.

Όσον αφορά την MDR-TB σε αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι κατά την περίοδο 1984-1998 παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην επίτευξη ίασης (75% έναντι 56%) και σημαντική πτώση της θνητότητας (12% έναντι 22%) σε σχέση με την περίοδο 1973-1983. Η βελτίωση αυτή φάνηκε ότι σχετίζεται με δύο παράγοντες, τη χρήση χειρουργικών μεθόδων και την εισαγωγή των φθοριοκινολονών, ιδίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας²⁴. Η χορήγηση φθοριοκινολονών σχετίστηκε με σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση²⁴. Παράλληλα μία συγκριτική μελέτη μεταξύ οφλοξασίνης και του ενεργού S(-) εναντιομερούς της, της λεβοφλοξασίνης, στη θεραπεία της MDR-TB απέδειξε την υπεροχή της δεύτερης²⁵. Γενικά ο ρόλος των φθοριοκινολονών στην αντιμετώπιση της MDR-TB είναι περισσότερο σαφής, από ό,τι στην περίπτωση των ευαίσθητων ΜΦ. Οι φθοριοκινολόνες περιλαμβάνονται στις θέσεις ομοφωνίας του 2003⁵ και χρησιμοποιούνται:

- στην προφύλαξη ατόμων που έχουν εκτεθεί σε περιβάλλον MDR-TB,
- στη θεραπεία αποδεδειγμένης MDR-TB,
- στην εμπειρική θεραπεία της φυματίωσης σε περιοχές με υψηλά ποσοστά MDR-TB και
- σε ασθενείς με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το συμβατικό σχήμα^{2,19}.

ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΙΣ ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Όπως αναφέρθηκε, οι φθοριοκινολόνες έχουν ως στόχο τις βακτηριακές τοποϊσομεράσες II και IV. Σε αντίθεση με άλλα βακτήρια, έναντι των οποίων οι φθοριοκινολόνες είναι δραστικές, το ΜΦ δε διαθέτει τοποϊσομεράση IV και η δράση των φθοριοκινολονών περιορίζεται στην τοποϊσομεράση II. Το γεγονός αυτό ίσως εξηγήει εν μέρει την καλύτερη βακτηριοκτόνο δράση της μοξιφλοξασίνης που συνδέεται κυρίως με την τοποϊσομεράση II, σε σχέση

με τη σιπροφλοξασίνη που εμφανίζει προτίμηση για την τοποϊσομεράση IV^{2,26}. Η τοποϊσομεράση II ή γυράση είναι ένα τετραμερές αποτελούμενο από δύο υποομάδες A και δύο υποομάδες B, κάθε μία από τις οποίες διαθέτει μία περιοχή αλληλεπίδρασης με τις κινολόνες, που κωδικοποιείται από αντίστοιχα γονιδιακά τμήματα (QRDR). Μεταλλάξεις στα τμήματα αυτά σχετίζονται με εμφάνιση αντοχής στις φθοριοκινολόνες. Η πιο συχνή μετάλλαξη σε ΜΦ ανθεκτικά σε φθοριοκινολόνες είναι η αντικατάσταση του κωδωνίου 94 του γονιδίου που κωδικοποιεί την υποομάδα A της γυράσης. Πολλές μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί και είναι αξιοσημείωτο ότι διαφορετικές μεταλλάξεις οδηγούν σε διαφορετικά επίπεδα αντοχής². Παράλληλα, φαίνεται ότι το επίπεδο αντοχής εξαρτάται και από τον αριθμό των μεταλλάξεων, καθώς μία μετάλλαξη στο γονίδιο της γυράσης A οδηγεί σε χαμηλή αντοχή, ενώ υψηλότερη αντοχή επιτυγχάνεται με 2 μεταλλάξεις^{2,27}. Η υψηλού βαθμού αντοχή φαίνεται πως προκύπτει με μία σταδιακή διαδικασία κατά την οποία μία μετάλλαξη ακολουθεί μία άλλη^{2,11}. Από την άλλη πλευρά, μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο του ΜΦ μπορεί να ευθύνονται και για την εμφάνιση μεγαλύτερης ευαισθησίας στις φθοριοκινολόνες²⁷.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, η αντοχή του ΜΦ στις φθοριοκινολόνες οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μεταλλάξεις της περιοχής QRDR του γονιδίου για την υποομάδα A της γυράσης. Ωστόσο οι μεταλλάξεις αυτές δεν ανιχνεύονται στο σύνολο των ανθεκτικών ΜΦ. Μόνο το 42-85% των ΜΦ που προέρχονται από κλινικές περιπτώσεις αντοχής στις φθοριοκινολόνες εμφανίζουν τις μεταλλάξεις αυτές, ενώ αντοχή οφειλόμενη σε μεταλλάξεις στο γονίδιο για την υποομάδα B δεν έχει αναφερθεί. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί αντοχής είναι μεταλλάξεις σε άλλες περιοχές, εκτός QRDR, ελαττωμένη διαπερατότητα του κυτταρικού τοιχώματος του ΜΦ για τις φθοριοκινολόνες, απενεργοποίηση του φαρμάκου ή ενεργή αντλία απέκκρισης του φαρμάκου από το μικροβιακό κύτταρο (efflux pump)^{2,28}.

Όταν το ΜΦ εκτίθεται σε περιβάλλον με σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης μιας φθοριοκινολόνης, εμφανίζεται προοδευτική αντοχή, σχετιζόμενη με το γονίδιο της γυράσης A. Σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από μία κρίσιμη τιμή δεν αναπτύσσονται ανθεκτικά στελέχη. Ο όρος «συγκέντρωση πρόληψης μεταλλάξεων» (mutant prevention concentration-MPC) χρησιμοποιείται ως νέος τρόπος εκτίμησης της δραστικότητας ενός αντιβιοτικού και αντιστοιχεί στη συγκέντρωση πάνω από την οποία δεν παρατηρούνται ανθεκτικές αποικίες, σε ενοφθάλμισμα πάνω από 10¹⁰ μικροβιακών κυττάρων². Πρόκειται δηλαδή

για τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που αποτρέπει την εμφάνιση μεταλλάξεων του μικροβίου, οι οποίες θα μπορούσαν να προκαλέσουν αντοχή. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι κανένα από τα κλασικά πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα δε διαθέτει C_{max} μεγαλύτερη από την MPC, σε αντίθεση με τη μοξιφλοξασίνη και τη γκατιφλοξασίνη. Λαμβάνοντας υπόψη την MPC, η σιπροφλοξασίνη είναι η λιγότερο δραστική κινολόνη, με πολύ χαμηλό λόγο AUC/MPC, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3²⁹. Η κλινική σημασία της διαφοράς αυτής συνίσταται στη σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης αντοχής των ΜΦ, όταν στη θεραπεία περιλαμβάνεται η σιπροφλοξασίνη, σε σχέση με οποιαδήποτε από τις λοιπές φθοριοκινολόνες.

Σε κλινικό επίπεδο η συχνότητα της αντοχής στις φθοριοκινολόνες δεν είναι γνωστή, καθώς δεν συμπεριλαμβάνονται στις καθιερωμένες δοκιμασίες ευαισθησίας των ΜΦ. Υπάρχουν όμως αρκετές πρόσφατες μελέτες για την εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών^{2,30,31}. Η σημασία της εμφάνισης αντοχής του ΜΦ έναντι των φθοριοκινολονών πιστοποιείται από το γεγονός ότι η αποτυχία της σιπροφλοξασίνης δε φαίνεται να οφείλεται τόσο σε ελαττωμένη βακτηριοκτόνο δράση, όσο στη γρήγορη ανάπτυξη αντοχής με τις κλινικά ανεκτές δόσεις³². Χαρακτηριστικά, στις Φιλιππίνες η αντοχή στη σιπροφλοξασίνη αυξήθηκε από 10,3% το 1989-1994 σε 51,4% το 1995-2000, κυρίως διότι η κινολόνη αυτή αποτελούσε το μόνο δραστικό παράγοντα σε σχήματα για MDR-TB³³. Ο κίνδυνος εμφάνισης αντοχής στις φθοριοκινολόνες σε MDR στελέχη είναι υπαρκτός και ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην επιλογή των φαρμακευτικών παραγόντων στις περιπτώσεις αυτές^{2,31,33}. Όσον αφορά τη μοξιφλοξασίνη, έχει διαπιστωθεί σε φαρμακοδυναμικά μοντέλα ότι η συνιστώμενη δόση των 400mg καταστέλλει την εμφάνιση αντοχής στο 60% των

περιπτώσεων. Αν όμως η δόση αυξηθεί σε 600-800mg η καταστολή εμφάνισης αντοχής θα είναι πολύ υψηλότερη (86-93%). Αυτό που δεν έχει αποδειχθεί είναι αν οι δόσεις αυτές είναι ανεκτές σε κλινικό επίπεδο⁷.

Διασταυρούμενη αντοχή των φθοριοκινολονών με άλλες κατηγορίες αντιφυματικών δεν έχει αναφερθεί, αλλά σαφώς υπάρχει μεταξύ των φθοριοκινολονών. Καθώς η αντοχή του ΜΦ προκύπτει ως αποτέλεσμα επικράτησης των προϋπαρχόντων μεταλλαγμένων στελεχών κάτω από την πίεση της επιλογής των φθοριοκινολονών, η προηγούμενη χρήση τους φαίνεται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση αντοχής του ΜΦ. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την εμφάνιση της αντοχής ποικίλλει, υπάρχουν όμως μελέτες που δείχνουν ότι ελαττωμένη ευαισθησία σε φθοριοκινολόνες μπορεί να προκύψει και μετά από διαστήματα θεραπείας μικρότερα των 2 εβδομάδων^{2,34}. Το γεγονός αυτό καθιστά ιδιαίτερα κρίσιμη την απόφαση χορήγησης φθοριοκινολόνης για την πνευμονία της κοινότητας, όταν υπάρχει το ενδεχόμενο φυματίωσης. Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση φθοριοκινολονών σε ασθενείς που αρχικά θεωρήθηκε ότι είχαν πνευμονία της κοινότητας και τελικά αποδείχθηκε ότι έπασχαν από φυματίωση είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης και τη χειρότερη πρόγνωση της φυματίωσης^{35,36}. Μετά από τη χρήση φθοριοκινολονών (κυρίως σιπροφλοξασίνης) για 1-3 εβδομάδες, το 11% των ΜΦ εμφάνισαν αντοχή³⁵. Σε περιοχές με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, όταν χρησιμοποιείται φθοριοκινολόνη, το ενδεχόμενο της φυματίωσης πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη και να αποκλείεται με ενδελεχή μικροβιολογικό έλεγχο³⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι φθοριοκινολόνες αποτελούν μία νέα και σημαντική επιλογή για την αντιμετώπιση της φυματίωσης. Για τη σωστή χρήση τους πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- Η χρήση των φθοριοκινολονών σήμερα αφορά την MDR-TB και σε μικρότερο βαθμό τις περιπτώσεις ασθενών με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το συμβατικό σχήμα
- Στην πλειονότητά τους τα περιστατικά φυματίωσης αντιμετωπίζονται με την υπάρχουσα θεραπεία. Οι φθοριοκινολόνες δεν περιλαμβάνονται μέχρι στιγμής στη θεραπεία πρώτης γραμμής της φυματίωσης, αν και υπάρχει πιθανότητα αυτό να αλλάξει στο μέλλον, προκειμένου να επιτευχθεί βράχυνση του θεραπευτικού σχήματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σχέση περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) και συγκέντρωση πρόληψης μεταλλάξεων (MPC) διαφόρων φθοριοκινολονών έναντι του Μυκοβακτηριδίου της Φυματίωσης²⁹.

Φθοριοκινολόνη	AUC _{tot} /MPC ₅₀	AUC _{tot} /MPC ₉₀
Σιπροφλοξασίνη	6-38,5	2,4-15,4
Λεβοφλοξασίνη	74,7	29,9
Γκατιφλοξασίνη	75	30
Μοξιφλοξασίνη	98,2	32,7

AUC_{tot}: ολική περιοχή κάτω από την καμπύλη, MPC₅₀: συγκέντρωση πρόληψης μεταλλάξεων για το 50% των εξεταζόμενων στελεχών, MPC₉₀: συγκέντρωση πρόληψης μεταλλάξεων για το 90% των εξεταζόμενων στελεχών.

- Οι νεώτερες φθοριοκινολόνες γκατιφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη υπερέχουν, όσον αφορά τη δραστηριότητα, αλλά και όσον αφορά την ελάττωση της εμφάνισης αντοχής
- Η σιπροφλοξασίνη δεν αποτελεί σωστή επιλογή στη θεραπεία της φυματίωσης, τόσο λόγω φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραμέτρων, όσο και λόγω αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης αντοχής
- Η σωστή χρήση των φθοριοκινολονών όχι μόνο στη

φυματίωση, αλλά στη πνευμονία της κοινότητας έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς το ενδεχόμενο ανάπτυξης αντοχής μπορεί να αχρηστεύσει κλινικά αυτή την τόσο σημαντική ομάδα αντιμικροβιακών φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

The role of fluoroquinolones in the treatment of Tuberculosis

Katerina Manika¹,
Ioannis Kioumis²

¹Pneumologist, Research Fellow, MD, PhD

²Assistant Professor in Pneumology
Medicine and Infectious Diseases,
Pneumology Clinic, Aristotle University of
Thessaloniki
Pneumology Department, Aristotle
University of Thessaloniki, "G. Papanicolaou"
Hospital, Thessaloniki

Key words:

- tuberculosis
- multidrug-resistant tuberculosis
- fluoroquinolones
- resistance to fluoroquinolones

Correspondence:

Ioannis Kioumis
Assistant Professor
Pneumology Department
Aristotle University of Thessaloniki
G. Papanicolaou Hospital
Exohi, Thessaloniki
57010 Greece
E-mail: ikioum@yahoo.gr
Tel: 00302313307974
Fax: 00302310358477

SUMMARY. The need for new, more effective antituberculous drugs is pressing. The treatment of active disease needs to be shortened and simplified, the treatment given for latent tuberculosis (TB) also needs to be shortened and, most importantly, improved therapy for multi-drug resistant TB (MDR-TB) is needed. The fluoroquinolones are the first novel drugs since the rifamycins found to exert significant activity against *M. tuberculosis*. They are currently being used for the prophylactic treatment of individuals who have been exposed to MDR-TB, for the treatment of MDR-TB, for empirical treatment of TB in areas with high rates of MDR-TB and for patients who present severe adverse reactions to the conventional antituberculous regime. Conversely, their use is not recommended as a first-line drug for the routine treatment of TB. Fluoroquinolones are relatively safe antimicrobial compounds that bind to bacterial topoisomerases, resulting in cell death. They show strong bactericidal activity both in vitro and in vivo, and some, such as moxifloxacin, also exert sterilizing activity. Resistance to fluoroquinolones, associated with their previous use, is a significant issue. The emergence of resistance is far more likely when ciprofloxacin is included in the regime. In the case of community-acquired pneumonia the decision to administer a fluoroquinolone should be made with caution and the possibility of pulmonary TB should be considered. The appropriate use of fluoroquinolones both in the treatment of TB and for community-acquired pneumonia is of critical importance, since the emergence of resistance is becoming a significant problem. *Pneumon 2008; 21(4):395–401*

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a major public health issue world wide. One-third of the world's population has been infected with *Mycobacterium tuberculosis* and 2 million deaths are attributed to tuberculosis each year^{1,2}. In Greece, 10 cases per 100,000 inhabitants are reported every year, although the real

number may be twice as high³. The TB epidemic is fueled by the growing incidence of HIV infection and migration, and there appears to be an increase in multidrug-resistant TB (MDR-TB). MDR-TB is defined as TB resistant to at least isoniazid and rifampin, and extensively drug-resistant TB (XDR-TB) as disease caused by MDR strains that are also resistant to at least one fluoroquinolone and one or more injectable agents^{1,2,4}. It is estimated that in 2004 half a million new MDR-TB cases were diagnosed world wide⁴. In these cases cure is rarely achieved in more than 85% of patients initiating therapy, even when all antituberculous agents are available⁴. Although TB treatment is successful in 98% of cases in the developed world, 5-20% of MDR-TB patients and 66% of MDR-TB and HIV co-infected patients die during treatment⁴.

The currently recommended treatment for active pulmonary TB is lengthy and cumbersome and associated with severe adverse effects. It consists of 4 drugs (isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol) given for the first 2 months, followed by 2 drugs (isoniazid and rifampin) administered for 4 additional months⁵. The initial phase duration of 2 months applies so long as the *M. tuberculosis* is proved to be susceptible, but it should be lengthened if susceptibility test results are not available. In the initial phase, combination treatment is given with the aim of killing the Mycobacteria in the exponential-phase growth and to prevent emergence of drug resistance. Isoniazid in adequate concentrations is the main bactericidal drug. During the continuation phase the target is to kill non-replicating, persistent *M. tuberculosis*. Drugs with strong bactericidal activity, such as isoniazid, are necessary for the initial phase, whereas those with sterilizing activity are most effective during the continuation phase^{6,7}. One additional difficulty with the currently available TB regime is the potential for drug interactions, primarily those between rifampin and the antiretroviral drugs used for the treatment of AIDS¹.

The treatment of MDR-TB includes relatively less effective, poorly tolerated and more expensive drugs that need to be administered for 18-24 months¹. Equally inadequate is the treatment of latent TB infection, which consists of isoniazid given for 6-9 months, for which the major problems are compliance and liver toxicity¹.

Despite these problems, the development of new drugs has been almost nonexistent since the introduction of rifampin in 1970⁸, and the need for new, more effective drugs that can achieve multiple goals in improving TB control is therefore urgent. The treatment of active disease needs to be shortened and simplified and the interac-

tions of TB regimens with other drugs to be minimized. Treatment of latent TB also needs to be shortened. Most importantly, improved therapy for MDR-TB and XDR-TB is absolutely necessary^{1,4}.

Of the new compounds being tested for their efficacy in TB treatment, the fluoroquinolones are the first novel drugs since the development of rifamycins to have been shown to have significant activity against *M. tuberculosis*⁹. Fluoroquinolones are fluorine-containing derivatives of older quinolones, such as nalidixic acid. As they have a broad-spectrum antimicrobial activity, they have been widely used for the treatment of bacterial infections of the respiratory, gastrointestinal and urinary tracts for the last 30 years². Fluoroquinolones are the only antibiotics that directly inhibit DNA synthesis. They target bacterial topoisomerases II and IV, enzymes which control DNA topology^{2,10}. Different fluoroquinolones appear to favour different enzyme; ciprofloxacin binds preferentially to topoisomerase IV, whereas moxifloxacin has a predilection for topoisomerase II. Fluoroquinolone binding to topoisomerases leads to bacterial death by mechanisms that have not been fully elucidated, although strand-breakage, autolysis, and blockade of replication by the topoisomerase-fluoroquinolone complex have all been proposed^{2,11}. Fluoroquinolones have been shown to penetrate into macrophages where they also exert bactericidal activity².

