

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Μακράς δράσης β_2 διεγέρτες στο άσθμα: Φίλοι ή εχθροί?	
Σ. Λουκίδης	117
Πνευμονολογία ή Πνευμονολογία και Εντατική Θεραπεία. Ένα δίλημμα για το μέλλον	
Ι. Πνευματικός	123

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Χρήση υπερηχογραφήματος πνεύμονα: Σύντομη ανασκόπηση για εντατικολόγους και πνευμονολόγους	
Ν. Ξηρουχάκη, Δ. Γεωργόπουλος.....	127
Μοριακοί μηχανισμοί δράσης της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6)	
Δ. Τουμπανάκης, Θ. Βασιλακόπουλος	142

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Αντιοξειδωτική και φλεγμονώδης κατάσταση σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα	
Κ. Κατσούλης, Θ. Κοντακιώτης, Ο. Χατζηζήση, Μ. Κουγιούλης, Σ. Γέρου, Δ. Παπακώστα	168
Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος με τη βοήθεια ανάλυσης Fourier σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ και ARDS	
Μ.Π. Βασιλείου, Μ.Κ. Μούκας, Α.Ι. Αμυγδάλου, Φ. Φραντσεσκάκη, Χ.Α. Κατσάνος, Κ.Ε. Μανδραγός, Π.Κ. Μπεχράκης	181

ΝΕΚΡΟΛΟΓΙΕΣ

Επικήδειοι Λόγοι Πέπης Λάτση, Λέκτορα Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών	195
Νεκρολογία Θεόδωρου Λιώκη, Καθηγητού Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών	197

ΠΝΕΥΜΩΝ

Τόμος 20, Τεύχος 2
Απρίλιος - Ιούνιος 2007

Μακράς δράσης β_2 διεγέρτες στο άσθμα: Φίλοι ή εχθροί?

Στέλιος Λουκίδης, MD FCCP

Λέκτορας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Αθηνών

Λέξεις κλειδιά:

- ανεπιθύμητες ενέργειες,
- άσθμα,
- μακράς δράσης β_2 διεγέρτες, ασφάλεια

Αλληλογραφία:

Στ. Λουκίδης
Σμόλικα 2
166 73 Βούλα, Αθήνα
E-mail: ssat@hol.gr

Το βρογχικό άσθμα είναι μία συχνή νόσος που αφορά ένα μεγάλο ηλικιακό εύρος ασθενών και απασχολεί τις υπηρεσίες υγείας σε όλες τις βαθμίδες. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου δεν παρουσιάζει αντικειμενικές δυσκολίες. Τα εισπνεόμενα στεροειδή (ICS) θεωρούνται ως η πρώτη θεραπευτική επιλογή για όλα τα στάδια βαρύτητας του άσθματος. Τα ICS καταστέλλουν αποτελεσματικά την υποκείμενη φλεγμονή και μειώνουν σημαντικά τον αριθμό των παροξύνσεων¹. Οι μακράς δράσης β_2 διεγέρτες (LABA) όπως η φορμοτερόλη και η σαλμετερόλη θεωρούνται πρώτης γραμμής βρογχοδιασταλτικά φάρμακα με παράλληλη *in vitro* ήπια αντιφλεγμονώδη δράση. Η αποτελεσματικότητά τους αυξάνεται όταν συνδυάζονται με τα ICS. Ο συνδυασμός δε αυτός προτιμάται όταν μονοθεραπεία με μέτρια δόση ICS δεν καταφέρνει να ελέγξει αποτελεσματικά τη νόσο. Η προσθήκη LABA σε ημερήσια δόση ICS βελτιώνει τα συμπτώματα, μειώνει τις νυχτερινές αφυπνίσεις, βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, μειώνει περαιτέρω τον αριθμό των παροξύνσεων και τελικά πετυχαίνει τον έλεγχο της νόσου σε μικρότερο χρόνο και με χαμηλότερη από την απαιτούμενη δόση μονοθεραπείας με ICS^{2,3}. Παραμένει αδιευκρίνιστο αν η προσθήκη LABA στα ICS δρα αθροιστικά λόγω των διαφορετικών μηχανισμών δράσης ή συνεργικά μέσω της αύξησης του αριθμού και της ενεργότητας των αντίστοιχων υποδοχέων⁴. Πρόσφατη ανασκόπηση στη βιβλιοθήκη Cochrane υποστηρίζει τις ευεργετικές δράσεις των LABA θεωρώντας ότι υπερέχουν ως προς την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τις άλλες ρυθμιστικές φαρμακευτικές επιλογές (λευκοτριένια, θεοφυλλίνη, χρωμόνες)⁵. Πρέπει επίσης να ξεκαθαρισθεί ότι η χρησιμοποίηση LABA ως μονοθεραπεία στο άσθμα είναι απαγορευτική μια και δεν έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να επηρεάσουν θετικά την υποκείμενη φλεγμονώδη διαδικασία. Τα τελευταία χρόνια η χρησιμοποίηση έτοιμων συνδυασμών κυριαρχεί στη θεραπευτικές επιλογές του άσθματος μια και παρουσιάζει υψηλή αποτελεσματικότητα ενώ παράλληλα αυξάνει τη συμμόρφωση κυρίως ως προς την πλευρά της βέβαιης λήψης του ICS. Οι έτοιμοι συνδυασμοί χαρακτηρίζονται από δύο στρατηγικές, τη στρατηγική "GOAL"⁶ και τη στρατηγική "SMART"⁷. Οι δύο αυτές στρατηγικές υποστηρίζουν ότι η χρησιμοποίηση έτοιμου συνδυασμού οδηγεί σε αποτελεσματικότερο έλεγχο του άσθματος ακόμα και αυτού που θα έπρεπε να ελεγχθεί με τη χρησιμοποίηση ICS ως μονοθεραπεία. Υπάρχει όμως και η αντίθετη άποψη που υποστηρίζει ότι τέτοιες τακτικές ουσιαστικά

υπερτονίζουν τον έλεγχο των συμπτωμάτων και αγνοούν την υποκείμενη φλεγμονή.

Παρά τις παραπάνω θετικές απόψεις για τη χρησιμοποίηση των LABA, τα τελευταία τρία χρόνια αλλά και παλαιότερα υπάρχουν πολλά ερωτήματα που αφορούν την ασφάλεια των φαρμάκων αυτών είτε ως LABA είτε ως β_2 διεγέρτες γενικότερα⁸. Τα θέματα ασφάλειας που προέκυψαν από τη χρήση β_2 διεγερτών βραχείας δράσης πιθανά να εξηγούνται από τη μη συγχορήγηση ICS και την αυξημένη δοσολογία τους με σκοπό τη συμπτωματική ανακούφιση⁹. Ερχόμενοι απέναντι στο σημερινό ερώτημα ασφάλειας των LABA δεν μπορούμε να δώσουμε σαφείς απαντήσεις στο αν οι γνωστές και γενικά όχι τόσο συχνές συστηματικές τους παρενέργειες (τρόμος, διέγερση του καρδιαγγειακού, υποκαλιαιμία) είναι οι αποκλειστικές αιτίες που ορίζουν την ασφάλεια των φαρμάκων αυτών.

Δύο μεγάλες μελέτες διαπραγματεύτηκαν την ασφάλεια των LABA. Μία διπλή τυφλή με εικονικό φάρμακο ονομαζόμενη SMART¹⁰ που μελέτησε την ασφάλεια της σαλμετερόλης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ως επιπρόσθετη αγωγή στη συνήθη που ελάμβαναν μέχρι τότε οι ασθενείς. Η δεύτερη ήταν μία μετά-ανάλυση που αφορούσε τυχαιοποιημένες μελέτες >3 μηνών που συγκρίνανε εικονικό φάρμακο με LABA. Ως πρωταρχικό στόχο είχε να απαντήσει στο ερώτημα αν η χρησιμοποίηση των LABA σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών (θανατηφόρων ή/και απειλητικών για τη ζωή) παροξύνσεων άσθματος¹¹.

Η μελέτη SMART έδειξε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση των θανάτων που σχετιζόντουσαν με άσθμα ή/και αναπνευστικές επιπλοκές σε ασθενείς που ελάμβαναν σαλμετερόλη. Ανεξάρτητα από τα ευρήματα αυτά νομίζω ότι εγείρονται πολλά ερωτήματα που αφορούν τη μεθοδολογία αλλά και τη θεραπεία που ελάμβαναν οι ασθενείς πριν την είσοδο στη μελέτη. Η μελέτη SMART μετά την αρχική επίσκεψη δεν απαιτούσε περαιτέρω επισκέψεις αλλά αξιολογούσε την πορεία των ασθενών με τηλεφωνική επαφή. Το ερώτημα λοιπόν που προκύπτει είναι πόσο αξιόπιστο είναι να αξιολογείς ασθενείς με τη μέθοδο των τηλεφωνικών επαφών? Και πόσο αξιόπιστα αξιολογεί κανείς μέσω τηλεφώνου την κλινική εικόνα, τις παροξύνσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες? Πιστεύω λοιπόν ότι η επιλογή αυτής της μεθόδου αποτελεί βασικό μειονέκτημα της μελέτης μια και δεν μπορεί να αξιολογήσει αντικειμενικά τη νόσο. Επιπρόσθετα αν κάποιος μελετήσει προσεκτικά την αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς που μετέπειτα παρουσίασαν θανάτους σχετιζόμενους με άσθμα θα παρατηρήσει την ανεπάρκεια της και τη μη ταύτισή της με τις σημερινά καθοριζόμενες θεραπευτικές επιλογές.

Άρα ήταν οι LABA η κύρια αιτία θανάτου ή η ανεπαρκής θεραπεία και η μη σωστά δομημένη μεθοδολογία παρακολούθησης? Ένα άλλο εξ ίσου σημαντικό στοιχείο από τη μελέτη SMART ήταν η ανάλυση post hoc σε συνάρτηση με την υποκείμενη εθνικότητα και φυλή. Στην ανάλυση αυτή παρατηρήθηκε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν αφορούσαν τη Καυκάσια φυλή αλλά τη φυλή των Αφρικανών-Αμερικανών. Είναι επίσης ενδιαφέρον να τονιστεί ότι οι Αφρικανοί-Αμερικανοί είχαν μία αυξημένη βαρύτητα στην υποκείμενη νόσο του άσθματος. Παραμένει λοιπόν ως αδιευκρίνιστη η αιτία ή οι αιτίες που οδήγησαν αυτούς τους ανθρώπους σε αυξημένο ποσοστό θανάτων. Ήταν το κοινωνικό προφίλ ή/και η κακή συμμόρφωση? Ήταν μία γενετική παραλλαγή στο β-αδρενεργικό υποδοχέα? Το τελευταίο ερώτημα ζητά πραγματικά απαντήσεις μια και πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι ασθενείς με άσθμα που παρουσιάζουν ειδικό φαινότυπο στο β-αδρενεργικό υποδοχέα (αντικατάσταση του δακτυλίου της γλυκίνης με αυτό της αργινίνης στη θέση B-16) επιδεινώνονται σημαντικά με τη χορήγηση σαλμετερόλης¹². Μία ανάλογη μελέτη δείχνει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμού που αφορά αγγειακό ενδοθήλιο και υποκείμενης βαρύτητας άσθματος. Το ενδιαφέρον στο πολυμορφισμό αυτό που σχετίζεται με σοβαρό άσθμα είναι ότι αφορά κυρίως Αφρικανούς-Αμερικανούς¹³. Το τελευταίο ερώτημα που προκύπτει από τη μελέτη SMART είναι αν όλος αυτός ο θόρυβος αφορά μόνο τη σαλμετερόλη μια και ανάλογη μικρής όμως πληθυσμιακής δύναμης μελέτη δεν κατέδειξε ανάλογα ευρήματα για τη φορμοτερόλη¹⁴ αν και υπάρχουν απόψεις που υποστηρίζουν ότι και η φορμοτερόλη σε ασθενείς με άσθμα σχετίζεται με συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁵.

Η μετά-ανάλυση επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα της SMART και κατέδειξε επιπρόσθετα μία σημαντική αύξηση στις παροξύνσεις του άσθματος που απαιτούσαν νοσηλεία. Τα ευρήματά της αφορούσαν και τη σαλμετερόλη αλλά και τη φορμοτερόλη. Πρέπει κανείς να παραδεχτεί και να παρατηρήσει ότι το βασικό πλεονέκτημά της μετά-ανάλυσης αυτής ήταν η προσεκτική συγκέντρωση αποτελεσμάτων, η σωστή αξιολόγηση υλικών με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των συμμετεχόντων ασθενών. Αντίθετα τα βασικά μειονεκτήματα της μελέτης αυτής ήταν η αγνόηση σημαντικών στοιχείων που αφορούσαν τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου, τη συμμόρφωση στη θεραπεία, τις συγχωρηγούμενες θεραπευτικές επιλογές, καθώς και την εμμονή στη καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα παραπάνω καταθέτουν την πραγματικότητα των μετά-αναλύσεων που ουσιαστικά αφορούν ένα ειδικό πεδίο αγνοώντας

άλλες σημαντικές συνιστώσες ¹⁶.

Το βασικό όμως ερώτημα που προκύπτει για το κλινικό γιατρό είναι ένα: Τι θεραπευτική επιλογή θα ακολουθήσει? Η παραπάνω ερώτηση έχει τέσσερεις πιθανές απαντήσεις. Η πρώτη αφορά τη μη χορήγηση LABA σαν μονοθεραπεία στο άσθμα. Η δεύτερη είναι η ταύτιση με τις υπάρχουσες οδηγίες που προτείνουν χορήγηση ICS σαν μονοθεραπεία στο ήπιο άσθμα ¹⁷. Την παρακολουθήση προσεκτικά ασθενών που λαμβάνουν LABA και αν παρουσιάσουν επιδείνωση του άσθματος ή σοβαρές παρενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας επαναξιολόγηση της θεραπευτικής επιλογής με LABA. Αυτή η ειδική ομάδα ασθενών πιθανά να παρουσιάζει ένα ειδικό φαινότυπο του β-αδρενεργικού υποδοχέα που μέσω του μηχανισμού της αυτοκαταστολής

να προδιαθέτει σε επιδείνωση της νόσου. Η τελευταία απάντηση στο αρχικό ερώτημα αφορά το σχεδιασμό μελέτης που θα ερευνήσει την ασφάλεια των LABA σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθματικούς που λαμβάνουν ICS με σωστή μεθοδολογία και μη αναδρομική αξιολόγηση. Ο πρωταρχικός στόχος μιας θεραπείας όπως τόνιζε και ο Ιπποκράτης είναι να μην βλάπτει. Μέχρι τα αποτελέσματα αυτής της μελλοντικής μελέτης οι LABA παραμένουν το πιο αποτελεσματικό βρογχοδιασταλτικό φάρμακο και το δεύτερο σε αξία ρυθμιστικό φάρμακο στην αντιμετώπιση του άσθματος .

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Πνευμονολογία ή Πνευμονολογία και Εντατική Θεραπεία Ένα δίλημμα για το μέλλον

Ιωάννης Πνευματικός

Αναπληρωτής Καθηγητής, Εντατικής Θεραπείας,
Διευθυντής ΜΕΘ, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
Αλεξανδρούπολης

Λέξεις κλειδιά:

- πνευμονολογία,
- εντατική θεραπεία

Στην Ευρώπη, η Εντατική Θεραπεία έχει εξελιχθεί τα τελευταία χρόνια σε μια καινούργια ιατρική ειδικότητα. Η ιστορία της είναι σχετικά πρόσφατη και ταυτίζεται με την επιδημία πολιομυελίτιδας στη Δανία το 1952. Τότε, για πρώτη φορά, η εξασφάλιση της βατότητας του αεραγωγού με τραχειοστομία και η εφαρμογή αερισμού με θετική πίεση ελάττωσε θεαματικά τη θνητότητα από την αναπνευστική παράλυση¹. Στη δεκαετία του '60 η εκρηκτική εξέλιξη της τεχνολογίας αλλά και η καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των βαρέων και απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων έδωσαν μεγάλη ώθηση στην Εντατική Θεραπεία. Σημαντική καμπή στην καθιέρωση της ως αυτόνομου γνωστικού αντικειμένου αποτέλεσε η ανάγκη για μετάβαση από τις ανοιχτές (open) στις κλειστές (closed) Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)². Στις πρώτες, πολλές ειδικότητες ιατρών συμμετείχαν στη νοσηλεία των βαρέως πασχόντων ασθενών με αποτέλεσμα να υπάρχουν προβλήματα ιατρικής αρμοδιότητας και τελικής ευθύνης. Τα προβλήματα αυτά λύθηκαν στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες με την καθιέρωση των εντατικολόγων (intensivists) ως των άμεσα υπευθύνων ιατρών για την άσκηση της Εντατικής Θεραπείας. Παρά τις επιμέρους ιδιαιτερότητες, σήμερα, στην Ευρώπη, επικρατεί το μοντέλο της υπερ-ειδικότητας (supraspecialty) όπου η πρόσβαση προς την Εντατική Θεραπεία γίνεται μετά την ολοκλήρωση μιας βασικής ειδικότητας (της Παθολογίας, της Χειρουργικής και της Αναισθησιολογίας)³. Στη χώρα μας, η Εντατική Θεραπεία αποτελεί από το 1992 υπερ-ειδικότητα (Άρθρο 84 του Ν. 2071/92 της 6/15-7-92, ΦΕΚ Α' 143). Υποψήφιοι γιατροί για τον τίτλο του εντατικολόγου είναι οι ειδικοί Αναισθησιολόγοι, Καρδιολόγοι, Παθολόγοι, Πνευμονολόγοι και Χειρουργοί. Ο τίτλος του εντατικολόγου κατακτάται μετά πλήρη διετή εκπαίδευση σε αναγνωρισμένες από το ΚΕΣΥ ΜΕΘ που πληρούν τις κατάλληλες προδιαγραφές.

Επειδή η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια υπήρξε παραδοσιακά (αλλά αποτελεί ακόμη και σήμερα) τη συνηθέστερη αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ οι πνευμονολόγοι υπήρξαν από τους πρώτους γιατρούς που ενεπλάκησαν στην αντιμετώπιση ασθενών στη ΜΕΘ τουλάχιστον στις ΗΠΑ. Εκεί, οι διευθυντές των πνευμονολογικών κλινικών θεώρησαν ότι το μέλλον της Πνευμονολογίας σε νοσοκομειακό επίπεδο θα είναι αναπόσπαστα συνδεδεμένο με την Εντατική Θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια η συντριπτική πλειοψηφία των πνευμονολόγων (>80%) στις ΗΠΑ λαμβάνει ταυτόχρονα με τον τίτλο της

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Πνευματικός
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
681 00 Αλεξανδρούπολη
τηλ.: +30 25510 75081
fax: +30 25510 30423

Πνευμονολογίας και τον αντίστοιχο της Εντατικής Θεραπείας (Pulmonary and Critical Care Medicine). Ήδη, μάλιστα, από το 1994 το επίσημο περιοδικό της American Thoracic Society μετονομάστηκε από American Review of Respiratory Diseases σε American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine υποδηλώνοντας την ενσωμάτωση του ραγδαία αναπτυσσόμενου γνωστικού αντικείμενου της Εντατικής Θεραπείας⁴. Η ενσωμάτωση αυτή δεν είναι κάτι καινούργιο στην ιστορία της Πνευμονολογίας. Σύμφωνα με τον M. Tobin, στο πρόσφατο παρελθόν «η Πνευμονολογία επανειλημμένα έχει επανεφεύρει τον εαυτό της: Το 1941, όταν με βασική ενασχόληση τη φυματίωση αποσπάστηκε από την Εσωτερική Παθολογία αποτελώντας πλέον υποειδικότητά της και, όταν, αργότερα, μετά τη καθιέρωση των αντιμικροβιακών φαρμάκων και το κλείσιμο των σανατορίων, επεκτάθηκε σε χώρους όπως οι δοκιμασίες της αναπνευστικής λειτουργίας, η βρογχοσκόπηση, οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο κ.λπ.»⁵. Το εγχείρημα των ΗΠΑ φαίνεται τουλάχιστον να προβληματίζει και τους Πνευμονολόγους άλλων Ευρωπαϊκών χωρών όπως για παράδειγμα στη Μεγάλη Βρετανία^{6,7}.

Στη χώρα μας τη τελευταία 20ετία και σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία της Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (<http://www.icu.gr>) η Πνευμονολογία αποτελεί μια σημαντική δεξαμενή τροφοδότησης της Εντατικής Θεραπείας περισσότερο, ίσως, από κάθε άλλη υποψήφια ειδικότητα. Το 2004 σε σύνολο 70 εξειδικευόμενων ιατρών οι περισσότεροι²⁵ ήταν πνευμονολόγοι. Στον Πανεπιστημιακό, επίσης, χώρο οι 5 από τις 7 πανεπιστημιακές ΜΕΘ είχαν Διευθυντή με βασική ειδικότητα την Πνευμονολογία.

Στην εποχή μας, η παροχή της νοσοκομειακής ιατρικής συναρτάται όλο και πιο άμεσα από τους διαθέσιμους οικονομικούς πόρους. Για τη συμπίεση του κόστους των

παρεχομένων υπηρεσιών οι διάφορες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν τις περισσότερες φορές να διεκπεραιωθούν στα αντίστοιχα εργαστήρια ή με νοσηλεία μιας ημέρας. Πολλοί χρόνιοι ασθενείς μπορούν να ελέγχονται με κατ'οίκον νοσηλεία. Αντίθετα, παρότι το ότι το κόστος λειτουργίας των ΜΕΘ είναι μεγάλο, η ζήτηση για κλίνες Εντατικής Θεραπείας αυξάνεται συνεχώς περιορίζοντας τις αντίστοιχες άλλων παραδοσιακών Κλινικών. Οι συνθήκες, όμως, εργασίες στις ΜΕΘ είναι ιδιαίτερα απαιτητικές (εργασιακό stress, έλλειψη χρόνου, υψηλή θνητότητα, συνεχώς γηράσκων πληθυσμός, οικονομικές απολαβές κ.λπ.). Για τους λόγους αυτούς τα τελευταία χρόνια στις ΗΠΑ ο συνδυασμός Πνευμονολογίας/Εντατικής Θεραπείας φαίνεται να μην είναι ιδιαίτερα ελκυστικός για τους νέους γιατρούς⁸.

Ίσως, η ενασχόληση των πνευμονολόγων στις Αναπνευστικές Μονάδες Ενδιάμεσης Φροντίδας όπου εφαρμόζεται ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια να αποτελέσει τελικά μια μερική αλλά σημαντική εμπλοκή τους με την Εντατική Θεραπεία⁹. Παρότι τέτοιες Μονάδες υποστηρίζουν ασθενείς με ανεπάρκεια ενός οργάνου/συστήματος και κατά συνέπεια δεν συνάδουν με τον ορισμό της Εντατικής Θεραπείας (πολυοργανική ανεπάρκεια), η αποδοτικότητα τους φαίνεται να δικαιολογείται τόσο κλινικά όσο και οικονομικά^{10,11}. Το μέλλον της νοσοκομειακής ιατρικής θα δείξει αν ο συνδυασμός Πνευμονολογίας/Εντατικής Θεραπείας συνιστά μια διορατική και ρεαλιστική προοπτική ή αποτελεί ένα «περιστασιακό υβρίδιο» που επικράτησε στις ΗΠΑ⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Χρήση υπερηχογραφήματος πνεύμονα: Σύντομη ανασκόπηση για εντατικολόγους και πνευμονολόγους

Νεκταρία Ξηρουχάκη¹,
Δημήτριος Γεωργόπουλος²

¹Επιμ. Β' ΜΕΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ηρακλείου Κρήτης,

²Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Κλινική Εντα-
τικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ηρακλείου

Λέξεις κλειδιά:

- υπερηχογράφημα πνεύμονα
- σημείο ολίσθησης
- Β-γραμμές, - πλευρική γραμμή

Αλληλογραφία:

Δημήτριος Γεωργόπουλος
Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκο-
μείο Ηρακλείου
711 10, Ηράκλειο, Κρήτη
Τηλ: 2810-392636
E-mail: georgop@med.uoc.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σε αυτή την ανασκόπηση θα αναλυθεί η χρήση του υπερηχογραφήματος πνεύμονα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ήδη, στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς τα τελευταία χρόνια η χρήση του υπερηχογραφήματος πνεύμονα έχει αυξηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα. Το υπερηχογράφημα πνεύμονα αποτελεί το πιο γρήγορο, μη επεμβατικό και κομψό μέσο διαγνωστικής προσέγγισης του ασθενούς τόσο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας όσο και στο τμήμα, χωρίς επιπλοκές και με ελάχιστο κόστος. Σε φυσιολογικές καταστάσεις, όπως είναι ήδη γνωστό, ο υπέρηχος δε μεταδίδεται δια μέσου δομών που είναι πλήρεις αέρα, έτσι το πνευμονικό παρέγχυμα δεν ήταν εφικτό να εξεταστεί πίσω από τις πλευρές. Αυτή η γνώση πλέον δεν εμποδίζει τη διάγνωση πολλών παθολογικών καταστάσεων, όπως ο πνευμοθώρακας, η πύκνωση, η ατελεκτασία, η υπεζωκοτική συλλογή, και άλλων που θα αναλυθούν εκτενέστερα. Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η προσέγγιση στην υπερηχογραφική απεικόνιση του πνεύμονα, όπως επίσης και στα απεικονιστικά ευρήματα που συνοδεύουν βασικές παθολογικές καταστάσεις. *Πνεύμων 2007, 20(2):127-133.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρήση του υπερηχογραφήματος πνεύμονα ως διαγνωστικού μέσου μέχρι πρόσφατα δε μπορούσε να τεκμηριωθεί, λόγω της παραδοσιακής γνώσης της αεροπλήθειας του οργάνου. Η θεωρία αυτή ανατράπηκε και τα τελευταία χρόνια το υπερηχογράφημα πνεύμονα αποτελεί το πιο γρήγορο, μη επεμβατικό και κομψό μέσο διαγνωστικής προσέγγισης του ασθενούς τόσο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας όσο και στο τμήμα, χωρίς επιπλοκές και ελάχιστο κόστος.¹⁻⁵ Η βιβλιογραφία υποστηρίζει δε ότι αυτή η παραδοσιακή γνώση ανατράπηκε όταν η εξέταση πέρασε στους ειδικούς που κατείχαν την παθολογία του πνεύμονα.^{2,3}

Το υπερηχογράφημα πνεύμονα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνω-
στικό μέσο σε πολλές παθολογικές καταστάσεις (Πίν. 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χρήση υπερηχογραφήματος πνεύμονα

1. Διάγνωση πνευμοθώρακα
2. Διάγνωση πνευμονίας
3. Διάγνωση ατελεκτασίας
4. Διάγνωση υπεζωκοτικής συλλογής
5. Παρακολούθηση λύσης πνευμονίας και ατελεκτασίας
6. Κατευθυνόμενη λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος από τα πάσχοντα τμήματα επί αρνητικών καλλιεργείων
7. Διαγνωστική και Εκκενωτική παρακέντηση υπεζωκοτικής συλλογής
8. Διάγνωση πνευμονικού οιδήματος και διάμεσων νοσημάτων
9. Βιοψία βλαβών υπεζωκότα ή περιφερικών όγκων πνεύμονα
10. Παθήσεις διαφράγματος
11. Διάγνωση τραυματικής θλάσης πνεύμονα
12. Διάγνωση πνευμονικής εμβολής

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η εισαγωγή στην υπερηχογραφική απεικόνιση του πνεύμονα, όπως επίσης και στα απεικονιστικά ευρήματα που συνοδεύουν βασικές παθολογικές καταστάσεις του.

**ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΔΙΑΘΩΡΑΚΙΚΗΣ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ**

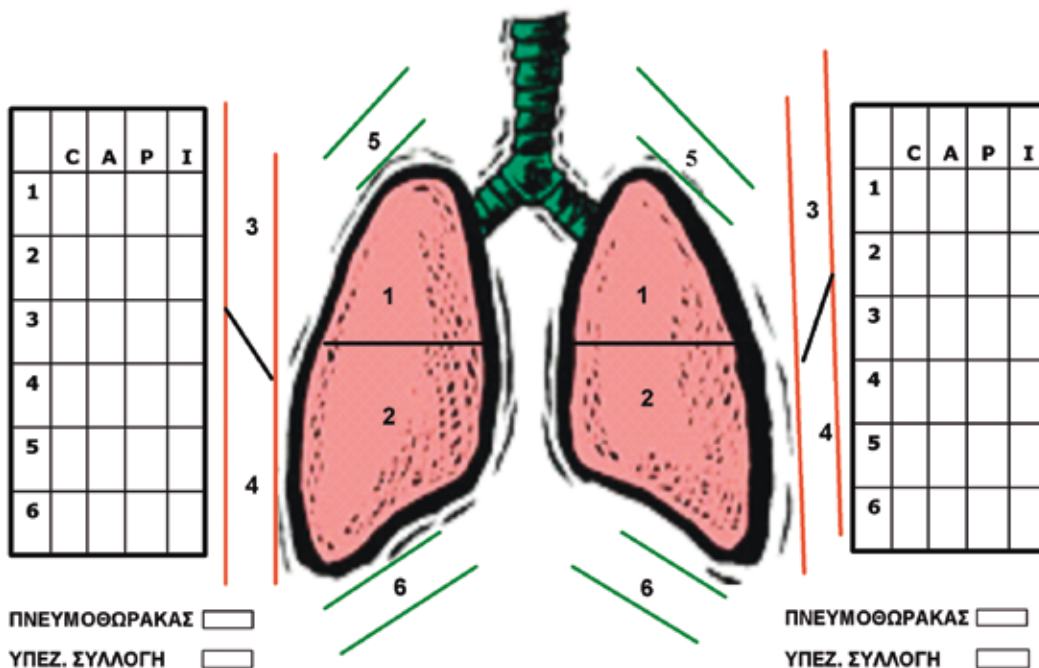
Η εξέταση των πνευμόνων λαμβάνει χώρα με ηχοβολέα 5 mHz κατάλληλο για διαθωρακικές εξετάσεις. Υπάρχουν διαφορετικά πρωτόκολλα που ακολουθούνται για τη διαθωρακική εξέταση του πνεύμονα. Στην ανασκόπηση αυτή θα αναλυθεί το πρωτόκολλο που ακολουθείται από την κλινική μας (Εικ. 1). Ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση. Η πρόσθια επιφάνεια του κάθε πνεύμονα χωρίζεται σε 2 τμήματα, το άνω και το κάτω, ανάλογα με τη θέση τους σε σχέση με τη σύστοιχη ακτινολογική πύλη. Η πλάγια επιφάνεια ορίζεται από την πρόσθια και την οπίσθια μασχαλιαία γραμμή και χωρίζεται, σε αντιστοιχία με την πρόσθια επιφάνεια, σε άνω και κάτω τμήμα. Τέλος, η οπίσθια επιφάνεια ορίζεται από την οπίσθια μασχαλιαία και την παρασπονδυλική γραμμή και, σε αντιστοιχία με την πρόσθια επιφάνεια, χωρίζεται σε άνω και κάτω τμήμα.^{1,5}

Στη διαθωρακική εξέταση του πνεύμονα θα πρέπει να αναγνωριστούν βασικά σημεία, τα οποία και θα αναλυθούν περαιτέρω:

ΜΕΘ ΠΑ.ΓΝΗ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Γεωργόπουλος Δ.

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: ΑΜ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:



ΕΙΚΟΝΑ 1. Πρωτόκολλο εξέτασης πνευμόνων που ακολουθείται στη ΜΕΘ. C: Consolidation- Κυψελιδική πύκνωση, A: Ατελεκτασία, P: Πνευμονικό οίδημα, I: Infiltrations- Διηθήσεις.

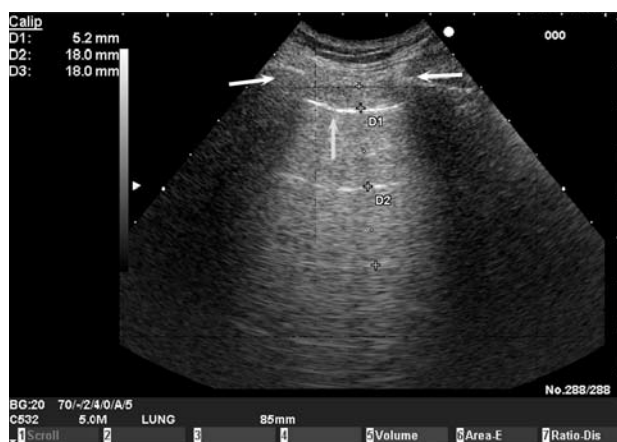
1. Το «σημείο της νυχτερίδας» (bat sign) (Εικ. 2)

Το «σημείο της νυχτερίδας» είναι ένα από τα βασικότερα σημεία του υπερηχογραφήματος πνεύμονα.¹ Απεικονίζεται τοποθετώντας τον ηχοβολέα κάθετα στο μεσοπλεύριο διάστημα. Η εικόνα που λαμβάνεται απεικονίζει την υπερκείμενη και την υποκείμενη πλευρά τοξοειδούς σχήματος (πλάγια βέλη), πίσω τους την ακουστική σκιά και, μισό εκατοστό από τη νοητή γραμμή που τις ενώνει (rib line), την πλευρική γραμμή (pleural line), που υποσημαίνεται στην αντίστοιχη εικόνα με το κάθετο βέλος. Η πλευρική γραμμή αντιστοιχεί στην επιφάνεια του πνεύμονα. Οι υπόλοιπες γραμμές που απεικονίζονται παράλληλα με την πλευρική γραμμή είναι οι *A γραμμές*, που λόγω της σταθερής τους θέσης δε θα πρέπει να συγχέονται με άλλες γραμμές ή artifacts.

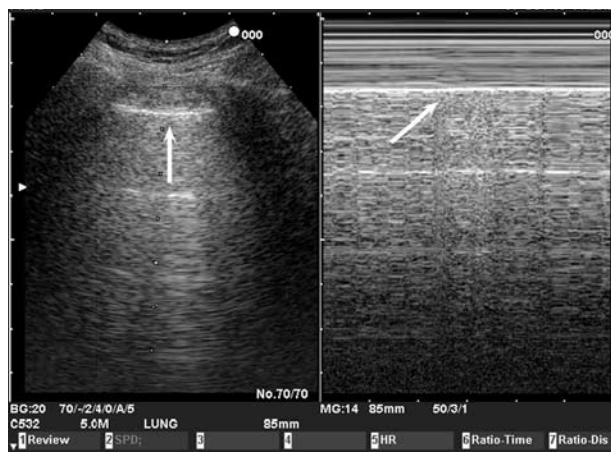
2. «Σημείο ολίσθησης» (lung sliding)

Το σημείο αυτό υποδηλώνει την ολίσθηση του πνεύμονα σε σχέση με το θωρακικό τοίχωμα. Το εύρος του σημείου ολίσθησης είναι μέγιστο στα κάτω πνευμονικά πεδία, όπου εκφράζει την κάθοδο του πνεύμονα προς την κοιλιά. Στη δυσδιάστατη υπερηχογραφία εκδηλώνεται με μικρούς ιριδισμούς που αρχίζουν από την πλευρική γραμμή και αποτελούν χαρακτηριστικό της κίνησης του πνεύμονα κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Επειδή δεν εντοπίζεται με σαφήνεια σε όλες τις περιπτώσεις, για την αναγνώρισή της κίνησης του πνεύμονα χρησιμοποιείται το M-mode, όπου χαρακτηριστικά απεικονίζεται το «σημείο της θαλάσσιας ακτής» (seashore sign)^{1,12} (Εικ. 3).

Το σημείο ολίσθησης ασαφοποιείται σε καταστάσεις πνευμονικής υπερδιάτασης και τοιχωματικού εμφυσήματος, ενώ εξαφανίζεται στον πνευμοθώρακα, στην ολική



ΕΙΚΟΝΑ 2. Το «σημείο της νυχτερίδας» Τα πλάγια βέλη υποδηλώνουν την τοξοειδή απεικόνιση των πλευρών και το κάθετο βέλος την πλευρική γραμμή (pleural line).



ΕΙΚΟΝΑ 3. Στο δεξιό τμήμα της οθόνης (time motion mode) απεικονίζεται το seashore sign. Το βέλος εκφράζει την πλευρική γραμμή, οι παράλληλες γραμμές αντιστοιχούν στο στατικό θωρακικό τοίχωμα και το κάτωθεν της πλευρικής γραμμής αμμόδους υφής pattern αντιστοιχεί στο πνευμονικό παρέγχυμα, είναι δε δυναμικό artifact που καταργείται στην παρουσία πνευμοθώρακα. (Οι παράλληλες γραμμές αντιστοιχούν στο sea, η αμμόδης απεικόνιση αντιστοιχεί στο shore και το όριό τους αντιστοιχεί στην πλευρική γραμμή, βέλη).

ατελεκτασία, στην πλευρική ίνωση και στην άπνοια.

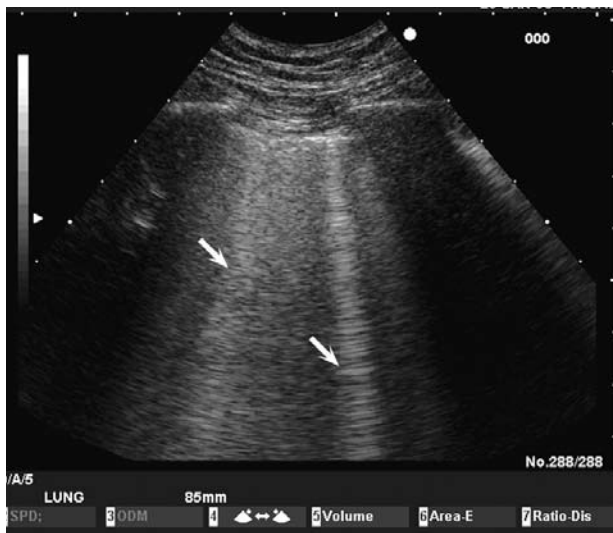
3. Β – Γραμμές

Απεικονίζονται μόνο σε παθολογικό παρέγχυμα. Αναφέρονται δε μαζί με τα σταθερά σημεία απεικόνισης του πνεύμονα γιατί πρώτον, είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς της ΜΕΘ, και δεύτερον, η ύπαρξή τους αποκλείει κάποιες παθολογικές καταστάσεις όπως ο πνευμοθώρακας. Οι Β-γραμμές είναι κάθετες γραμμές που αρχίζουν πάντα από την πλευρική γραμμή και διασχίζουν όλη την οθόνη χωρίς να διακόπτονται. Λέγονται και comet-tail artifact λόγω της κινητικότητας που παρουσιάζουν κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου ενώ, όταν εμφανίζονται σε ομάδες, ονομάζονται lung rockets^{1,7} (Εικ. 4). Σε πρόσφατη ανασκόπηση προτιμήθηκε ο όρος ultrasound lung comets.⁸ Οι Β-γραμμές συνδυάζονται με παθολογικές καταστάσεις που θα αναφερθούν παρακάτω.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΟΥΝ ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

4. «Σημείο στρατόσφαιρας» (stratosphere sign)

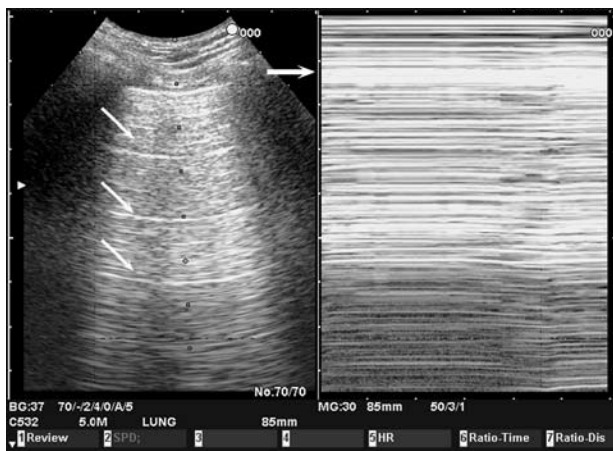
Η απώλεια του σημείου ολίσθησης, δηλαδή το σημείο



ΕΙΚΟΝΑ 4. Απεικόνιση Β-γραμμών (λευκά βέλη).

της στρατόσφαιρας, αποτελεί διαγνωστικό σημείο πνευμοθώρακα με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 78%.^{1,7,9,10}

Το σημείο αυτό είναι ευδιάκριτο στον time-motion τύπο υπερηχογραφικής απεικόνισης, όπου το τυπικό σημείο ολίσθησης, όπως έχει περιγραφεί παραπάνω, καταργείται. Αντικαθίσταται δε από παράλληλες οριζόντιες γραμμές που υποδηλώνουν την ολική απουσία δομών που βρίσκονται πάνω και κάτω από την πλευρική γραμμή (βέλος) (Εικ. 5). Παρόλο που το σημείο αυτό δεν είναι ειδικό για τη διάγνωση του πνευμοθώρακα, είναι εύκολα αναγνωρίσιμο ακόμα και από ανειδίκευτο χειριστή. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όπου



ΕΙΚΟΝΑ 5. Σημείο Στρατόσφαιρας. Αντικατάσταση του σημείου seashore, με παράλληλες γραμμές που αντιστοιχούν στην πλήρη κατάργηση των δομών. Το βέλος αντιστοιχεί στην πλευρική γραμμή. Σημείο Α-γραμμής (βέλη).

σε ποσοστό 30-40% ο πνευμοθώρακας δεν απεικονίζεται στην ακτινογραφία θώρακος.

5. «Σημείο της Α-γραμμής» (A-line sign)

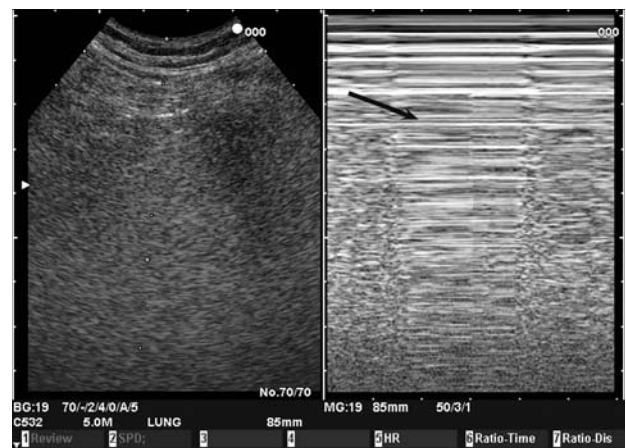
Σημείο διαγνωστικό πνευμοθώρακα με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 60%. Η ολική απώλεια των Β-γραμμών και των lung rockets, δηλαδή η απεικόνιση ενός αυστηρού πρότυπου απεικόνισης Α-γραμμών, αντιστοιχεί στο σημείο αυτό. Όταν δε συνυπάρχει απώλεια του σημείου ολίσθησης, η ειδικότητα αυξάνεται στο 96% για τον ολικό πνευμοθώρακα¹⁰ (Εικ. 5).

6. «Σημείο του πνεύμονα» (lung point)

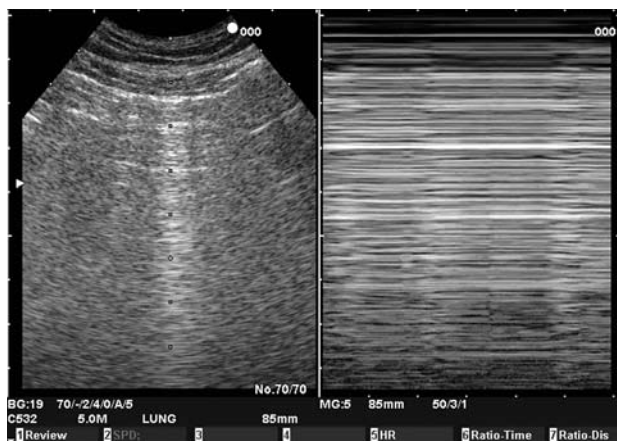
Το σημείο του πνεύμονα αντιστοιχεί στο σημείο μετάβασης από τη φυσιολογική στην παθολογική περιοχή. Απεικονίζεται ευκρινέστερα στο M- mode και έχει ευαισθησία 79% και ειδικότητα 100%^{9,10} για τη διάγνωση του πνευμοθώρακα (Εικ. 6). Το σημείο αυτό αντιπροσωπεύει την εναλλαγή παθολογικού παρεγχύματος κατά την εκπνοή με τη φυσιολογική υπερηχογραφική εικόνα κατά την εισπνοή, οπότε αυξάνει ο πνευμονικός όγκος. Σε ασθενή της κλινικής μας, στον οποίο στην ακτινογραφία θώρακος τέθηκε η υποψία μικρής ποσότητας αέρα με αμφιβολία και χωρίς κλινική υποψία, το σημείο του πνεύμονα μας καθοδήγησε στην αμιγώς παθολογική περιοχή, με αποτέλεσμα να εντοπιστεί ποσότητα εγκλωβισμένου αέρα και να παροχετευθεί επιτυχώς (Εικ. 7).

7. Σημείο "lung pulse"¹¹

Σημείο το οποίο χαρακτηρίζει την ολική ατελεκτασία όπου, χαρακτηριστικά, ο πνεύμονας πάλλεται στο ρυθμό



ΕΙΚΟΝΑ 6. «Σημείο του πνεύμονα» (βέλος). Χρησιμοποιήθηκε ως οδηγό σημείο για να εντοπισθεί η περιοχή του εγκλωβισμένου αέρα.



ΕΙΚΟΝΑ 7. Το σημείο στο οποίο τοποθετήθηκε ο θωρακωσολήνας με αποτέλεσμα την παροχέτευση ικανής ποσότητας εγκλωβισμένου αέρα.

της καρδιάς.

8. Σημείο αεροβροχογράμματος

Το σημείο του αεροβροχογράμματος εμπεριέχεται σε πυκνωτική περιοχή του παρεγχύματος και αποτελείται από διάφορου σχήματος ή ευθύγραμμες υπερηχογενείς θολερότητες. Χωρίζεται δε, ανάλογα με τη δυναμική του, σε στατικό και δυναμικό αεροβροχογράμμα.

Στατικό αεροβροχογράμμα. Απαντάται συνήθως σε ατελεκτασία. Οφείλεται σε εγκλωβισμένο αέρα σε μια μη αεριζόμενη πλέον περιοχή του πνεύμονα που δημιουργεί στατικά artifacts. Αναγνωρίζεται από την απώλεια της δυναμικής κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου^{1,11-13} (Εικ. 8).

Δυναμικό αεροβροχογράμμα. Υπάρχει σε περιοχές του πνεύμονα χωρίς απώλεια όγκου. Οφείλεται στην παρουσία αέρα εντός των βρόγχων που παρουσιάζουν δυναμική κίνηση, η οποία είναι σε συνέχεια με την αναπνοή του ασθενούς. Δεν παρατηρείται ποτέ σε ατελεκτασία, ενώ συνοδεύει την κυψελιδική πύκνωση λοιμώδους αιτιολογίας σε ποσοστό 60%.^{12,13}

9. Συνοδευτικά σημεία ατελεκτασίας

Τη συχνή αυτή παθολογική κατάσταση στη ΜΕΘ χαρακτηρίζουν τα παρακάτω σημεία: 1) Η αλλαγή της θέσης απεικόνισης της καρδιάς,^{1,11,12} 2) Η κατάργηση της δυναμικής κίνησης του διαφράγματος,^{1,11,12} 3) Η αλλαγή στη θέση απεικόνισης του διαφράγματος, άνωση κατά τουλάχιστον 2 εκατοστά (στην ύπτια θέση απεικονίζεται στο ύψος της θηλής του μαστού),^{1,11,12} και 4) Η ύπαρξη συνοδευτικής μικρής υπεζωκοτικής συλλογής περί τα 250



ΕΙΚΟΝΑ 8. Ατελεκτασία AP κάτω λοβού. Μπορεί να αναγνωριστεί το στατικό αεροβροχογράμμα εντός αυτής (βέλος). Μικρή υπεζωκοτική συλλογή.

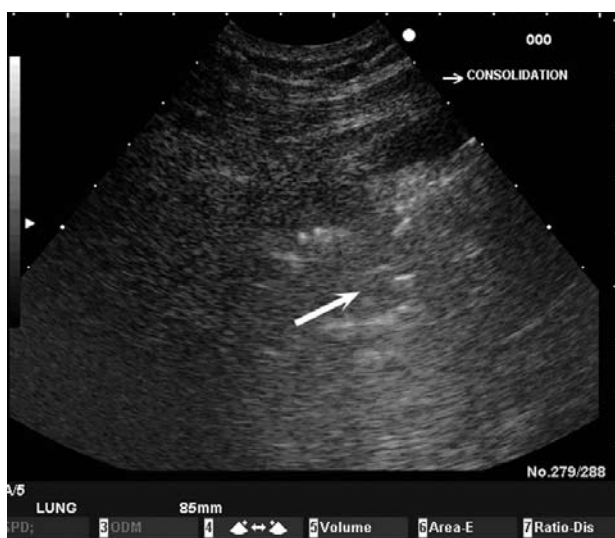
ml.^{1,11,12} Η απώλεια του σημείου ολίσθησης υποδηλώνει ολική ατελεκτασία.

10. Κυψελιδική Πύκνωση – Δείκτης πύκνωσης (Consolidation index)

Στην κυψελιδική πύκνωση, η υπερηχογραφική απεικόνιση του πνεύμονα χαρακτηρίζεται από ιστικό πρότυπο (tissue-like pattern) και προσομοιάζει με αυτή του ήπατος.^{1,13-15} Το επιφανειακό όριο (που αντιστοιχεί στην πλευρική γραμμή) είναι ομαλό ενώ το βαθύ μπορεί να είναι ανώμαλης παρυφής, υποδηλώνοντας τη γειτνίαση του πυκνωτικού παρεγχύματος με το αντίστοιχο που αερίζεται φυσιολογικά. Η θέση της πυκνωτικής περιοχής, για να αναγνωρισθεί από τον υπέρηχο, σχετίζεται με το διάφραγμα ή βρίσκεται σε επιφανειακές περιοχές του πνεύμονα. Στους βαρέως πάσχοντες υπό μηχανικό αερισμό, η θέση της συνήθως αντιστοιχεί στους κάτω λοβούς. Για την εκτίμηση του μεγέθους της πυκνωτικής βλάβης χρησιμοποιείται «ο δείκτης πύκνωσης» (consolidation index). Για να υπολογιστεί ο δείκτης αυτός πραγματοποιείται μέτρηση σε δύο διαστάσεις, δηλαδή εκτιμάται το μήκος πυρήνα –επιφάνειας (από κάτω προς τα πάνω στην οθόνη του υπερήχου) και η κεφαλουραία διάμετρος (από αριστερά προς τα δεξιά της οθόνης).^{1,14,15} Εναλλακτικά, μπορεί να εκτιμηθεί το μεγαλύτερο πάχος της πύκνωσης: όταν είναι <20 mm η πύκνωση χαρακτηρίζεται μικρή, μεταξύ 20-50 mm ορίζεται ως μέτρια, και >50 mm ως μεγάλη κυψελιδική πύκνωση.^{1,14,15} (Εικ. 9).