IN VITRO ACTIVITY

The newer fluoroquinolones sparfloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin have lower minimum inhibitory concentrations (MIC) for *M. tuberculosis* than the older levofloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin² (Table 1). Of all the fluoroquinolones tested against rifampin-tolerant *M. tuberculosis*, gatifloxacin and moxifloxacin exert the greatest bactericidal activity². When combined with various first-line antituberculous drugs, these compounds have been shown to cause greater reduction in colony forming units (CFU) of intramacrophage *M. tuberculosis* than the other drugs alone². The in vitro activity of the various fluoroquinolones on *M. tuberculosis* is ranked in the order: lomefloxacin < ciprofloxacin < or = ofloxacin < sparfloxacin < moxifloxacin = gatifloxacin¹². Gatifloxacin and moxifloxacin showed low MIC for both ofloxacin resistant and ofloxacin susceptible strains, although some cross resistances was observed¹². Moxifloxacin appears to exert both bactericidal and sterilizing activity, maintained

TABLE 1. Minimum inhibitory concentration (MIC) of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*².

Fluoroquinolone	MIC (µg/mL)
Ciprofloxacin	0.5-4
Ofloxacin	1-2
Levofloxacin	1
Sparfloxacin	0.2-0.5
Gatifloxacin	0.2-0.25
Moxifloxacin	0.12-0.5

against persistent *M. tuberculosis* tolerant to high rifampin concentrations⁶. It has been shown that the number of viable counts for 100-day cultures of *M. tuberculosis* exposed to various concentrations of ciprofloxacin is significantly higher than that of those exposed to other fluoroquinolones, such as moxifloxacin and gatifloxacin; in other words, ciprofloxacin has a significantly lower bactericidal activity than the other fluoroquinolones⁶.

IN VIVO ACTIVITY

The in vivo activity of fluoroquinolones is concentration-dependent. One in vivo comparison found that gatifloxacin, moxifloxacin and isoniazid had similar activity against *M. tuberculosis*. According to several studies in mice, moxifloxacin is the most strongly bactericidal (possibly more than isoniazid) followed, in order of decreasing activity, by sparfloxacin, levofloxacin and ofloxacin. Moxifloxacin also appears to exert a degree of sterilizing activity that may enable achievement of the goals of a shortened therapy regime and improved treatment of latent TB². In a mouse model the combination of rifampin, pyrazinamide, and moxifloxacin showed sterilizing activity that exceeded substantially not only that of the standard regime but also that of the standard regime with the addition of moxifloxacin¹³. Moxifloxacin has been dem-

onstrated to be able to kill mycobacteria in the absence of ongoing protein synthesis, which might explain its efficacy against *M. tuberculosis* in a dormant state¹⁴.

The ratios of two pharmacokinetic parameters, the peak serum concentration (C_{max}) and the 24-hour area-under-the-curve (AUC₂₄), to the MIC are generally accepted as pharmacodynamic correlates of fluoroquinolone efficacy. The greatest bactericidal effect with a decreased probability of resistance to fluoroquinolones against various bacterial pathogens occurs at C_{max}/MIC ratios of >8-10 and AUC₂₄/MIC ratios of >100-125. It is evident that moxifloxacin at the recommended daily dose of 400mg would be the most active fluoroquinolone against tuberculosis, while ciprofloxacin is the least effective² (Table 2).

ACTIVITY AND SAFETY IN HUMANS

It has been shown in humans that fluoroquinolones are absorbed readily after oral administration and achieve effective tissue penetration and distribution into the lungs and alveolar macrophages (Table 2)². The early bactericidal activity, i.e. the log fall in the CFU count in sputum during the first 48 hours of therapy, of ciprofloxacin and ofloxacin is lower than that of isoniazid. Apparently this is not the case with moxifloxacin, since two studies have demonstrated that its early bactericidal activity is superior to that of rifampin and perhaps comparable to that of isoniazid^{2,15,16}.

Severe adverse effects of fluoroquinolones include tendonitis, photosensitivity, seizures, and QT interval prolongation. Gastrointestinal and central nervous system reactions, hepatitis, renal dysfunction and hypoglycaemia have also been reported. Fluoroquinolones are restricted for use in children due to the possibility of mutagenesis and cartilage abnormalities, and they are not recommended during pregnancy, except as second-line therapy

TABLE 2. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of fluoroquinolones².

Fluoroquinolone	C _{max} (µg/mL/70kg)	AUC ₂₄ (µg*h/mL/70Kg)	C _{max} /MIC	AUC ₂₄ /MIC
Ciprofloxacin (250 mg)	1.5	5.75	1-2	10-20
Ofloxacin (400mg)	4	48	2	24
Levofloxacin (500mg)	6.21	44.8	5-7	40-50
Sparfloxacin (400mg)	1.18	33	2	40
Gatifloxacin (400mg)	3.42	30	8.4	68
Moxifloxacin (400mg)	4.34	39.3	9	96

C_{max} : maximum concentration in serum, AUC: area under curve, MIC: minimum inhibitory concentration.

for MDR-TB in that setting².

Drug interactions between fluoroquinolones and other antituberculous drugs are infrequent, although a recent study has shown potentially serious interactions affecting gatifloxacin and rifampin concentrations. When these drugs are administered together gatifloxacin levels increase and rifampin levels decrease¹⁷. Fluoroquinolone absorption may be reduced when co-administered with antacids. Older fluoroquinolones have an excellent safety record in long-term therapy, as has also been suggested for moxifloxacin².

CLINICAL TRIALS

Clinical trials on the use of fluoroquinolones in the treatment of TB have focused on shortening the first-line therapy regime and on improvement of MDR-TB treatment. In a clinical trial in India, which evaluated the possibility of treatment shortening, patients with TB were assigned to four treatment groups all of which received ofloxacin. As no standard therapy group was included in the study, the interpretation of the results was limited. However, the rate of sputum conversion at 2 months ranged from 92 to 98%, which is superior to that achieved by the classical regime. Even more impressive was the very low relapse rate. Patients who received daily isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ofloxacin for 3 months, followed by twice-weekly isoniazid and rifampin for 1 or 2 months, experienced a 2-4% relapse rate in the first 2 years after the completion of treatment. No increased incidence of adverse reactions was observed¹⁸.

Several clinical trials have been reported in the literature concerning the role of fluoroquinolones in the treatment of TB¹⁹⁻²². According to a recent meta-analysis of 11 randomized controlled trials comprising a total of 1,514 patients, no statistically significant difference was observed in relation to cure, treatment failure and clinical or radiological improvement when first-line drugs were replaced by a fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin or moxifloxacin). The substitution of ciprofloxacin into first-line regimes was associated with a higher incidence of relapse and longer time to sputum conversion^{19,23}. Addition of levofloxacin to the classic regime had no effect. Based on these findings, there is currently no justification for the substitution of a fluoroquinolone for first-line drugs or the addition of a fluoroquinolone to the standard regime¹⁹.

It is evident that new, well planned clinical trials are needed to assess the role of fluoroquinolones in the treatment of TB. Gatifloxacin and moxifloxacin are being studied in phase II and/or III trials on the shortening of treatment duration for active, drug-susceptible pulmonary TB. These compounds are being examined more closely than any other drug in the treatment of TB and are being tested in combination regimes in which they replace ethambutol or isoniazid¹. In a completed phase II study the sputum of patients who received gatifloxacin or moxifloxacin instead of ethambutol cleared more quickly than that of patients receiving conventional therapy or a regime that included ofloxacin, although the overall rate of sputum conversion at 2 months was not improved²¹. These results were confirmed by another study with moxifloxacin²². The ability of gatifloxacin or moxifloxacin to substitute ethambutol, or to shorten the duration of treatment to 4 months is now being tested in phase III trials¹. It has been shown that substitution of moxifloxacin for isoniazid shortens the duration of therapy much more effectively than does substitution of moxifloxacin for ethambutol¹³. Moreover the combination of moxifloxacin and isoniazid is not antagonistic and there is even a suggestion that moxifloxacin might increase the activity of isoniazid²⁰.

Concerning MDR-TB, in a retrospective study improvement of the cure rate (75% vs 56%) and reduction of the mortality rate (12% vs 22%) were observed in the period 1984-1998 in comparison with the period 1973-1983. This improvement was attributed to the implementation of surgical methods and the use of fluoroquinolones in the treatment of MDR-TB, especially in older patients²⁴. Fluoroquinolone use was associated with significant improvement in survival²⁴. In a comparative study between ofloxacin and its active S(-) enantiomer, levofloxacin, the latter was found to be more efficacious than the former when incorporated into MDR-TB regimes²⁵. It is evident that the role of fluoroquinolones is much better established in MDR-TB than for susceptible TB. According to the ATS/CDC guidelines of 2003⁵ fluoroquinolones should be used for:

- Prophylactic treatment of individuals who have been exposed to MDR-TB
- Treatment of MDR-TB
- Empirical treatment of TB in areas with high rates of MDR-TB, and
- Patients receiving the conventional regime who present severe adverse reactions^{2,19}.

FLUOROQUINOLONE RESISTANCE

As mentioned above, fluoroquinolones target bacterial topoisomerases II and IV. Unlike most other bacterial species, *M. tuberculosis* includes only topoisomerase II and lacks topoisomerase IV. Moxifloxacin has a predilection for topoisomerase II, which may explain, at least in part, the stronger bactericidal activity of moxifloxacin compared with ciprofloxacin, which binds preferentially to topoisomerase IV^{2,26}. Topoisomerase II or gyrase is a tetramer that consists of two A and two B subunits which include areas of interaction with the fluoroquinolones. These areas are encoded by the DNA regions QRDR. Mutations within the QRDR have been identified that are associated with fluoroquinolone resistance. The most common mutation is a substitution at codon 94 of the subunit A gene. Many mutations have been reported and it appears that different substitutions cause different levels of resistance². Resistance level appears to be related to the number of mutations since single mutations are associated with low-level fluoroquinolone resistance whereas bacteria with high-level resistance generally have two mutations^{2,27}. Thus, high-level resistance to fluoroquinolones appears to be generated in a stepwise process of additive mutations^{2,11}. Mutations in the same area have also been associated with hypersusceptibility to fluoroquinolones²⁷.

It is apparent that *M. tuberculosis* resistance to fluoroquinolones occurs primarily due to mutations in the QRDR of gyrase A gene. However such mutations are not found in all patients with fluoroquinolone resistance. In fact only 42-85% of resistant *M. tuberculosis* isolates have mutations in gyrase A QRDR and to date, no isolates have been associated with gyrase B QRDR mutations. Other mechanisms that may account for fluoroquinolone resistance include mutations in areas other than QRDR, decreased cell wall permeability to the drug, drug inactivation, or an active drug efflux pump^{2,28}.

When *M. tuberculosis* is sequentially challenged with increasing concentrations of fluoroquinolones, stepwise resistance occurs and these mutations appear to map the gyrase gene. However, eventually a concentration is reached at which no mutant is recovered. The term "mutant prevention concentration" (MPC) has been proposed as a new measure of antibiotic activity that is indicative of the drug concentration above which resistant colonies are no longer recoverable when over 10¹⁰ cell are plated². Of the first-line antituberculosis agents, none achieves human C_{max} levels that exceed the MPC, in contrast to

moxifloxacin and gatifloxacin. According to MPC, ciprofloxacin is the least active fluoroquinolone with a very low AUC/MPC ratio (Table 3)²⁹, which is clinically significant as the emergence of resistance is far more likely when ciprofloxacin is included in the regimen rather than the other fluoroquinolones.

As fluoroquinolone susceptibility is not assessed routinely, the prevalence of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis* is unknown, but several recent studies are concerned with the emergence of resistant clinical isolates^{2,30,31}. The significance of *M. tuberculosis* resistance to fluoroquinolones is underlined by the fact that ciprofloxacin failure does not appear to be due to poor bactericidal activity but to rapid emergence of resistance at the doses used clinically³². In the Philippines, ciprofloxacin resistance increased from 13.3% in 1989 to 1994 to 51.4% in 1995 to 2000, mainly because ciprofloxacin was often the only effective drug in the regimen used for the treatment of MDR-TB³³. Emergence of fluoroquinolone resistance in MDR *M. tuberculosis* strains is possible, and decisions concerning the treatment regime in these cases should be made with caution^{2,31,33}. Concerning moxifloxacin, the currently recommended dose of 400mg is likely to suppress the emergence of resistance in 60% of patients, whereas a much higher percentage (86-93%) would achieve this goal with 600-800mg/day. Whether these doses are well tolerated remains to be seen⁷.

While there have been no reports of cross-resistance between fluoroquinolones and other classes of antituberculous agents, cross-resistance is observed within the fluoroquinolone class. Fluoroquinolone resistance is primarily seen as a result of in vivo selection of a fluoroquinolone-resistant mutant subpopulation, and therefore emergence of resistance is associated with their previous use. The time needed for acquisition of resistance

TABLE 3. Area under the curve (AUC)/mutant prevention concentration (MPC) ratio of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*²⁹.

Fluoroquinolone	AUC _{tot} /MPC ₅₀	AUC _{tot} /MPC ₉₀
Ciprofloxacin	6-38.5	2.4-15.4
Levofloxacin	74.7	29.9
Gatifloxacin	75	30
Moxifloxacin	98.2	32.7

AUC_{tot}: total area under the curve, MPC₅₀: mutant prevention concentration when 50% of the strains were considered, MPC₉₀: mutant prevention concentration when 90% of the strains were considered.

varies, but it has been suggested the resistant strains can develop after courses of treatment shorter than 2 weeks^{2,34}. Because of this, the decision to administer a fluoroquinolone for community-acquired pneumonia when there is a possibility of TB is critical. Recent studies have demonstrated that initial empirical therapy with a fluoroquinolone in presumed bacterial pneumonia which was finally diagnosed as TB was associated with delay in the diagnosis and a worse outcome of the TB^{35,36}. After empirical use of fluoroquinolones (mainly ciprofloxacin) for 1-3 weeks, 11% of *M. tuberculosis* isolates became resistant³⁵. In areas with high TB incidence, therefore, when fluoroquinolones are to be used, pulmonary TB should be considered and careful microbiological evaluation for *M. tuberculosis* should be performed³⁷.

CONCLUSIONS

Fluoroquinolones are a new and important alternative drug category for the treatment of TB. In order for them to be used appropriately the following points should be kept in mind:

- Currently fluoroquinolones are used as antituberculous agents in MDR-TB and, to a lesser extent, in the case of severe adverse reactions to the conventional antituberculous regime.
- In the majority of cases of TB the current conventional treatment regime is successful. Fluoroquinolones are not included at present in the first-line treatment of TB, although that might change in the future, in order to shorten treatment duration.
- The newer fluoroquinolones moxifloxacin and gatifloxacin have been shown to exert better activity and are associated with a lower probability of emergence of resistance.
- Ciprofloxacin should not be included in the treatment of TB because emergence of resistance is probable, due to pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.
- The appropriate use of fluoroquinolones in the treatment of TB and for community-acquired pneumonia is of critical significance, since with uncontrolled use the emergence of resistance might render this important group of antimicrobial compounds useless.

REFERENCES

1. Spigelman MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *J Infect Dis* 2007; 196:S28-34.
2. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:432-42.
3. Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, Γραφείο Φυματίωσης. Οδηγίες για την αντιμετώπιση της Φυματίωσης. Αθήνα 2006.
4. Mitnick CD, Castro GC, Harrington M, Sacks LV, Burman W. Randomized trials to optimize treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *PLOS medicine* 2007;4:1730-34.
5. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:603-62.
6. Hu Y, Coates ARM, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:653-57.
7. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Parsons LM, Salfinger M, Drusano GL. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *J Infect Dis* 2004; 190:1642-51.
8. Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:73-105.
9. Iseman MD. Tuberculosis therapy: (past), present and future. *Eur Respir J* 2002; 36:S87-94.
10. Chen CR, Malik M, Snyder M, Drlica K. DNA Gyrase and Topoisomerase IV on the bacterial Chromosome: Quinolone-induced DNA Cleavage. *J Mol Biol* 1996; 258:627-37.
11. Zhao X, Xu C, Domagala J, Drlica K. DNA topoisomerase targets of the fluoroquinolones: A strategy for avoiding bacterial resistance. *Rpoc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:13991-96.
12. Sulochana S, Rahman F, Paramasivan CN. In vitro activity of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Chemother* 2005; 17:169-73.
13. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, et al. Moxifloxacin-containing regimens of reduced duration produce a stable cure in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1131-4.
14. Malik M, Drlica K. Moxifloxacin Lethality against *Mycobacterium tuberculosis* in the Presence and Absence of Chloramphenicol. *Antimicrob Agent Chemother* 2006; 50:2842-44.
15. Gosling RD, Uiso LO, Sam NE, et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1342-5.
16. Pletz MW, Deroux A, Roth A, Neumann KH, Mauch H, Lode H. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:780-2.
17. McIlleron H, Norman J, Kanyok TP, Fourie PB, Horton J, Smith PJ. Elevated gatifloxacin and reduced rifampicin concentrations in a single-dose interaction study amongst healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1398-401.
18. Tuberculosis Research Centre (Indian Council of Medical Research), Chennai. Shortening short course chemotherapy. A randomised clinical trial for treatment of smear positive pulmonary tuberculosis with regimens using ofloxacin in the

- intensive phase. *Ind J Tub* 2002; 49: 27–38.
19. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004795. DOI: 10.1002/14651858.CD004795.pub3.
 20. Gillespie SH, Gosling RD, Uiso L, Sam NE, Kanduma EG, McHugh TD. Early bactericidal activity of a moxifloxacin and isoniazid combination in smear-positive pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1169–71.
 21. Lienhardt C, Rustomjee R, Allen J, et al. Comparison of 2-months sterilizing activities of several quinolone-containing regimens: preliminary results of a phase II trial in South Africa [abstract LB2-13]. In: Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC). Washington DC: American Society for Microbiology, 2005:205.
 22. Burman WJ, Johnson J, Goldberg S, et al. Moxifloxacin vs. Ethambutol in multidrug treatment of pulmonary tuberculosis—final results of a randomized double-blind trial [abstract LB-31]. In: Program and abstracts of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Washington, DC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2005:203.
 23. Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67:2077-99.
 24. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh MLN, Goble M, Iseman MD. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1103–9.
 25. Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al. Comparative Roles of Levofloxacin and Ofloxacin in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *CHEST* 2003; 124:1476–81.
 26. Matrat S, Veziris N, Mayer C, et al. Functional Analysis of DNA Gyrase Mutant Enzymes Carrying Mutations at Position 88 in the A Subunit Found in Clinical Strains of *Mycobacterium tuberculosis* Resistant to Fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:4170-73.
 27. Aubry A, Veziris N, Cambau E, Truffot-Pernot C, Jarlier V, Fisher M. Novel Gyrase Mutations in Quinolone-Resistant and –Hypersusceptible Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: Functional Analysis of Mutant Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:104-12.
 28. Pasca MR, Gugliera P, Aresi F, Bellinzoni M, De Rossi A, Riccardi G. Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c, an ABC Fluoroquinolone Efflux Pump in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3175-78.
 29. Rodriguez JC, Cebrian L, Lopez M, Ruiz M, Jimenez I, Royo G. Mutant prevention concentration: comparison of fluoroquinolones and linezolid with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:441-44.
 30. Shi R, Zhang J, Li C, Kazumi Y, Sugawara I. Emergence of Ofloxacin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates from China as Determined by *gyrA* Mutation Analysis Using Denaturing High-Pressure Liquid Chromatography and DNA Sequencing. *J Clin Microb* 2006; 44:4566-68.
 31. Huang TS, Kunin CM, Lee SSJ, Chen YS, Tu HZ, Liu YC. Trends in fluoroquinolone resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex in a Taiwanese medical centre: 1995–2003. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1058-62.
 32. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Drusano GL. Pharmacodynamic Evidence that Ciprofloxacin Failure against Tuberculosis Is Not Due to Poor Microbial Kill but to Rapid Emergence of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3178-81.
 33. Grimaldo ER, Tupasi TE, Rivera AB, et al. Increased resistance to ciprofloxacin and ofloxacin in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients seen at a tertiary hospital in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:546-50.
 34. Ginsburg AS, Woolwine SC, Hooper N. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M tuberculosis*. *N Engl J Med* 2003; 349:1977–8.
 35. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, Liaw YS, Yang PC, Luh KT. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006; 61:903-8.
 36. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1607-12.
 37. Hsueh PR. Should fluoroquinolones be first-line antibiotics in the treatment of community-acquired pneumonia in areas with high incidence of tuberculosis? *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40:386-7.