11. Β-γραμμές και η παθολογική τους σημασία

Οι Β-γραμμές, όπως ήδη αναφέρθηκε, υποδηλώνουν



ΕΙΚΟΝΑ 9. Μεγάλη πυκνωτική περιοχή σε ασθενή με πνευμονία που συνοδεύεται από ελάχιστη ποσότητα πλευρικού υγρού. Η θέση και το μέγεθος επιβεβαιώθηκαν με την αξονική τομογραφία θώρακος.

την ύπαρξη παθολογικού παρεγχύματος. Μία παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από παρουσία Β-γραμμών διάχυτων σε όλα τα πνευμονικά πεδία είναι το πνευμονικό οίδημα. Συνδυάζεται δε με την παρουσία αμφοτερόπλευρης υπεζωκοτικής συλλογής.^{1,8,16,17}

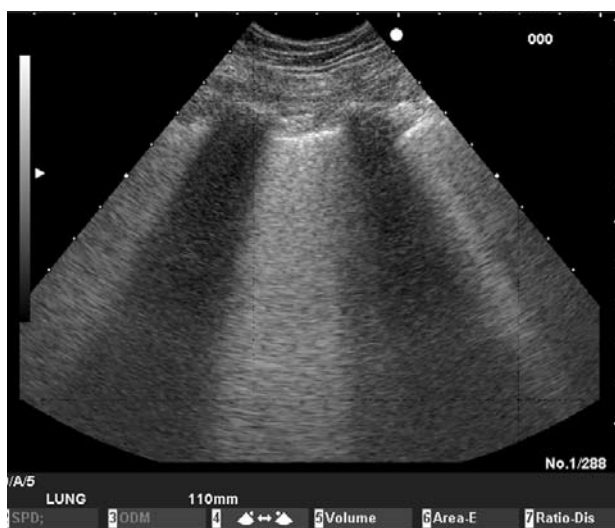
Η παρουσία Β-γραμμών που η μεταξύ τους απόσταση είναι <7 mm μελετήθηκε σε συνάρτηση με την πίεση ενσφήνωσης και το εξαγγειακό πνευμονικό υγρό (extra

vascular lung water, EVLW), μετρούμενο με το PICCO system.¹⁶ Βρέθηκε θετική συσχέτιση του αριθμού των Β-γραμμών (comet score), τόσο με την πίεση ενσφήνωσης όσο και με το EVLW.¹⁶

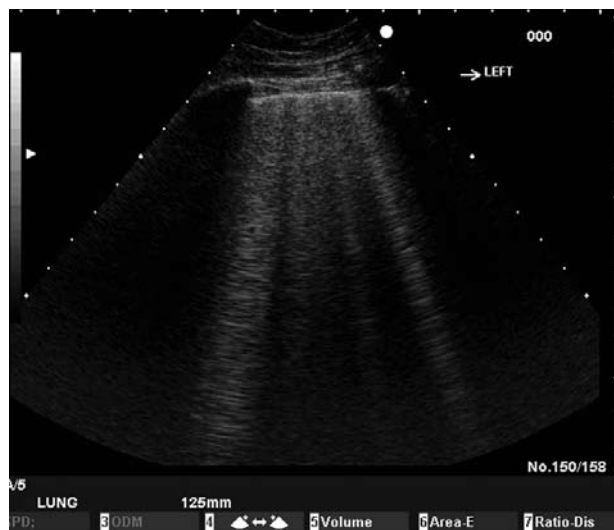
Όταν οι Β-γραμμές απεικονίζονται διάχυτα στο πνευμονικό παρέγχυμα και η μεταξύ τους απόσταση είναι <3 mm, η απεικόνιση αυτή αντιστοιχεί με την εικόνα θολής υάλου (ground-glass) της αξονικής τομογραφίας θώρακος. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ όλων των παθολογικών καταστάσεων που αντιστοιχούν σε μία τέτοια απεικόνιση (π.χ. πνευμονικό οίδημα, ARDS)¹⁸ (Εικ. 10). Β-γραμμές ≥ 7 mm, οι οποίες απαντούν σε αριθμό μεγαλύτερο από 2 σε κάθε πνευμονική περιοχή, αντιστοιχούν σε πάχυνση μεσολοβιδίων διαφραγμάτων^{17,18} (Εικ. 11). Τέλος, υπενθυμίζεται ότι η ύπαρξη των Β-γραμμών αποκλείει μεγάλο πνευμοθώρακα.^{1,8-10}

12. Υπεζωκοτική Συλλογή

Για την υπεζωκοτική συλλογή τα ευρήματα είναι σταθερά και εύκολα αναγνωρίσιμα. Στη ΜΕΘ οι υπεζωκοτικές συλλογές είναι πολύ συχνές και η χρήση του υπερηχογραφήματος διευκολύνει τη διάγνωση και την ασφαλή παρακέντησή τους.¹⁹⁻²¹ Πολλοί δείκτες υπολογισμού του όγκου του υγρού έχουν χρησιμοποιηθεί. Σε αυτή την ανασκόπηση θα αναφέρουμε μόνο μια πολύ πρόσφατη δημοσίευση που αφορά στον υπολογισμό του υπεζωκοτικού υγρού σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, ώστε η παρακέντηση να καταστεί ασφαλής και με ελάχιστες



ΕΙΚΟΝΑ 10. Ασθενής με πνευμονικό οίδημα και πληθώρα Β₃ γραμμών σε όλα τα πνευμονικά πεδία.

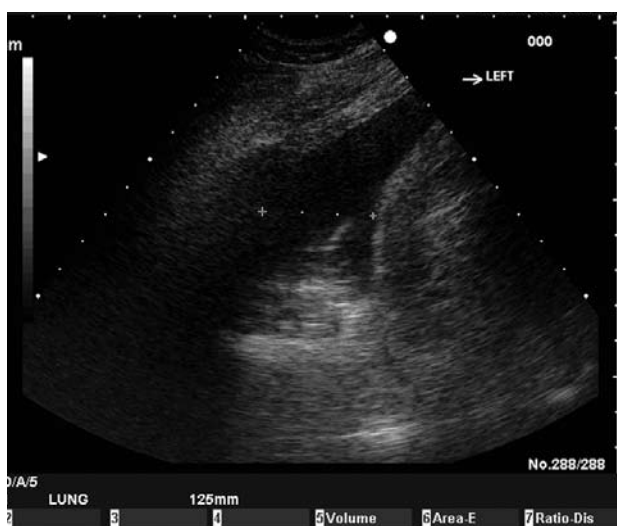


ΕΙΚΟΝΑ 11. Απεικόνιση ασθενούς με πνευμονική ίνωση μετά από ARDS.

επιπλοκές.¹⁹⁻²¹ Ο υπολογισμός βασίζεται στον δείκτη Sep (mm), ο οποίος εκφράζει τη μέτρηση της μέγιστης διαμέτρου της υποηχογενούς περιοχής που παρεμβάλλεται μεταξύ των δύο πετάλων του υπεζωκότα. Η μέτρηση του δείκτη λαμβάνει χώρα κατά τον επιμήκη άξονα στην πλάγια πνευμονική χώρα, κατά την τελικο-εκπνευστική φάση. Αφού υπολογιστεί η διάμετρος, ο όγκος του υγρού υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση (Εικ. 12).

$$V(\text{ml})=20 \times \text{Sep}(\text{mm})$$

Μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή συνοδεύεται με ατελεκτασία εκ πίεσεως (Εικ. 13).



ΕΙΚΟΝΑ 12. Ασθενής με υπεζωκοτική συλλογή και ατελεκτασία με υπολογιζόμενο όγκο του υγρού περίπου 600ml.



ΕΙΚΟΝΑ 13. Ασθενής με μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή – Αιμοθώρακας. Ατελεκτασία αριστερού κάτω λοβού (βέλος) και πηγμένα αίματος εντός της συλλογής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το υπερηχογράφημα πνεύμονα χρησιμοποιείται ευρέως στη ΜΕΘ.^{1,22,23} Αρχικά χρησιμοποιήθηκε μόνο για τον εντοπισμό των υπεζωκοτικών συλλογών και την τοποθέτηση θωρακοσωλήνα παροχέτευσης, αλλά τα τελευταία χρόνια τείνει να αντικαταστήσει την ακτινογραφία θώρακος.^{17,18,22} Η καλή εκπαίδευση των ιατρών της ΜΕΘ στο υπερηχογράφημα του πνεύμονα θα διευκολύνει τη διαγνωστική προσέγγιση αρκετών παθολογικών καταστάσεων και θα μειώσει τις διαγνωστικές τεχνικές που απαιτούν μετακίνηση του ασθενούς, έχουν μεγαλύτερο κόστος, και είναι αυξημένου κινδύνου. Ολοκληρώνοντας την ανασκόπηση, θα πρέπει να αναφέρουμε τα ποσοστά επιτυχίας που είχε ομάδα Γάλλων ερευνητών σε 32 ασθενείς με ARDS, σε σχέση με την ακτινογραφία θώρακος.¹⁸ Για τη διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής η ακτινογραφία θώρακος είχε ευαισθησία 39% και ειδικότητα 85%, ενώ το υπερηχογράφημα πνεύμονα είχε 92% και 93%, αντίστοιχα. Για τη διάγνωση της κυψελιδικής πύκνωσης, 69% και 95% ήταν τα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας για την ακτινογραφία θώρακος, ενώ τα αντίστοιχα για το υπερηχογράφημα πνεύμονα ήταν 93% και 100%.

Περιορισμοί της μεθόδου είναι η προαπαιτούμενη εκπαίδευση στα βασικά σημεία του υπερηχογραφήματος πνεύμονα (1-2 μήνες), ενώ η διάγνωση του πνευμοθώρακα απαιτεί εντατικότερη εκπαίδευση. Τέλος, η εξέταση είναι δύσκολη και απαιτεί πολύ εξειδικευμένο ιατρό, σε καταστάσεις όπως: παχύσαρκοι και εμφυσηματικοί ασθενείς, κεντρικές βλάβες του πνεύμονα, νοσήματα του θωρακικού τοιχώματος και του υπεζωκότα.²⁸

Θα πρέπει να αναφερθούν, επίσης, οι χρήσεις του υπερηχογραφήματος πνεύμονα για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής,²⁴ της τραυματικής πνευμονικής θλάσης²⁵ και, από μια πρόσφατη δημοσίευση, της εκτίμησης της θωρακικής αορτής σε ασθενείς με πνευμονική πύκνωση,²⁶ ενώ σύγχρονη τεχνική υπερηχογραφικής απεικόνισης του πνεύμονα αποτελεί το έγχρωμο Doppler, το οποίο αναφέρεται παλαιότερα στη βιβλιογραφία και ξαναεμφανίζεται τα τελευταία χρόνια.²⁷

Συμπερασματικά, το υπερηχογράφημα πνεύμονα αποτελεί μια μοντέρνα και φθηνή μέθοδο προσέγγισης στο κρεβάτι του ασθενούς, χρήσιμη κυρίως στους εντατικολόγους αλλά και στους πνευμονολόγους, με πολλές μελλοντικές υποσχέσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Μοριακοί μηχανισμοί δράσης της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6)

Τουμπανάκης Δημήτριος¹,
Βασιλακόπουλος Θεόδωρος²

¹ Ιατρός

² Πνευμονολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Α΄ Κλινικής Εντατικής Θεραπείας
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»

Λέξεις κλειδιά:

- ιντερλευκίνη-6,
- υποδοχέας IL-6Ra,
- γλυκοπρωτεΐνη gp130,
- ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος,
- μεταγραφικοί παράγοντες,
- τερματισμός μετάδοσης,
- σήματος

Αλληλογραφία:

Βασιλακόπουλος Θεόδωρος
Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός»
Υψηλάντου 45-47
Τ.Κ. 106 75 Αθήνα
E-mail: tvassil@med.uoa.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία πλειοτροπική κυτταροκίνη, η οποία εκτός από την κύρια δράση της στη φλεγμονή επιδρά σε πολλά συστήματα, μεταξύ των οποίων και το αναπνευστικό σύστημα. Η δράση της IL-6 στα κύτταρα προϋποθέτει την ένωση της με τους υποδοχείς της, IL-6Ra και gp130 και τον σχηματισμό στην κυτταρική μεμβράνη ενός δραστικού πρωτεϊνικού συμπλέγματος. Η ένωση της IL-6 με τους υποδοχείς της ακολουθείται από την ενεργοποίηση κυρίων δύο ενδοκυττάριων σηματοδοτικών αλληλουχιών: της οδού των Janus Kinase/Signal Transducer and Activation of Transcription (JAK/STAT) και της οδού της Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK). Σημαντικό ρόλο στη σήμανση της IL-6 παίζουν επίσης ενδοκυττάρια πρωτεΐνες με δράση ανασταλτική για τη μετάδοση του σήματος, όπως οι φωσφατάσες και οι πρωτεΐνες των οικογενειών Suppressor of Cytokine Signalling (SOCS) και Protein Inhibitor of Activated STAT (PIAS). Η συνισταμένη δράση των σηματοδοτικών οδών και των μηχανισμών τερματισμού του σήματος ρυθμίζει και την τελική λειτουργία της IL-6 στα κύτταρα. *Πνεύμων 2007, 20(2):142-153.*

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Γενικά

Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία πλειοτροπική κυτοκίνη που ρυθμίζει ποικιλία γεγονότων, όπως την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, την επιβίωση, αλλά και την απόπτωση κυττάρων. Η IL-6 παίζει σημαντικό ρόλο κυρίως στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στην αιμοποίηση και τη φλεγμονή. Επιπλέον επιδρά σε μια πληθώρα συστημάτων, όπως το νευρικό, το ενδοκρινικό, στον οστικό μεταβολισμό, στους σκελετικούς μύες, καθώς και σε πολλά άλλα συστήματα και όργανα.

Στον πλειοτροπισμό αυτόν οφείλεται η σύγχυση που επικράτησε κατά την ανακάλυψη της IL-6 και η αναφορά της από ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες με διαφορετικές ονομασίες. Το 1980, οι Weissenbach et al,¹ παρατήρησαν την έκφραση μίας πρωτεΐνης μοριακού βάρους 23-26 kDa σε ινοβλάστες

ανθρώπου, την οποία και ονόμασαν IFN^β2. Ταυτόχρονα οι Hirano et al. παρατήρησαν ότι το υπερκείμενο υγρό από καλλιέργειες κυττάρων που ελήφθησαν από πλευριτικό υγρό ασθενών με φυματίωση είχε την ικανότητα να επάγει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση Β-κυττάρων². Από το υγρό αυτό απομονώθηκε ένας παράγοντας με μοριακό βάρος 22kDa και την ιδιότητα να επάγει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών από Β-κύτταρα και στον οποίο δόθηκε η ονομασία παράγοντας ΙΙ-διαφοροποίησης Β κυττάρων (BCDF-ΙΙ)³.

Η ανίχνευση και δημιουργία των cDNA των παραγόντων αυτών, δηλαδή των μορίων DNA που προκύπτουν από ανάστροφη μεταγραφή του αγγελιαφόρου RNA (mRNA) και ως εκ τούτου περιέχουν μόνο τις μεταφραζόμενες περιοχές (εξώνια, exons) του αντίστοιχου γονιδίου, καθώς και η μεταξύ τους σύγκριση απέδειξε ότι πρόκειται για τον ίδιο παράγοντα. Ακολούθησε η απομόνωση του παράγοντα και από άλλες ερευνητικές ομάδες και τελικά το 1989 αποφασίστηκε να δοθεί στην πλειοτροπική αυτή πρωτεΐνη η κοινή ονομασία Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)⁴.

1.2. IL-6 και αναπνευστική παθοφυσιολογία

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεϊνικά μόρια που επιδρούν σε μία ποικιλία κυττάρων και εμπλέκονται στη φυσιολογία πολλών οργάνων μεταξύ των οποίων και του πνεύμονα⁵. Τα τελευταία χρόνια πληθαίνουν οι δημοσιεύσεις που αφορούν στον ρόλο της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6) στην αναπνευστική παθοφυσιολογία.

Η IL-6 φαίνεται πως συμμετέχει στην παθογένεια νόσων όπως το άσθμα⁶, η πνευμονική ίνωση⁷ και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)⁸. Για παράδειγμα, η IL-6 φαίνεται πως επιδρά στους λείους μύες των αεραγωγών και συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών στο άσθμα. In vitro μελέτες φανέρωσαν πως αν και οι λείοι μύες των αεραγωγών δεν εκφράζουν τον μεμβρανικό υποδοχέα της IL-6, εντούτοις διεγείρονται από την IL-6 παρουσία του διαλυτού υποδοχέα της IL-6, με μια διαδικασία που αναλύεται παρακάτω και ονομάζεται trans-activation⁹. Ινοβλάστες από πνεύμονα ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση πολλαπλασιάζονται ως απάντηση στη διέγερση in vitro με IL-6 μέσω της ενεργοποίησης της οδού της ERK MAPK. Αντίθετα, η IL-6 καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό ινοβλαστών από πνεύμονα υγιών μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα STAT3⁷.

Επιπλέον, η εργώδης αναπνοή οδηγεί στην παραγωγή IL-6 από το διάφραγμα, η οποία δρα τόσο τοπικά, εμποδίζοντας τη διαφραγματική βλάβη, όσο και συστηματικά, επάγοντας την έκκριση γλυκόζης από το ήπαρ και διε-

γείροντας τον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα¹⁰. Αύξηση των επιπέδων IL-6 στο πλάσμα παρατηρείται στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.)¹¹ και στην άπνοια ύπνου¹², καταστάσεις στις οποίες το διάφραγμα συσπάται έντονα λόγω αυξημένου φορτίου.

Τα παραπάνω καταδεικνύουν την ανάγκη κατανόησης της λειτουργίας της IL-6 από τον σύγχρονο πνευμονολόγο με πρώτο βήμα τη μελέτη των μοριακών μηχανισμών δράσης της IL-6.

Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι μοριακοί μηχανισμοί δράσης της ιντερλευκίνης-6, με ιδιαίτερη έμφαση στις ενδοκυττάρια σηματοδοτικές αλληλουχίες¹³⁻¹⁵ και αναφορά στους παράγοντες που διαμορφώνουν την τελική δράση της IL-6 στους ιστούς (κυτταρική εξειδίκευση)¹⁶.

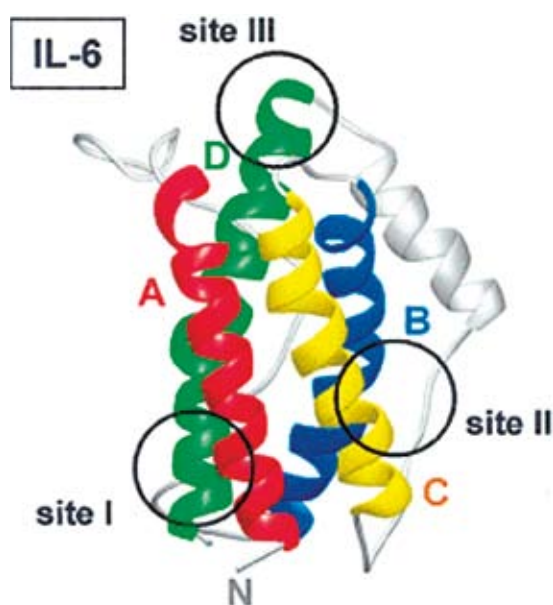
2. ΜΟΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ IL-6 ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ

2.1. IL-6

Η ανθρώπινη IL-6 είναι μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος από 21 kDa έως 28 kDa¹⁷. Η κρυσταλλογραφία με ακτίνες Χ έδειξε πως η IL-6 αποτελείται από μία δέσμη τεσσάρων α-ελικών, οι οποίες σχηματίζουν δύο ζεύγη αντιπαράλληλων α-ελικών (Εικόνα 1)¹⁸. Η δομή αυτή είναι διαδεδομένη στην οικογένεια των κυτοκινών, ενώ με βάση το μήκος των α-ελικών, η IL-6 ανήκει στην οικογένεια των "long-chain" κυτοκινών που περιέχει επιπλέον την αυξητική ορμόνη (GH), την ερυθροποιητίνη και τον παράγοντα G-CSF¹⁹. Για τη σύνδεση της IL-6 με τους υποδοχείς της, μελέτες μεταλλαθογένεσης έχουν αναδείξει τρεις σημαντικές περιοχές του μορίου της (βλ. σύνδεση με υποδοχείς)

2.2. Υποδοχείς της IL-6

Ο υποδοχέας της IL-6 αποτελεί σύμπλεγμα από δύο διαφορετικές μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες (glycoproteins, gp). Μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 80 kDa (IL-6Ra, CD126) και μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 130 kDa (gp130, CD130). Οι δύο αυτοί υποδοχείς ανήκουν στις μεμβρανικές πρωτεΐνες τύπου Ι δηλ. περιέχουν μία διαμεμβρανική περιοχή και ένα εξωκυττάριο αμινο-τελικό άκρο²⁰. Στην κατηγορία αυτή των υποδοχέων ανήκει επίσης ο υποδοχέας της προλακτίνης, της αυξητικής ορμόνης, της ερυθροποιητίνης καθώς και πολλών άλλων παραγόντων. Η gp130 εκφράζεται σε όλα περίπου τα όργανα (καρδιά, ήπαρ, σκελετικοί μύες, σπλήνας, νεφροί, εγκέφαλος κ.ά.)²¹. Αντίθετα, η έκφραση του υποδοχέα IL-6Ra είναι περιορισμένη και ως εκ τούτου ο υποδοχέας



ΕΙΚΟΝΑ 1. Τριτοταγής δομή της IL-6. Παρουσιάζονται οι τέσσερις α-έλικες (χρωματισμένες) που σχηματίζουν το μόριο της IL-6 και οι βρόγχοι σύνδεσης (γκρι) των α-ελικών. Σημειώνονται επίσης οι περιοχές σύνδεσης της IL-6 με τους υποδοχείς της που συμβολίζονται ως site I, II και III. (από Παρ. 15)

IL-6Ra είναι που καθορίζει τα κύτταρα-στόχους της IL-6. Ο IL-6Ra εκφράζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και σε υποπληθυσμούς λευκοκυττάρων (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, T- και B-κύτταρα), αλλά και σε άλλους ιστούς όπως ο νευρικός, ο οστίτης, ο μυϊκός κ.ά.

Ο υποδοχέας IL-6Ra είναι απαραίτητος για τη σύνδεση με την IL-6, αλλά το μικρό σχετικά μέγεθος του ενδοκυττάρου τμήματός του (82 αμινοξέα) φανερώνει ότι παίζει μικρό ρόλο, στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος²². Αντίθετα, το ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα gp130 συμμετέχει στην ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος, όπως αναλύεται παρακάτω. Όπως και σε άλλες περιπτώσεις υποδοχέων κυτοκινών, ο υποδοχέας gp130 δεν παρουσιάζει δραστηριότητα κινάσης²³, αλλά συνδέεται μέσω του ενδοκυττάρου τμήματός του με κυτταροπλασματικές κινάσες της οικογένειας των Jak κινάσων.

Μετά την IL-6 και άλλες κυτοκίνες βρέθηκαν να χρησιμοποιούν τη γλυκοπρωτεΐνη gp130 ως υποδοχέα. Οι κυτοκίνες αυτές είναι οι IL-11, ciliary neurotrophic factor (CNTF), cardiotrophin-1 (CT-1), leukaemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M (OSM) καθώς και ένας πρόσφατα ταυτοποιημένος παράγοντας με την τριπλή ονομασία cardiotrophin-like cytokine/novel neurotrophin-1/B cell-stimulating factor-3 (CLC/NNT1/BSF3). Έτσι, οι κυτοκίνες

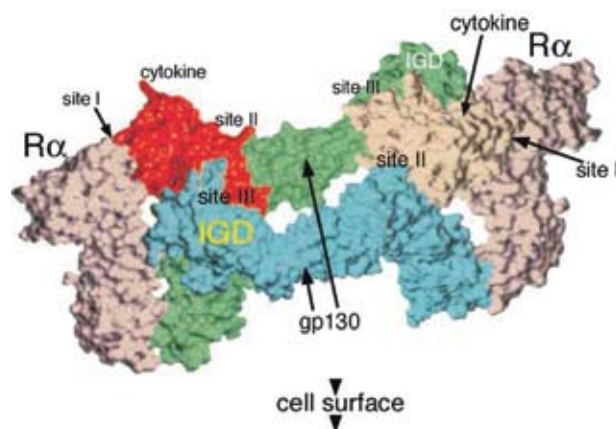
αυτές ανήκουν στην οικογένεια των IL-6-type κυτοκινών. Στην εργασία αυτή όμως αναφέρεται η ενδοκυττάρια σήμανση μόνο της IL-6.

Επιπλέον, ο IL-6Ra έχει δύο διαλυτές μορφές (sIL-6Ra) που παράγονται με μηχανισμούς πρωτεόλυσης και εναλλακτικού ματίσματος. (βλ. αντίστοιχη ενότητα)

2.3. Σύνδεση της IL-6 με τον υποδοχέα

Παρουσία της IL-6, οι IL-6, IL-6Ra και gp130 σχηματίζουν ένα εξαμερές σύμπλοκο με στοιχειομετρία 2:2:2 (Εικόνα 2)²⁴. Με μελέτες μεταλλάξεων και με τη βοήθεια της κρυσταλλογραφίας με ακτίνες X βρέθηκαν τρεις περιοχές της IL-6 (site I, II, III), οι οποίες είναι απαραίτητες για τη σύνδεση με τον υποδοχέα και τη μεταβίβαση του σήματος.

Ο μηχανισμός για τον σχηματισμό του δραστικού εξαμερούς είναι ο εξής: 1. Η IL-6 προσδένεται στον υποδοχέα IL-6Ra μέσω της περιοχής I και σχηματίζεται ένα ετεροδιμερές, 2. Το σύμπλεγμα IL-6Ra/IL-6 συνδέεται με έναν υποδοχέα gp130 μέσω της περιοχής II και σχηματίζεται ένα τριμερές IL-6Ra/IL-6R/gp130, το οποίο όμως



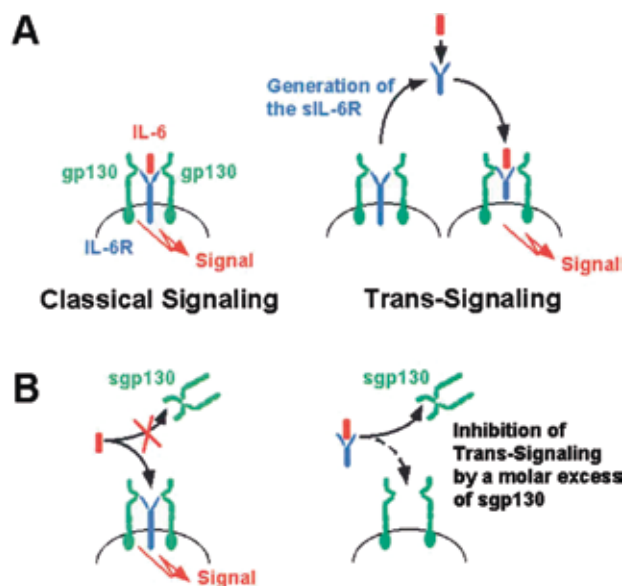
ΕΙΚΟΝΑ 2. Χωροπληρωτικό μοντέλο του δραστικού εξαμερούς πρωτεϊνικού συμπλόκου της IL-6 (cytokine) με τους υποδοχείς της, IL-6Ra και gp130. Για να επιδράσει η IL-6 σε ένα κύτταρο-στόχο, θα πρέπει να συνδεθεί με τους υποδοχείς της IL-6Ra και gp130 και να σχηματιστεί στην κυτταρική μεμβράνη ένα δραστικό εξαμερές σύμπλοκο με στοιχειομετρία 2:2:2. Αρχικά κάθε μόριο IL-6 (cytokine, κόκκινο και ανοικτό καφέ) συνδέεται μέσω της περιοχής site I με έναν υποδοχέα IL-6Ra (Ra, ιώδες) και στη συνέχεια κάθε διμερές που προκύπτει συνδέεται μέσω της περιοχής site II της IL-6 με έναν υποδοχέα gp130 (gp130, γαλάζιο και πράσινο). Τέλος τα δύο τριμερή που προέκυψαν συνδέονται μέσω της περιοχής site III της IL-6 και της Ig-like περιοχής του υποδοχέα gp130, σχηματίζοντας το δραστικό εξαμερές σύμπλοκο. (τροποποίηση από Παρ. 128)

δεν είναι σε θέση να μεταδώσει σήματα, 3. Δύο τριμερή IL-6Ra/IL-6R/gp130 συνδέονται μεταξύ τους μέσω της περιοχής III της IL-6 και της περιοχής της gp130, που ονομάζεται Ig-like (IgD) περιοχή,^{25,26} σχηματίζοντας το δραστικό εξαμερές σύμπλοκο.

2.4. Η διαλυτή μορφή του υποδοχέα IL-6Ra (sIL-6Ra)

Εκτός από τον μεμβρανικό υποδοχέα IL-6Ra στον ορό του ανθρώπου έχει απομονωθεί και μία διαλυτή μορφή του IL-6Ra (Εικόνα 3) (soluble, sIL-6Ra)^{27,28}. Η μορφή αυτή του υποδοχέα προσδένεται στην IL-6 με συγγένεια παρόμοια με με τον μεμβρανικό υποδοχέα (0,5-2 nM)^{29,30} και παρατείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής της IL-6³¹.

Το σημαντικότερο όμως είναι ότι το σύμπλεγμα sIL-



ΕΙΚΟΝΑ 3. IL-6R trans-Signaling και η αναστολή της από τη διαλυτή μορφή του υποδοχέα gp130 (sgp130). (A) Classical signaling: Η IL-6 (κόκκινο) προσδένεται στον μεμβρανικό υποδοχέα IL-6R (γαλάζιο). Στη συνέχεια, το σύμπλοκο IL-6/IL-6R προσδένεται στον υποδοχέα gp130 (πράσινο), προκαλώντας τον σχηματισμό δραστικού εξαμερούς. Trans-signaling: Μετά τη δημιουργία του διαλυτού υποδοχέα sIL-6Ra (γαλάζιο), η IL-6 συνδέεται με τον sIL-6Ra και το σύμπλοκο IL-6/sIL-6Ra προσδένεται στον υποδοχέα gp130 κυττάρων που δεν παράγουν IL-6Ra και προκαλεί τη διέγερσή τους. (B) Η IL-6 δεν προσδένεται από μόνη της στον υποδοχέα sgp130. Ως εκ τούτου, ο sgp130 δεν μπορεί να αναστείλει την κλασική οδό. Ωστόσο το σύμπλοκο της IL-6 με τον sIL-6Ra προσδένεται με ανάλογη συγγένεια τόσο στον μεμβρανικό, όσο και στον διαλυτό υποδοχέα sgp130. Έτσι ο sgp130 μπορεί να αναστείλει τη δράση του συμπλόκου IL-6/sIL-6Ra, αφού εμποδίζει την πρόσδεση του στον μεμβρανικό υποδοχέα gp130. (τροποποίησηση από Παρ. 129).

6Ra/IL-6 είναι σε θέση να ενεργοποιήσει κύτταρα που εκφράζουν μόνο τον μεμβρανικό υποδοχέα gp130³². Έτσι το σύμπλεγμα αυτό λειτουργεί ως αγωνιστής σε κυτταρικές σειρές, οι οποίες ενώ εκφράζουν τον gp130 δεν θα μπορούσαν από μόνες τους να διεγερθούν από την IL-6. Αυτό αποτελεί μία σπάνια περίπτωση, αφού συνήθως οι διαλυτές μορφές των υποδοχέων των κυτοκινών λειτουργούν ως ανταγωνιστές εμποδίζοντας την πρόσδεση της κυτοκίνης στους μεμβρανικούς υποδοχείς.

Η παραγωγή του sIL-6Ra φαίνεται ότι γίνεται από κύτταρα που εκφράζουν και τον μεμβρανικό υποδοχέα μέσω πρωτεολυτικών μηχανισμών και μέσω εναλλακτικού ματίσματος του mRNA (splicing)³³.

Το σύμπλεγμα sIL-6Ra/IL-6 εμπλέκεται σε διαδικασίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση και στην ενεργοποίηση ανοσολογικών μηχανισμών. Ωστόσο η δράση του συμπλέγματος δεν είναι τόσο απλή, αφού στον ανθρώπινο ορό υπάρχει και ο υποδοχέας gp130 σε διαλυτή μορφή (soluble, sgp130), ο οποίος ενώνεται με το σύμπλεγμα sIL-6Ra/IL-6 (αλλά όχι με την ελεύθερη IL-6,³⁴) και εμποδίζει τη δράση του. Έτσι ο συνδυασμός των sIL-6Ra και sgp130 ίσως να δρα ως ρυθμιστής των συστηματικών επιδράσεων της κυκλοφορούσας IL-6.

3. ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΕΣ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΕΣ

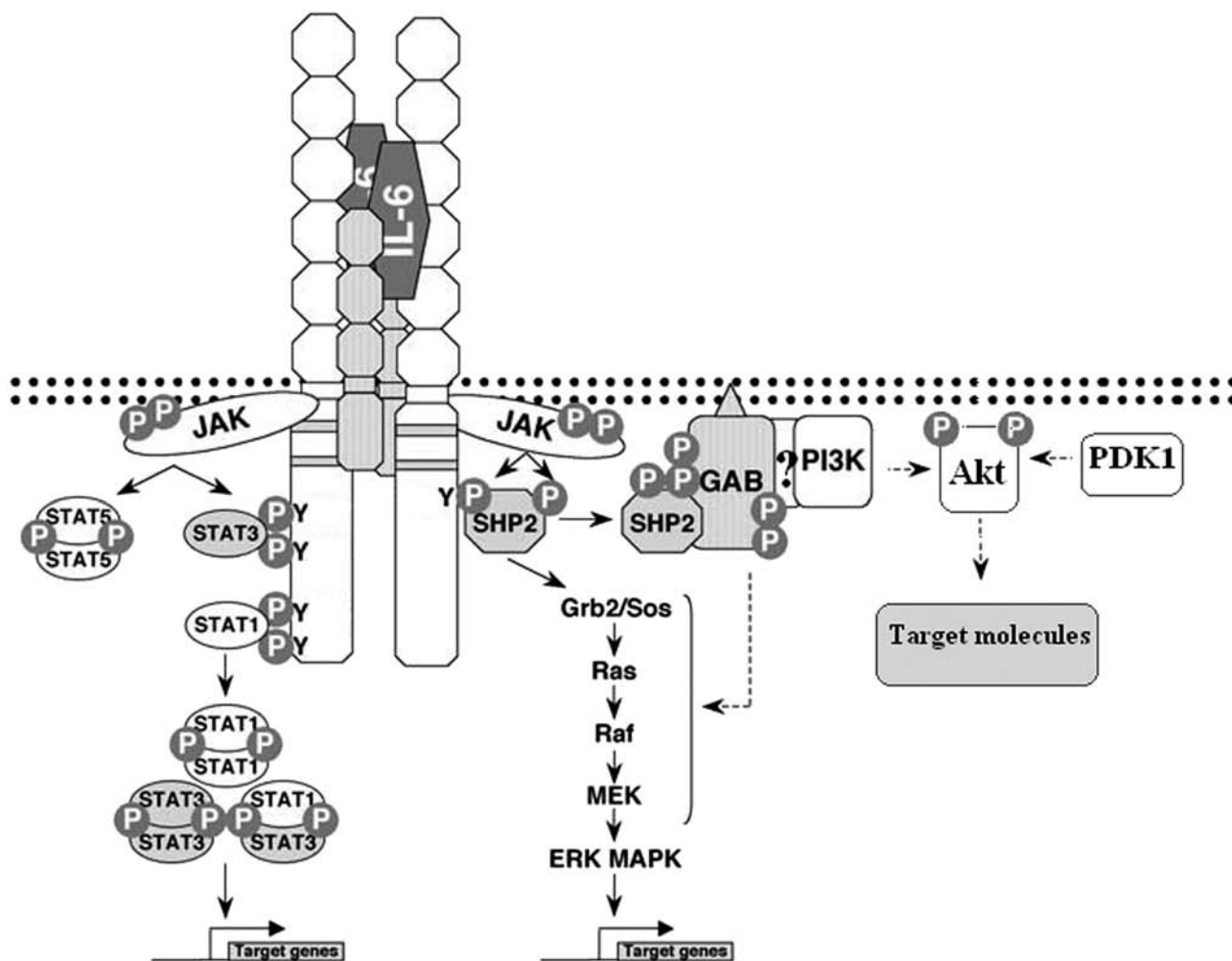
Ο υποδοχέας gp130 δεν έχει δραστηριότητα κινάσης, αλλά μετά τον σχηματισμό του δραστικού υποδοχέα (εξαμερές), συνδέεται στην κυτταροπλασματική του πλευρά με τις Janus Kinases (JAK), οι οποίες είναι κυτταροπλασματικές (non-receptor) τυροσινικές κινάσες. Μετά την πρόσδεση της IL-6 στον υποδοχέα IL-6Ra, ο gp130 σχηματίζει ομοδιμερή³⁵. Η δημιουργία του πρωτεϊνικού συμπλέγματος θεωρείται ότι οδηγεί σε στενή επαφή των Jak κινάσων, η οποία με τη σειρά της καταλήγει στην αυτό-ενεργοποίηση των κινάσων. Οι ενεργοποιημένες Jak κινάσες φωσφορυλιώνουν τυροσινικά υπολείμματα της κυτταροπλασματικής πλευράς του gp130, όπως και άλλα μόρια-στόχους των σηματοδοτικών οδών (π.χ. STATs βλ. επιμέρους ενότητες).

Ο υποδοχέας gp130 στον άνθρωπο έχει έξι τυροσινικά αμινοξέα στην κυτταροπλασματική του περιοχή. Η πρώτη κυτταροπλασματική τυροσίνη (Y⁶⁸³, δηλαδή το 683^ο αμινοξύ του μορίου του gp130) δεν αποτελεί μέρος μίας έως τώρα γνωστής σηματοδοτικής αλληλουχίας και φωσφορυλιώνεται σε μικρότερο βαθμό. Η δεύτερη τυροσίνη (Y⁷⁵⁹) αποτελεί μέρος του μοτίβου (αλληλουχίας αμινοξέων) Y⁷⁵⁹

S(erine)T(hreonine)V(aline), το οποίο είναι ανάλογο του μοτίβου για τη σύνδεση με την πρωτεϊνική τυροσινική φωσφατάση SHP-2³⁶. Συγκεκριμένα, η SHP-2 φωσφορυλιώνεται μετά από διέγερση με IL-6 και η τυροσίνη Y⁷⁵⁹ είναι αναγκαία για την gp130-εξαρτώμενη φωσφορυλίωση της SHP-2³⁷. Τα υπόλοιπα τυροσινικά υπολείμματα (Y⁷⁶⁷, Y⁸¹⁴, Y⁹⁰⁵, Y⁹¹⁵) σχηματίζουν YXXQ(glutamine) μοτίβα, όπου X

συμβολίζει οποιοδήποτε αμινοξύ. Τα μοτίβα αυτά είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων STAT^{38,39}.

Σε συντομία, η ενεργοποίηση των Jak από την IL-6 οδηγεί στη δραστηριοποίηση δύο κυρίως σηματοδοτικών ακολουθιών: της οδού των Jak/Stat και της οδού της MAPK (Εικόνα 4).



ΕΙΚΟΝΑ 4. Ενδοκυττάριας αλληλουχίας μεταβίβασης του σήματος που ενεργοποιούνται από την πρόσδεση της IL-6 στους υποδοχείς της. Με τη δημιουργία του δραστικού εξαμερούς και τη στενή επαφή των ενδοκυττάρων τμημάτων των gp130 υποδοχέων, οι Jak κινάσες ενεργοποιούνται, αυτοφωσφορυλιώνονται και φωσφορυλιώνουν τυροσίνες στους gp130 υποδοχείς. Όπως φαίνεται αριστερά στο σχήμα, οι STAT παράγοντες προσδένονται σε συγκεκριμένες φωσφοτυροσίνες των gp130 και στη συνέχεια φωσφορυλιώνονται από τις Jak κινάσες. Οι φωσφορυλιωμένοι STAT παράγοντες σχηματίζουν όμο- και έτερο- διμερή, μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου και ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Για την ενεργοποίηση της οδού της MAPK και της PI3K από την IL-6 (δεξιά στο σχήμα), ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Η πρόσδεση της SHP2 στον υποδοχέα και η φωσφορυλίωσή της από την Jak, οδηγεί από μόνη της αλλά και σε συνδυασμό με την ένωση της SHP2 με τις πρωτεΐνες Gab1 και PI3K στην ενεργοποίηση της οδού της MAPK. Η διαδικασία μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η συμμετοχή της Gab1 στη σήμανση της IL-6, αλλά και η ενεργοποίηση της οδού της PI3K δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, κάτι που συμβολίζεται με το ερωτηματικό στο σημείο επαφής της Gab1 με την PI3K στο σχήμα. Η τροποποίηση ορισμένων φωσφολιπιδίων από την ενεργοποιημένη PI3K έχει ως επακόλουθο τη μετακίνηση της κινάσης Akt στην κυτταρική μεμβράνη και την ενεργοποίησή της μέσω φωσφορυλίωσης από την πρωτεΐνη PDK1. Η ενεργοποιημένη Akt δρα στη συνέχεια φωσφορυλιώνοντας ποικίλα μόρια-στόχους. Y, τυροσίνη (τροποποίηση από Παρ. 14).

3.1. Η ενεργοποίηση της σηματοδοτικής ακολουθίας των JAK/STAT

3.1.1. Γενικά

Οι πρωτεΐνες STAT είναι μεταγραφικοί παράγοντες, οι οποίοι συνδέονται σε φωσφορυλιωμένες τυροσίνες στην κυτταροπλασματική πλευρά του υποδοχέα gp130 και διμερίζονται μετά από φωσφορυλίωση σε τυροσινικά υπολείμματα από τις Jak κινάσες. Μετά από τον διμερισμό, οι STATs μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου και ενεργοποιούν γονίδια-στόχους. Μέχρι στιγμής, έχουν αναγνωριστεί επτά STAT πρωτεΐνες (STAT1 έως 4, 5a, 5b και 6) στους ανθρώπους και στους μύες⁴⁰. Η σύνδεση της IL-6 με τον υποδοχέα gp130 επάγει την ενεργοποίηση των STAT1, 3 και 5

3.1.2. Jaks που εμπλέκονται στη δράση της IL-6

Οι Jaks είναι ενδοκυττάρειες τυροσινικές κινάσες με μοριακό βάρος 120-140 kDa. Στα θηλαστικά έχουν αναγνωριστεί τέσσερα μέλη: Jak1, Jak2 και Tyk2, οι οποίες εκφράζονται κυρίως, και Jak3, η οποία εντοπίζεται κυρίως σε κύτταρα της αιμοποιητικής σειράς.

Η IL-6 οδηγεί στην ενεργοποίηση των Jak1, Jak2 και Tyk2⁴¹⁻⁴³. Ποιες κινάσες εμπλέκονται καθώς και σε ποιο βαθμό, ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών τύπων κυττάρων⁴⁴. Επίσης ένα άλλο ερώτημα ήταν εάν οι διαφορετικές Jak είναι ισότιμες ή ακολουθούν κάποια ιεραρχία. Έρευνες με κυτταρικές σειρές ινοσαρκώματος έδειξαν ότι παρουσία sIL-6Ra, η δράση της IL-6 σχετιζόταν με την Jak1. Παρατηρήθηκε επίσης ότι ακόμα και φωσφορυλιωμένες Jak2 και Tyk2 δεν μπορούσαν να αντικαταστήσουν την Jak1 σε κύτταρα με έλλειψη Jak1⁴⁵.

3.1.3. Σύνδεση των Jak με τον υποδοχέα

Η σύνδεση του υποδοχέα gp130 με τις Jak ρυθμίζεται από αλληλουχίες που εντοπίζονται κοντά στην πλασματική μεμβράνη και ονομάζονται Box1 και Box2. Οι περιοχές αυτές παρατηρούνται σε πολλούς υποδοχείς κυτοκινών^{46,47}. Η αλληλεπίδραση της gp130 με την Jak1 είναι πολύ ισχυρή και σταθερή, καθώς η Jak1 δεν διαχέεται όπως μία τυπική κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, αλλά η κινητικότητά της είναι παραπλήσια με την κινητικότητα του διαμεμβρανικού υποδοχέα gp130.

3.1.4. Οι μεταγραφικοί παράγοντες STAT (Signal Transducer and Activation of Transcription)

Μέχρι στιγμής έχουν εντοπιστεί και κλωνοποιηθεί επτά γονίδια STAT πρωτεϊνών σε τρεις γονιδιακούς τόπους, κάτι που αποδεικνύει ότι η οικογένεια των STAT

πρωτεϊνών έχει προκύψει από γονιδιακό διπλασιασμό. Οι STAT παράγοντες στα θηλαστικά συμβολίζονται ως STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b και 6⁴⁶. Μιας και STAT πρωτεΐνες δεν βρίσκονται σε μονοκύτταρους οργανισμούς, η εμφάνιση των STAT πρωτεϊνών ίσως να σχετίζεται με την εξέλιξη των πολυκυττάρων οργανισμών.

Οι STATs είναι πρωτεΐνες με αρκετά διατηρημένη δομή. Αποτελούνται από 750-850 αμινοξέα (STAT1, 750 αμινοξέα και STAT3, 770 αμινοξέα) και το μόριο τους αποτελείται από αρκετές δομικές περιοχές με διαφορετική λειτουργία, όπως μία περιοχή πρόσδεσης στο DNA στο μέσο του μορίου και μία περιοχή ενεργοποίησης (transactivation) στο καρβόξυ-τελικό άκρο⁴⁸⁻⁵⁰.

3.1.5. Ρύθμιση της δραστηριότητας των STATs

Με εξαίρεση τον STAT4, οι παράγοντες STAT εκφράζονται αυθόρμητα. Έτσι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης των STAT (δηλ. η μεταγραφή των γονιδίων των STAT πρωτεϊνών) δεν παίζει ρόλο στη ρύθμιση της δραστηριότητας των STAT. Η δραστηριότητα των STAT ρυθμίζεται κυρίως με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως η φωσφορυλίωση σε αμινοξέα τυροσίνης και σερίνης.

Η ενεργοποίηση των STATs απαιτεί την παροδική σύνδεση τους με τους υποδοχείς κυτοκινών και τη φωσφορυλίωση τους από τις JAK κινάσες^{51,52}. Ουσίες που δρουν μέσω υποδοχέων ίδιου τύπου συνήθως ενεργοποιούν τους ίδιους STAT παράγοντες⁵³. Για παράδειγμα όλες οι IL-6-type κυτοκίνες ενεργοποιούν κυρίως τον STAT3 και σε μικρότερο βαθμό τον STAT1 παράγοντα μέσω του κοινού υποδοχέα gp130¹³.

Σε συνδυασμό με τη φωσφορυλίωση σε τυροσινικά αμινοξέα, έχουν αναφερθεί και άλλες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των STAT παραγόντων, όπως η μεθυλίωση και η φωσφορυλίωση σε υπολείμματα σερίνης.

3.1.6. Μεταφορά των STAT στον πυρήνα

Οι STATs ενεργοποιούνται στο κυτταρόπλασμα, αλλά εκτελούν τη λειτουργία τους στον πυρήνα. Εξαιτίας του μεγέθους τους, οι STATs πρέπει να μεταφερθούν ενεργά μέσω των πυρηνικών πόρων. Συνήθως, η μεταφορά των πρωτεϊνών στον πυρήνα καθορίζεται από μία αλληλουχία πυρηνικού εντοπισμού (nuclear localization sequence, NLS).

Μία προσεκτική εξέταση της αμινοξικής αλληλουχίας δεν φανερώνει τυπικές αλληλουχίες πυρηνικού εντοπισμού (NLSs) σε όλους τους παράγοντες STAT. Έτσι, η μεταφορά των STATs στον πυρήνα πραγματοποιείται εκτός των τυπικών αλληλουχιών πυρηνικού εντοπισμού, είτε μέσω μη τυπικών αλληλουχιών είτε μέσω μίας πρωτεΐνης που

συνδέεται με τους ενεργοποιημένους STATs και περιέχει αλληλουχίες πυρηνικού εντοπισμού. Πράγματι, ενεργοποιημένοι STAT5b και STAT3 συνδέονται με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (GR), ο οποίος ως γνωστό περιέχει δύο αλληλουχίες πυρηνικού εντοπισμού⁵⁴. Ωστόσο ένας τέτοιος μηχανισμός δεν έχει βρεθεί για καμία άλλη STAT πρωτεΐνη και ως εκ τούτου δεν μπορεί να γενικευθεί.

Η συσώρευση των STAT στον πυρήνα, διεγείρεται από τον διμερισμό των STAT1 σε απάντηση στη φωσφορυλίωση σε τυροσινικά αμινοξέα. Ωστόσο η φωσφορυλίωση από μόνη της δεν είναι αναγκαία για τη μεταφορά των STAT στον πυρήνα, καθώς STAT πρωτεΐνες που είχαν διμεριστεί τεχνητά, δηλ. χωρίς φωσφορυλίωση, εξακολουθούν να μεταφέρονται στον πυρήνα^{55,56}.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί, ότι σύμφωνα με τελευταίες έρευνες⁵⁷⁻⁵⁹ υφίσταται μία διαρκής παλινδρόμηση των STAT πρωτεϊνών μεταξύ του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος ανεξάρτητη από εξωκυττάρια διέγερση και φωσφορυλίωση. Η εύρεση μη φωσφορυλιωμένων STAT πρωτεϊνών στον πυρήνα έρχεται σε συμφωνία με τον ήδη αναγνωρισμένο ρόλο τους ως μεταγραφικών συνενεργοποιητών (transcription co-factors)^{60,61}.

3.1.7. STATs και γονιδιακή ρύθμιση

Μετά τον διμερισμό και τη μεταφορά τους στον πυρήνα, οι STATs προσδένονται σε ειδικές αλληλουχίες "ενισχυτές" και διεγείρουν τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων στόχων, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις ίσως και να καταστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων αναγνωρίστηκαν πολλά γονίδια-στόχοι των IL-6 type κυτοκινών και σε ορισμένες περιπτώσεις βρέθηκαν και περιοχές των υποκινητών σε αυτά τα γονίδια που συνδέονται με ενεργούς STAT παράγοντες.