Σπάνια λοίμωξη του αναπνευστικού με οζώδες ερύθημα σε νεαρή μοναχή

Αντώνης Αντωνιάδης,
Παυλίνα Στόγιου,
Δημήτρης Μπομπότας,
Αικατερίνη Μήτκα,
Σταύρος Τρύφων,
Χρυσούλα Καραγιαννίδου

Πνευμονολογική κλινική Γ. Ν. Σερρών

Λέξεις κλειδιά:

- οζώδες ερύθημα
- κοκκidioμύκωση
- *Coccidioides immitis*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Περιγράφεται περίπτωση νεαρής γυναίκας, μοναχής, που προσήλθε στο νοσοκομείο λόγω εμπύρετου συνοδευόμενου από έντονα μη ειδικά συμπτώματα, γενικευμένη αρθραλγία και οζώδες ερύθημα. Παρά την άτυπη ακτινολογική εικόνα η προσεκτική λήψη του ιστορικού υπήρξε καθοριστική για την διάγνωση και θεραπεία της ασθενούς, η οποία έπασχε από μία μη συνηθισμένη λοίμωξη για την ελληνική επικράτεια, την Κοκκidioμύκωση. Η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή ήταν άμεσα αποτελεσματική στην κλινικοεργαστηριακή βελτίωση της ασθενούς. Η τριετής παρακολούθηση δεν έδειξε υπολειπόμενες βλάβες ή διαταραχές. *Πνεύμων 2008, 21(4):402-406.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κοκκidioμύκωση είναι μια μυκητιασική νόσος που οφείλεται σε δύο είδη του γένους κοκκidioμύκητα, τα *C. immitis* (πρώην CA group) και *C. posadasii* (πρώην non- CA group)^{1,2}. Η νόσος ενδημεί στην νοτιοδυτική Αμερική και σε περιοχές του Μεξικού και της κεντρικής και νότιας Αμερικής, όπου οι χειμώνες είναι ήπιοι και το χώμα αλκαλικό^{3,4}. Περιστατικά της νόσου, εκτός των ενδημικών περιοχών, σχετίζονται κατά κανόνα με ταξίδια⁶ ή με μεταφορά υλικών από αυτές⁷.

Οι ταξιδιώτες που επισκέπτονται τις περιοχές που ενδημεί ο μύκητας, εμφανίζουν την πνευμονική μορφή της νόσου όταν εισπνεύσουν αρθροκονίδια – ενδοσπόρια του *Coccidioides immitis*.

Οι μορφές που μπορεί να εμφανιστεί είναι: α) η Πρωτοπαθής πνευμονική β) η Χρόνια πνευμονική γ) η Ρευματολογική και δ) η Διάχυτη.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ηλικίας 21 ετών, μοναχή, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του νοσοκομείου μας παραπονούμενη για πυρετό από δεκαπενθημέρου μέχρι 38°C, κυρίως τις απογευματινές ώρες, που συνοδεύονταν από ξηρό βήχα, νυχτερινές εφιδρώσεις και έντονη καταβολή δυνάμεων. Από το πρόσφατο ιστορικό διαπιστώθηκε απώλεια βάρους και

Αλληλογραφία:

Αντώνης Αντωνιάδης,
Πνευμονολογική κλινική Γ.Ν. Σερρών
Τηλ. 23210 94607, Fax 2321094624

αρθραλγίες. Τρεις ημέρες μετά την έναρξη του πυρετού, η ασθενής παρουσίασε αιφνίδιο θωρακικό άλγος αριστερά που επιδειωνόταν με τις αναπνευστικές κινήσεις, ενώ επτά ημέρες αργότερα εμφάνισε εξάνθημα στις κνήμες του τύπου του οζώδους ερυθήματος. Από το ατομικό ιστορικό δεν ανέφερε κάτι το παθολογικό, δεν ήταν καπνίστρια και είχε αφοσιωθεί στο μοναχισμό από πενταετίας.

Στην κλινική εξέταση, αποκαλύφθηκε ταχύπνοια (28 αναπνοές/λεπτό) χωρίς παθολογικούς ήχους από την ακρόαση του αναπνευστικού, ταχυκαρδία (120 σφ./λεπτό) με ευκρινείς S_1 , S_2 και απουσία ψηλαφητών λεμφαδένων. Η κοιλιά ήταν μαλακή με φυσιολογικούς εντερικούς ήχους και το ήπαρ και ο σπλήνας αψηλάφητα. Τέλος υπήρχε αμφοτερόπλευρο οζώδες ερύθημα στις κνήμες (Εικόνα 1).

Η ακτινογραφία θώρακος απεικόνιζε ήπια διόγκωση της αριστερής πύλης και διήθηση παραπυλαία αριστερά (Εικόνα 2).

Η ασθενής εισήχθη στην Πνευμονολογική κλινική.

Από τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο της εισαγωγής βρέθηκαν: λευκά αιμοσφαίρια $13500/\text{mm}^3$ (πολυμ. 75,2%, λεμφ. 14,9%, μονοκ. 8,3%) Ht 36.1%, Hb 11.9gr/dL, Plt $421000/\mu\text{L}$, TKE 70mm/h, σάκχαρο 88 mg/dL, ουρία 19 mg/dL, κρεατινίνη 0,5 mg/dL, CPK 48 IU/L, LDH 162 IU/L, SGOT 15 IU/L, SGPT 8 IU/L, K 4.3 mEq/L, Na 143 mEq/L. Η γενική ούρων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Η ανάλυση των αερίων αίματος έδειξε ήπια υποξυγοναιμία (pO_2 : 72mmHg,) με pCO_2 : 36mmHg, και pH:7,44.

Η ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος στην οποία παρατηρήθηκε πνευμονική διήθηση στο κορυφαίο τμήμα του αριστερού κάτω λοβού με μερικό αεροβρογχόγραμμα, δορυφόρους στικτούς όζους σαφώς και ασαφώς αφοριζόμενους που κατά τόπους συνέρεαν, και παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων στην αριστερή πύλη (Εικόνα 3).

Βασιζόμενοι στον απογευματινό πυρετό από δεκαπεν-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οζώδες ερύθημα κνημών.

θημέρου, τις εφιδρώσεις, την έντονη καταβολή δυνάμεων και το οζώδες ερύθημα, σε συνδυασμό με την ηλικία και τα ακτινολογικά ευρήματα πιθανολογήσαμε τη φυματίωση (Tbc) σαν πιο πιθανή διάγνωση και χορηγήσαμε αντιφυματική αγωγή (ΡΙφαμπικίνη, Ισονιαζίδη, Πυραζιναμίδα, Εθαμβουτόλη), ενώ παράλληλα στη διαφορική διάγνωση συμπεριλάβαμε όλες τις παθήσεις που συνοδεύονται από οζώδες ερύθημα όπως:

- Ιδιοπαθές οζώδες ερύθημα
- Στρεπτοκοκκική λοίμωξη
- Λοίμωξη από Μυκόπλασμα
- Φάρμακα
- Φυματίωση
- Σαρκοείδωση
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Κοκκιδιομύκωση

Με βάση τις προαναφερόμενες παθήσεις ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε φυματινοαντίδραση Mantoux, ASTO, IgM για μυκόπλασμα, Ra test, ACE, ANCA, Θυρεοειδικός έλεγχος, HbsAg.

Έγινε οφθαλμολογική εκτίμηση η οποία δεν ανέδειξε κάτι παθολογικό, υπερηχογράφημα καρδιάς το οποίο ήταν φυσιολογικό και υπερηχογράφημα κοιλίας που επίσης ήταν φυσιολογικό. Τα αποτελέσματα από τις παραπάνω εξετάσεις που ζητήθηκαν ήταν φυσιολογικά. Η φυματινοαντίδραση Mantoux ήταν αρνητική.

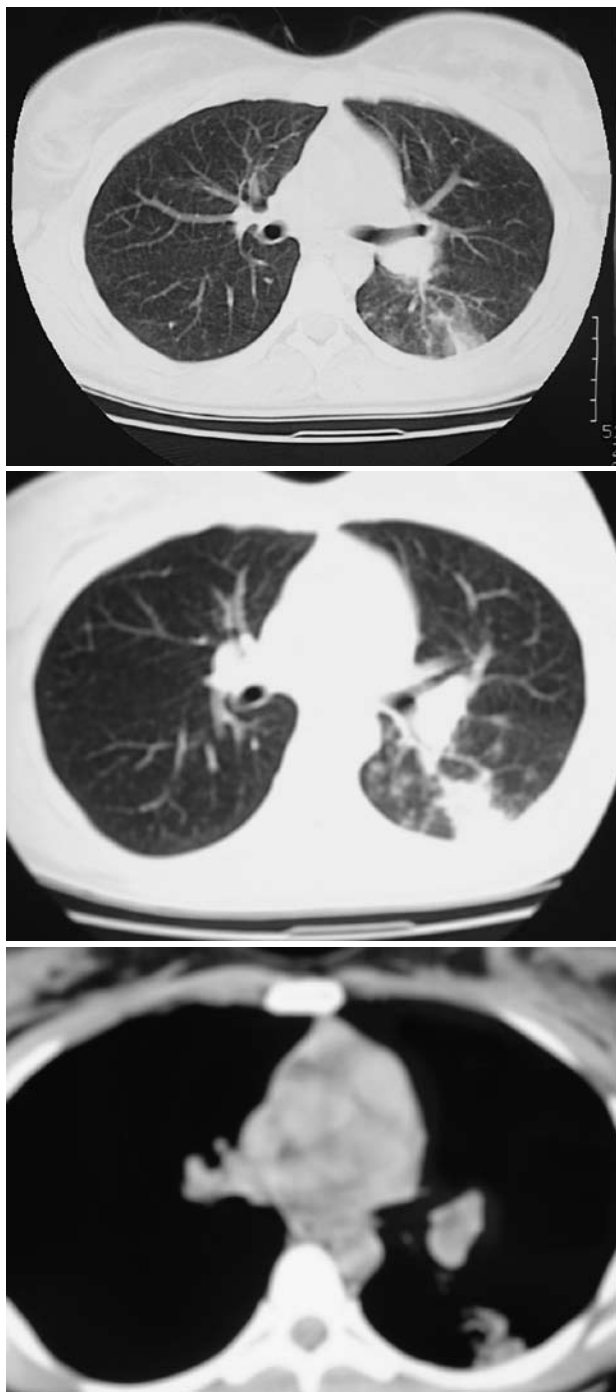
Παρά την αντιφυματική αγωγή τις επόμενες μέρες η ασθενής παρουσίασε επιδείνωση της κλινικής της εικόνας



ΕΙΚΟΝΑ 2. Ακτινογραφία θώρακος εισαγωγής.

με επίταση της κακουχίας και καταβολής δυνάμεων - η ασθενής με πολύ μεγάλη δυσκολία μπορούσε να σηκωθεί από το κρεβάτι - παρατηρήθηκε δε συνέχιση του πυρετού και των αρθραλγιών.

Μετά από επανειλημμένη και αναλυτικότερη λήψη



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αξονική τομογραφία θώρακος εισαγωγής.

του ιστορικού διαπιστώθηκε ότι η ασθενής είχε ταξιδέψει προ μηνός στην Αμερική, και συγκεκριμένα στην Αριζόνα, όπου παρέμεινε για τριάντα ημέρες.

Με βάση πλέον το νέο αυτό δεδομένο (στη περιοχή ενδημεί ο κοκκidioμύκητας), την αρνητική Mantoux, την κλινική επιδείνωση υπό αντιφυματική αγωγή και τη συμβατή κλινική και ακτινολογική εικόνα για κοκκidioμύκωση, διακόπηκε η αντιφυματική αγωγή και χορηγήθηκε αντιμυκητιασική αγωγή με φλουконаζόλη 200mg x 2/H.

Συγχρόνως στάλθηκαν ορολογικές εξετάσεις για την ανίχνευση της μυκητιασικής λοίμωξης τόσο σε κέντρο του εσωτερικού όσο και σε εξειδικευμένο εργαστήριο του πανεπιστημίου της Καλιφόρνιας. Η ανταπόκριση στην θεραπεία ήταν εντυπωσιακή. Από την δεύτερη ημέρα η ασθενής απυρέτησε σταδιακά και γρήγορα ανέκτησε τις δυνάμεις της, ενώ οι αρθραλγίες και το οζώδες ερύθημα, υποχώρησαν στις επόμενες δύο εβδομάδες.

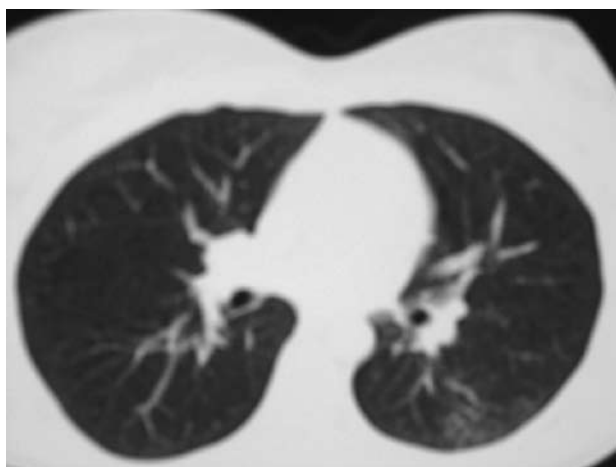
Λίγες ημέρες αργότερα, ήρθε η εργαστηριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης. Ο ποιοτικός έλεγχος με τη μέθοδο της ανοσοδιάχυσης έδωσε θετικά αντισώματα IgM και IgG έναντι *Coccidioides sp.* Ο ποσοτικός έλεγχος με τη μέθοδο σύνδεσης του συμπληρώματος ήρθε θετικός έναντι *Coccidioides sp.* Ο τίτλος στο πρώτο δείγμα ήταν 1:4, στο δεύτερο 1:8 στο τρίτο 1:2 για να αρνητικοποιηθεί μετά από έξι μήνες. Ο έλεγχος με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμερισμού (PCR) έναντι του *Coccidioides sp.* ήταν επίσης, θετικός.

Συνεχίστηκε η φλουконаζόλη σε δοσολογία 200mg X 2/H για 1 μήνα, 100mg X 2/H για 1 μήνα και 100mg X 1/H για 1 μήνα. Η διάρκεια και η αποκλιμάκωση της θεραπείας βασίστηκαν στην πτωτική πορεία του τίτλου των αντισωμάτων έναντι *Coccidioides sp.*

Μετά από τρία χρόνια η κλινική κατάσταση είναι άριστη χωρίς υπολειπόμενες βλάβες ή διαταραχές (Εικόνα 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η Κοκκidioμύκωση είναι μια μυκητιασική νόσος που πρωτοαναφέρθηκε το 1892 στην Αργεντινή¹, και οφείλεται σε δύο είδη του γένους κοκκidioμύκητα, τα *C. immitis* (πρώην CA group) και *C. posadasii* (πρώην non-CA group) με υψηλή λοιμογόνο δράση και πύλη εισόδου το αναπνευστικό και το δέρμα^{1,2}. Η νόσος ενδημεί στην νοτιοδυτική Αμερική και σε περιοχές του Μεξικού και της κεντρικής και νότιας Αμερικής, όπου οι χειμώνες είναι ήπιοι και το χώμα αλκαλικό^{3,4}. Η ετήσια επίπτωση στην Αμερική υπολογίζεται σε 150.000 περιπτώσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής⁵. Περιστατικά της νόσου,



ΕΙΚΟΝΑ 4. Αξονική τομογραφία θώρακος ένα μήνα μετά από την έναρξη θεραπείας.

εκτός των ενδημικών περιοχών, σχετίζονται κατά κανόνα με ταξίδια⁶ ή με μεταφορά υλικών από αυτές⁷. Σε αυτά, τυπικά η διάγνωση τίθεται καθυστερημένα καθώς δεν υπάρχει από την αρχή η υποψία μιας τέτοιας λοίμωξης⁸. Κάτι ανάλογο συνέβη και στη περίπτωση που παρουσιάζεται όπου αρχικά αντιμετωπίστηκε σαν πνευμονική Φυματίωση.

Η Κοκκιδιομύκωση προκαλείται από την εισπνοή των αρθροκονιδίων ή τη διαδερμική εμφύτευσή τους στους ιστούς. Τυπικά η νόσος παρουσιάζει δύο εξάρσεις ετησίως στην Αριζόνα, μία την άνοιξη και μία στο τέλος του καλοκαιριού, και μια έξαρση στην Καλιφόρνια, στο τέλος του καλοκαιριού⁹. Η ασθενής μας παρέμεινε σε μοναστήρι της Αριζόνα για ένα μήνα από τα μέσα Σεπτεμβρίου έως τα μέσα Οκτωβρίου. Λιγότερα περιστατικά υπάρχουν στους υγρούς και με λιγότερη σκόνη μήνες^{10,11}.

Οι μορφές που μπορεί να εμφανιστεί ή νόσος είναι: α) η Πρωτοπαθής πνευμονική, β) η Χρόνια πνευμονική, γ) η Ρευματολογική και δ) η Διάχυτη. Η εισπνοή των αρθροκονιδίων προκαλεί την πρωτοπαθή πνευμονική Κοκκιδιομύκωση. Στο 60% των περιπτώσεων υπάρχουν ελάχιστα έως καθόλου συμπτώματα από το αναπνευστικό, ενώ στο 40 % η νόσος είναι συμπτωματική με ένα μεγάλο εύρος συμπτωμάτων, από αυτά της απλής ίωσης μέχρι της πνευμονίας. Τα συμπτώματα συνήθως αρχίζουν 7 με 21 ημέρες μετά την εισπνοή των αρθροκονιδίων, και περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα συνήθως μη παραγωγικό, θωρακική δυσφορία, αδιαθεσία και εύκολη κόπωση⁹. Παρόμοια συμπτώματα είχε και η ασθενής μας ένα μήνα μετά το ταξίδι της στην Β Αμερική.

Στο 10 – 50 % των ασθενών εμφανίζεται εξάνθημα,

κατά κανόνα οζώδες ερύθημα, αλλά και πολύμορφο ή τοξικό ερύθημα¹³. Το οζώδες ερύθημα είναι η κλασική δερματική εκδήλωση της νόσου στις ενδημικές περιοχές και προγνωστικά δείχνει μικρότερο κίνδυνο για διασπορά της νόσου, μια και συνδέεται με την ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας.¹⁴⁻¹⁶

Το 25% των περιπτώσεων πρωτοπαθούς πνευμονικής λοίμωξης έχει την κλινική εικόνα της πνευμονίας της κοινότητας, με πλευριτικό άλγος, βήχα, συνήθως μη παραγωγικό, πυρετό, αρθραλγίες και μυαλγίες. Η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σαν χρόνια πνευμονική λοίμωξη, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ή σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς^{12,14}.

Τα ακτινολογικά ευρήματα στην πρωτοπαθή πνευμονική λοίμωξη είναι μη ειδικά, όπως τμηματικές ή οζώδεις διηθήσεις, διόγκωση πυλαίων λεμφαδένων και μικρές πλευριτικές συλλογές. Το 5% των ασθενών εμφανίζει οζίδια, κοιλότητες, βρογχιεκτασίες και επασβεστώσεις. Η παρουσιαζόμενη περίπτωση είχε συμβατή ακτινολογική εικόνα. Στη χρόνια πνευμονική μορφή οι κοιλότητες και η ίνωση είναι παρόμοιες με τις παρατηρούμενες στη φυματίωση και στην ιστοπλάσωση.

Διασπορά της νόσου (Διάχυτη μορφή) υπολογίζεται ότι συμβαίνει σε λιγότερο από 5% των συμπτωματικών ασθενών και σε λιγότερο από 1% όλων των περιπτώσεων. Μπορεί να συμβεί μήνες ή χρόνια μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη⁹. Ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοθεραπεία, αντι- TNF παράγοντα, χημειοθεραπεία εμφανίζουν πιο συχνά διασπορά της νόσου, πολύ περισσότερο όμως η τελευταία αφορά ασθενείς στους οποίους πάσχει η Τ κυτταρική ανοσία.¹²⁻¹⁴

Η προσβολή των αρθρώσεων (Ρευματολογική μορφή) προκαλεί υμενίτιδα. Η άρθρωση του γόνατος είναι η συχνότερα προσβαλλόμενη και ακολουθούν οι αγκώνες και οι πηχεοκαρπικές^{13,14}.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα, η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης και η ηωσινοφιλία είναι αυτά που απαντώνται. Τα IgM αντισώματα ανιχνεύονται μέσα σε μία (50% των περιπτώσεων) έως τρεις εβδομάδες (90% των περιπτώσεων) από την προσβολή. Τα IgG αντισώματα ανιχνεύονται τη δεύτερη με τρίτη εβδομάδα της νόσου ή και μήνες αργότερα. Ο τίτλος των IgG συνδέεται με τη σοβαρότητα της λοίμωξης⁹. Υψηλοί τίτλοι >1:32 υποδηλώνουν σοβαρή πνευμονική νόσο ή διασπορά αυτής. Στη δική μας περίπτωση ο τίτλος στο πρώτο δείγμα ήταν 1:4, στο δεύτερο 1:8 στο τρίτο 1:2 για να αρνητικοποιηθεί μετά από έξι μήνες, γεγονός που σήμαινε μία μέτριας βαρύτητας κλινική διαδρομή της νόσου.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν απαιτείται θε-

ραρεία.⁹ Παράμετροι που υποδηλώνουν σοβαρότητα της νόσου και συνεπώς ανάγκη για θεραπεία είναι ο πυρετός για περισσότερο από ένα μήνα, οι νυκτερινοί ιδρώτες διάρκειας μεγαλύτερης των τριών εβδομάδων, η απώλεια βάρους μεγαλύτερη του 10%, η εμμένουσα πυλαία λεμφαδενοπάθεια, οι μεγάλες ή αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις, και τίτλος IgG >1:16.¹⁷⁻¹⁹ Κατά άλλους ερευνητές, όλοι οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να λάβουν θεραπεία¹⁷⁻¹⁹. Στη δική μας περίπτωση η ασθενής κρίθηκε ότι έπρεπε να λάβει θεραπεία λόγω της έντονης συμπτωματολογίας και ιδιαίτερα του παρατεινόμενου εμπύρετου και της εκσεσημασμένης καταβολής δυνάμεων.

Η θεραπεία της πρωτοπαθούς πνευμονικής λοίμωξης τυπικά γίνεται με από του στόματος αζόλες, σε δόση 200-400 mg ημερησίως για 3-6 μήνες^{9,17-19}. Στην ασθενή μας χορηγήθηκε τρίμηνη μειούμενη θεραπεία με φλουκοναζόλη με βάση την πτωτική πορεία του τίτλου των

αντισωμάτων και την εξάλειψη των συμπτωμάτων.

Η αμφοτερικίνη Β χρησιμοποιείται μόνο σε σοβαρές λοιμώξεις⁹ και στην κύηση καθώς οι αζόλες μπορεί να προκαλέσουν τερατογένεση. Η θνητότητα είναι εξαιρετικά σπάνια στην πρωτοπαθή πνευμονική λοίμωξη.

Συμπερασματικά, η κοκκιδιομύκωση είναι νόσος που όλο και συχνότερα διαγιγνώσκεται εκτός των ενδημικών περιοχών, λόγω της αύξησης του ταξιδιωτικού τουρισμού στις μέρες μας. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως η διάγνωση καθυστερεί καθώς δεν τίθεται η υποψία της νόσου αρχικά. Για αυτούς τους λόγους, οι ταξιδιώτες στις ενδημικές περιοχές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο νόσησης και όλοι οι γιατροί να είναι ενήμεροι για τα συμπτώματα και σημεία της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

A rare infection of the respiratory system with erythema nodosum in a young nun

Antonis Antoniadis,
Pavlina Stogiou,
Dimitris Bobotas,
Aikaterini Mitka,
Stavros Trifon,
Chrysoula Karagiannidou

General Hospital of Serres, Pneumology
Clinic

Key words:

- Erythema nodosum
- Coccidioidomycosis
- *Coccidioides immitis*

SUMMARY. This is a case report of a young woman, a nun, who presented with fever, arthralgia, intense non-specific symptoms and erythema nodosum. Despite the non-typical radiological features, the careful review of her medical and personal history was decisive for the diagnosis and treatment. The patient suffered from Coccidioidomycosis, which is a rare infection in Greece. The appropriate treatment led to immediate clinical and laboratory improvement. The three-year follow-up did not show no any residual lesions or disorders. *Pneumon 2008; 21(4):407–411*

INTRODUCTION

Coccidioidomycosis is a fungal infection caused by the two species of the genus *Coccidioides*: *Coccidioides immitis* (CA group) and *Coccidioides posadasii* (non-CA group)^{1,2}. Coccidioidomycosis is endemic in the south-western United States and locations in Mexico and Central and South America, where the winters are relatively mild and the soil is alkaline^{3,4}. The disease in non-endemic regions is typically related to travel⁷ or to exposure to fomites from the endemic areas⁸.

Travellers to the endemic areas contract the pulmonary disease when they inhale arthroconidia-endospores of *C. immitis*.

Coccidioidomycosis can appear in various forms: acute primary pulmonary disease, chronic pulmonary disease, rheumatoid disease and disseminated disease.

CASE REPORT

A 21 year-old woman, who had been a nun for the past five years, presented for examination at the hospital with fever of 15 days duration, up to 38° C, mostly in the afternoon, a nonproductive cough, night sweats and fatigue. Weight loss and arthralgia were ascertained. Three days before the onset of fever she experienced an acute thoracic pain on her left hemi thorax that worsened with respiratory movements. Seven days later an exanthem developed on her shins, diagnosed as erythema nodosum. She

Correspondence:

Antonis Antoniadis,
Pneumology Clinic, General Hospital of Serres
Tel: 23210 94607, Fax: 23210 94624

had a negative medical history and she did not smoke.

Clinical examination revealed tachypnoea (28 respirations/minute) without pathological pulmonary sounds, tachycardia (120 beats/minute), clear S_1 , S_2 sounds and no palpable lymph nodes. Her abdomen was smooth with no masses and with normal intestinal sounds. The liver and the spleen were not palpable. There were bilateral lesions of erythema nodosum on her shins (Figure 1).

Chest X ray depicted a mild enlargement of the left hilus and infiltrates adjacent to the left hilus (Figure 2).

The patient was admitted for further examinations in the pulmonology clinic. The first laboratory tests showed: WBC 13,500/mm³ (neut 75.2%, lym 14.9%, mono 8.3%), Ht 36.1%, Hb 11.9%, Plt 421,000/ μ L, ESR 70 mm/h, glucose



FIGURE 1. Erythema nodosum.



FIGURE 2. Chest Xray at the time of admission.

88 mg/dL, urea 19 mg/dL, Creatinine 0.5 mg/dL, CPK 48 IU/L, LDH 162 IU/L, SGOT 15 IU/L, SGPT 8 IU/L, K 4.3 mEq/L, Na 143mEq/L. Urinary analysis was normal.

Arterial blood gas analysis showed mild hypoxaemia (pO_2 : 72 mmHg), pCO_2 : 36 mmHg and pH: 7.44.

The computerised tomography (CT) of the chest revealed pulmonary infiltrates at the top of the left lower lobe with aerobronchogram, satellite punctate nodules with both discrete and poorly defined borders, locally confluent, and enlargement of the left hilar lymph nodes (Figure 3).

Based on the afternoon fever, the sweats, the fatigue and the erythema nodosum in combination with patient's age and radiographic evidence tuberculosis was considered to be the most likely diagnosis, and for that reason she was started on treatment with Rifabacin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol, but the differential diagnosis included the following diseases that are accompanied by erythema nodosum:

- Idiopathic erythema nodosum
- Streptococcal infection
- Mycoplasma infection
- Pharmaceutical erythema nodosum
- Tuberculosis
- Sarcoidosis
- Inflammatory bowel disease
- Coccidioidomycosis

Based on the differential diagnosis the laboratory tests included: ASTO, IgM against Mycoplasma, Ra test, ACE, ANCA, T3, T4, TSH, HbsAg.

Ocular examination showed no pathological findings. Heart and abdomen ultrasonography were normal. All the laboratory tests were normal. The Mantoux test was negative.

Despite the anti-tuberculosis treatment, the patient's condition worsened, with deterioration of the fatigue and malaise, to such degree that she was not able to get up from her bed, while the fever and arthralgia persisted.

A careful review of her personal history revealed that the patient had recently travelled in the United States, where she had stayed for thirty days in Arizona, returning a month before admission.

Based on her travel to this area, endemic for *Coccidioides sp.*, the negative Mantoux test, the deterioration of her clinical condition despite anti-tuberculosis treatment and the clinical and radiological findings that were consistent with Coccidioidomycosis, the anti-tuberculosis treatment was discontinued and fluconazole was administered in a dosage of 200 mg, twice a day.

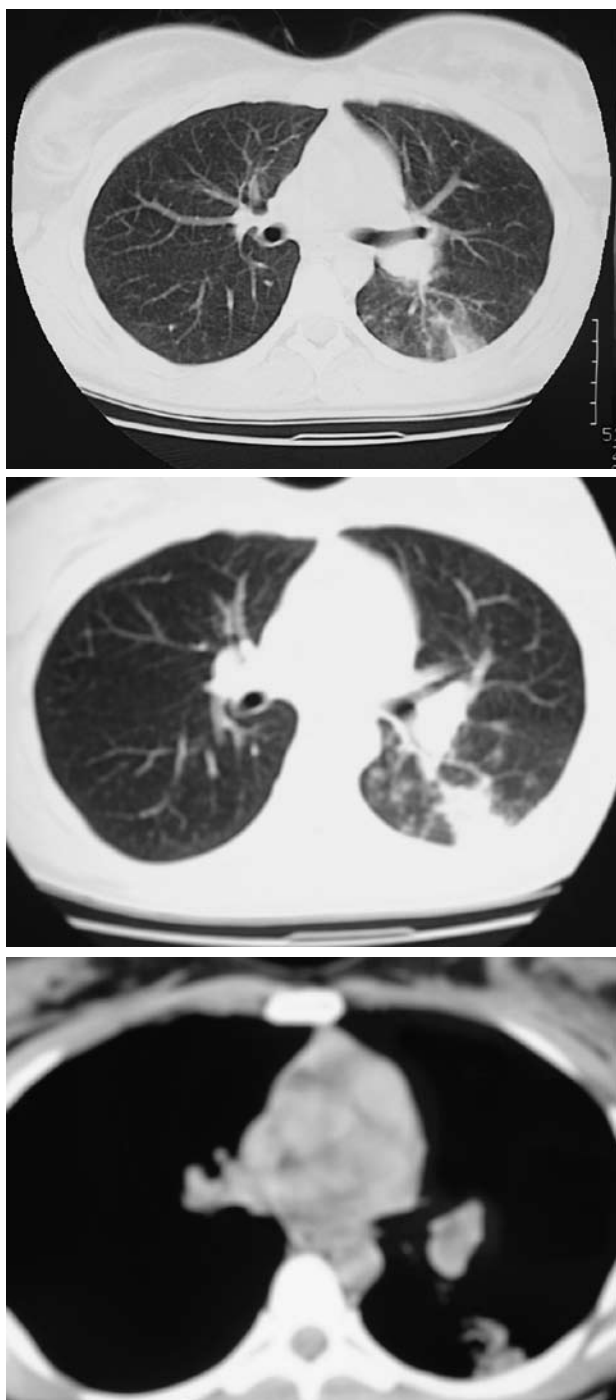


FIGURE 3. Computer tomography at the time of admission.

Before the start of treatment, serological examinations for mycotic infections were sent to a Greek laboratory and to a laboratory of the University of California specializing in *Coccidioides sp.* The response to the treatment was impressive. On the second day the fever dropped

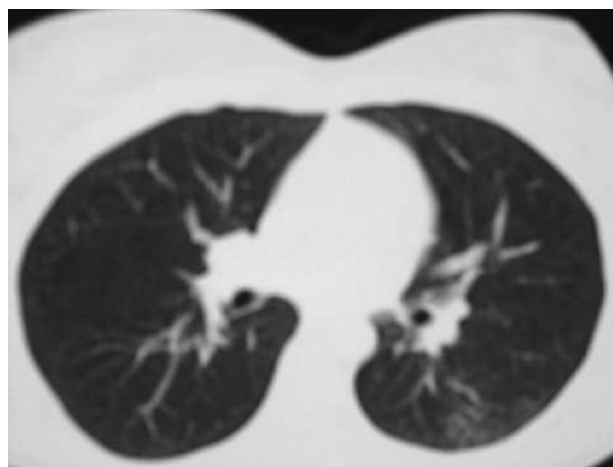


FIGURE 4. Computerised tomography after therapy.

and gradually the malaise and fatigue abated. The arthralgias and erythema nodosum disappeared within two weeks.

Both the laboratories confirmed the diagnosis of coccidioidomycosis. The qualitative immunodiffusion method detected IgM and IgG antibodies against *Coccidioides sp.* The quantitative CF study for IgG showed a titer of 1:4 in the first sample, 1:8 in the second and 1:2 in the third. It became negative six months later. PCR examination was positive for *Coccidioides sp.*

Fluconazole was continued in a dose of 200 mg twice daily for a month, 100 mg twice daily for another month and 100 mg once a day for one last month.

The duration and the cessation of the treatment were based on the reduction of the antibody titers against *Coccidioides sp.*

Three years later, the patient is in perfect clinical condition, with no residual lesions or disorders.

DISCUSSION

Coccidioidomycosis is a fungal infection that was first identified in Argentina in 1892¹. It is caused by the two species of the genus *Coccidioides*: *C. immitis* (ex CA group) and *C. posadasii* (ex non-CA group)^{1,2}. Coccidioidomycosis has a high infectious activity and the routes of entry of *Coccidioides sp* are the respiratory system and the skin. The disease is endemic in the southwestern United States and locations in Mexico and Central and South America, where the winters are relatively mild and the soil is alkaline^{3,4}. The annual incidence is estimated to be 150,000 in the United States⁵. The disease in non-endemic regions

is typically related to travel⁶ or to exposure to fomites from the endemic areas⁷. In such cases diagnosis is often delayed because the infection is not considered initially⁸. This also happened in the reported case, which was initially treated as pulmonary tuberculosis.

Coccidioidomycosis is caused by the inhalation of arthroconidia, or on rare occasions after percutaneous implantation of arthroconidia into underlying tissue. Commonly, two peak periods of activity occur in Arizona (spring and end of summer) and one occurs in California (end of summer)⁹. The patient reported here stayed in a monastery in Arizona for a month, from the middle of September until the middle of October. Fewer exposures occur during the wetter and less dusty months^{10,11}.

Coccidioidomycosis can appear as acute primary pulmonary disease, chronic pulmonary disease, rheumatoid disease or disseminated disease.

The inhalation of arthroconidia causes acute pulmonary coccidioidomycosis. About 60% of clinical infections occur with few or no respiratory symptoms and the remaining 40% of patients that are symptomatic may present symptoms ranging from "flu-like" to those of progressive pneumonia⁹. Symptoms usually begin within 7 to 21 days of inhalation of arthroconidia. Patients complain of fever, nonproductive cough, chest discomfort, malaise and fatigue. The patient presented here presented with similar symptoms one month after her journey to Arizona.

Exanthemata develop in 10- 50% of patients, mostly erythema nodosum, but also toxic erythema or erythema multiforme¹³. Erythema nodosum is the classic presentation in endemic areas and is prognostically suggestive of a low risk of dissemination, since it correlates with development of cell-mediated immunity¹⁴⁻¹⁶.

Pulmonary disease appears in 25% of cases, with pleuritic pain, cough, usually nonproductive, fever, arthralgia and myalgia similar to the symptoms of community-acquired pneumonia. Chronic pulmonary infection can occur, particularly in hosts who are immunocompromised or those with underlying diabetes mellitus^{12,14}.

The radiological findings are non specific in the acute primary pulmonary disease, including segmental or lobar infiltrates, hilar lymphadenopathy and small pleural effusions. About 5% of patients may have nodules, cavitation, bronchiectasis or calcifications. The reported case had some of these radiological findings. Imaging studies depict cavities and fibrosis in chronic pulmonary infection, similar to those of tuberculosis and histoplasmosis.

Disseminated coccidioidomycosis is estimated to occur in less than 5% of symptomatic patients and in less than

1% of all infections. It may occur months to several years after the primary infection⁹. This occurs in patients who are immunosuppressed from treatment with high-dose corticosteroid, anti-TNF and chemotherapy or, even more often in patients with T-cell dysfunction¹²⁻¹⁴.