Ανάμεσα στα γονίδια στόχους των IL-6 type κυτοκινών, αυτά που ρυθμίζονται μέσω των STAT παραγόντων είναι : 1. γονίδια των πρωτεϊνών οξείας φάσης (κυρίως τύπου II) όπως το γονίδιο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης⁶², της α₁-αντιχυμοθρυψίνης⁶³, της πρωτεΐνης που συνδέεται με τη λιποπολυσακχαρίδη (LBP)⁶⁴ και του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης (TIMP)-1⁶⁵, 2. γονίδια για μεταγραφικούς παράγοντες όπως Jun B⁶⁶, c-Fos⁶⁷, IRF-1 (interferon regulatory factor)⁶⁸ και C/EBPδ (CCAAT enhancer binding protein)⁶⁹ και 3. γονίδια για μία ποικιλία διαφορετικών μορίων όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο (VIP)⁷⁰, η πρωτεΐνη θερμικού σοκ hsp90⁷¹, καθώς και για τους αρνητικούς ρυθμιστές της Jak/Stat οδού, socs1/jab/ssi1⁷²⁻⁷⁴ και socs3/jab2/cis3/ssi2⁷⁵. Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι τα γονίδια του υποδοχέα gp130⁷⁶ και του STAT3⁷⁷ είναι

επίσης στόχοι της Jak/Stat οδού δημιουργώντας έτσι ένα μηχανισμό αυτορύθμισης.

Από τη μελέτη των υποκινητών των γονιδίων-στόχων των IL-6-type κυτοκινών μπορούν να εξαχθούν δύο συμπεράσματα. Πρώτον, οι περιοχές πρόσδεσης των STATs βρίσκονται συχνά κοντά σε ανάλογες περιοχές άλλων μεταγραφικών παραγόντων, φανερώνοντας μία αλληλεπίδραση των παραγόντων για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Για παράδειγμα έχει προταθεί η συνεργασία του STAT3 με τον παράγοντα C/EBPβ/NF-IL-6^{64,71} και τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (GR)⁷⁸. Δεύτερον, οι θέσεις πρόσδεσης στο DNA των STATs βρίσκονται συχνά διαδοχικά, κάτι που φανερώνει ότι ίσως τα διμερή των STATs δρουν ως πολυμερή με σύνδεση σε πολλαπλές θέσεις DNA. Τέτοιος πολυμερισμός έχει αναφερθεί για τον STAT1 και το αμινο-τελικό άκρο του μορίου του STAT1 φαίνεται πως έχει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αυτή^{79,80}.

3.2. Ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού της Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

3.2.1. Γενικά

Ο διμερισμός του υποδοχέα της IL-6 δεν οδηγεί μόνο στην ενεργοποίηση της οδού των Jak/Stat, αλλά και στην επαγωγή της οδού της MAPK. Οι πρώτες έρευνες πάνω στην ενεργοποίηση της MAPK μέσω της gp130 φανέρωσαν τον σημαντικό ρόλο της φωσφατάσης φωσφατάσης SHP2 σε αυτή τη λειτουργία.⁸¹

3.2.2. SHP2 και σήμανση της IL-6

Η SHP2 είναι μία τυροσινική φωσφατάση που εκφράζεται αυθόρμητα και αποτελείται από 585 αμινοξέα με μοριακό βάρος 65 kDa και συνδέεται στον υποδοχέα gp130 μετά τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης Y⁷⁵⁹ (δηλαδή το 759^ο αμινοξύ του gp130). Σύμφωνα με την τρέχουσα θεωρία αναφορικά με την ενεργοποίηση της MAPK μέσω της SHP2, όπως προκύπτει από μελέτες με τους παράγοντες EGF και PDGF, αυτή (η ενεργοποίηση) οφείλεται στη σύνδεση της SHP2 με το σύμπλεγμα των Grb2-SOS και/ή με την πρωτεΐνη Gab1^{82,83}.

Η SHP2 συνδέεται ταχέως με την gp130 και φωσφορυλιώνεται από την Jak1⁸⁴. Η φωσφορυλιωμένη SHP2 αλληλεπιδρά με το σύμπλεγμα Grb2/SOS. Η σύνδεση της SOS στον υποδοχέα μέσω της Grb2 και ως εκ τούτου η τοποθέτησή της κοντά στην πλασματική μεμβράνη οδηγεί στην ενεργοποίηση της Ras, η οποία μεταδίδει μηνύματα που καταλήγουν στην ενεργοποίηση της ERK/MAPK (Ras-Raf-MAPK). Η ενεργοποίηση της ERK/MAPK δεν παρατηρείται σε κύτταρα, στα οποία υπάρχει έλλειψη

της περιοχής σύνδεσης της SHP2³⁷.

Η δράση της SHP2 ως adaptor είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση της MAPK. Πράγματι, σε κύτταρα ηπατώματος που εκφράζουν μία μεταλλαγμένη SHP2 πρωτεΐνη, η οποία δεν μπορεί να συνδεθεί στην Grb2, υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα της ERK/MAPK μετά από διέγερση με IL-6⁸⁵. Ωστόσο και η δραστηριότητα φωσφατάσης της SHP2 φαίνεται πως είναι σημαντική για την ενεργοποίηση της MAPK. Για παράδειγμα, μετά από ενεργοποίηση με EGF, αλλά όχι με PDGF⁸⁶, η δράση φωσφατάσης της SHP2 ήταν απαραίτητη για την ενεργοποίηση της MAPK και όχι η φωσφορυλίωση της SHP2. Είναι φανερό λοιπόν ότι περαιτέρω έρευνα είναι αναγκαία όσον αφορά στη συμμετοχή της SHP2 στην οδό της MAPK τόσο ως πρωτεΐνη συνδέτης (adaptor) όσο και ως φωσφατάση.

3.2.3. Ο ρόλος της Gab1 στην ενεργοποίηση της MAPK

Όπως αναφέρθηκε και η πρωτεΐνη Gab1 εμπλέκεται στην ενεργοποίηση της MAPK από την IL-6. Πράγματι σε εμβρυονικούς ινοβλάστες διαγονιδιακών μυών με έλλειψη του γονιδίου της Gab1, η δραστηριότητα της ERK MAPK μετά από ενεργοποίηση με IL-6 ήταν μειωμένη⁸⁷. Με την ανακάλυψη αυτή φανερώθηκε η πολυπλοκότητα της ενεργοποίησης της MAPK από την IL-6.

Η Gab1 (Grb2-associating binder 1) είναι μία πρωτεΐνη συνδέτης με μοριακό βάρος 90-120 kDa. Εντοπίζεται στην πλασματική μεμβράνη, περιέχει τυροσινικά αμινοξέα που υφίστανται φωσφορυλίωση καθώς και πολλαπλά λειτουργικά μοτίβα, όπως μία περιοχή πλούσια σε προλίνη και περιοχές σύνδεσης με την Grb2, SHP2, PI3K, κ.ά.⁸⁸. Σε απάντηση στη διέγερση με IL-6, η Gab1 φωσφορυλιώνεται σε τυροσινικά αμινοξέα. Είναι ενδιαφέρον, ότι για τη φωσφορυλίωση της Gab1 δεν είναι απαραίτητη μία απ'ευθείας σύνδεση της με τον υποδοχέα gp130, ενώ πρέπει να αναφερθεί ότι και η Gab2 φωσφορυλιώνεται από τις Jak στην περίπτωση των gp130 υποδοχέων.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η Gab1 συμμετέχει στην ενεργοποίηση της MAPK δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σύμφωνα με ορισμένες έρευνες η φωσφορυλιωμένη Gab1 πρωτεΐνη αλληλεπιδρά με την SHP2 και την p85 υπομονάδα της PI3K. Το σύμπλεγμα των SHP2/Gab1/PI3K οδηγεί στην ενεργοποίηση της οδού Ras/Raf/ERK MAPK όπως αποδεικνύεται από μελέτες όπου η έκφραση των Gab1 και Gab2 ενεργοποιεί την ERK MAPK, ενώ η wortmannin (αναστολέας της PI3K) καθώς και μία dominant negative μορφή της PI3K αναστέλλουν την ενεργοποίηση αυτή⁸⁹. Ωστόσο ο μηχανισμός αυτός δεν μπορεί να γενικευθεί αφού η σύνδεση της SHP2 με την PI3K παρουσιάζει κυτταρική εξειδίκευση⁹⁰.

Η οικογένεια των IL-6 type κυτοκινών δεν ενεργοποιεί μόνο τις ERK1/2 δηλ. MAPK που εμπλέκονται στις κυτταρικές διεργασίες και προάγουν την κυτταρική επιβίωση, αλλά και τα μέλη των MAPK κινάσων που ενεργοποιούνται από το stress: p38 και JNK^{54,91}. Οι σηματοδοτικές ακολουθίες που καταλήγουν στην ενεργοποίηση των πρωτεϊνών αυτών ωστόσο είναι ακόμα ελάχιστα κατανοητές.

3.2.4. Επίδραση της οδού gp130-MAPK στα γονίδια

Μεταξύ των πολλαπλών επιδράσεων της οδού της MAPK στη γονιδιακή ρύθμιση (της οποίας η ανάλυση ξεφεύγει από τους στόχους της εργασίας), αξίζει να αναφερθεί, ότι η ενεργοποίηση της MAPK από την IL-6 οδηγεί και στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-IL6 (nuclear factor-IL-6)⁹².

Η ενεργοποίηση του NF-IL6 απαιτεί φωσφορυλίωση από αρκετές κινάσες εκ των οποίων και η MAPK. Έρευνες απέδειξαν ότι η MAPK φωσφορυλιώνει τον NF-IL6 στην Thr²³⁵ (θρεονίνη στη θέση-αμινοξύ 235 του μορίου), με αποτέλεσμα την αποκάλυψη της περιοχής του παράγοντα που είναι υπεύθυνη για την επαγωγή της μεταγραφής⁹³. Η έκφραση του NF-IL6 διεγείρεται σημαντικά από την LPS, TNF, IL-1 και IL-6 και πιθανώς ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται σε ανοσολογικές απαντήσεις όπως η παραγωγή των πρωτεϊνών οξείας φάσης⁹⁴.

3.3. Ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού της κινάσης 3 της φωσφατιδυλινωσιτόλης (PI3K)

Η ιντερλευκίνη-6 οδηγεί και στην ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού της PI3K. Η κινάση αυτή τροποποιεί συγκεκριμένα φωσφολιπίδια, κάτι που έχει ως συνέπεια την ανάκτηση της πρωτεϊνικής κινάσης B/Akt στην πλασματική μεμβράνη. Εκεί η B/Akt ενεργοποιείται μέσω φωσφορυλίωσης από την PDK1 (φωσφοινοσιτόλη-εξαρτώμενη κινάση 1).

Η Akt είναι μία κινάση σερίνης/θρεονίνης που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα σε μία ανενεργή μορφή. Μετά από διέγερση από αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες, μεταξύ των οποίων και η IL-6, η Akt ενεργοποιείται μέσω φωσφορυλίωσης στην Thr³⁰⁸ (θρεονίνη) και Ser⁴⁷⁸ (σερίνη)⁹⁵. Η ενεργοποιημένη Akt φωσφορυλιώνει με τη σειρά της πρωτεΐνες στόχους όπως η caspase-9⁹⁶, ο μεταγραφικός παράγοντας FKHR (forkhead transcriptional factor)⁹⁷, η πρωτεΐνη GSK-3b⁹⁸ και ο προ-αποπτωτικός παράγοντας Bad⁹⁹, των οποίων η φωσφορυλίωση προάγει την κυτταρική επιβίωση και ανάπτυξη.

Για παράδειγμα, σε καρδιακά μυοκύτταρα ο υποδοχέας gp130 διαβιβάζει σήματα μέσω αυτής της οδού,

κάτι που προστατεύει από την απόπτωση που προκαλεί η δοξορουβικίνη¹⁰⁰. Σε καρκινικά βασικά κύτταρα η οδός της PI3K συμμετέχει στην από την IL-6 επαγόμενη προστασία της κυτταρικής επιβίωσης με ενεργοποίηση του αντι-αποπτωτικού παράγοντα Mcl-1¹⁰¹. Ωστόσο πρέπει να αναφερθεί ότι, η διέγερση της PI3K μετά από αγωγή με IL-6 παρουσιάζει κυτταρική εξειδίκευση. Έτσι, σε αντίθεση με την Hep3B σειρά ηπατικών κυττάρων¹⁰², η σειρά HepG2 δεν παρουσιάζει ενεργοποίηση της PI3K μετά από διέγερση με IL-6¹⁰³.

Οι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η IL-6 επάγει την ενεργοποίηση της PI3K δεν έχουν ακόμα πλήρως ανακαλυφθεί. Μετά από διέγερση με IL-6 η συνδετική (adaptor) πρωτεΐνη Gab1 συνδέεται με την PI3K⁹⁹. Επίσης η PI3K σχετίζεται με τη συνδετική πρωτεΐνη IRS-1 (insulin receptor substrate-1) σε απάντηση στη διέγερση με OSM (IL-6 type κυτταροκίνη)¹⁰⁴. Έτσι, ίσως τόσο η IRS-1 όσο και η Gab1 συνδέουν την gp130 με την PI3K. Επίσης οι Hideshima et al.¹⁰⁵, πρότειναν τη συμμετοχή της SHP2 στην οδό μεταξύ της p130 και της PI3K, με βάση δεδομένα από τη διέγερση κυττάρων πολλαπλού μυελώματος με IL-6.

3.4. Σύνδεση του υποδοχέα gp130 με “non-Jak” κινάσες

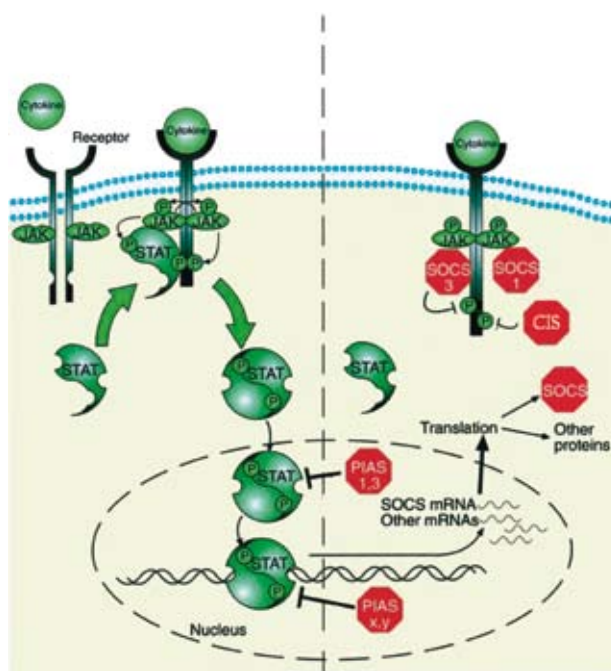
Υπάρχουν πολλές εργασίες που περιέγραψαν τη συμμετοχή και άλλων πρωτεϊνικών κινασών (όπως οι Src και οι Tec κινάσες) στη μετάδοση σημάτων των IL-6-type κυτοκινών¹³. Η συμμετοχή των “non-Jak” κινασών στους μοριακούς μηχανισμούς δράσης της IL-6 αναμένεται να διευκρινιστεί στο μέλλον.

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΟΥ ΣΗΜΑΤΟΣ

Μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα gp130 επάγεται ραγδαία η φωσφορυλίωση της ERK MAPK και του STAT3, η οποία όμως στη συνέχεια μειώνεται σταδιακά σε πολλά κύτταρα. Αυτό φανερώνει την ύπαρξη κυτταρικών μηχανισμών τερματισμού της μετάδοσης του σήματος, οι οποίοι έχουν σαν στόχο την αποφυγή της υπερ-διέγερσης των κυττάρων. Οι μηχανισμοί αυτοί, μετά την ταυτοποίηση των μορίων μέσω των οποίων πραγματοποιούνται, έχουν σε μεγάλο βαθμό διευκρινιστεί (Εικόνα 5).

4.1. Protein Tyrosine Phosphatases (PTPs)

Ένα καθοριστικό σημείο της μετάδοσης του σήματος της IL-6 είναι η φωσφορυλίωση στοιχείων της σηματοδοτικής οδού. Έτσι είναι φανερό ότι, εκτός των κινασών, και οι φωσφατάσες έχουν ένα σημαντικό ρόλο στη σωστή μετάδοση των σημάτων. Την πρώτη ένδειξη για τη συμ-



ΕΙΚΟΝΑ 5. Ανασταλτική δράση των πρωτεϊνών SOCS και PIAS στα διάφορα στάδια της οδού των JAK/STAT. Οι SOCS1 και SOCS3 αναστέλλουν τη δράση των Jak. Η SOCS1 συνδέεται άμεσα με τις Jak, ενώ η SOCS3 συνδέεται κυρίως σε φωσφορυλιωμένες τυροσίνες του υποδοχέα και στη συνέχεια επιδρά στις Jak. Η CIS ανταγωνίζεται τη STAT5 για την σύνδεση τους στον υποδοχέα gp130. Σε αντίθεση με τις SOCS, οι πρωτεΐνες PIAS δρουν κυρίως εμποδίζοντας τους παράγοντες STAT να επάγουν τη γονιδιακή έκφραση. Η PIAS1 και 3 εμποδίζουν την πρόσδεση των STAT στο DNA, ενώ οι PIASx και y δρουν κυρίως ως αρνητικοί μεταγραφικοί συμπαράγοντες (καταστολείς). Στην εικόνα φαίνεται επίσης ότι οι STAT επάγουν μεταξύ άλλων και τη μεταγραφή των γονιδίων των SOCS πρωτεϊνών δημιουργώντας επομένως ένα κύκλωμα αρνητικής ανατροφοδότησης. (τροποποίηση από Παρ. 130).

μετοχή των φωσφατάσων στη σηματοδότηση της IL-6 αποτέλεσε η ανακάλυψη ότι η φωσφατάση των πρωτεϊνικών τυροσινών SHP2 συνδέεται στην τυροσίνη Y⁷⁵⁹ των ενεργοποιημένων gp130 υποδοχέων^{38,106}.

Η Tyr⁷⁵⁹ του gp130 φαίνεται να έχει πολλαπλές λειτουργίες στη μετάδοση του σήματος. Αντικατάσταση της τυροσίνης από φαινυλαλανίνη ελαττώνει τη σύνδεση της SHP2 στον gp130 και τη φωσφορυλίωσή της³⁸ και οδηγεί στην ενίσχυση του σήματος της IL-6^{84,107,108}, αφού η SHP2 έχει ανασταλτικό ρόλο σαν φωσφατάση τυροσίνης στην οδό των Jak/Stat¹⁰⁹. Από την άλλη μεριά όμως η από την IL-6-επαγόμενη ενεργοποίηση της MAPK αναστέλλεται από τη μετάλλαξη της Tyr⁷⁵⁹ του gp130, αφού η SHP2 φαίνεται πως δρα ως συνδέτης (adaptor) για την ενεργοποίηση της

MAPK. Τα πειράματα *in vivo* συμπληρώνουν τις παρατηρήσεις *in vitro*, αφού μύες με έλλειψη της τυροσίνης Tyr⁷⁵⁹ του gp130 εμφανίζουν σπληνομεγαλία, λεμφοδενοπάθεια και ενίσχυση της αντίδρασης οξείας φάσης¹¹⁰.

Όλα τα σηματοδοτικά μόρια που περιέχουν φωσφορυλιωμένες τυροσίνες αποτελούν πιθανά υποστρώματα της SHP2 φωσφατάσης. Μέχρι στιγμής έχει παρατηρηθεί σύνδεση της SHP2 με τις Jak1, Jak2 και Tyk2 και φωσφορυλίωση της SHP2 από τις Jak1 και Jak2 *in vitro*^{84,111}. Επίσης, η ανίχνευση συμπλεγμάτων STAT3-SHP2 αποτελεί ένδειξη ότι η STAT3 είναι άμεσο υπόστρωμα της SHP2¹¹². Για τη STAT1 έχει βρεθεί ότι η SHP2 δρα ως διπλή φωσφατάση αφού αποφωσφορυλιώνει όχι μόνο την Tyr⁷⁰¹ (τυροσίνη), αλλά και τη Ser⁷²⁷ (σερίνη)¹¹³.

Εκτός από τη SHP2 και άλλες φωσφατάσες έχουν βρεθεί να επηρεάζουν τη μετάδοση των σημάτων της IL-6. Η κυτταροπλασματική φωσφατάση PTPeC, η οποία εκφράζεται σε κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος, αναστέλλει εκλεκτικά την από την IL-6 επαγόμενη ενεργοποίηση του υποδοχέα gp130, των Jak και των STATs¹¹⁴. Πάντως, αν και η SHP2 επηρεάζει το ποσό της ενεργοποίησης της STAT3, η PTPeC επηρεάζει τη σηματοδοτική ακολουθία που οδηγεί στην ενεργοποίηση της STAT3¹¹⁵.

4.2. PIAS (Protein Inhibitor of Activated STAT, Πρωτεϊνικοί Αναστολείς των Ενεργοποιημένων STAT)

Η οικογένεια των PIAS περιέχει πέντε μέλη στα θηλαστικά: PIAS1, PIAS3, PIASxα, PIASxβ και PIASy. Έχει βρεθεί ότι η PIAS1 καταστέλλει εκλεκτικά τη δράση της STAT1 (μετά από διέγερση με IFN) και ότι η PIAS3 εμποδίζει εκλεκτικά τη STAT3-εξαρτώμενη γονιδιακή έκφραση (μετά από διέγερση με IL-6)¹¹⁶. Τόσο η PIAS1, όσο και η PIAS3 συνδέονται στους αντίστοιχους STAT παράγοντες εμποδίζοντας την πρόσδεσή τους στο DNA.

Η αλληλεπίδραση των PIAS πρωτεϊνών με τους παράγοντες STAT απαιτεί φωσφορυλίωση των STATs σε τυροσινικά αμινοξέα. Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός δράσης των PIAS για την αρνητική ρύθμιση της μεταγραφικής δραστηριότητας των STATs δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Πρόσφατα βρέθηκε ότι και η PIASy αναστέλλει τη δράση της STAT1¹¹⁷, παθανώς δρώντας ως αρνητικός μεταγραφικός συμπαράγοντας, χωρίς να επηρεάζει την πρόσδεση του STAT1 στο DNA, σε αντίθεση με την PIAS1.

4.3. Οι οικογένεια των SOCS (suppressor of cytokine signalling, Καταστολείς της Μετάδοσης Σημάτων των Κυτταροκινών) αναστολέων

Με την ανακάλυψη των SOCS, ένας νέος μηχανισμός αναστολής αναγνωρίστηκε. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομά-

στηκαν επίσης CISs (cytokine-inducible SH2 proteins) και SSIs (STAT-induced STAT inhibitors).

Στις SOCSs περιλαμβάνονται οκτώ μέλη (CIS και SOCS1-7). Η έκφραση των SOCS επάγεται ραγδαίως από την IL-6 (CIS, SOCS1-3), αλλά και από τις υπόλοιπες IL-6-type κυτοκίνες^{118,119}. Αφού οι SOCS επάγονται μέσω της Jak/Stat οδού και στη συνέχεια την αναστέλλουν, δρουν μέσω του κλασικού μηχανισμού της αρνητικής ανατροφοδότησης.

Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου δρα κάθε SOCS πρωτεΐνη, φαίνεται ότι διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών πρωτεϊνών. Η CIS, για παράδειγμα, ανταγωνίζεται τη STAT5 για την πρόσδεση στην κυτταροπλασματική περιοχή του υποδοχέα και ως εκ τούτου αναστέλλει τη δράση της STAT5¹²⁰. Όσον αφορά στις SOCS1 και SOCS3 που σχετίζονται λειτουργικά και αναστέλλουν κυρίως δράση των IL-6-type κυτοκινών και δύο φαίνεται πως δρουν στις Jaks και αναστέλλουν τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα gp130, των STAT και των Jaks μεταξύ τους^{74,75}. Από τη στιγμή που οι SOCS1 και SOCS3 δρουν στο επίπεδο των Jak επηρεάζουν διάφορους STAT παράγοντες ανάλογα με τον υποδοχέα.

Η SOCS1 αναστέλλει τη μετάδοση του σήματος με τη σύνδεσή της στην ενεργό περιοχή της Jak¹²¹. Σε αντίθεση με τη SOCS1, η SOCS3, παρόλο που μπορεί επίσης να συνδεθεί στις Jaks, συνδέεται συνήθως με συγκεκριμένες φωσφοτυροσίνες σε ενεργοποιημένους υποδοχείς, όπως ο gp130¹²². Έτσι η SOCS3 συνδέεται στη φωσφορυλιωμένη τυροσίνη Y⁷⁵⁹ του υποδοχέα gp130⁷⁵, η οποία αποτελεί επίσης τη θέση σύνδεσης της SHP2. Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου τελικά δρα η SOCS3 δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, καθώς έχει αναφερθεί ότι προσδένεται επίσης στο ενεργό κέντρο της Jak2^{123,124}. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η σύνδεση της SOCS3 στον υποδοχέα είναι προϋπόθεση για την ακόλουθη σύνδεση της SOCS3 στην Jak2.

5. ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ IL-6

5.1 Γενικά

Η IL-6 μεταβιβάζει σήματα μέσω των υποδοχέων της και ρυθμίζει μία ποικιλία φυσιολογικών δράσεων όπως η ανοσολογική απάντηση και η αιμοποίηση. Είναι πράγματι εκπληκτικό πως μία δεδομένη κυτοκίνη μπορεί να αποκτήσει τέτοια πλειοτροπική δράση και πως η δράση αυτή ρυθμίζεται και εξειδικεύεται. Η δράση της IL-6 μπορεί να ρυθμιστεί τόσο σε εξωκυττάριο όσο και

σε ενδοκυττάριο επίπεδο.

5.2. Ρύθμιση και εξειδίκευση της δράσης της IL-6 σε εξωκυττάριο επίπεδο

Στο εξωκυττάριο επίπεδο η δράση της IL-6 καθορίζεται από τη διαθεσιμότητά της καθώς και από τη διάρκεια που παραμένει στο μικροπεριβάλλον του κυττάρου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυτοκίνης καθώς και η παρουσία ή απουσία ενός εξωκυττάρου υποστρώματος που δεσμεύει ή συγκεντρώνει την IL-6, είναι σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν τη διάρκεια της δράσης της IL-6. Η απόσταση των κυττάρων αυτών από τα κύτταρα που παράγουν την IL-6 καθορίζει επίσης την ένταση και τη διάρκεια της δράσης της IL-6.

5.3. Ρύθμιση και εξειδίκευση της δράσης της IL-6 σε ενδοκυττάριο επίπεδο

Σε ενδοκυττάριο επίπεδο, η δράση της IL-6 ρυθμίζεται σε δύο στάδια: την κυτταρική μεμβράνη και το εσωτερικό του κυττάρου (κυτταρόπλασμα και πυρήνας).

5.3.1. Κυτταρική εξειδίκευση σε επίπεδο υποδοχέα

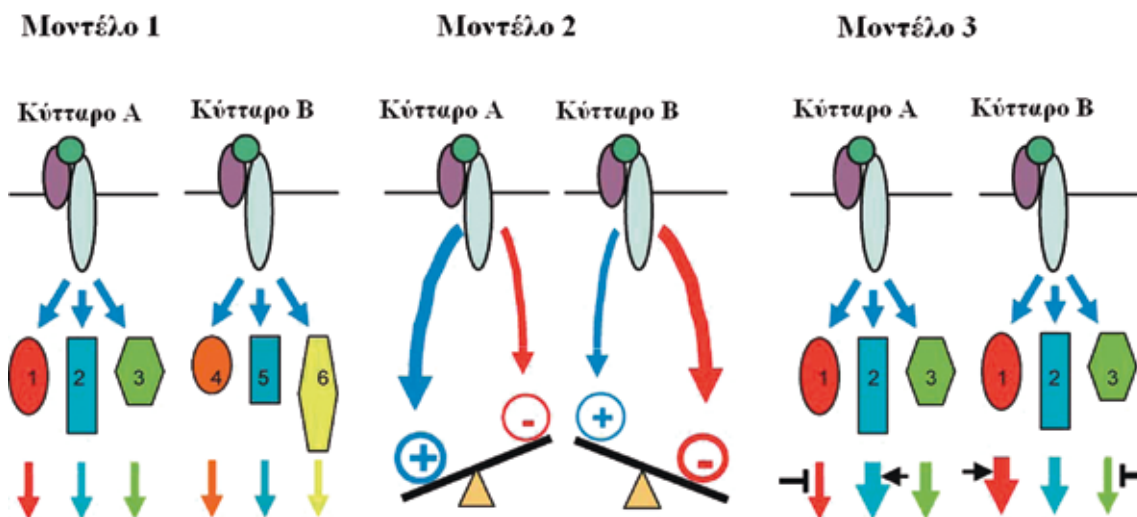
Επειδή η έκφραση του υποδοχέα gp130 είναι αυθόρμητη, ο παράγοντας που καθορίζει τα κύτταρα-στόχους

της IL-6 είναι η έκφραση του υποδοχέα IL-6Ra. Στην περίπτωση όμως της IL-6 (όπως και σε άλλες κυτοκίνες) η κατάσταση περιπλέκεται αφού όπως έχει ήδη αναφερθεί η IL-6 μπορεί να σχηματίσει σύμπλοκο με τη διαλυτή μορφή του υποδοχέα IL-6Ra (sIL-6Ra) και να δράσει και σε κύτταρα που εκφράζουν μόνο τον υποδοχέα gp130. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή και ως "transactivation"¹²⁵. Ωστόσο η δράση του συμπλέγματος δεν είναι τόσο απλή, αφού στον ανθρώπινο ορό υπάρχει και ο υποδοχέας gp130 σε διαλυτή μορφή (sgp130), ο οποίος ενώνεται με το σύμπλεγμα sIL-6Ra/IL-6 (αλλά όχι με την ελεύθερη IL-6) και εμποδίζει τη δράση του.

5.3.2. Κυτταρική εξειδίκευση στο εσωτερικό των κυττάρων

Για την IL-6 υπάρχουν τρία μοντέλα, με τα οποία μπορούν να περιγραφούν οι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί εξειδίκευσης της δράσης της (Εικόνα 6).

Σύμφωνα με το πρώτο μοντέλο, η εξειδίκευση επιτυγχάνεται μέσω της έκφρασης σε κάθε κύτταρο διαφορετικού συνδυασμού σηματοδοτικών μορίων. Ανάλογα με το είδος του κυττάρου, αλλά και στο ίδιο κύτταρο, ανάλογα με την κατάσταση του ιστού (π.χ. ηρεμία ή φλεγμονή), είναι δυνατόν να εκφράζονται διαφορετικά



ΕΙΚΟΝΑ 6. Ενδοκυττάριοι μηχανισμοί εξειδίκευσης της δράσης της IL-6. Οι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί εξειδίκευσης της δράσης της IL-6 μπορούν να αποδοθούν με τρία μοντέλα. Μοντέλο 1: Η έκφραση διαφορετικών σηματοδοτικών μορίων ανάλογα με το είδος ή την κατάσταση του κυττάρου (κύτταρο Α, 1-2-3, κύτταρο Β, 4-5-6) οδηγεί και σε διαφορετική δράση της IL-6. Μοντέλο 2: Η IL-6 είναι σε θέση να ενεργοποιήσει πολλαπλές σηματοδοτικές αλληλουχίες, οι οποίες ενδεχομένως να έχουν και αντίθετη δράση. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των αλληλουχιών καθορίζει και την τελική απάντηση του κυττάρου στην IL-6. Μοντέλο 3: Οι ενδοκυττάρια αλληλουχίες μεταβίβασης του σήματος της IL-6 τροποποιούνται από την αλληλεπίδραση (crosstalk) με αλληλουχίες άλλων μορίων όπως οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες, αλλά και από μηχανισμούς θετικής ή αρνητικής ανατροφοδότησης (feedback), οδηγώντας και σε διαφορετική δράση της IL-6. Τα τρία μοντέλα εξηγούν από κοινού την εξειδίκευση της δράσης της IL-6. (τροποποίηση από Παρ. 16).

σηματοδοτικά μόρια, τα οποία οδηγούν σε διαφορετική βιολογική απάντηση.

Κατά το δεύτερο μοντέλο η IL-6 μπορεί στο ίδιο κύτταρο να ενεργοποιήσει αλληλουχίες με αντίθετη λειτουργία και η ισορροπία μεταξύ αυτών των αλληλουχιών καθορίζει και την τελική δράση της κυτταροκίνης. Οι Hirano et al, 1997 πρότειναν το μοντέλο της "ενορχήστρωσης", σύμφωνα με το οποίο η ισορροπία επέρχεται με τη δράση ενός μορίου "ενορχηστρωτή" (conductor)¹²⁶. Αυτό γίνεται κατανοητό με το εξής παράδειγμα: η IL-6 μπορεί να επάγει τόσο τον πολλαπλασιασμό όσο και την καταστολή σε λευχαιμικά κύτταρα αρουραίων σειράς M1. Όταν ο παράγοντας STAT3 (ενορχηστρωτής) είναι ενεργοποιημένος τότε έχουμε καταστολή, ενώ όταν έχουμε απενεργοποίηση του STAT3 τότε επέρχεται πολλαπλασιασμός των κυττάρων μέσω ενός MAPK-εξαρτημένου μηχανισμού. Μόρια "ενορχηστρωτές" μπορεί να είναι κινάσες, φωσφατάσες, μόρια συνδέτες κ.ά.

Τέλος σύμφωνα με το τρίτο μοντέλο, παρά την ύπαρξη ίδιων σηματοδοτικών μορίων, διαδικασίες τροποίησης του σήματος οδηγούν σε διαφορετική βιολογική δράση. Η τροποποίηση συνίσταται είτε σε ανατροφοδότηση (θετική ή αρνητική), είτε σε αλληλεπίδραση με τις σηματοδοτικές αλληλουχίες άλλων κυτοκινών (cross-talk). Για παράδειγμα, η ενεργοποιημένη SHP-2 αποφωσφορυλιώνει τα μέσω φωσφορυλίωσης ενεργοποιημένα σηματοδοτικά μόρια, συγκροτώντας έτσι έναν μηχανισμό αρνητικής ανατροφοδότησης. Σε πειράματα έγχυσης IL-6 σε μύες

παρατηρήθηκε ότι η IL-6 μέσω της JAK/STAT οδού επάγει την έκφραση και της STAT3 στο ήπαρ¹²⁷, συγκροτώντας έτσι ένα μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης. Φυσικά τα τρία αυτά μοντέλα εξηγούν από κοινού την κυτταρική εξειδίκευση σε ενδοκυττάριο επίπεδο

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω η Ιντερλευκίνη-6, σε μοριακό επίπεδο, είναι μία κυτοκίνη που δρα κυρίως μέσω δύο σηματοδοτικών οδών: της οδού των Jak/ STAT παραγόντων και της οδού της MAPK.

Για την ενεργοποίηση των παραπάνω οδών απαιτείται η δημιουργία ενός δραστικού εξαμερούς στην κυτταρική μεμβράνη, το οποίο προκύπτει από τη σύνδεση της ιντερλευκίνης-6 στους υποδοχείς της, IL-6Ra και gp130.

Σημαντικό ρόλο επίσης στη σήμανση της ιντερλευκίνης-6 παίζουν μόρια αναστολείς της μετάδοσης του σήματος όπως οι φωσφατάσες και οι πρωτεΐνες της οικογένειας των SOCS και PIAS.

Η συνισταμένη δράση των σηματοδοτικών οδών και των μηχανισμών τερματισμού της σήμανσης είναι αυτή που καθορίζει την τελική δράση της ιντερλευκίνης-6 στους ιστούς, η ανάλυση της οποίας ξεφεύγει από τους στόχους της εργασίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Αντιοξειδωτική και φλεγμονώδης κατάσταση σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα

Κ. Κατσούλης¹,
Θ. Κοντακιώτης²,
Ο. Χατζηζήση²,
Μ. Κουγιούλης¹,
Σ. Γέρου¹,
Δ. Παπακώστα²

¹Πνευμονολογική Κλινική & Μικροβιολογικό Εργαστήριο 424 Στρατ. Νοσοκομείου Θεσ/νίκης,
²Πνευμονολογική Κλινική & Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΑΠΘ

Λέξεις κλειδιά:

- αντιοξειδωτικά
- βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)
- καρκίνος πνεύμονα
- κυτταροκίνες

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Διερευνήσαμε την τοπική και συστηματική αντιοξειδωτική και φλεγμονώδη κατάσταση σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα καθώς και την πιθανή συσχέτιση μεταξύ τους. Μελετήθηκαν 42 άνδρες (ηλικίας 65 ± 8 ετών) με πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονα. Δεκαέξι άνδρες ανάλογης ηλικίας και ιστορικού καπνίσματος, χωρίς ένδειξη καρκίνου, χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS), η γλουταθειόνη (GSH), η ιντερλευκίνη-1α (IL-1α), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNFα) μετρήθηκαν στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και στον ορό. Στατιστικά σημαντική αύξηση των TAS και GSH βρέθηκε στο BAL των ασθενών σε σχέση με τους μάρτυρες ($0,27 \pm 0,24$ mmol/L έναντι $0,12 \pm 0,02$, $p=0,02$ και $7,56 \pm 4,29$ μmol/L έναντι $4,62 \pm 2,23$, $p=0,01$ αντίστοιχα). Στατιστικά σημαντική αύξηση του TNF-α στο BAL ($15,90 \pm 25,22$ έναντι $4,94 \pm 10,97$ pg/ml, $p=0,02$) και της IL-1α στον ορό ($10,20 \pm 2,59$ έναντι $7,18 \pm 6,33$ pg/ml, $p=0,02$) παρατηρήθηκε επίσης στους ασθενείς. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση στους μάρτυρες παρατηρήθηκε μόνο μεταξύ TAS και IL-1α στο BAL ($r=0,7$, $p=0,002$). Αντιθέτως, στους ασθενείς με καρκίνο βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ TAS και α) IL-1α ($r=0,87$, $p<0,001$), β) IL-6 ($r=0,52$, $p=0,001$) και γ) TNF-α ($r=0,67$, $p<0,001$) στο BAL. Διαφορές στην αντιοξειδωτική και φλεγμονώδη κατάσταση βρέθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, είτε στον ορό είτε στο BAL, σε σχέση με μάρτυρες με ανάλογο ιστορικό καπνίσματος. Επιπλέον, θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών, αλλά μόνο τοπικά και όχι συστηματικά. *Πνεύμων 2007, 20(2):168-173.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συμμετοχή δραστικών μορφών οξυγόνου (ΔΜΟ) έχει αναφερθεί σε πολλά αναπνευστικά νοσήματα όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, εμφύσημα, κυστική ίνωση, άσθμα, πνευμονία, καρκίνος κ.α.¹ Ο ρόλος των ΔΜΟ στον καρκίνο έχει τεκμηριωθεί καθώς βρέθηκε ότι μπορούν να δράσουν ως καρκινογόνα προκαλώντας δομικές βλάβες στο DNA και να τροποποιήσουν την έκφραση συγκεκρι-

Αλληλογραφία:

Δρ. Κατσούλης Κωνσταντίνος
Ηροδότου 38,
55133, Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310-434605
E-mail: kfocus@otenet.gr

μένων γονιδίων².

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει αρνητική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης αντιοξειδωτικών με την τροφή και κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονα^{3,4}. Η συσχέτιση αυτή περιλαμβάνει τόσο βιταμίνες όσο και μικροστοιχεία^{5,6}. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι αντιοξειδωτικά ένζυμα και θειόλες σχετίζονται με την καρκινογένεση και την ανάπτυξη του όγκου⁷.

Οι κυτταροκίνες είναι πεπτιδικοί μεταβιβαστές που συνθέτονται και εκκρίνονται από πληθώρα φλεγμονωδών και άλλων κυττάρων και παρουσιάζουν μεγάλο φάσμα δράσεων στο οποίο περιλαμβάνεται και η καρκινογόνος δράση⁸. Στους ασθενείς με πνευμονικό καρκίνο έχει αναφερθεί φλεγμονώδης αντίδραση τόσο τοπικά όσο και συστηματικά. Αρκετές μελέτες αναφέρουν μεταβολές στον ορό διαφόρων κυτταροκινών όπως για παράδειγμα για την IL-1, την IL-6, την IL-8 και τον TNFα με αυξημένες τιμές για τις περισσότερες από αυτές^{9,10}. Ωστόσο, αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για τους κυψελιδικούς χώρους με μετρήσεις που έγιναν σε BAL και αφορούσαν στην IL-1, στην IL-6, και στον TNFα^{11,12}.

Διαταραχή στην ισορροπία οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών έχει αναφερθεί στο αίμα ή στο BAL ασθενών με πνευμονικό καρκίνο είτε μέσω αυξημένης παραγωγής ΔΜΟ και προϊόντων οξειδωτικής βλάβης είτε μέσω διαταραχής στην αντιοξειδωτική ικανότητα^{13,14}. Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος *in vivo* ρυθμίζεται από αντιδράσεις οξειδώσεως και αναγωγής και συνεπώς η ανταπόκρισή του επηρεάζεται από την γενική οξειδοαναγωγική κατάσταση¹⁵.

Υποθέσαμε ότι η τοπική και συστηματική φλεγμονή που παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα θα είχε κάποια συμμετοχή στη μεταβολή της ολικής αντιοξειδωτικής κατάστασης λόγω αυξημένου οξειδωτικού φορτίου. Για το σκοπό αυτό, μελετήσαμε την τοπική και συστηματική αντιοξειδωτική κατάσταση μετρώντας την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS) και τη γλουταθειόνη (GSH) στο BAL και στον ορό, όπως επίσης την τοπική και συστηματική φλεγμονή μετρώντας την ιντερλευκίνη-1α (IL-1α), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNFα) στα ίδια δείγματα. Μελετήθηκε επίσης η συσχέτιση μεταξύ αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον

πίνακα 1.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 45 ασθενείς κατά συνέχεια εμφάνισης στο βρογχοσκοπικό τμήμα με κλινικοακτινολογική και βρογχοσκοπική εικόνα συμβατή με καρκίνο πνεύμονα, όλοι άνδρες, από τους οποίους σε 42 (ηλικίας 65 ± 8 ετών) η διάγνωση επιβεβαιώθηκε ιστολογικά (πλακώδες: 22, αδενοκαρκίνωμα: 7, μικροκυτταρικό: 10, μικτού τύπου: 3). Δεκαέξι άνδρες ανάλογης ηλικίας (62 ± 5 έτη) που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση για αιμόπτυση, χωρίς παθολογικά ευρήματα, χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Η αιτία της αιμόπτυσης ήταν λοίμωξη του ανωτέρου ή κατωτέρου αναπνευστικού κα η βρογχοσκόπηση έγινε 4 εβδομάδες μετά για να αποκλεισθεί τυχόν επίδραση από την οξεία λοίμωξη. Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες ήταν καπνιστές με παρόμοια κατανάλωση τσιγάρων.

Σε όλους τους ασθενείς και μάρτυρες έγινε λήψη ορού ακριβώς πριν τη βρογχοσκόπηση. Οι μετρήσεις αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών στους ασθενείς έγιναν μόνο στους 42 με ιστολογική επιβεβαίωση του καρκίνου. Κανείς ασθενής δεν είχε συνοδά συμπτώματα και κανείς δεν έπαιρνε φάρμακα με γνωστή αντιοξειδωτική ή αντιφλεγμονώδη δράση όπως N-ακετυλοκυστεΐνη, τριμεταζιδίνη, στεροειδή ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη για να μην υπάρξει σύγχυση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων λόγω του αυξημένου οξειδωτικού φορτίου που χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη νόσο. Επιπρόσθετα, για να αποφευχθεί η επίδραση του καπνίσματος, σε όλους τους ασθενείς δόθηκε η οδηγία να μην καπνίσουν το πρωί πριν από τη βρογχοσκόπηση. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του νοσοκομείου και οι ασθενείς έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση.

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Η λήψη του BAL έγινε μέσω ινδοσκοπικού βρογχοσκοπίου

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

	Μάρτυρες	Ασθενείς
Ηλικία	62±5	65±8
(έτη)	(45-77)	(43-80)
ΔΜΣ	21,6±1,84	21,2±2,17
(Kg/m ²)	(19-24)	(17-26)
FEV1	95,0±3,85	93,8±5,4
(% προβλ.)	(89-100)	(83-106)
Κάπνισμα	53,1±10,9	56,7±9,5
(πακέτα-έτη)	(40-65)	(35-92)

Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση με το εύρος των τιμών σε παρένθεση

σύμφωνα με τις οδηγίες της ERS¹⁶. Περιληπτικά, μετά από τοπική αναισθησία με ξυλοκαΐνη 2% γινόταν ενσφήνωση του βρογχοσκοπίου σε τμηματικό βρόγχο του μέσου λοβού ή της γλωσσίδας από τον αντίστοιχο δεξιό ή αριστερό πνεύμονα που παρουσίαζε ενδοβρογχική ή ακτινολογική βλάβη και όχι απευθείας σε περιοχή με ενδοβρογχική βλάβη για να μην επηρεασθεί η επιστροφή του υγρού, σύμφωνα και με αντίστοιχη μελέτη¹⁴. Μετά από έγχυση συνολικά 200 ml ζεστού φυσιολογικού υγρού γινόταν ήπια αναρρόφηση με επιστροφή του 60% με 80% χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Τα κύτταρα και το υπερκείμενο του υγρού διαχωρίζονταν με φυγοκέντρηση στις 3.000 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά. Το υπερκείμενο και τα δείγματα του ορού αποθηκεύονταν σε -80°C. Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε μη συμπυκνωμένο BAL.

Μέτρηση αντιοξειδωτικών

Η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό μετρήθηκε με χρωματομετρική μέθοδο χρησιμοποιώντας εμπορικό kit (Randox Ltd., Crumlin, UK). Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και για τις μετρήσεις στο BAL. Σε αυτή τη μέθοδο, η επώαση του 2,2'-azinobis-3-ethylbenothiazoline 6-sulphonate (ABTS⁺) με ένα υπεροξειδίο (μεθμυοσφαιρίνη) οδηγεί στο σχηματισμό της κατιονικής ρίζας ABTS⁺ η οποία έχει χρώμα μπλε-πράσινο και μπορεί να ανιχνευθεί στα 600nm. Η παρουσία αντιοξειδωτικών στο υπό έλεγχο δείγμα προκαλεί αναστολή παραγωγής χρώματος σε βαθμό ανάλογο με τη συγκέντρωσή τους. Οι μετρήσεις έγιναν σε αναλυτή Daytona RX, Randox.

Ο προσδιορισμός της γλουταθειόνης έγινε επίσης με εμπορικό kit (GSH-400, Oxis, USA) και χρωματομετρική μέθοδο η οποία βασίζεται σε δύο σταδίων αντίδραση. Κατά το πρώτο στάδιο όλες οι μερκαπτάνες του δείγματος αντιδρούν με 4-chloro-1-methyl-7-trifluoromethyl-quinolinium methylsulfate) προς σχηματισμό θειοαιθέρων. Στο δεύτερο στάδιο, με την προσθήκη NaOH 30%, από τους σχηματισθέντες θειοαιθέρες αυτός της γλουταθειόνης δίνει έγχρωμη θειόνη που απορροφά στα 400 nm και η απορρόφηση αυτή είναι ανάλογη της αρχικής ποσότητας γλουταθειόνης στο δείγμα.

Μέτρηση κυτταροκινών

Για τη μέτρηση των κυτταροκινών χρησιμοποιήθηκαν εμπορικά πακέτα αντιδραστηρίων ELISA (R&D systems Europe, Abingdon, OX 143 NB, UK). Περιληπτικά, οι μικροπλάκες έχουν προεπικαλυφθεί με ειδικό για την κάθε κυτταροκίνη μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα προς εξέταση

δείγματα τοποθετούνται στις υποδοχές των μικροπλάκων οπότε η υπάρχουσα κυτταροκίνη δεσμεύεται από το καθελωμένο αντίσωμα. Μετά από πλύση με κατάλληλο ρυθμιστικό διάλυμα τοποθετείται ειδικό πολυκλωνικό αντίσωμα συνδεδεμένο με ένζυμο (HRP). Ακολουθεί δεύτερο πλύσιμο και προσθήκη υποστρώματος (TNB), οπότε σχηματίζεται έγχρωμο προϊόν. Η αντίδραση τερματίζεται με την προσθήκη θειϊκού οξέος και η οπτική πυκνότητα μετράται στα 450 nm. Η οπτική πυκνότητα είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της κυτταροκίνης στο κάθε δείγμα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS (έκδοση 13). Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση. Με βάση το Levene's test διαπιστώθηκε κανονική κατανομή των δειγμάτων. Η μη κατά ζεύγη ανάλυση (Unpaired t-test) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μετρήσεων αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών μεταξύ υγιών και ασθενών. Η συσχέτιση αντιοξειδωτικών – κυτταροκινών και η συσχέτιση μεταξύ αντιοξειδωτικών και μεταξύ κυτταροκινών τόσο στους υγιείς όσο και στους ασθενείς έγινε εκτιμώντας τον συντελεστή γραμμικής συσχέτισης κατά Pearson (για ένα άλφα επίπεδο $<0,05$ μειώσαμε το $p < 0,0033$ για κάθε μέτρηση, για 15 συσχετίσεις, προσαρμοσμένο κατά Bonferonni).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι μετρήσεις αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών σε ορό και BAL, σε υγιείς και ασθενείς με πνευμονικό καρκίνο φαίνονται στον πίνακα 2.

Αντιοξειδωτικά

Στατιστικά σημαντική αύξηση του TAS και της γλουταθειόνης στο BAL παρατηρήθηκε στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς ($0,27 \pm 0,24$ έναντι $0,12 \pm 0,02$ mmol/L, $p=0,02$ και $7,56 \pm 4,29$ έναντι $4,62 \pm 2,23$ mmol/L, $p=0,01$ αντίστοιχα). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των αντιοξειδωτικών στον ορό.

Κυτταροκίνες

Στατιστικά σημαντική αύξηση του TNF- α στο BAL ($15,90 \pm 25,22$ έναντι $4,94 \pm 10,97$ pg/ml, $p=0,02$) και της IL1- α στον ορό ($10,20 \pm 2,59$ έναντι $7,18 \pm 6,33$ pg/ml, $p=0,02$) παρατηρήθηκε στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς. Αν και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές για την IL-6,

Πίνακας 2. Μετρήσεις αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών σε ορό και BKE υγιών και ασθενών με καρκίνο πνεύμονα

	Μάρτυρες	Ασθενείς	Μη κατά ζεύγη ανάλυση
TAS ορού (mmol/L)	1,52±0,09	1,54±0,25	0,75
TAS BAL (mmol/L)	0,12±0,02	0,27±0,24	0,02
GSH ορού (μmol/L)	88,46±5,92	87,10±6,39	0,46
GSH BAL (μmol/L)	4,62±2,23	7,56±4,29	0,01
IL-1a ορού (pg/ml)	7,18±6,33	10,20±2,59	0,02
IL-1a BAL (pg/ml)	4,08±4,01	10,27±18,64	0,19
IL-6 ορού (pg/ml)	12,45±9,78	15,85±21,09	0,54
IL-6 BAL (pg/ml)	15,82±34,62	25,35±35,37	0,36
TNFa ορού (pg/ml)	7,07±12,14	8,83±3,41	0,48
TNFa BAL (pg/ml)	4,94±10,97	15,90±21,22	0,02

είτε στο BAL είτε στον ορό, ο λόγος μεταξύ ορού και BAL ήταν μειωμένος στους ασθενείς με καρκίνο ($1,11 \pm 1,17$ έναντι $2,33 \pm 2,38$, $p=0,02$).

Συσχετίσεις

Οι σημαντικότερες συσχετίσεις περιλαμβάνονται στον πίνακα 3.

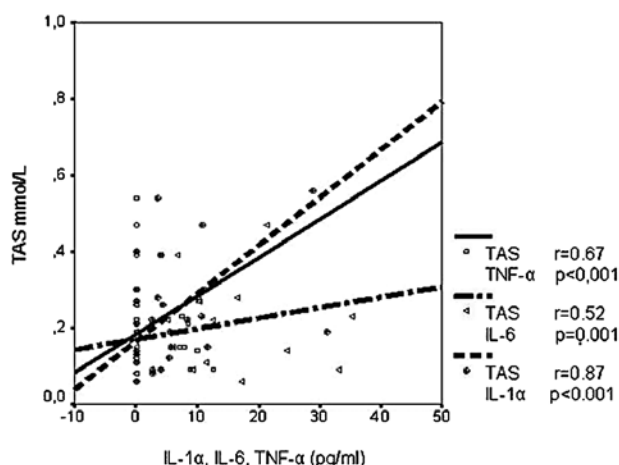
Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ αντιοξειδωτικών ή κυτταροκινών και ιστολογικού τύπου του καρκίνου.

Συσχετίσεις μεταξύ αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών

Στους ασθενείς με καρκίνο, στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε στο BAL μεταξύ TAS και α) IL-1a ($r=0,87$, $p<0,001$), β) IL-6 ($r=0,52$, $p=0,001$) και γ) TNF-α ($r=0,67$, $p<0,001$) (Εικόνα 1). Αντίθετα, στους υγιείς,

Πίνακας 3. Κυριότερες συσχετίσεις μεταξύ κυτταροκινών και αντιοξειδωτικών σε BAL ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και υγιών μαρτύρων.

Ασθενείς	IL-1a		IL-6		TNFa	
	r	p	r	p	r	p
TAS	0,87	<0,001	0,52	0,001	0,67	<0,001
IL-1a			0,45	0,01	0,71	<0,001
IL-6	0,45	0,01			0,76	<0,001
Υγιείς μάρτυρες	IL-1a		IL-6		TNFa	
	r	p	r	p	r	p
TAS	0,70	0,002	0,26	0,35	0,15	0,65
IL-1a			0,73	0,001	0,68	0,003
IL-6	0,73	0,001			0,98	<0,001

**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Συσχέτιση μεταξύ TAS και κυτταροκινών στο BAL σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα.

στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μόνο μεταξύ TAS και IL-1a στο BAL ($r=0,71$, $p=0,002$).

Συσχέτιση μεταξύ αντιοξειδωτικών

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ TAS και γλουταθειόνης στο BAL ή στον ορό, τόσο στους ασθενείς όσο και στους υγιείς.

Συσχέτιση μεταξύ κυτταροκινών

Δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των κυτταροκινών στον ορό ασθενών ή υγιών. Στους ασθενείς με καρκίνο, συσχέτιση της IL-1a με την IL-6 και τον TNFα ($r=0,45$, $p=0,01$ και $r=0,71$, $p<0,001$ αντίστοιχα), καθώς και της IL-6 με τον TNFα ($r=0,76$, $p<0,001$) βρέθηκε στο BAL. Ανάλογες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και στους υγιείς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε αυξημένα επίπεδα TAS και γλουταθειόνης στο BAL ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Είναι γνωστό ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει ελεύθερες ρίζες και προκαλεί οξειδωτικό stress το οποίο ενοχοποιείται για συμμετοχή στην ανάπτυξη καρκίνου¹⁷. Έτσι, η αύξηση του TAS και της γλουταθειόνης στο BAL ίσως είναι μία αντιρροπιστική απάντηση σε χρόνιο οξειδωτικό stress, σε μια προσπάθεια να εξουδετερωθεί το αυξημένο οξειδωτικό φορτίο που οφείλεται στο κάπνισμα. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα γλουταθειόνης έχουν βρεθεί στο υγρό που υπαλείφει τις κυψελίδες σε υγιείς καπνιστές^{18,19}.

Η αύξηση της γλουταθειόνης συμφωνεί με προηγούμενη μελέτη στην οποία βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα σε BAL

ασθενών με καρκίνο πνεύμονα σε σχέση με καπνιστές και μη καπνιστές¹⁴. Εφ' όσον στη δική μας μελέτη οι ασθενείς και οι μάρτυρες είχαν το ίδιο ιστορικό καπνίσματος, υποθέτουμε ότι η αύξηση της γλουταθειόνης στο BAL ίσως να μην είναι μόνο αποτέλεσμα αντιρρόπησης σε αυξημένο οξειδωτικό stress λόγω του καπνίσματος.

Μία πιθανή πηγή γλουταθειόνης στο BAL είναι ο ίδιος ο όγκος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η γλουταθειόνη, και τα σχετιζόμενα με το μεταβολισμό της ένζυμα, είναι αυξημένη σε καρκινικό ιστό από ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σε σχέση με υγιή πνευμονικό ιστό^{20,21}. Άλλες πιθανές πηγές θεωρούνται τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα, οι ινοβλάστες και τα επιθηλιακά κύτταρα του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί αυξημένη παραγωγή γλουταθειόνης από τα κυψελιδικά μακροφάγα¹⁴. Σημειώνεται ότι στη δική μας μελέτη δεν υπήρχε πρόσμειξη αίματος στο BAL αποφεύγοντας έτσι ψευδώς αυξημένα επίπεδα αντιοξειδωτικών λόγω λύσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) είναι ένα ένζυμο που περιέχει σελήνιο και εξουδετερώνει λιπιδικά υπεροξειδία και υπεροξείδιο του υδρογόνου σε συνδυασμό με οξείδωση της γλουταθειόνης στην αντίστοιχη δισουλφιδική μορφή (GSSG). Μειωμένα επίπεδα σεληνίου και ενεργότητας της GPx έχουν αναφερθεί σε BAL και καρκινικό ιστό από ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα^{14,22}, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τα αυξημένα επίπεδα γλουταθειόνης στο BAL και την αυξημένη παραγωγή της από τον ίδιο τον όγκο, μέσω μειωμένης μετατροπής της γλουταθειόνης στην οξειδωμένη της μορφή. Επίσης, η γλουταθειόνη είναι ένα χαμηλού μοριακού βάρους τριπεπτίδιο το οποίο θα μπορούσε να περάσει από το αίμα στον κυψελιδικό χώρο. Στην παρούσα μελέτη, δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές στον ορό μεταξύ καρκινοπαθών και υγιών, αλλά ούτε και συσχέτιση μεταξύ ορού και BAL, καθιστώντας απίθανο μόνο η διάχυση της γλουταθειόνης να συμβάλει στα αυξημένα επίπεδά της στον BAL. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχουν περισσότερες από μία πηγές γλουταθειόνης στο BAL σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα οι οποίες μένει να διευκρινισθούν. Βρήκαμε επίσης αυξημένο TAS στο BAL αλλά καμία συσχέτιση μεταξύ TAS και γλουταθειόνης που σημαίνει ότι άλλα αντιοξειδωτικά συμβάλλουν στην αύξηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας.

Έχει διαπιστωθεί ότι καρκινικά κύτταρα και μονοκύτταρα από ασθενείς με καρκίνο εκκρίνουν κυτταροκίνες *in vitro*²⁴. Ανάλογα ευρήματα έχουν αναφερθεί και για *in vivo* παραγωγή στα πλαίσια έκτοπης παρακρινικής εκδήλωσης¹¹. Στην παρούσα μελέτη, βρήκαμε αυξημένα επίπεδα IL-1a στον ορό αλλά όχι στο BAL ασθενών με

πνευμονικό καρκίνο σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές. Μια πιθανή εξήγηση είναι η μη τοπική παραγωγή IL-1a είτε από τον όγκο είτε από τα δομικά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται εν μέρει από μελέτη των Αλεξανδράκη και συν²⁵, οι οποίοι βρήκαν αυξημένα επίπεδα IL-1a στον ορό σε σύγκριση με κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, σε αντίθεση με τις IL-6, IL-8 και TNFα, προτείνοντας ότι η IL-1a ίσως να μην εκκρίνεται τοπικά στην περιοχή της νόσου όπως οι άλλες κυτταροκίνες. Επιπρόσθετα, στο παρελθόν δεν έχουν βρεθεί σημαντικές διαφορές των επιπέδων της IL-1a στο BAL¹¹. Από την άλλη μεριά βρήκαμε αυξημένα επίπεδα TNFα στο BAL των ασθενών. Ανάλογα ευρήματα αναφέρονται και σε προηγούμενη μελέτη¹¹. Έχει βρεθεί ότι ο TNFα εκφράζεται από τα καρκινικά κύτταρα σε ποντίκια²⁶ και μία επιπλέον πηγή μπορεί να είναι τα μακροφάγα που διηθούν τον όγκο καθώς μπορούν να ενεργοποιήσουν την απελευθέρωση του TNFα από συγκεκριμένα συστατικά της μεμβράνης των καρκινικών κυττάρων²⁷.

Δεν βρήκαμε σημαντικές διαφορές για τα επίπεδα της IL-6 στον ορό ή στο BAL μεταξύ ασθενών και υγιών. Παρ' όλα αυτά, υπήρχε μία τάση για αυξημένα επίπεδα στο BAL των ασθενών με καρκίνο, όπως εκφράζονταν από τη μειωμένη σχέση ορού προς BAL. Αν και έχουν αναφερθεί στο παρελθόν αυξημένα επίπεδα TNFα και IL-6 στο BAL¹¹, άλλη μελέτη έδειξε συγκρίσιμα επίπεδα για TNFα, IL-6 και IL-8 μεταξύ του προσβεβλημένου και του υγιούς πνεύμονα σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο όπως και μεταξύ ασθενών και υγιών. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το BAL δεν αντανακλά την αυξημένη φλεγμονώδη κατάσταση του πλάσματος και του διάμεσου ιστού γύρω από τα καρκινικά κύτταρα²⁸.

Ο ρόλος των ΔΜΟ είναι σημαντικός για την έναρξη και τη διατήρηση της νεοπλασματικής ανάπτυξης των κυττάρων²⁹. Σε σειρές καρκινικών κυττάρων που εκτέθηκαν σε κυτταροκίνες βρέθηκαν μεταβολές στην αντιοξειδωτική ικανότητα, γεγονός που αποδόθηκε σε πιθανή συμβολή της φλεγμονής σε μεταβολές των αντιοξειδωτικών μηχανισμών³⁰. Στη δική μας μελέτη βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ TAS και κυτταροκινών (IL-1a, IL-6 και TNFα) στο BAL δείχνοντας σημαντική σχέση μεταξύ δύο παραγόντων που υπεισέρχονται στη βιολογία του πνευμονικού καρκίνου. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την υπόθεση ότι η τοπική οξειδοαναγωγική κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος είναι σημαντικός παράγοντας τόσο για την αρχική ενεργοποίηση όσο και για τη μετέπειτα ανταπόκριση του ανοσιακού συστήματος¹⁵. Ένας πιθανός περιορισμός της μελέτης είναι η αδυναμία συσχέτισης των μετρήσεων με το στάδιο της νόσου κα-

θόσον η συλλογή των ασθενών έγινε από συγκεκριμένο βρογχοσκοπικό τμήμα στο οποίο παραπέμπονταν ασθενείς από διαφορετικές κλινικές χωρίς να υπάρχει δυνατότητα παρακολούθησής τους στη συνέχεια.

Είναι προφανές ότι οι μειωμένες τιμές αντιοξειδωτικών και κυτταροκινών στο BAL είναι αποτέλεσμα της αραίωσης του BAL κατά τη λήψη. Παρ' όλα αυτά, βρέθηκαν αυξημένες τιμές TAS και γλουταθειόνης στους ασθενείς με καρκίνο σε σχέση με τους υγιείς, ενδεικτικό απάντησης σε αυξημένο οξειδωτικό stress και συσχέτιση του TAS με κυτταροκίνες, επίσης στο BAL. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ τοπικής παρά συστηματικής παρουσίας οξειδωτικού stress σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα, καθώς επίσης και τοπικής συσχέτισης αντιοξειδωτικών και φλεγμονής, στην οποία πιθανώς να συμβάλλει και ο

ίδιος ο όγκος.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη ανέδειξε σημαντικές μεταβολές στην αντιοξειδωτική και φλεγμονώδη κατάσταση σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα σε σχέση με υγιείς ανάλογης καπνιστικής συνήθειας και διαφορετικά ευρήματα σε ορό και BAL. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί η συμβολή του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής στην ανάπτυξη του όγκου και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων είτε στην πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα είτε ως επικουρική θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Μηχανική του αναπνευστικού συστήματος με τη βοήθεια ανάλυσης Fourier σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ και ARDS

Μίλτος Π. Βασιλείου¹,
Μάρκος Κ. Μούκας²,
Αργυρώ Ι. Αμυγδάλου²,
Φραντσέσκα Φραντσεσκάκη³,
Χρήστος Α. Κατσάνος¹,
Κωνσταντίνος Ε. Μανδραγός²,
Παναγιώτης Κ. Μπεχράκης³

¹Πνευμονολογικό τμήμα Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

²Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νοσοκομείου
«Ερυθρός Σταυρός», Αθήνα,

³Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά:

- μηχανικός αερισμός,
- ΧΑΠ,
- ARDS,
- ανάλυση Fourier,
- ελαστικότητα,
- αντίσταση,
- εμπέδηση,
- χωρητική αντίσταση,
- διαφορά φάσης πίεσης-ροής

Αλληλογραφία:

Δρ. Μίλτος Π. Βασιλείου
Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας
Τμήμα Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων
Τηλ. & Fax: + 30 210 2826231
E-mail: mvassil@cc.uoi.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η παρακολούθηση της μηχανικής του Αναπνευστικού Συστήματος (Α.Σ.) εστιάζεται συνήθως στην Ελαστικότητα (E_{AS}) και την Αντίσταση (R_{AS}). Ο υπολογισμός της εμπέδησης (Z_{AS}), της χωρητικής αντίστασης (X_{AS}) και της διαφοράς φάσης (θ_{AS}) μοιάζουν εκζητημένες παράμετροι στη συνήθη κλινική πρακτική της ΜΕΘ. Η παρούσα μελέτη ερευνά τη διαγνωστική χρησιμότητα ενός πλήρους και αναλυτικού μηχανικού προφίλ του Α.Σ. συγκροτημένου με τη βοήθεια ανάλυσης Fourier (FA). Τριάντα μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση την υποκείμενη παθολογία του Α.Σ. σε 3 ομάδες: α) χωρίς αναπνευστική νόσο (ΧΑΠ, $n=10$), β) με παροξυσμό ΧΑΠ ($n=9$) και ARDS ($n=11$). Απο την ψηφιακή καταγραφή των σημάτων της πίεσης των αεραγωγών (P_{aw}) και της αναπτυσσόμενης ροής (V') και με τη βοήθεια FA προέκυψαν οι τιμές Z_{AS} και θ_{AS} από τις οποίες υπολογίσθηκαν οι R_{AS} , X_{AS} και E_{AS} . Η E_{AS} ήταν σημαντικά υψηλότερη και η X_{AS} σημαντικά χαμηλότερη σε ARDS. Η R_{AS} και Z_{AS} ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα ΧΑΠ. Η θ_{AS} ήταν σημαντικά υψηλότερη (λιγότερο αρνητική) στην ομάδα ΧΑΠ. Οι πρωτογενώς υπολογιζόμενες παράμετροι Z_{AS} και θ_{AS} συνεξετάζόμενες μπορούν να παράσχουν ισχυρή ένδειξη για την υποκείμενη διαταραχή του Α.Σ. και μπορούν να συμβάλλουν στη διαφορική διαγνωστική μεταξύ των τριών περιγραφεισών οντοτήτων. *Πνεύμων 2007, 20(2):181-186.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάλυση Fourier (FA) αποτελεί μαθηματική τεχνική, που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος (Α.Σ.) κατά τη διάρκεια αυτόματης ή μηχανικά υποστηριζόμενης αναπνοής. Αποτελεί το αδιαμφισβήτητο εργαλείο της μεθόδου των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων¹⁻⁴ αλλά έχει επίσης εφαρμοσθεί με επιτυχία πάνω στα σήματα της συνήθους πίεσης των αεραγωγών (P_{aw}) και της αναπτυσσόμενης ροής (V').⁵⁻⁸ Άμεσα υπολογιζόμενες παράμετροι είναι η *εμπέδηση* (Z_{AS}) και η *διαφορά φάσης* μεταξύ P_{aw} και V' (θ_{AS}) που αναφέρονται στην εφαρμο-

ζόμενη συχνότητα αναπνοής. Στη συνέχεια προκύπτουν η αντίσταση του ΑΣ ($R_{ΑΣ}$) η χωρητική αντίσταση ($X_{ΑΣ}$) και η ελαστικότητα του Α.Σ. ($E_{ΑΣ}$).

Στην κλινική πρακτική της ΜΕΘ, το ενδιαφέρον εστιάζεται στην $E_{ΑΣ}$ και τη $R_{ΑΣ}$. Εντούτοις, η βασική μηχανική παράμετρος είναι η $Z_{ΑΣ}$ που αποτελεί ένα συνολικό μέτρο της πίεσης της απαιτούμενης για την πραγματοποίηση μίας δεδομένης ροής. Η εμπέδηση του συνολικού ΑΣ έχει φυσιολογική σημασία και εκφράζει ουσιαστικά την ολική αντίσταση (παρακώλυση), που το ΑΣ με όλα του τα στοιχεία (ελαστικό, τριβής και αδρανειακό) προβάλλει στην ανάπτυξη της ροής κάτω από την επίδραση της αγωγού πίεσης.^{1,9-11} Περαιτέρω, η $X_{ΑΣ}$ που αποτελεί το άθροισμα των ελαστικών δυνάμεων και δυνάμεων αδρανείας και η $\theta_{ΑΣ}$ που είναι το κλάσμα του ολικού κύκλου με τον οποίο η πίεση προηγείται ή έπεται της ροής μπορούν να παράσχουν επιπρόσθετη πληροφορία διαγνωστικά χρήσιμη για τον τύπο και τη βαρύτητα της αναπνευστικής διαταραχής.^{12,13}

Για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας εξετάσθησαν ασθενείς ταξινομημένοι σε 3 ομάδες σύμφωνα με την υποκείμενη κατάσταση του Α.Σ. Α) Ασθενείς χωρίς υποκείμενη αναπνευστική νόσο (ΧΑΝ), Β) ασθενείς νοσηλεύόμενοι με παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), και Γ) ασθενείς πάσχοντες από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS).

Η αναλυτική μελέτη της μηχανικής του ΑΣ στη διάρκεια μηχανικού αερισμού, μπορεί να επιτρέψει σχολαστική σύγκριση της μηχανικής του Α.Σ. μεταξύ των 3 οντοτήτων από άποψη αναπνευστικής φυσιοπαθολογίας. Οι πολλαπλές συγκρίσεις των μηχανικών παραμέτρων θα αναδείξουν το ειδικό βάρος του ανυσματικού μεγέθους

της εμπέδησης ως μηχανικής παραμέτρου, προκύπτουσας άμεσα με τη βοήθεια της ανάλυσης Fourier, με ιδιαίτερη διαφοροδιαγνωστική αξία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τριάντα ασθενείς νοσηλεύόμενοι στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου «Ερυθρός Σταυρός» συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, τη διεξαγωγή της οποίας είχε εγκρίνει η επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Τη συμμετοχή κάθε ασθενούς είχε προηγουμένως εγκρίνει συγγενής του μετά από ακριβή πληροφόρηση για τον χαρακτήρα της μελέτης αλλά και τον ουσιαστικά μη επεμβατικό χαρακτήρα της. Οι ασθενείς, με βάση το ιστορικό, την αιτία νοσηλείας ή εισαγωγής στη ΜΕΘ και την τρέχουσα κλινικοεργαστηριακή κατάσταση ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες: Δέκα από αυτούς δεν είχαν συμμετοχή του αναπνευστικού και δεν ήταν καπνιστές (ομάδα ΧΑΝ), 9 νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ για παροξυσμό ΧΑΠ (ομάδα ΧΑΠ) ενώ 11 ασθενείς απετέλεσαν την ομάδα ARDS με βάση τα κριτήρια της Αμερικανο-Ευρωπαϊκής Επιτροπής Ομοφωνίας.¹⁴ Το φύλο, η ηλικία, οι ημέρες που ο ασθενής βρισκόταν υπό μηχανικό αερισμό κατά τη μέτρηση, το σύνολο των ημερών νοσηλείας, το μέγεθος του ενδοτραχειακού σωλήνα, η αιτία της νοσηλείας καθώς και η έκβαση παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 1 κατά ομάδα ασθενών.

Στους ασθενείς εφαρμόστηκε μηχανικός αερισμός με σταθερή εισπνευστική ροή, τελοεισπνευστική παύλα διάρκειας 0,9-2,3 s, αναπνεόμενο όγκο (VT) 5 to 8 ml/Kg, αναπνευστική συχνότητα 12 κύκλων/min (0,20 Hz) και

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Δημογραφικά και άλλα ενδιαφέροντα στοιχεία για τους συμπεριληφθέντες στη μελέτη ασθενείς ανά ομάδα (ΧΑΝ, ARDS, ΧΑΠ).

	Στοιχεία των ασθενών				
	Φύλο	Ηλικία	Ημέρες υπό ΜΑ	Σύνολο ημ. νοσηλείας	Νο ΕΤΣ
ΧΑΝ	6 Α - 4 Γ	48,4 ± 18,69	2,1 ± 1,20	32,4 ± 56,18	7,5 (2) - 8,5 (5) - 9 (3)
ARDS	4 Α - 7 Γ	59,3 ± 17,25	8,9 ± 9,74	23,3 ± 18,05	7,5 (3) - 8,0 (4) - 8,5 (3) - 9,0 (1)
ΧΑΠ	3 Α - 6 Γ	60,3 ± 17,67	3,5 ± 2,33	33,9 ± 32,22	7,5 (4) - 8,0 (3) - 8,5 (1) - 9,0 (1)
Αιτία νοσηλείας στη ΜΕΘ					Έκβαση
ΧΑΝ	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση (5) Εγκεφαλική αιμορραγία (5)				5 απεβίωσαν 5 βελτιώθηκαν
ARDS	Πολυτραυματίες με θλάσεις πνευμόνων (4) Λοίμωξη αναπνευστικού (4) Σήψη μετά μείζον χειρουργείο κοιλιάς (3)				6 απεβίωσαν 5 βελτιώθηκαν
ΧΑΠ	Παρόξυνση COPD (9)				3 απεβίωσαν 6 βελτιώθηκαν

σχέση εισπνοής-εκπνοής 1:2. Η εσωτερική διάμετρος των χρησιμοποιηθέντων τραχειοσωλήνων ποικίλει από 7,5 έως 9 mm. Όλες οι μετρήσεις έγιναν χωρίς εφαρμογή εξωτερικής PEEP. Για τη συνεχή καταστολή χρησιμοποιήθηκε *μιδαζολάμη* (0,03 – 0,2 mg/Kg/h) ή *προποφόλη* (5-10 mg/Kg/h). Μυοχάλαση επιτεύχθηκε με *atracurium* (0,3 - 0,6 mg/Kg/h).

Το σήμα της V' καταγράφηκε ψηφιακά με τη βοήθεια πνευμοταχογράφου τύπου Lilly (Jaeger GmbH, Germany). Αντίστοιχα η P_{aw} καταγράφηκε με τη βοήθεια διαφορικού αισθητήρα πίεσης (Jaeger GmbH, Germany). Η ανταπόκριση των 2 αισθητήρων ως προς το εύρος και τη φάση ελέγχθηκε και βρέθηκε πρακτικά ταυτόσημη ($\pm 2\%$) μέχρι συχνότητας 15 Hz. Η συχνότητα απολαβής δεδομένων P_{aw} και V' ρυθμίστηκε στα 100 Hz με τη βοήθεια ανολογο-ψηφιακού μετατροπέα (ADC-Jaeger), που παρεμβλήθηκε μεταξύ των αισθητήρων και ενός προσωπικού υπολογιστή εφοδιασμένου με πλατφόρμα λογισμικού καταγραφής σε περιβάλλον Windows 3.11. Έτσι, τα αριθμητικά δεδομένα P_{aw} και V' αποταμιεύθηκαν στον σκληρό δίσκο του υπολογιστή ως ASCII αρχεία, που αντιστοιχούσαν σε 5-7 αναπνευστικούς κύκλους.