Coccidioidomycosis may affect the joints (rheumatologic type) causing synovitis. The knees are the most common joints involved, followed by the ankles and the wrists^{13,14}.

Elevated ESR and eosinophilia may be seen in Coccidioidomycosis. IgM antibody becomes measurable within one (50% of cases) to three (90% of cases) weeks of onset. IgG antibodies become measurable sometime between the second and the third weeks of onset or up to several months later. The titer is usually related to the degree of infection⁹. Titers above 1:32 suggest severe extrapulmonary disease or disseminated disease. In the reported case the IgG titer was 1:4 on the first sample, 1:8 on the second and 1:2 on the third, and it became negative after 6 months, which is consistent with a mild clinical evolution of the disease.

Asymptomatic patients do not need therapy in most cases⁹. Indicators of severe illness for which to consider therapy of acute primary coccidioidomycosis include the following: continuous fever for longer than one month, night sweats for longer than three weeks, weight loss of greater than 10%, persistent hilar lymphadenopathy, large or bilateral pulmonary infiltrates, IgG titer >1:16¹⁷⁻¹⁹. However, some experts propose treatment for all symptomatic patients¹⁷⁻¹⁹. In the reported case, persisting fever and significant fatigue and malaise indicated the need for treatment.

Typical antifungal therapy for acute primary pulmonary infection consists mainly of oral azoles, in a dose of 200-400 mg per day for three to six months^{9,17-19}. In the reported case the patient received fluconazole for three months. The duration and the cessation of the treatment were based on the reduction of the antibody titers against *Coccidioides sp* and the improvement of patient's clinical condition.

Amphotericin B is used only in serious coccidioidal infection⁹ and during pregnancy because the azoles may be teratogenic. Mortality is extremely uncommon in primary coccidioidomycosis.

In conclusion, coccidioidomycosis is quite often diagnosed lately in non-endemic areas, due to the current trends of more frequent travelling. Diagnosis is typically delayed in these cases because the infection is not considered initially. For these reasons, travellers visiting the

endemic areas should be aware of the risk of acquiring coccidioidomycosis, and doctors should be familiar with the presenting signs and symptoms of the disease.

REFERENCES

1. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. Nov., previously recognized as the non California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002; 94:73-84.
2. Bialek R, Kern J, Herrman T, et al. PCR assays for identification of *Coccidioides posadasii* based on the nucleotide sequence of the antigen2/praline-rich antigen. *J Clin Microbiol* 2004; 42:778-783.
3. Kirkland TN, J Fierer. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996; 3:192-199.
4. Saubolle MA. Mycology and the clinical laboratory in the diagnosis of respiratory mycoses, p 1-16. In G. A. Sarosi and S.F. Davies (ed.), *Fungal diseases of the lung*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000.
5. Chiller TM, Galgiani JM, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:41-57.
6. Chaturvedi V, Ramani R, Gromadski S, et al. Coccidioidomycosis in New York State. *Emerg Infect Dis* 2000; 6:25-29.
7. Desai SA, Minal OA, Gordon SM et al. Coccidioidomycosis in non endemic areas: a case series. *Respir Med* 95: 305-309.
8. Papagiannis D. Epidemiology of coccidioidomycosis. *Curr Top Med Mycol* 1988; 2:199-238.
9. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007; p 26-30.
10. Kolivras KN, Comprie AC. Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. *Int J Biometeorol* 2003; 47:87-101.
11. Papagiannis D. Marked increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992 and 1993. *Clin Infect Dis* 1994; 19:s14-s18.
12. Laniado-Laborin R. Expanding Understanding of Epidemiology of coccidioidomycosis in the Western Hemisphere. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1111:19-34.
13. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993; 159:153-171.
14. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1217-1223.
15. Harvey WC, Greendyke WH. Skin lesions in acute coccidiomycosis. *Am Fam Physician* 1970; 2:81-85.
16. Dicaudo DJ, Yiannias JA, Laman SD, Warschaw KE. The exanthema of acute pulmonary coccidioidomycosis. Clinical and Histopathologic Features of 3 cases and Review of the literature. *Arch Dermatol* 2006; 142:744-746.
17. Mirels LF, Stevens DA. Update of treatment of coccidioidomycosis. *West J Med* 1997; 166:58-59.
18. Oldfield EC 3rd, Bone WD, Martin CR, et al. Prediction of relapse after treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1205-1210.
19. Stevens DA. Adequacy of therapy for coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1211-1212.

Σοβαρή πνευμονία κοινότητας οφειλόμενη σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, ανθεκτικό στη μεθικιλίνη, με ύπαρξη γονιδίων *lukF* και *lukS* και πρωτεΐνης Panton-Valentine-Leukocidin

Αργύρης Μιχαλόπουλος,
Χριστόδουλος Βλέτσας,
Εμμανουήλ Παπαδάκης

ΜΕΘ Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν»

Λέξεις ευρετηρίου:

- Πνευμονία κοινότητας
- Νεκρωτική πνευμονία
- Χρυσίζων σταφυλόκοκκος
- PVL

Αλληλογραφία:

Αργύρης Μιχαλόπουλος
E-mail: amichalopoulos@hol.gr
Tel: +30-210-66616760

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση σοβαρής πνευμονίας της κοινότητας, οφειλόμενης σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, που ήταν ανθεκτικός στη μεθικιλίνη (MRSA), με ύπαρξη γονιδίων *lukF* και *lukS* και πρωτεΐνης Panton-Valentine-Leukocidin (PVL) σε νέα γυναίκα με ελεύθερο ατομικό ιστορικό. Η ασθενής, μετά από παρατεταμένη εφαρμογή μηχανικής αναπνοής και μετά από μακρά νοσηλεία στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο, είχε καλή έκβαση, αφού έλαβε συνδυασμό αντισταφυλοκοκκικών αντιβιοτικών. *Πνεύμων 2008, 21(4):412-416.*

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για γυναίκα 44 ετών, η οποία προσήλθε τον Ιανουάριο 2007 στα εξωτερικά ιατρεία νομαρχιακού νοσοκομείου Ελληνικού νησιού, αιτιώμενη πυρετό (θερμοκρασία μέχρι 40° C), ρίγος, βήχα με αιμόφυρτα πτύελα, ταχύπνοια και ταχυκαρδία. Η συμπτωματολογία άρχισε προ τριημέρου, χωρίς η ασθενής να λάβει αντιβιοτικά. Τέσσερις ημέρες προ της έναρξης των συμπτωμάτων της, η ασθενής παρουσίασε συμπτώματα γριππώδους συνδρομής. Δεν ήταν καπνίστρια και δεν είχε ταξιδεύσει εκτός Ελλάδος. Δεν κατανάλωνε αλκοόλ και δεν λάμβανε φαρμακευτική αγωγή. Η ασθενής χαρακτηρίστηκε με βάση το ατομικό αναμνηστικό της ως ανοσοεπαρκής.

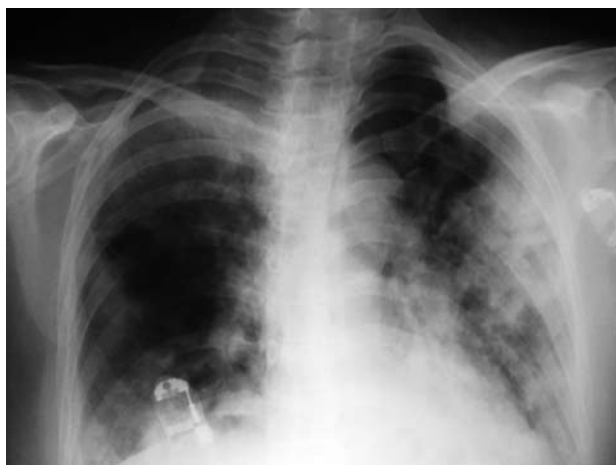
Με την εισαγωγή της στο νοσοκομείο η ασθενής έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή με συνδυασμό κεφτριαξόνης (1g/12 ώρες) και αζιθρομυκίνης (500 mg/d), χωρίς βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Την τέταρτη ημέρα μεταφέρθηκε σε νοσοκομείο της Αθήνας λόγω επιδείνωσης της συμπτωματολογίας της. Λόγω της βαρύτητας της κλινικής της εικόνας η ασθενής εισήχθη σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με πυρετό (39 °C), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (120 σφ/λεπτό) και ταχύπνοια (32 αναπνοές/λεπτό). Παρέμεινε σε μάσκα επανεισπνοής οξυγόνου λόγω σοβαρής υποξυγοναιμίας (αέρια αίματος: $P_aO_2/FiO_2=170$, $pH=7.44$, $P_aCO_2=28$ mmHg). Η ασθενής ήταν αι-

μοδυναμικά σταθερή (αρτηριακή πίεση 160/75 mmHg), με κεντρική φλεβική πίεση 6 cm H₂O και ικανοποιητική ωριαία διούρηση (100 ml/h). Η φυσική εξέταση κατά την ακρόαση των πνευμόνων ανέδειξε λεπτούς μη μουσικούς ρόγχους στις πνευμονικές βάσεις άμφω. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε λευκοκυττάρωση 20.400 κύτταρα/mm³ (ουδετερόφιλα 92%), CRP=39 mg/dl, Hct/Hb=33%/10.8 g/dl και TKE 96 mm. Η ουρία, η κρεατινίνη, οι τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη του ορού ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Η προκαλσιτονίνη ήταν 2 ng/ml. Οι καλλιέργειες και η Gram χρώση των βρογχικών εκκρίσεων ήταν αρνητικές. Τα αντιγόνα για την *Legionella pneumonia* και τον πνευμονιόκοκκο στα ούρα ήταν αρνητικά. Τα αντισώματα στον ορό για *Chlamydomphila pneumonia*, *mycoplasma*, *CMV*, *Epstein-Barr*, *Rickettsiae* και *Coxiella burnetti* ήταν επίσης αρνητικά. Δεν ευρέθησαν αντισώματα γρίπης στον ορό.

Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε πνευμονικά διηθήματα στους δύο πνεύμονες (Εικόνα 1). Με βάση τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ετέθη η διάγνωση της πνευμονίας της κοινότητας, κατηγορία IV (CAP IV). Η βαθμολογία με βάση το προγνωστικό σύστημα Pneumonia Severity Illness Scoring System ήταν 99. Αμέσως μετά την εισαγωγή της στη ΜΕΘ, η ασθενής ετέθη σε κεφτριαξόνη (1g/12 ώρες), μοξιφλοξασίνη (400 mg/d) και λινεζολίδη (600 mg/12h). Την επόμενη ημέρα, η ασθενής εμφάνισε επεισόδιο βρογχόσπασμου και επιδείνωση της υποξυγοναιμίας, οπότε και διασωληνώθηκε. Παρέμεινε εμπύρετη (μέγιστη θερμοκρασία 38.5 °C), ενώ συνυπήρχε σοβαρή υποξυγοναιμία (P_aO₂/FiO₂≤170). Η βρογχοσκόπηση ανέδειξε κυψελιδική αιμορραγία. Οι καλλιέργειες και η Gram χρώση από τα υλικά της βρογχοσκόπησης ήταν αρνητικά

για κοινά μικρόβια. Λόγω εγκατάστασης πνευμοθώρακα τοποθετήθηκε σωλήνας παροχέτευσης ημιθωρακίου. Η αξονική τομογραφία θώρακος ανέδειξε εκτεταμένα διηθήματα και πνευματοκήλες σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία (Εικόνα 2). Επειδή η πιθανότερη διάγνωση ήταν σταφυλοκοκκική πνευμονία προσετέθη στη φαρμακευτική αγωγή ριφαμπικίνη (900 mg/d). Το πλευριτικό υγρό παρουσίασε 2440 κύτταρα/mm³ (ουδετερόφιλα 85%), πρωτεΐνη 3,2 g%, LDH 1004 u/l και γλυκόζη 70 mg/dl. Η καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού ανέδειξε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA). Η ανάλυση του παθογόνου μικροβιακού στελέχους αποκάλυψε την ύπαρξη των γονιδίων *lukF* και *lukS* που κωδικοποιούσαν την πρωτεΐνη Panton-Valentine-Leukocidin. Επρόκειτο δηλαδή για στέλεχος χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (MRSA) PVL θετικό. Ο σταφυλόκοκκος έφερε τη χρωμοσωμική κασέτα SCCmec type IV. Ήταν ευαίσθητος στη λινεζολίδη, την κλινδαμυκίνη, τη ριφαμπικίνη και την τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Η ασθενής με βάση τη βιβλιογραφία, έλαβε συνδυασμό αντιβιοτικών (λινεζολίδη, κλινδαμυκίνη, ριφαμπικίνη) και ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη.

Παρά τη φαρμακευτική αγωγή, η ασθενής παρέμεινε εμπύρετη τις επόμενες ημέρες, υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Την 7^η ημέρα νοσηλείας της στη ΜΕΘ παρουσίασε πνευμοθώρακα άμφω και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (ARDS). Συχνά ενεφάνιζε επεισόδια βρογχόσπασμου, αν και στο ιστορικό της δεν αναφερόταν ιστορικό βρογχικού άσθματος ή χρόνιας βρογχίτιδας. Τη 10^η ημέρα, οι καλλιέργειες αίματος, ούρων και βρογχικών εκκρίσεων παρέμεναν αρνητικές. Τη 15^η ημέρα νοσηλείας έγινε διαδερμική τραχειοστομία. Την 23^η και 31^η ημέρα



ΕΙΚΟΝΑ 1.

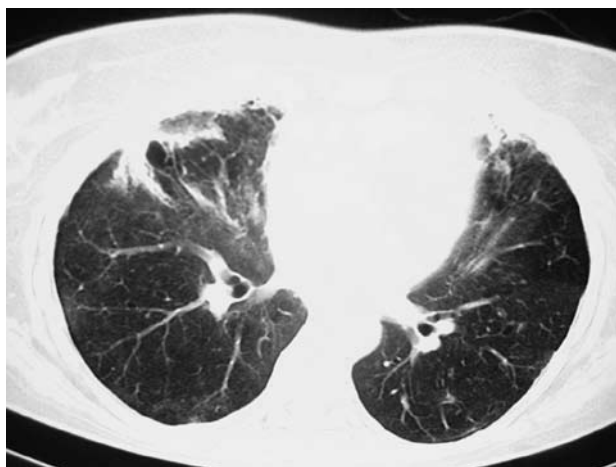


ΕΙΚΟΝΑ 2.

οι αξονικές τομογραφίες θώρακος ανέδειξαν την ύπαρξη αποστημάτων, πολλαπλών κοιλοτήτων στο πνευμονικό παρέγχυμα (ένδειξη νέκρωσης του πνεύμονα) και πνευμοθώρακα άμφω (Εικόνα 3). Συνολικά, η ασθενής έλαβε λινεζολίδη (32 ημέρες), ριφαμπικίνη (21 ημέρες) και κλινδαμυκίνη (14 ημέρες) (αποκλιμάκωση αντιβίωσης). Την 36^η και 41^η ημέρα νοσηλείας της στη ΜΕΘ αναπτύχθηκε κλεμπσιέλλα της πνευμονίας στις βρογχικές εκκρίσεις και σε άκρη κεντρικού ενδοφλέβιου καθετήρα, αντίστοιχα. Για το λόγο αυτό έλαβε μεροπενέμη και κολιστίνη για 14 ημέρες. Η ασθενής παρέμεινε υπό μηχανική υποστήριξη αναπνοής συνολικά 49 ημέρες. Τελικώς βελτιώθηκε και εξήλθε από τη ΜΕΘ την 55^η ημέρα νοσηλείας. Από το νοσοκομείο έλαβε εξιτήριο την 84^η ημέρα, χωρίς συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος και ανταλλαγή αερίων αίματος. Στην εικόνα 4 φαίνεται η αξονική θώρακος λίγες ημέρες



ΕΙΚΟΝΑ 3.



ΕΙΚΟΝΑ 4.

προ της εξόδου της ασθενούς από το νοσοκομείο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Περιγράφουμε περίπτωση νεαρής υγιούς έγγαμης γυναίκας χωρίς λοίμωξη δέρματος ή μαλακών μορίων που παρουσίασε νεκρωτική πνευμονία από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο της κοινότητας (CA-MRSA), που έφερε το Staphylococcal Chromosome Cassette type IV (SCCmec type IV) και το γονίδιο Panton-Valentine Leukocidin (PVL). Από όσα γνωρίζουμε είναι από τα πρώτα δημοσιευμένα περιστατικά πνευμονίας κοινότητας οφειλόμενης σε MRSA PVL θετικό στη χώρα μας.

Ο γενετικός έλεγχος του CA-MRSA με PFGE (pulsed field gel electrophoresis) ανέδειξε την παρουσία του κλώνου ST80 (sequence type). Τα PVL θετικά στελέχη του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου έχουν συσχετισθεί με ταχέως εξελισσόμενη αιμορραγική νεκρωτική πνευμονία σε νέους ανοσοεπαρκείς ασθενείς.^{1,2} Η σύνδεση της τοξίνης PVL στα ουδετερόφιλα επάγει την απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων (IL-8, λευκοτριένης B4) και άλλων μεσολαβητών φλεγμονής. Ο συνδυασμός της χημειοταξίας των ουδετερόφιλων και της απελευθέρωσης μεσολαβητών φλεγμονής προάγει την ιστική νέκρωση και το σχηματισμό αποστημάτων.³

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ιστορικό προηγηθείσας γριππώδους συνδρομής.⁴ Είναι ευρέως αποδεκτή η συσχέτιση γρίπης και σοβαρής σταφυλοκοκκικής πνευμονίας.¹ Ο συνδυασμός ευρημάτων που παραπέμπει σε πνευμονία από CA-MRSA είναι η παρουσία συμπτωμάτων, όπως δύσπνοια, παραγωγικός βήχας και αιμόπτυση, που συνοδεύονται από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I (υποξαιμία-υποκαπνία) και υπόταση. Συνυπάρχουν επίσης, πολυλοβαία διηθήματα με κοιλοότητες στην ακτινογραφία θώρακος, λευκοπενία, υψηλή C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και Gram θετικοί κόκκοι στη Gram χρώση των πτυέλων ή των βρογχικών εκκρίσεων. Δυνατόν να συνυπάρχουν μη ειδικά ευρήματα γριππώδους συνδρομής (θερμοκρασία > 39 °C και φλεβοκομβική ταχυκαρδία). Η θνητότητα της νεκρωτικής πνευμονίας είναι περίπου 75%.^{1,4}

Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) είναι ένα από τα πιο συχνά παθογόνα μικροβιακά στελέχη που είναι υπεύθυνα για πνευμονία στη ΜΕΘ.⁶ Ευθύνεται για ποσοστό νοσοκομειακών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων 40%-50% (hospital-acquired MRSA: HA-MRSA). Κατά την τελευταία δεκαετία, ο επιπολασμός του MRSA στην κοινότητα έχει αυξηθεί και αποτελεί πλέον ένα από τα σχετικά συχνά παθογόνα της κοινότητας.^{7,8}

Ο CA-MRSA προκαλεί συνήθως λοιμώξεις του δέρματος και μαλακών μορίων (αποστήματα και κυτταρίτιδα) και σπανιότερα νεκρωτική πνευμονία σε νέους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου, όπως ανοσοκαταστολή, χρόνιες παθήσεις ή προηγηθείσα νοσηλεία σε νοσοκομείο.^{1,9,10} Ο CA-MRSA είναι συνήθως πιο λοιμογόνος σχετικά με τον HA-MRSA. Ο CA-MRSA αναπτύσσεται ταχύτερα από τον HA-MRSA in vitro και με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνει τον αποικισμό και την ανάπτυξη λοίμωξης.¹¹

Τα στελέχη του CA-MRSA που προκαλούν νεκρωτική πνευμονία χαρακτηρίζονται από την παρουσία του στοιχείου Staphylococcal Chromosome Cassette (SCCmec) type IV ή V και από τα γονίδια PVL (Panton-Valentine Leukocidin).^{1,2,12,13} Σχεδόν αποκλειστικά οι κλώνοι SCCmec type IV μεταφέρουν τα γονίδια PVL.¹³ Έχουν αναφερθεί επίσης και κλώνοι SCCmec type V που μεταφέρουν αυτά τα γονίδια.¹⁴ Το μικρό μέγεθος του SCCmec type IV (20–25 kb) αυξάνει την κινητικότητα και την ικανότητα μεταφοράς σε ποικίλα γενετικά υποστρώματα χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου. Το SCCmec μεταφέρει το γονίδιο *mecA* που κωδικοποιεί μια πεπτιδογλυκανοτρανσπεπτιδάση, τη δεσμευτική της πενικιλίνης πρωτεΐνη (PBP2a, που έχει χαμηλή συγγένεια με τις β-λακτάμες.^{15,16} Με αυτό το τρόπο, τα γονίδια *mecA* επιτρέπουν στο χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο να αναπτυχθεί και να πολλαπλασιασθεί παρουσία μεθικιλίνης ή άλλων β-λακταμικών αντιβιοτικών.

Τα γονίδια PVL κωδικοποιούν την παραγωγή τοξίνης που προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο μέσω σχηματισμού πόρων (punch holes) στην κυτταρική μεμβράνη των λευκοκυττάρων.^{15–17} Η κυτοτοξίνη αποτελείται από δύο τμήματα που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *lukS-PV* και *lukF-PV*.^{15,16} Τα SCCmec I, II, III ανευρίσκονται μόνο σε HA-MRSA που σπάνια μεταφέρουν PVL γονίδια.^{16,18} Τα PVL γονίδια συσχετίζονται με CA-MRSA που φέρουν το SCCmec type IV σε μια ποικιλία γενετικών υποστρωμάτων.^{19–21} Το SCCmec type IV έχει συσχετισθεί με τουλάχιστον 11 ST (Sequence Type).^{19,20} Το PVL είναι ένας ισχυρός φλεγμονώδης μεσολαβητής που συνδέεται με την επέκταση των μικροβίων στους ιστούς και με νεκρωτικές λοιμώξεις.²² Μεταθανάτια παθολογοανατομική εξέταση των πνευμόνων αποκαλύπτει εκτεταμένες νεκρωτικές εξελκώσεις του βλεννογόνου της τραχείας και των βρόγχων και μαζική αιμορραγική νέκρωση των κυψελιδικών διαφραγμάτων. Λιγότερο από 5% των στελεχών του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου παράγουν την PVL κυτοτοξίνη.²³

Τα γονίδια PVL σπάνια ανευρίσκονται και σε λοιμώξεις από HA-MRSA και ακόμα σπανιότερα σε λοιμώξεις από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στη μεθικιλίνη (MSSA, methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*). Τα CA-

MRSA SCCmec type IV PVL (+) μεταδίδονται εύκολα μεταξύ ατόμων σε στενή επαφή και μπορεί να προκαλέσουν εξάρσεις λοιμώξεων από MRSA στην κοινότητα (κυρίως δερματικές λοιμώξεις και σοβαρή πνευμονία) σε διακριτούς πληθυσμούς από διαφορετικές χώρες (ΗΠΑ, Ευρώπη). Για το λόγο αυτό, θα πρέπει οι κλινικοί γιατροί να μάθουν να αναγνωρίζουν παράγοντες κινδύνου για το στέλεχος CA-MRSA και να προωθούν στρατηγικές πρόληψης που να περιορίζουν τη μετάδοσή του. Είναι ευρέως γνωστό, ότι οι Νοτιοευρωπαϊκές χώρες έχουν τη μεγαλύτερη συχνότητα MRSA ανάμεσα στα μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Στην Ελλάδα, μεταξύ των ετών 1999 και 2004, το ποσοστό των στελεχών του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου που ήταν ανθεκτικός στη μεθικιλίνη ήταν 45%.²⁵ Ο αριθμός των στελεχών MRSA που απομονώθηκαν ετησίως κυμαινόντουσαν μεταξύ 192 και 609.²⁵ Τα στοιχεία αυτά προήλθαν κυρίως από Πανεπιστημιακά νοσοκομεία (30%) και από Γενικά νοσοκομεία (57 %). Η μελέτη εκάλυψε γεωγραφικά όλη τη χώρα. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν κυρίως Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και Παθολογικές Κλινικές.²⁵ Τα επιδημιολογικά στοιχεία από τα έτη 2001 ως 2003 έδειξαν μια σημαντική αύξηση στελεχών χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου PVL θετικών, τα περισσότερα από τα οποία ήταν MRSA.²⁶ Από τα στελέχη CA-MRSA, ποσοστό 72% έφερε γονίδια PVL, ενώ μόνο ποσοστό 5% των HA-MRSA ήταν PVL θετικά.²⁶ Όμως, όλα αυτά τα στελέχη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου αφορούσαν σε λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.²⁶ Η ηλεκτροφόρηση PFGE (pulsed field gel electrophoresis) αποκάλυψε την παρουσία του Sequence Type (ST) 80. Αυτός ο κλώνος του MRSA έχει απομονωθεί σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες και θεωρείται ο κύριος κλώνος. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν, ότι όπως και σε άλλες περιοχές του κόσμου έτσι και στην Ελλάδα, ο CA-MRSA φαίνεται να αποτελεί έναν αυξανόμενο κίνδυνο.

Οι δύο πρώτες δημοσιευμένες περιπτώσεις ασθενών με νεκρωτική πνευμονία οφειλόμενη σε MRSA που έφερε το γονίδιο Panton-Valentine-leukocidin αφορούσαν σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ Γενικού Νοσοκομείου του Πειραιά. Οι κλώνοι που απομονώθηκαν ήταν CA-MRSA SCCmec type IV PVL θετικοί.²⁷

Η θεραπεία της νεκρωτικής πνευμονίας της κοινότητας που οφείλεται σε MRSA PVL θετικό συνίσταται σε συνδυασμό αντισταφυλόκοκκικών αντιβιοτικών. Αντιμικροβιακοί παράγοντες, που δρουν αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση, όπως είναι η λινεζολίδα και η κλινδαμυκίνη, ίσως είναι οι καλύτερες επιλογές.¹³ Η προσθήκη της ριφαμπικίνης ίσως είναι χρήσιμη, καθότι αυτός ο αντιμικρο-

βιακός παράγων έχει τη δυνατότητα να εξουδετερώνει τον ενδοκυττάριο χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο.²⁸ Αν και η βάση της θεραπείας είναι αναμφισβήτη η χορήγηση αντιβιοτικών με βάση βεβαίως την ευαισθησία και το αντιβιογράμμα, υπάρχουν αναφορές εν τούτοις, ότι η πενθήμερη συγχορήγηση ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών εξουδετερώνει αρκετές τοξίνες του σταφυλοκόκκου και την PVL.^{5,29} Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί, ότι η χορήγηση ανοσοσφαιρινών δεν αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας από MRSA PVL θετικό.

Συμπερασματικά, η επίπτωση της πνευμονίας από CA-MRSA στη χώρα μας είναι ακόμα σχετικά σπάνια. Όμως, εάν συνεχίσει η αύξηση του επιπολασμού του παθογόνου αυτού, ο MRSA θα αποτελέσει σύντομα μια σημαντική

πιθανότητα στη διαφορική διάγνωση της σοβαρής πνευμονίας της κοινότητας. Σε αυτή την περίπτωση, οι συστάσεις της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας μπορεί να είναι ανεπαρκείς. Τα στελέχη CA-MRSA είναι ανθεκτικά σε όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά που θεωρητικά είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση των στελεχών αυτών. Η έγκαιρη ισχυρή υποψία, η ταχεία έναρξη συνδυασμού αντισταφυλοκοκκικών αντιβιοτικών και οι *in vitro* δοκιμασίες ευαισθησίας αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της αποτελεσματικής θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

Severe community-acquired pneumonia due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, carrying SCCmecIV and PVL genes

Argyris Michalopoulos,
Christodoulos Vletsas,
Emmanouel Papadakis

Intensive Care Unit, Henry Dunant Hospital,
Athens, Greece

Key words:

- Community-acquired pneumonia
- MRSA
- PVL
- Necrotizing pneumonia

SUMMARY. The case is presented of a young woman suffering from necrotizing pneumonia caused by community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), carrying the Staphylococcal Chromosome Cassette mecIV (SCCmecIV) and Panton-Valentine-Leukocidin (PVL) gene (ST80 clone). She developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) and remained under mechanical ventilatory support for 49 days. Finally, she improved and was discharged from the ICU on the 55th day and from the hospital on the 84th day. *Pneumon 2008; 21(4):417–421*

CASE REPORT

A 44 year-old female was admitted to the Pulmonary Medicine Department of the local hospital on a Greek island complaining of high fever (40°C), chills, dry cough, blood-stained sputum, tachypnoea (35 breaths/min), and tachycardia (heart rate 110/min). These symptoms had started three days earlier at home and the patient had not received antibiotics. She had suffered from a “flu-like” syndrome a few days prior to the onset of these symptoms. She was not a smoker and she had never travelled outside Greece. She did not consume alcohol or drugs. She was apparently immunocompetent.

The patient's condition deteriorated despite the empirical administration of antimicrobial treatment (ceftriaxone 1 g 12 hourly i.v., azithromycin 500 mg/day, i.v.) at the local hospital, and four days later she was transferred to a tertiary hospital in Athens, where because of her severe condition she was admitted to the intensive care unit (ICU). On ICU admission the patient had a fever of 39.0 °C, sinus rhythm with heart rate 120/min, and tachypnoea (32 breaths/min). She was breathing spontaneously with exogenous administration of oxygen by means of a re-breathing mask. Arterial blood gas testing showed PaO₂/FiO₂ 170, arterial pH 7.44, and PaCO₂ 28 mm Hg. The patient was haemodynamically stable (arterial pressure 160/75 mm Hg) with a central venous pressure of 6 mmHg, and urine output was approximately 100 ml/h. Physical examination revealed crackles over the bases of both

Correspondence:

Argyris Michalopoulos, M.D.
E-mail: amichalopoulos@hol.gr
Tel: +30-210-66616760

lungs. Routine laboratory testing showed white blood cell count 20,400/mm³, neutrophils 92%, C-reactive protein (CRP) 39 mg/dl, Hb 10.8, Hct 33%, platelets 434,000/mm³, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 96 mm/1st hour, and normal serum levels of creatinine, urea, transaminases, and bilirubin. Procalcitonin was above 2 ng/ml. Gram stain and cultures of bronchial secretions were negative. Two specimens for blood culture taken from different peripheral veins were also negative. Urine antigens for *Legionella pneumophila* and *Streptococcus pneumoniae* were also negative. Serum antibodies for *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Epstein-Barr*, *Rickettsiae*, and *Coxiella burnetii* were negative. No serum *influenzae* antibodies were detected.

Chest X-rays on admission to the ICU showed infiltrates in both lungs (Figure 1). Based on all these findings the diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP) was made. Based on the Pneumonia Severity of Illness Scoring System the patient was rated at risk class IV (99 points), fulfilling the criteria for severe CAP. Intravenous antimicrobial treatment with ceftriaxone (1 g 12 hourly), moxifloxacin (400 mg daily) and linezolid (600 mg 12 hourly) was started on the first day in the ICU. The next day, the patient developed bronchospasm, and the arterial hypoxaemia deteriorated, and for this reason she was intubated. She remained febrile (38.5 °C) with significant arterial hypoxaemia (PaO₂/FiO₂=170). Bronchoscopy revealed blood stained secretions, but Gram stain and culture of specimens from bronchoalveolar lavage (BAL) fluid were negative. Because of a pneumothorax in the left hemithorax a chest drainage tube was inserted. A chest CT scan revealed extensive infiltrates and abscesses

(pneumatocoeles) in both lungs (Figure 2). The diagnosis of CAP due to *Staphylococcus* was the most possible diagnosis and for this reason rifampicin (900 mg/day) was added. Pleural fluid analysis showed a white cell count of 2,440/mm³, neutrophils 85%, protein 3.2 g%, LDH 1004 u/l, and glucose 70 mg/dl. The culture of the pleural fluid grew methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Analysis of this pathogen revealed that this MRSA strain carried the Panton-Valentine-Leukocidin (PVL) genes *lukF* and *lukS*, and specifically the type Staphylococcal Chromosome Cassette *meclIV* (SCCmeclIV). The CA-MRSA strain isolated from the patient was susceptible to linezolid, vancomycin, clindamycin, rifampicin, and trimethoprim-sulfamethoxazole. A combination of three antistaphylococcal antibiotics (linezolid, clindamycin, and rifampicin) and intravenous immunoglobulins (IVIg) were prescribed, based on the current bibliography.¹

Despite the continuous i.v. administration of antibiotics the patient remained febrile for the following days, while she remained under mechanical ventilatory support. On ICU day 7, she developed bilateral pneumothorax and acute respiratory distress syndrome (ARDS), and suffered from severe recurrent episodes of bronchoconstriction, although she had no previous history of bronchial asthma or chronic bronchitis. On ICU day 10, all cultures (i.e., blood: 8, bronchial secretions: 6, urine: 1) were negative. On ICU day 11 the patient underwent percutaneous tracheostomy. On ICU day 15, all cultures (blood, bronchial secretions, and urine) were negative. On ICU days 23 and 31, repeated CT scan revealed many abscesses, cavities (pneumatocoeles) and recurrent pneumothorax in both lungs (Figure 3). Even after 40 days in the ICU her CT scan

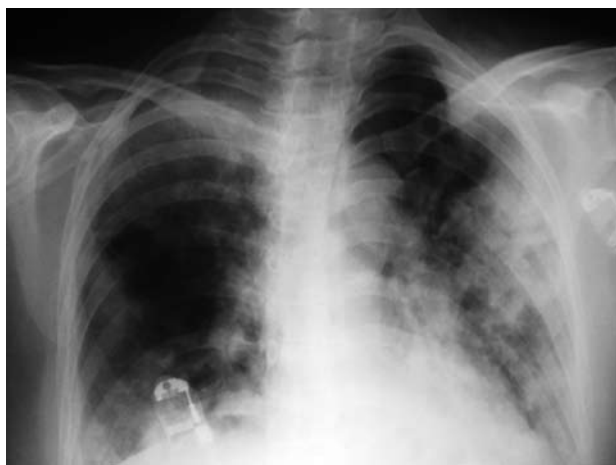


FIGURE 1.



FIGURE 2.

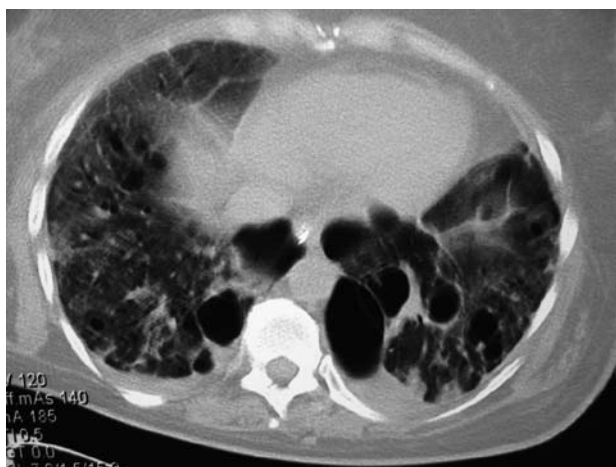


FIGURE 3.

showed cavities in the lung parenchyma, evidence of lung necrosis. The patient was mechanically ventilated for 49 days. Finally, her condition improved and she was discharged from the ICU on the 55th day. She was discharged from the hospital on the 84th day, free of respiratory symptoms, and with normal chest X-ray and blood gases. Figure 4 shows the patient's lung CT scan few days before hospital discharge.

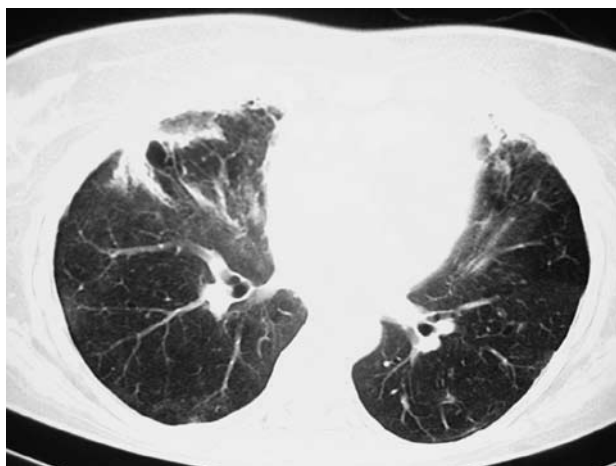


FIGURE 4.

DISCUSSION

This is a case-report of a young healthy married woman with no soft tissue or skin infection who presented with necrotizing pneumonia caused by community-acquired CA-MRSA carrying the SCCmecIV and the PVL gene.

To our knowledge this is the second case of CA-MRSA pneumonia to be published in Greece, and the first case from the western part of the country (specifically the Eptanisa islands).

The genetic investigation of the CA-MRSA by Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE) showed the presence of the sequence type (ST) clone ST80. The PVL positive strains of *Staphylococcus aureus* have been associated with rapidly progressive haemorrhagic necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients.^{1,2} The binding of PVL toxin to neutrophils induces the release of chemotactic factors, and IL-8 and leukotriene B4 among other inflammatory mediators. The combination of neutrophilic chemotaxis and release of inflammatory mediators promotes tissue necrosis and abscess formation.³

Most patients have a history of a preceding "flu-like" syndrome.⁴ The association between influenza and severe staphylococcal pneumonia is well recognized. The constellation of findings which strongly suggests the diagnosis of CA-MRSA pneumonia are dyspnoea, productive cough, haemoptysis, acute respiratory failure and hypotension, associated with multilobar infiltrates accompanied with cavitation on the chest X-ray, leucopenia, a very high CRP and Gram-positive cocci on a Gram stained sputum specimen. Non specific findings of a "flu-like" illness (fever of >39 °C, and tachycardia) may be present. The mortality rate of necrotizing pneumonia is approximately 75%.^{1,4}

MRSA is one of the most common pathogens causing pneumonia in the ICU situation.⁶ It accounts for more than 40%-50% of nosocomial staphylococcal infections (hospital-acquired MRSA; HA-MRSA). However, during the past decade the prevalence of MRSA in the community has increased and it is now a significant community pathogen too.^{7,8} CA-MRSA generally causes skin and soft tissue lesions (abscesses and cellulitis), and rarely necrotizing pneumonia, in fit young patients with no risk factors, such as immunosuppression, chronic illness, and previous hospital admission.^{1,9,10} CA-MRSA tends to be more virulent than HA-MRSA. CA-MRSA grows faster than HA-MRSA in vitro and through this rapid growth it achieves successful colonization and infection.¹¹

The CA-MRSA strains causing necrotizing pneumonia are characterized by the presence of SCCmecIV element and PVL genes.^{1,2,12,13} Almost exclusively, SCCmecIV clones carry the PVL genes.¹³ SCCmecV clones have also been reported to carry these genes.¹⁴ The small size of SCCmecIV (20-25 kb) increases its mobility and the propensity for transfer to diverse *Staphylococcus aureus* genetic backgrounds. SCCmec carries the mecA gene

which encodes a peptidoglycan transpeptidase, the penicillin binding protein (PBP2a) which has a low affinity to β -lactams.^{15,16} In this way, *mecA* genes allow MRSA to grow and divide in the presence of methicillin and other β -lactam antibiotics.

PVL genes code the production of toxin that causes cell death by producing pores (punch holes) in the cellular membranes of leucocytes.¹⁵⁻¹⁷ This is a bicomponent cytotoxin which is encoded by two genes; *lukS-PV* and *lukF-PV*.^{15,16} SCCmecA I, II, III are found only in HA-MRSA which rarely carry the PVL genes.^{16,18} PVL genes are associated with CA-MRSA carrying the SCCmecIV in a variety of genetic backgrounds.¹⁹⁻²¹ SCCmecIV is associated with at least 11 STs.^{19,20} PVL is a potent inflammatory mediator linked to bacterial spread in tissues and necrotizing infections.²² Postmortem histopathological examination of the lungs shows extensive necrotic ulcerations of the tracheal and bronchial mucosa and massive haemorrhagic necrosis of interalveolar septa. Less than 5% of *Staphylococcus aureus* strains produce the PVL cytotoxin.²³

The PVL genes are rarely found in HA-MRSA infections and to a lesser extent among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) infections.^{2,10,24} CA-MRSA SCCmecIV PVL (+) spread easily between persons in close contact and may cause community outbreaks of MRSA infections (primarily skin infections and severe pneumonia) in distinct populations and different countries (e.g., USA, Europe). For this reason, clinicians must learn to identify risk factors for CA-MRSA and facilitate prevention strategies to limit its transmission. It is well known that the Southern European countries have the highest rate of MRSA among the EU members.

In Greece, in a surveillance was conducted during the years 1999-2004, the proportion of *Staphylococcus aureus* that was resistant to methicillin was 45%.²⁵ The number of MRSA isolates reported per year ranged from 192 to 609 isolates.²⁵ These data mainly originate from university hospitals (30%) and general hospitals (57%), and the geographic distribution of the survey covered the whole country, with with the participation mainly of ICUs and Internal Medicine departments.²⁵ Data from the years 2001-2003 showed a significant increase in PVL strains of *Staphylococcus aureus*, most of which were MRSA.²⁶ Of the CA-MRSA, 72% carried the PVL genes but only 5% of the HA-MRSA were PVL positive, all of which concerned skin and soft tissue infections.²⁶ The proportion of MRSA found in ICU patients during the years 1999-2005 in Greece was approximately 60%.²⁵

Anecdotal data identify the first CA-MRSA pneumonia case in 2004, in a young athlete with necrotizing pneumonia. The patient was admitted to the ICU of an Athens general hospital where he was treated for a few weeks and discharged a couple of months later. CA-MRSA SCCmecIV PVL positive was the clone isolated from this patient. In 2005, 20 new CA-MRSA strains were isolated in an Athens paediatric hospital. All isolates were from skin and soft tissue infections. PFGE revealed ST80, which has been isolated in many other European countries is considered to be the predominant CA-MRSA clone. These data suggest that, as in other areas in the world CA-MRSA seems to be a new emerging infection in Greece also.

In conclusion, the incidence of CA-MRSA pneumonia is still rare. However, if the prevalence of this pathogen continues to increase MRSA will soon become an important consideration in the differential diagnosis of severe CAP. In such a case, the current recommendations for empirical antimicrobial therapy may be inadequate. CA-MRSA strains are resistant to all β -lactams; agents with appropriate activity against CA-MRSA strains should therefore be considered early. A high level of suspicion, rapid institution of multiple antistaphylococcal antibiotics and in-vitro susceptibility testing constitute the cornerstone of treatment.

REFERENCES

1. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359:753-759.
2. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus* in primary infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1128-1132.
3. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine Leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40:100-107.
4. Garnier F, Tristan A, Francois B, et al. Pneumonia and new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3):498-500.
5. Wargo KA, Eiland EH. Appropriate therapy for community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton Valentine leukocidin gene. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1376-1377.
6. Lynch JP. Hospital acquired pneumonia: risk factors, microbiology and treatment. *Chest* 2001; 119(supp 2): 373S-384S.
7. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus*

- aureus. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:178-182.
8. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Eng J Med* 2005; 352:1436-1444.
 9. Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, et al. Community onset methicillin resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Panton Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. *J Infect Dis* 2004; 189(9):1565-1573.
 10. Diederer BM, Kluytmans JA. The emergence of infections with community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2006; 52:157-168.
 11. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, et al. Dissemination of new methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4289-4294.
 12. Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in France. Emergence of a single clone that produces Panton Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 819-824.
 13. Maltezou HC, Giamarellou H. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(2): 87-96.
 14. Gerogianni I, Mpatavanis G, Gourgoulidis K, Maniatis A, Spiropoulou I, Petinaki E. Combination of staphylococcal chromosome cassette SCCmec type V and Panton-Valentine leukocidin genes in a methicillin resistant *Staphylococcus aureus* that caused necrotizing pneumonia in Greece. *Diag Microb Infect Dis* 2006; 56: 213-216.
 15. Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 275-286.
 16. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87: 3-9.
 17. Kaneko J, Kamio Y. Bacterial two component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68:981.
 18. Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, et al. Origins of community strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 131-139.
 19. Aires de Sousa M, de Lencastre H. Evolution of sporadic isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals and their similarities to isolates of community acquired MRSA. *J Clin Microbiol* 2003; 41(8): 3806-3815.
 20. Denis O, Deplano A, De Beenhouwer H, et al. Polyclonal emergence and importation of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring Panton Valentine leukocidin genes in Belgium. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1103-1106.
 21. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-984.
 22. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community and health care associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-2984.
 23. Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* "superbug". *J Clin Invest* 2004; 114: 1693-1696.
 24. Wannet WJB, Heck ME, Pluister GN, et al. Panton Valentine leukocidin positive MRSA in 2003: the Dutch situation. *Euro Surveill* 2004; 9(11): 28-29.
 25. Chini V, Petinaki E, Foka A, Paratinas S, Dimitracopoulos G, Spiliopoulou I. Spread of *Staphylococcus aureus* clinical isolates carrying Panton Valentine leukocidin genes during a 3-year period in Greece. *Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 12: 29-34.
 26. Vourli S, Perimeni D, Makri A, Polemis M, Voyatzis A, Vatopoulos A. Community- acquired MRSA infections in a paediatric population in Greece. *Euro Surveill* 2005; 10(5): 78-79.
 27. Balis E, Diacaki C, Tselioti P, et al. Community-acquired pneumonia and bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine-leukocidin gene in Greece: two case reports and literature review. *J Chemother* 2007; 19(6): 703-718.
 28. Krut O, Sommer H, Kronke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 167-173.
 29. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004; 189: 346-353.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

PNEUMON is a peer reviewed, bilingual (Greek and English) journal published quarterly as the official scientific journal of the Hellenic Thoracic Society and the Hellenic Bronchologic Society. The Journal publishes original papers of international interest on laboratory and clinical research that are pertinent to lung biology and disease. Clinical and experimental work dealing with the whole field of pneumonology, including allied health, cell and molecular biology, epidemiology, immunology, pathology, pharmacology, physiology, intensive and critical care, paediatric respiratory medicine and thoracic surgery will be published. All manuscripts and correspondence are submitted **by e-mail** to the address: pneumon@hts.org.gr with a cover letter including the title of the paper, a statement that neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere that all authors have read and approved the text of the article and that, if considered for publication, they transfer the copyright to Journal.

Articles published in PNEUMON address topics related to pneumonology and critical care medicine in the following categories: 1) Editorials (usually after invitation, 2-4 pages), 2) Reviews (20-30 pages), 3) Basic and clinical research studies (20-25 pages), 4) Case reports (5-8 pages), 5) Special articles (8-10 pages), 6) Correspondence (no more than 500 words and 5 references).

Editorials, reviews and special articles are published following invitation by the Editorial Board. The Editorial Board reserves the right of publishing other types of papers as well. Papers submitted for publication will not be returned, irrespective of whether they are published or not. Published papers are a literary property of both the authors and the journal and their publication, in part or in whole, without written permission of the Editorial Board is prohibited.

Cover letter

Corresponding authors must provide a cover letter which includes statements concerning: (a) that the work has been seen and approved by all co-authors, (b) how the work is clinically relevant, and how it adds to existing research, (c) whether papers closely related to the submitted manuscript have been published or submitted for publication elsewhere and if so, the authors should provide details. Failure to provide a cover letter addressing each of the points above will result in the paper being returned to the author. The cover letter must be presented as a separate submission item.

Manuscripts containing original material are accepted for consideration if neither the article nor any part of its essential substance has been or will be published or submitted elsewhere. Copies of any closely re-

lated manuscripts must be submitted along with the manuscript. PNEUMON discourages the submission of more than one article dealing with related aspects of the same study. Authors should follow the "*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*," published by the International Committee of Medical Journal Editors at <http://www.icmje.org>, and the Helsinki declaration (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>).

Credit for **authorship** requires substantial contribution to (a) the concept and design or analysis and interpretation of the data, and (b) the drafting of the article or critical revision for important intellectual content.

Any change in authorship after submission must be approved in writing by all authors. All text, references, figure legends, and tables should be in one double-spaced electronic document (WORD doc or PDF).

Title page. The title page must contain the following information: a) the title (more than 10 words). If it is necessary the title can include a sub-title b) the full name, institutions, city and country for all co-authors c) up to 5 keywords or phrases suitable to use in an index d) the name, postal address, e-mail, telephone, and fax numbers of the corresponding author e) possible financial resources f) the current title g) the total number of words.

Abstract. An structured abstract should be provided of not more than 250 words. It should consist of four paragraphs, labelled Background, Methods, Results, and Conclusions. They should briefly describe, respectively, the problem being addressed in the study, how the study was performed, the most important results, and what the authors conclude from the results. Up to 5 key words should be added taken, from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Text. The paper should include the following sections:

Introduction

The rationale for the study should be summarised and relevant background material outlined. The Introduction should not contain either findings or conclusions.

Methods

Methods should be described in adequate detail to assure the reader as to how the results were obtained. The location (city, state, country) of a manufacturer listed in the text should be provided. Units should conform to SI conventions. Generic names of drugs should be used instead of trade names. Statistical methods should be meticulously described and referenced.

Results

Results should be presented in a logical order in the text, tables and figures. The authors should avoid repetitive presentation of the same data in different forms, especially between the text and tables and figures. The Results should not include material appropriate to the Discussion.

Discussion

The discussion should start by presenting the new and most interesting data of the work in relation to any hypotheses made in the Introduction. Any unexpected or contradictory results should be explained or defended, for example, evaluation of methodology and the relationship of new information to the existing knowledge in the topic. Speculation should be kept to a minimum. The results must not be simply reiterated. New research data should not appear in the Discussion. No specific refer once to figures and tables is made in the Discussion.

Acknowledgements

Acknowledge the persons who made a true contribution and who endorse the data and conclusions. Acknowledge any funding sources.

References

Only published works may be cited as references; manuscripts accepted but not yet published may be cited designating the accepting journal, followed by (in press), and providing copies of the in-press articles for reviewer inspection. References should be cited in the text with superscript numerals in the order that references are first cited. On the reference page, cited works in numerical order should be made of, in the Journal's style for references, abbreviating journal names as in *Index Medicus* (see: <http://www.nlm.nih.gov>) and listing all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, followed by "et al." The following are sample references:

• *Standard journal article*: Bouros D, Antoniou KM, Light-RW. Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ* 2006; 332:133-4.

• *Books and other monographs*: Siafakas NM, Anthonisen N, Georgopoulos D. Acute exacerbations of COPD. Marcel Dekker, New York, 2004

• *Chapter in a book*: Kyriakou D, Alexandrakis M, Bouros D. Pleural effusions in blood diseases. In: Bouros D. (editor). *Pleural Disease*. Marcel Dekker, New York, 2004, pp. 621-638.

Numbered references to personal communications, unpublished data, or manuscripts either "in preparation" or "submitted for publication" are unacceptable. If essential, such material can be incorporated at the appropriate place in the text.

Tables. Double-space tables (including any footnotes) should be presented on separate pages providing a title for each.

Figures. Figures may be inserted in the text file or in a separate file (JPEG, TIFF, EPS). Legends for all figures should be included in the file with the text and should not appear on the figures. If photographs of patients are used, either they should not be identifiable or the photographs should be accompanied by written permission to use them.

Permission. The manuscript must be accompanied by copies of permission to reproduce previously published material (figures or tables); to use illustrations of, or report sensitive personal information about, identifiable persons; and to name persons in the Acknowledgments section.

Manuscripts concerning research supported in whole or in part by tobacco companies and associated institutes and organisations will not be considered for publication.

SUBMISSION:

Editor-in-Chief:

Professor Demosthenes Bouros MD, FCCP

PNEUMON Journal, Hospital for Diseases of the
Chest "SOTIRIA",

152 Messogeion Ave, 11527, Athens, GREECE

Tel/Fax: +30-210-74.87.723

www.pneumon.org

www.hts.org.gr

e-mail: pneumon@hts.org.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Alveesco 160 μικρογραμμάρια, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.** Ένας ψεκασμός (δόση που αποδίδεται από το ακροφύσιο) περιέχει 160 μικρογραμμάρια ciclesonide. Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση. Διαυγές και άχρωμο. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Θεραπεία για τον έλεγχο του επίμονου άσθματος σε ενήλικες και εφήβους (12 ετών και άνω). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση δια εισπνοών μόνο. Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και εφήβους: Η συνιστώμενη δόση Alveesco είναι 160 μικρογραμμάρια σπασό ημερησίως, η οποία οδηγεί σε έλεγχο του άσθματος στην πλειονότητα των ασθενών. Όμως, σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, μελέτη 12 εβδομάδων έχει δείξει ότι δόση 640 μικρογραμμάρια/ημέρα (χορηγούμενη ως 320 μικρογραμμάρια δύο φορές ημερησίως) οδηγούσε σε μείωση της συχνότητας των παροξυσμών αλλά χωρίς βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.1.). Η μείωση της δόσης στα 80 μικρογραμμάρια απόψε ημερησίως μπορεί να είναι η αποτελεσματική δόση συντήρησης για αριστεμένους ασθενείς. Το Alveesco πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται το βράδυ, ανά και η πρωινή χορήγηση της δόσης του Alveesco έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική. Η τελική απόφαση ως προς τη βραδινή ή πρωινή χορήγηση της δόσης αφήνεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού. Με τη χορήγηση του Alveesco τα συμπτώματα αρχίζουν να βελτιώνονται εντός 24 ωρών. Αφού επιτευχθεί ο έλεγχος, η δόση του Alveesco πρέπει να εξατομικεύεται και να ρυθμίζεται στην ελάχιστη δόση που χρειάζεται για τη διατήρηση του αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος. Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα κινδυνεύουν από εξάρσεις και πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εκτιμήσεις του ελέγχου του άσθματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αυξημένη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος δείχνει επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση από τη χρήση βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από 6,1 συνήθως, πρέπει να ήττησουν ιατρική εξέταση. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμηθούν και πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιλεγμονώδη θεραπευτική αγωγή (π.χ. μια υψηλότερη δόση Alveesco για βραχεία περίοδο [βλ. παράγραφο 5.1.] ή 4 έως κύκλος χορήγησης από του στόματος κορτικοστεροειδών). Οι σοβαρές εξάρσεις του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο. Για να αντιμετωπιστούν οι ειδικές ανάγκες των ασθενών, όπως η δυσκολία στην ταυτόχρονη πίεση της δοσιμετρικής συσκευής με την εισπνοή, το Alveesco μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη συσκευή αεροθαλάμιο AeroChamber Plus. **Ειδικές ομάδες ασθενών.** Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία παιδιών 12 ετών και κάτω με το Alveesco. **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού:** Πρέπει να χορηγούνται στον ασθενή οδηγίες χρήσης της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών. Εάν η δοσιμετρική συσκευή είναι καινούργια ή αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από μία εβδομάδα, πρέπει να αποκαθαρωθούν τρεις ψεκασμοί στον αέρα. Δεν απαιτείται ανακίνηση της συσκευής αφού προκύψει για διάλυμα αερολύματος. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής ο ασθενής πρέπει να είναι κατά προτίμηση καθιστός ή όρθιος και η δοσιμετρική συσκευή πρέπει να κρατείται κάθετα με τον αντίχειρα τοποθετημένη στη βάση της, κάτω από το ακροφύσιο. Συμβούλεται τον ασθενή να αφαιρείσει το κάλυμμα του ακροφυσίου, να τοποθετήσει τη δοσιμετρική συσκευή στο στόμα του, να κλείσει τα χείλη γύρω από το ακροφύσιο και να εισπνεύσει αργά και βαθιά. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής από το στόμα, πρέπει να πιέσει το πάνω μέρος της δοσιμετρικής συσκευής προς τα κάτω. Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να αφαιρείσει τη δοσιμετρική συσκευή από το στόμα και να κρατήσει την αναπνοή του για περίπου 10 δευτερόλεπτα ή όσο αισθάνεται άνετα. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει μέσα στη δοσιμετρική συσκευή. Τέλος, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και να επανατοποθετήσει το κάλυμμα του ακροφυσίου στη θέση του. Το ακροφύσιο πρέπει να καθαρίζεται με ένα στεγνό χαρτοπόνητο ή ύφασμα μια φορά την εβδομάδα. Η δοσιμετρική συσκευή δεν πρέπει να πλένεται ή να τοποθετείται στο νερό. Για λεπτομερείς οδηγίες, βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερчувствιστία στη ciclesonide ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alveesco πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα πνευμονική μυσητίαση, μυκητιασικές, ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις και μόνο στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτό θεραπεύονται επαρκώς. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alveesco δεν ενδείκνυται στη θεραπευτική αγωγή του status asthmaticus ή άλλων οξέων επεισοδίων άσθματος όπου απαιτείται η χρήση εντατικών μέτρων. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Alveesco δεν προορίζεται για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων άσθματος για τα οποία απαιτείται η χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή διάσωσης διαθέσιμη. Πιθανό να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανές να συμβούν σε σύγκριση με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα. Συνεπώς, είναι σημαντικό να ρυθμίζεται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών και των εφήβων που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Σε περίπτωση καθυστέρησης της ανάπτυξης, η θεραπεία πρέπει να επανεξεταστεί με σκοπό την μείωση της δοσολογίας του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση που εξασφαλίζει αποτελεσματικό έλεγχο του άσθματος. Επίσης, πρέπει να αξιολογείται εάν ο ασθενής πρέπει να απευθυνθεί σε παιδίατρο εξειδικευμένο με νόσους του αναπνευστικού. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Αναμένεται αυξημένη έκθεση των ασθενών με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς αυτό πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές συστηματικές επιδράσεις. Τα οφέλη της εισπνεόμενης ciclesonide πρέπει να εξαλογιστούν την ανάγκη για χρήση από του στόματος κορτικοστεροειδών στεροειδών. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από το στόμα, εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής εφεδρείας για σημαντικό χρονικό διάστημα μετά από την αλλαγή της θεραπείας τους σε εισπνεόμενα ciclesonide. Η πιθανότητα εμφάνισης αντίστοιχων συμπτωμάτων μπορεί να επιμένει για αρκετό χρόνο. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν εξειδικευμένες συμβουλές για τον καθορισμό της έκτασης της διαταραχής της επινεφριδιακής λειτουργίας πριν από οποιοδήποτε προγραμματισμένες επεμβάσεις. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη σε έκτακτες περιπτώσεις (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε συγκεκριμένες διαδικασίες που είναι πιθανό να προκαλέσουν stress, η πιθανότητα υπολειπόμενης, μειωμένης επινεφριδιακής απάντησης, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή. Για την αλλαγή της θεραπείας ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή: Η αλλαγή της θεραπείας των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος στεροειδή σε θεραπεία με εισπνεόμενα ciclesonide και η ακολουθία αντιμετώπιση τους, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή καθότι η απελευθέρωση της μειωμένης φλοιοεπινεφριδιακής λειτουργίας, που οφείλεται σε παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί αρκετό χρονικό διάστημα. Ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενα στεροειδή για μακρές χρονικές περιόδους ή σε υψηλές δόσεις, πιθανόν να παρουσιάζουν φλοιοεπινεφριδιακή καταστολή. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία και να μειώνεται προοδευτικά η δόση των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών. Μετά από περίπου μία εβδομάδα, ξεκινά ο σταδιακή διακοπή του συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών με μείωση της δόσης της prednisolone ή ισοδύναμης ποσότητας κατά 1 mg ανά εβδομάδα. Για δόσεις συντήρησης prednisolone που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως μπορεί να είναι κατάλληλο να γίνουν με προσοχή μεγαλύτερες δοσολογικές μειώσεις ανά εβδομάδα χρονικά διαστήματα. Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται άγχος κατά μη συγκεκριμένο τρόπο κατά τη διάρκεια της φάσης διακοπής της θεραπείας, παρά τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρυνθούν να επιμείνουν στη θεραπεία με την εισπνεόμενη ciclesonide και να συνεχίσουν τη διακοπή του συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών, εκτός εάν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από του στόματος και των οποίων η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία εξακολουθεί να είναι μειωμένη, πρέπει να φέρουν προειδοποιητική κάρτα που να υποδεικνύει ότι χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία με συστηματική χορήγηση στεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων stress, π.χ. επιδείνωση των ασημάτων κρίσεων, λοιμώξεις, ψύρακα, μείζονας παρεμβαλλόμενης νόσου, χειρουργικής επέμβασης, τραύματος κ.λπ. Η αντικατάσταση της θεραπευτικής αγωγής του συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών από θεραπεία με εισπνοές μερικές φορές αποκάλυψε αλλεργίες, όπως είναι η αλλεργική ρινίτις ή το έκζεμα, που ελέγχονταν προηγουμένως με τη συστηματική χορήγηση φαρμάκου. Ο παράδοξος βρογχοσπασμός με άμεση αύξηση του συμγυμίου ή άλλα συμπτώματα βρογχοσπασμώδους κατόπιν χορήγησης της δόσης πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση εισπνεόμενων βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών, που συνήθως οδηγεί σε ταχεία αναμείωση των συμπτωμάτων. Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται και η θεραπεία με το Alveesco θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο εάν κατόπιν προεπικτικής μελέτης, τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου. Ο συστηματικός ανάλυση στην Βαρύτητα του άσθματος και στη γενική ευαισθησία όσον αφορά τις εξείσεις βρογχικές αντιδράσεις θα πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. λήμμα 4.8). Η τεχνική που εφαρμόζουν οι ασθενείς με τη δοσιμετρική συσκευή πρέπει να ελεγχεται τακτικά, με σκοπό να διασφαλιστεί ότι η ενεργοποίηση της δοσιμετρικής συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο τη βέλτιστη απόδοση του φαρμάκου στους πνεύμονες. Η ταυτόχρονη θεραπεία με τεκτονολόγική ή άλλους ισχυρούς αναστολείς CYP3A4 πρέπει να αποφευχθεί εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων** Αν in vitro δεδομένα προκύπτει ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ενεργού μεταβολίτη M1 της ciclesonide στον άνθρωπο. Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου σε ασθενείς με καταστολή της ciclesonide και τεκτονολόγική ως ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η επίδραση στο δρομικό μεταβολίτη M1 αυξήθηκε κατά 3,3 φορές, ενώ η έκθεση στη ciclesonide δεν επηρεάστηκε. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. τεκτονολόγική, τεκτονολόγική ή τεκτονολόγική) πρέπει να αποφευχθεί εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών. **4.6 Κύηση και γαλουχία** Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες. Σε μελέτες σε ζώα τα γλαυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι επάγουν τις διαμνητικές διαταραχές (βλέπε λήμμα 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με ανθρώπους που λαμβάνουν τις συνιστώμενες εισπνεόμενες δόσεις. Όπως με άλλα γλαυκοκορτικοειδή, η ciclesonide πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ciclesonide που απαιτείται για τη διατήρηση του ελέγχου του άσθματος. Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπολειποργία του φλοιού των επινεφριδίων. Είναι άγνωστο εάν η ciclesonide εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ciclesonide σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το παιδί. **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Η εισπνεόμενη ciclesonide δεν έχει καμία ή ελάχιστη αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίπου 4% των ασθενών εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το Alveesco, το οποίο χορηγούνταν σε ημερήσιες δόσεις με εύρος από 40 έως 1280 μικρογραμμάρια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με το Alveesco. Ο παράδοξος βρογχοσπασμός μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης και είναι μια μη-συγκεκριμένη οξεία αντίδραση σε όλα τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δραστική ουσία, το έκδοχο ή την ψυχή κατά την εξόληση στην περίπτωση δοσιμετρικών συσκευών εισπνοών. Σε σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή

Οργανικό σύστημα	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	Οχι συχνές (>1/1000, <1/100)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Άσχημη γεύση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις της θέσης εφαρμογής όπως αίσθημα καύσου, φλεγμονή και ερεθισμός. Ξηρότητα της θέσης εφαρμογής		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βράγχος φωνής, Ξηράς μετά από εισπνοή. Παράδοξος βρογχοσπασμός		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα και έκζεμα		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Άμεσες ή ύψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα με οίδημα των χελιών, της γλώσσας και του φάρυγγα

του Alveesco. Μπορεί να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, σύνδρομο ομοιάζον με Cushing, καταστολή επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση οστικής πυκνότητας, καταρράκτη, γλαύκωμα (βλ. επίσης λήμμα 4.4). **4.5 Υπερδοσολογία** Οξεία: Η εισπνοή από υγείες ελλείψεις μιας εφάπαξ δόσης 2880 μικρογραμμάρια ciclesonide ήταν καλά ανεκτή. Η πιθανότητα εμφάνισης οξέων τοξικών επιδράσεων που ακολουθούν την υπερδοσολογία με εισπνεόμενα ciclesonide είναι χαμηλή. Κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Χρόνια: Κατόπιν παρατεταμένης χορήγησης 1280 μικρογραμμάρια ciclesonide, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία επινεφριδιακής καταστολής. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η χορήγηση δόσης υψηλότερης της συνιστώμενης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος βαθμός επινεφριδιακής καταστολής. Μπορεί να απαιτηθεί παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ. 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις ασπασματικές παθήσεις των αεραφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλαυκοκορτικοειδή. Κωδικός ATC: R03B A08. Η ciclesonide παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα γλαυκοκορτικοειδών. Μετά από του στόματος εισπνοή, η ciclesonide μετατρέπεται ενζυμικά στους πνεύμονες, στον κύριο μεταβολίτη (C21-de-methylprogesterone-ciclesonide) ο οποίος έχει έκδηλη αντιλεγμονώδη δράση και για το λόγο αυτό θεωρείται ο ενεργός μεταβολίτης. Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές, έχει δείξει ότι η ciclesonide μειώνει την υπεραντιπηκτικότητα των αεραφόρων οδών στη μονοφασμική αδενοσύνθεση στους υπεραντιπηκτικούς ασθενείς, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται με τη δόση των 640 μικρογραμμάρια. Σε άλλη δοκιμή, η προθεραπεία με ciclesonide για επτά ημέρες μετρίασε σημαντικά τις αντιδράσεις πρώιμης και ύψιμης φάσης που προκλήθηκαν μετά από εισπνοή αλλεργιογόνου. Η αγωγή με εισπνεόμενα ciclesonide αποδείχθηκε επίσης ότι μετράει την αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων (σύνολο ηωσινοφίλων) και των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών σε επαγόμενη πύελα. Ελεγχόμενη μελέτη συνέναντη την AUC της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα σε 26 ενήλικους ασθματικούς ασθενείς μετά από αγωγή 7 ημερών. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αγωγή με 320, 640 και 1280 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, δεν μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τις μέσες τιμές της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα (AUC(0-24)/24 ώρες) ούτε οδήγησε κάποια δοσοεξαρτημένη επίδραση. Σε κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 164 ενήλικες άνδρες και γυναίκες ελαφρώς άσθματικοί, χορηγήθηκαν ciclesonide σε δόσεις 320 μικρογραμμάρια ή 640 μικρογραμμάρια/ημέρα για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Κατόπιν διέγερσης με 1 και 250 μικρογραμμάρια cysnoltrine, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Διπλά-τύφλες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους έχουν δείξει ότι η αγωγή με ciclesonide, είχε ως αποτέλεσμα βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία, μετρούμενη με τον FEV1 και τη μέγιστη εκπνευστική ροή, βελτιωμένο έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος και μειωμένη ανάγκη για εισπνεόμενες βίτα-2 αγωνιστές. Σε μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων με 680 ασθενείς με σοβαρό άσθμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με 500 - 1000 μικρογραμμάρια προπριονικής φλουτικασόνης ανά ημέρα ή με ισοδύναμο, ποσοστό 87,3% και 93,3% των ασθενών δεν εκδήλωσε παρόμοιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide, αντίστοιχα. Στο τέλος της περιόδου μελέτης των 12 εβδομάδων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων 160 μικρογραμμάρια και 640 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, αναφορικά με την εμφάνιση παρόμοιων μετά την πρώτη ημέρα της μελέτης: 43 ασθενείς/339 (= 12,7%) στην ομάδα των 160 μικρογραμμάρια/ημέρα και 23 ασθενείς/341 (= 6,7%) στην ομάδα των 640 μικρογραμμάρια/ημέρα (λόγος κινδύνου = 0,526, p = 0,0134). Και οι δύο δόσεις ciclesonide οδήγησαν σε συγκρίσιμες τιμές FEV1 στις 12 εβδομάδες. Αντιβιότατα συμβαμάρια σχετιζόμενα με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 3,8% και 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 160 ή 640 μικρογραμμάρια ciclesonide ανά ημέρα, αντίστοιχα. Δεν έγινε μελέτη για σύγκριση των ημερησίων δόσεων 160 μικρογραμμάρια, 320 μικρογραμμάρια και 640 μικρογραμμάρια σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες** Η ciclesonide παρουσιάζεται ως διάλυμα αερολύματος, που αποτελείται από πρωσιωτικό υλικό HFA-134a και αιθανόλη, το οποίο επιδεικνύει γραμμική σχέση ανάμεσα στις διαφόρες δόσεις, περικτυκτικές εισπνοές και τη συστηματική έκθεση. ΑΠΟΡΡΟΦΗ: Μελέτες με από του στόματος και ενδοφλέβιες χορηγούμενες ραδιοσηματομενισμένη ciclesonide έχουν δείξει ατελή έκταση της από του στόματος απορρόφησης (24,5%). Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ciclesonide και του ενεργού μεταβολίτη της είναι αμελητέα (<0,5% για την ciclesonide, <1% για το μεταβολίτη). Με βάση ένα πείραμα γ-σπινθηρογραφίας, η εναπόθεση στους πνεύμονες σε υγιή άτομα είναι 52%. Σε άμεση σχέση με αυτή την τιμή, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι >50% χορηγούμενη δόση της δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών της ciclesonide. Καθώς η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι <1%, η ποσότητα της εισπνεόμενης ciclesonide που καταπνέεται, δε συμβάλλει στη συστηματική απορρόφηση. ΚΑΤΑΝΟΜΗ: Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η αρχική φάση κατανομής της ciclesonide ήταν ταχεία και σε συμφωνία με την υψηλή λιποφιλία που παρουσιάζει. Ο όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 2,9 l/kg. Η συνολική κάθαρση ορού της ciclesonide είναι υψηλή (κατά μέσο όρο 2,0 l/h/kg) υποδεικνύοντας υψηλή ηπατική απέκκριση. Το ποσοστό ciclesonide το οποίο συνδέεται με τις ελεύθερες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 99%, και εκείνο του ενεργού μεταβολίτη της ήταν 98-99%, υποδεικνύοντας μια σχεδόν πλήρη σύνδεση της κυκλοφορούσας ciclesonide/του ενεργού μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ: Η ciclesonide υδρολύεται κυρίως στο βιολογικούς ενεργό του μεταβολίτη μέσω των ενζύμων της εστεράσης στον πνεύμονα. Μια διερεύνηση του περαιτέρω ενζυμικού μεταβολισμού από τα μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι αυτή η ένωση μεταβολίζεται, με κατάλυση από το CYP3A4, κατά κύριο λόγο σε υδροξυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες. Επιπλέον, οι αναστρέψιμες, εστερικές, Αποφύλες, αυξήσεις ενάσεις του ενεργού μεταβολίτη με λιπαρά όξια αναγινώσκονται στους πνεύμονες. ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ: Η ciclesonide, μετά από του στόματος και από ενδοφλέβια χορήγηση, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπρώνων (67%), γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση μέσω της χολής είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ σε ασθενείς: ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ: Η ciclesonide δεν παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλλαγές σε ασθενείς με ήπιο άσθμα συγκριτικά με υγιή άτομα. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ Η ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: Η ηλικία δεν επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, σύμφωνα με πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες. Η μειωμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την απομάκρυνση των κορτικοστεροειδών. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία που έπασχαν από ηπατική κίρρωση, παρατηρήθηκε υψηλότερη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη. Λόγω της ελαφινής νεφρικής απέκκρισης του ενεργού μεταβολίτη, μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν έχουν πραγματοποιηθεί. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια** Τα προκλινικά δεδομένα με τη ciclesonide δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερα ενδιαφέροντα κινδύνους για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδοχρημικής καρκινογόνου δράσης. Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι τα γλαυκοκορτικοειδή επάγουν συγγενείς διαμνητικές (λυσότομα, σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα δε φαίνεται να ισχύουν στον άνθρωπο όταν χορηγούνται οι συνιστώμενες δόσεις. Σε δύο μελέτες 12 μηνών σε σκύλους, παρατηρήθηκε στη μέγιστη δόση, μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία δράση στη ωοθήκη (ειδικότερα ατροφία). Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε συστηματικές εκδόσεις 5,27 - 8,34 φορές αυτές που σημειώθηκαν στην ημερήσια δόση των 160 μg. Η σημασία αυτού του ευρήματος στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Μελέτες σε ζώα με άλλα γλαυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων γλαυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καθυστέρηση της ενδομητρίου ανάπτυξης, για καρδιαγγειακή και/ή μεταβολική νόσο των ενήλικων και/ή για μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα του υποδόχνη των γλαυκοκορτικοειδών, να ανακλύχουν νευρομεταβιβάσιμα και συμπεριφορά. Η συσχέτιση αυτών των στοιχείων με ανθρώπους που λαμβάνουν ciclesonide δια εισπνοής είναι άγνωστη. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Νορφαλοβάνιο (HFA-134a), Αιθανόλη, άνυδρη. **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. - 1 χρόνος, 60 και 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. - 3 χρόνια. **6.4 Βιώσιμες πληροφορίες κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Ο περικήτης πρέπει να φυλάσσεται υπό πίεση. Μην τον εκθέσετε σε θερμοκρασίες άνω των 50 °C. Ο περικήτης δεν πρέπει να τρυπηθεί, να σπάσει ή να καεί ακόμα και όταν είναι εμφανώς άδειος. **6.5 Θύση και συστατικά του περιέκτη** Η δοσιμετρική συσκευή αποτελείται από ένα υπό πίεση περικήτη αλουμινίου και σφραγισμένο με δοσιμετρική βαλβίδα, ακροφύσιο και κάλυμμα. 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 60 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. Νοσοκομειακές συσκευασίες: 10 x 30 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 10 x 60 δοσιμετρικοί ψεκασμοί, 10 x 120 δοσιμετρικοί ψεκασμοί. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός** Θα πρέπει να δοθούν στους ασθενείς προεπικτικές οδηγίες για την ορθή χρήση της δοσιμετρικής συσκευής (βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης). Όπως με τα περισσότερα εισπνεόμενα προϊόντα που περιέχουν υπό πίεση, η θεραπευτική επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί όταν ο περικήτης είναι ψυχρός. Παρόλα αυτά, το Alveesco παρέχει μια σταθερή δόση σε θερμοκρασίες από -10°C έως 40°C. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΙΞΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Υπεύθυνος κυκλοφορίας: Nycomed Hellas S.A. Λεωφ. Ηφισίας 166, 152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: 210 6729570. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΙΞΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** 48248/24-09-2008. **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΔΕΙΞΗΣ** 17-06-2005. **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 24-09-2008 **Alveesco® MDI 160 μg x 60 εισπνοές: Α.Τ.: 34,05 € / Ν.Τ.: 20,13 €**

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναρρώστε:
• Όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες
• Για τα Νέα Φάρμακα
• Τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες
για τα Γνωστά Φάρμακα