Ο μετασχηματισμός των σημάτων P_{aw} και V' στα αντίστοιχα φάσματα συχνότητας έγινε αφού υπολογίστηκαν οι συντελεστές Fourier: $a_x = \sum_{i=1}^n x_i \times \cos(i \times d\phi)$ και $b_x = \sum_{i=1}^n x_i \times \sin(i \times d\phi)$ όπου η τιμή x αντιπροσωπεύει την P_{aw} and V' αντίστοιχα, n είναι ο αριθμός των ψηφιακά καταγεγραμμένων τιμών P_{aw} και V' κατά τη διάρκεια ενός αναπνευστικού κύκλου και $d\phi = 2 \times \pi / n$. Έτσι προέκυψαν άμεσα η Z_{AS} και η θ_{AS} στην εφαρμοζόμενη αναπνευστική συχνότητα: η Z_{rs} στη θεμελιώδη (fundamental) συχνότητα (f) ως ο λόγος του πρώτου αρμονικού όρου της πίεσης διά του πρώτου αρμονικού όρου της ροής:

$$Z_{AS} = \frac{P_{ao}(f)}{V'(f)} \text{ και } \theta_{AS}, \text{ που αποτελεί τη διαφορά φάσης των σημάτων } P_{ao} \text{ και } V' \text{ στην παραπάνω συχνότητα.}$$

Στη συνέχεια υπολογίστηκαν η R_{AS}, ως το πραγματικό

μέρος της Z_{AS} ($R_{AS} = Z_{AS} \times \sin \theta_{AS}$) και η X_{AS} ως το φανταστικό μέρος της Z_{AS} ($X_{AS} = Z_{AS} \times \cos \theta_{AS}$). Τέλος η E_{AS} υπολογίστηκε από τον τύπο: $E_{AS} = -X_{AS} \times 2 \times \pi \times f$ (f: η συχνότητα εφαρμοζόμενου μηχανικού αερισμού).

Στη συνέχεια υπολογίστηκε η μέση ανά εγγραφέν αρχείο δεδομένων τιμή όλων των μηχανικών συντελεστών αφού η μεταξύ των κύκλων διακύμανσή του δεν υπερέβη ποτέ το 4%.

Οι τιμές E_{AS}, R_{AS}, Z_{AS}, X_{AS} και θ_{AS} συγκρίθηκαν μεταξύ των 3 ομάδων ασθενών με τη βοήθεια της ανάλυσης διασποράς κατά 1 παράγοντα και όπου ήταν απαραίτητο η σύγκριση προχώρησε με τη βοήθεια της δοκιμασίας Newman-Keuls t. Το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε στο 95% (p=0,05).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλες οι υπολογισθείσες μηχανικές παράμετροι παρουσιάζονται (μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση) για τις 3 ομάδες ασθενών στον Πίνακα 2. Ακολουθεί η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της στατιστικής επεξεργασίας για κάθε μηχανικό συντελεστή.

E_{AS}: Στατιστικά σημαντικές διαφορές καταγράφονται μεταξύ των 3 ομάδων ασθενών (p<0,001). Η σημαντικότητα αυτή οφείλεται στις υψηλότερες τιμές της ομάδας ARDS group. Οι ομάδες XAN και XΑΠ δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την E_{AS}.

R_{AS}: Οι ομάδες XΑΠ και ARDS εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές συγκριτικά προς την ομάδα XAN (p<0,001). Οι υψηλότερες τιμές R_{AS} ανήκουν στην ομάδα XΑΠ αλλά η διαφορά προς την ομάδα ARDS δεν είναι σημαντική.

Z_{AS}: Η διαφορά μεταξύ των 3 ομάδων είναι στατιστικά σημαντική (p<0,001). Η σημαντικότητα αυτή οφείλεται στις χαμηλότερες τιμές Z_{AS} της ομάδας XAN. Δε διαφέρει σημαντικά η Z_{AS} μεταξύ των ομάδων XΑΠ και ARDS με υψηλότερες τιμές στην ομάδα ARDS.

X_{AS}: Οι 3 ομάδες διαφέρουν σημαντικά ως προς τη X_{AS} (p<0,001). Η σημαντικότητα της διαφοράς οφείλεται

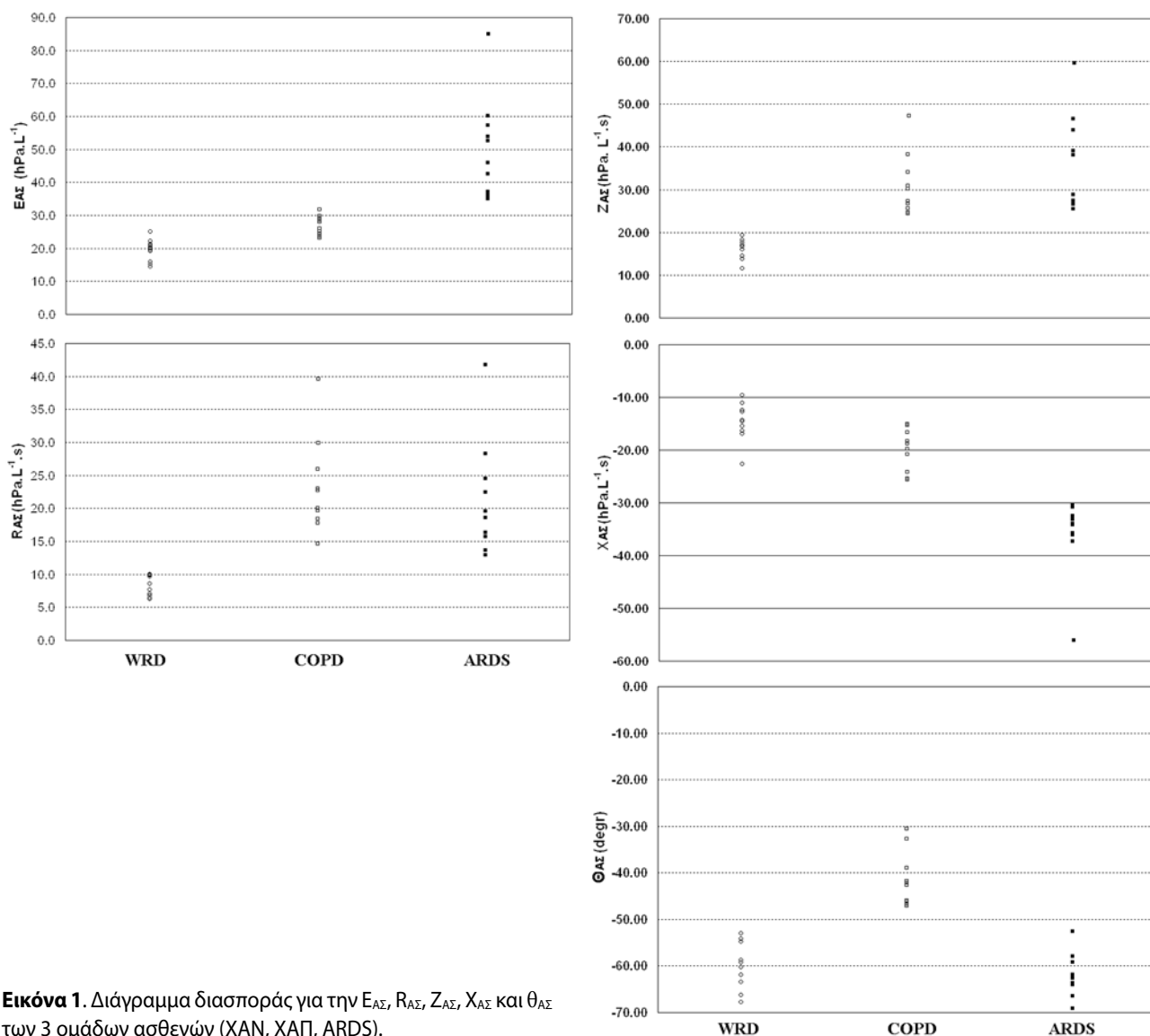
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. E_{AS}, R_{AS}, Z_{AS}, X_{AS} και θ_{AS} ως μέσες τιμές $\pm$ τυπικές αποκλίσεις για τις 3 ομάδες μηχανικά αεριζόμενων ασθενών (XAN, XΑΠ και ARDS).

	XAN	XΑΠ	ARDS
E _{AS} (hPa x L ⁻¹)	21,03 $\pm$ 3,933	26,70 $\pm$ 3,266	49,14 $\pm$ 15,728
R _{AS} (hPa x L ⁻¹ .s)	8,60 $\pm$ 1,529	22,33 $\pm$ 7,338	19,48 $\pm$ 8,939
Z _{AS} (hPa x L ⁻¹ .s)	17,37 $\pm$ 4,154	29,64 $\pm$ 7,964	34,84 $\pm$ 11,774
X _{AS} (hPa x L ⁻¹ .s)	-14,66 $\pm$ 3,639	-19,23 $\pm$ 4,490	-29,91 $\pm$ 10,810
θ _{AS} (deg)	-59,63 $\pm$ 5,402	-41,32 $\pm$ 6,074	-59,65 $\pm$ 6,828

στις εξαιρετικά πιο χαμηλές τιμές $\chi_{A\Sigma}$ της ομάδας ARDS. Οι ομάδες ΧΑΝ και ΧΑΠ δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

$\theta_{A\Sigma}$: Σημαντικά υψηλότερη (λιγότερο αρνητική) καταγράφεται στην ομάδα ΧΑΠ ($p < 0,001$). Οι ομάδες ΧΑΝ και ARDS δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τη $\theta_{A\Sigma}$.

Στο διάγραμμα διασποράς της Εικόνας 1 παρουσιάζονται γραφικά τα μεγέθη των $E_{A\Sigma}$, $R_{A\Sigma}$, $Z_{A\Sigma}$, $\chi_{A\Sigma}$ και $\theta_{A\Sigma}$ για τους ασθενείς των 3 ομάδων (ΧΑΝ, ΧΑΠ και ARDS). Οι μέσες τιμές των ανυσματικών μεγεθών $R_{A\Sigma}$, $\chi_{A\Sigma}$, $Z_{A\Sigma}$ and $\theta_{A\Sigma}$ για τις 2 ομάδες ασθενών παρουσιάζονται στα ορθογωνικά διαγράμματα της Εικόνας 2.



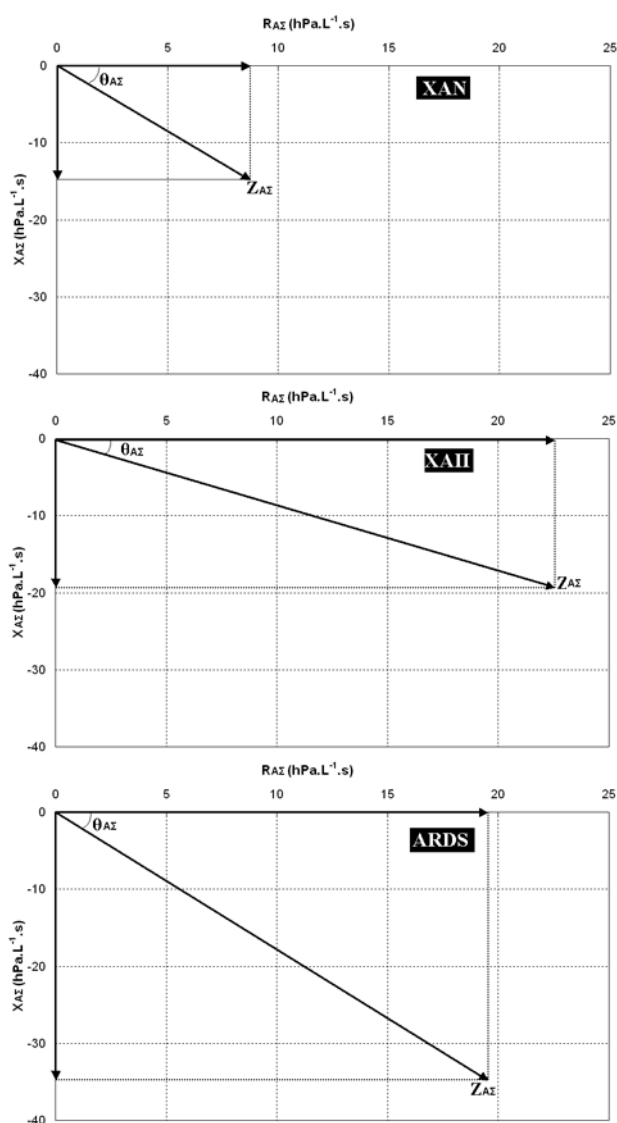
Εικόνα 1. Διάγραμμα διασποράς για την $E_{A\Sigma}$, $R_{A\Sigma}$, $Z_{A\Sigma}$, $\chi_{A\Sigma}$ και $\theta_{A\Sigma}$ των 3 ομάδων ασθενών (ΧΑΝ, ΧΑΠ, ARDS).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα δείχνει, ότι η αναλυτική προσέγγιση της μηχανικής του Α.Σ. με τη βοήθεια της ανάλυσης Fourier μπορεί να προσφέρει αξιόλογη διαγνωστική πληροφορία για τον τύπο και τη βαρύτητα της υποκείμενης αναπνευστικής παθοφυσιολογίας κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού. Αποδεικνύεται, ότι η εμπέδηση, η χωρητική αντίσταση και η διαφορά φάσης του αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού δεν είναι παράμετροι αμιγώς ερευνητικού ενδιαφέροντος αφού η χρησιμοποίησή τους στη συμπλήρωση του μηχανικού προφίλ, μπορεί να αποκαλύψει ή και να ενισχύσει τη διάγνωση της κυριαρχούσας μηχανικής αναπνευστικής

διαταραχής και, κατ' επέκταση να βοηθήσει στην επιλογή καλύτερης θεραπευτικής επιλογής.

Όλες οι μετρήσεις έγιναν χωρίς εφαρμογή εξωγενούς PEEP. Σκοπός μας ήταν να καταγράψουμε αντιπροσωπευτικά δεδομένα για κάθε ασθενή χωρίς την τροποποιητική επίδραση της PEEP πάνω σε τυχόν συνυπάρχουσα ενδογενή PEEP, περιορισμό της εκπνευστικής ροής ή στην κυψελιδική ενεργοποίηση.¹⁵⁻¹⁸ Πρέπει επίσης να αναφερθεί, ότι τα δεδομένα της πίεσης των αεραγωγών δεν διορθώθηκαν ως προς τη συνιστώσα τριβής του τραχειοσωλήνα.^{8,19,20} Η σχετική βιβλιογραφία χαρακτηρίζεται από αντιφατικότητα συμπερασμάτων ενώ στην κλινική



Εικόνα 2. X_{AS} , R_{AS} , Z_{AS} and θ_{AS} ως ανύσματα σε σύστημα ορθογωνίων αξόνων για την ομάδα XAN (άνω), XAP (μέσο) και ARDS (κάτω).

πράξη τραχειοσωλήνας και διασωληνωμένος ασθενής αποτελούν μία λειτουργική ενότητα.⁸

Καμία από τις παραμέτρους, που ερευνήθηκαν δεν παρουσιάζει πλήρη διαφοροποίηση τιμών μεταξύ και των 3 ομάδων ασθενών. Ετσι, η συνδυασμένη θεώρηση των μηχανικών συντελεστών είναι πραγματικά χρήσιμη για την ορθή αναγνώριση της υποκείμενης μηχανικής κατάστασης του αναπνευστικού συστήματος.

Υψηλές τιμές ελαστικότητας υποδεικνύουν περιοριστικού τύπου διαταραχή ενώ υψηλές τιμές αντίστασης συνηγορούν υπέρ αποφρακτικού τύπου διαταραχής οξέως ή χρονίως αναπτυχθείσας.^{15-17,21} Αυτό είναι μερικά ορθό, αφού θεωρητικά αναφέρεται σε αμιγείς διαταραχές του ενός ή του άλλου τύπου. Στην κλινική πράξη οι καταστάσεις είναι πλέον σύνθετες. Αρκετά συχνά, αποφρακτικού τύπου διαταραχές συνδυάζονται με σημαντική ανύψωση της ελαστικότητας.^{13,22,23} Παράλληλα, περιοριστικού τύπου βλάβες, όπως το ARDS συχνότατα συνοδεύονται από αυξημένη αντίσταση, που οφείλεται σε επηρεασμό των ιστών ή/και των αεραγωγών.²⁴ Ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής, που είναι τυπική διαταραχή της αποφρακτικού τύπου διαταραχής διαγιγνώσκεται συχνά και στο ARDS, τουλάχιστον σε μηδενική τιμή εφαρμοζόμενης PEEP.²⁵ Η μεγάλη διακύμανση της αντίστασης στην παρούσα ομάδα ARDS (14,66 έως 39,77 hPa.L⁻¹.s) δείχνει, ότι σε άλλες περιπτώσεις είναι περισσότερο περιοριστική ενώ σε άλλες συνυπάρχει σημαντική αποφρακτική συνιστώσα με πιθανό περιορισμό της εκπνευστικής ροής.

Η ελαστικότητα ήταν γενικά σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα XAP απ' ότι στην ομάδα ARDS. Εντούτοις, μερικοί ασθενείς XAP παρουσίαζαν ενδιάμεσες τιμές ελαστικότητας, αντανakλώσες πιθανή μη γραμμική συμπεριφορά της ελαστικότητας του Α.Σ., όπως εξάρτηση της ελαστικότητας από τον όγκο.^{5,6,8,26}

Προηγούμενα συμπεράσματα αλλά και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν την παθοφυσιολογική πολυπλοκότητα κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και τονίζουν ότι η αποκλειστική εστίαση στην ελαστικότητα και την αντίσταση μπορεί να μειώσει ή και να στρεβλώσει τη διαγνωστική αξία της παρακολούθησης της μηχανικής του Α.Σ. Στην κλινική πράξη είναι σπουδαία η αναγνώριση του επικρατούντος χαρακτήρα της βλάβης αλλά ταυτόχρονα δεν πρέπει να αγνοούνται όλα τα υπόλοιπα στοιχεία της διαταραχής.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας δεν υπήρξε ούτε μία περίπτωση επικάλυψης τιμών της εμπέδησης μεταξύ μη πασχόντων (XAN) και πασχόντων ως προς τον Α.Σ. μηχανικά αεριζόμενων ασθενών και αυτό είναι σύμφωνο με παλιότερες μελέτες που δείχνουν ότι η εμπέδηση μπορεί

να οριοθετεί το «φυσιολογικό» και το «παθολογικό» Α.Σ.¹⁻⁴ Η εμπέδηση όμως, άλλως καλούμενη και ολική αντίσταση αντανάκλα την ολική απώλεια πίεσης μη επιτρέποντας κατ' αρχήν τη διάκριση σε ελαστικά στοιχεία και στοιχεία τριβής. Αυτό ακριβώς εκφράζεται από τις παραπλήσιες τιμές Z_{AS} μεταξύ ΧΑΠ και ARDS.

Θα μπορούσε η χωρητική αντίσταση να προσφέρει πληροφορία διαχωρισμού αυτών των ομάδων ασθενών; Στην παρούσα εργασία, λόγω σταθερής συχνότητας μηχανικού αερισμού (0,20 Hz) η χωρητική αντίσταση αποτελεί «αρνητική αντανάκλαση» της ελαστικότητας. Αυτό ερμηνεύει και το γεγονός, ότι ελαστικότητα και χωρητική αντίσταση εμφανίζουν παρόμοια συγκριτική συμπεριφορά μεταξύ των ομάδων ασθενών. Μεταβολή της αναπνευστικής συχνότητας επηρεάζει διαφορετικά της 2 αυτές παραμέτρους.^{1,12,13} Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα με ποικίλousa συχνότητα μηχανικού αερισμού για να διερευνηθεί τυχόν αυτόνομος διαγνωστικός ρόλος της χωρητικής αντίστασης.

Η διαφορά φάσης μεταξύ πίεσης αεραγωγών και αναπτυσσόμενης ροής σε ένα γραμμικό μονοδιαμερισματικό μηχανικό σύστημα, που περιλαμβάνει ελαστικότητα και αντίσταση βρίσκεται θεωρητικά μεταξύ -90° (αμιγώς ελαστικό σύστημα) και 0° (σύστημα αμιγούς αντίστασης).¹ Η θ_{AS} είναι μία έμμεση έκφραση της χρονικής σταθεράς, που θα μπορούσε εναλλακτικά να ορισθεί ως: $\theta_{AS} = \tan^{-1}(-E_{AS}/(2 \times \pi \times f \times R_{AS}))$. Η θ_{AS} ήταν πάντοτε χαμηλότερη από -45° στην ομάδα ΧΑΝ, δείχνοντας, ότι το ελαστικό στοιχείο είναι ισχυρότερο σε φυσιολογικές συνθήκες αναπνοής τουλάχιστον σε σχετικά χαμηλή συχνότητα μηχανικού αερισμού (Εικόνα 2). Εξίσου ή και περισσότερο αρνητικές τιμές θ_{AS} σημειώνονται στην ομάδα ARDS. Αυτό είναι λογικό αφού $\theta_{AS} = \tan^{-1}(X_{AS}/R_{AS})$ και στο ARDS και τα 2 παραπάνω ανύσματα αυξάνονται, ιδιαίτερα η X_{AS} . Αντίθετα, η θ_{AS} ήταν σημαντικά υψηλότερη (λιγότερο αρνητική) στην ομάδα ΧΑΠ, εξαιτίας της υπεροχής της συνιστώσας της αντίστασης στο ολικό μέγεθος της εμπέδησης (Εικόνα 2). Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η θ_{AS} είναι ένα χρήσιμος δείκτης της αναπνευστικής μηχανικής κατάστασης.

Είναι φανερό, ότι για κάθε ομάδα της μελέτης μας αντιστοιχεί ένα διαφορετικό αναλυτικό μηχανικό προφίλ. Είναι εντούτοις σημαντικό να τονισθεί, ότι η συνεκτίμηση των 2 πρωτογενών υπολογιζόμενων από την ανάλυση Fourier παραμέτρων, δηλαδή των Z_{AS} και θ_{AS} μπορούν αδρά να συγκροτήσουν τον παρακάτω διαγνωστικό αλγόριθμο:

- Χαμηλές τιμές Z_{AS} και θ_{AS} μπορούν να αποκλείσουν διαταραχή του Α.Σ. στον μηχανικά αεριζόμενο ασθενή.

- Υψηλές τιμές Z_{AS} και θ_{AS} (λιγότερο αρνητική) αποτελούν ένδειξη κυρίως αποφρακτικού τύπου αναπνευστικής βλάβης.

- Υψηλή τιμή Z_{AS} και χαμηλή τιμή θ_{AS} (περισσότερο αρνητική) υποδεικνύουν μάλλον περιοριστικού τύπου διαταραχή, όπως το ARDS.

Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται ουσιαστικά στα διαγράμματα της Εικόνας 2.

Στις μετρήσεις μας, η Z_{AS} ήταν πάντοτε χαμηλότερη από 22 hPa.L⁻¹.s στην ομάδα ΧΑΝ, υψηλότερη από 24 hPa.L⁻¹.s στις ομάδες ΧΑΠ και ARDS. Παράλληλα, η θ_{AS} ήταν πάντοτε μικρότερη από -52° στις ομάδες ΧΑΝ και ARDS και υψηλότερη από -47° στην ομάδα ΧΑΠ. Οι τιμές αυτές δεν μπορούν ασφαλώς να αποτελέσουν ασφαλή κριτήρια. Σίγουρα χρειάζονται πολύ περισσότερες μετρήσεις για να δοκιμασθούν τιμές-κριτήρια (αν υπάρχουν τέτοιες).

Κριτική στην ανάλυση Fourier ως μεθόδου μελέτης της μηχανικής του Α.Σ. εστιάζεται στην αποκλειστική εφαρμογή της στην αναπνευστική συχνότητα και την παράλειψη του περιεχομένου υψηλότερων συχνοτήτων πίεσης και ροής.^{8,26} Ετσι, πληροφορία, που περιέχεται σε υψηλότερους αρμονικούς όρους αγνοείται. Το μειονέκτημα αυτό «υπερβαίνεται» κατά την εφαρμογή της τεχνικής των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων, όπου εφαρμόζονται και αναλύονται ημιτονοειδή σήματα χαμηλού εύρους και σημαντικά υψηλότερης συχνότητας από την εφαρμοζόμενη.¹⁻⁴ Εντούτοις, η ανάλυση Fourier έχει εφαρμοσθεί με επιτυχία σε κλινικές και πειραματικές μελέτες και στη διάρκεια αυτόματης ή μηχανικά υποστηριζόμενης αναπνοής.^{5-8,27} Δεν απαιτεί καμιά διόρθωση του σήματος της ροής. Και αυτό είναι ένα πλεονέκτημα σε σχέση με άλλες τεχνικές μελέτης της μηχανικής του Α.Σ. όπως η μέθοδος της τελο-εισπνευστικής παύλας και της πολλαπλής παλινδρόμησης.^{7,8,27}

Συμπερασματικά, με την προτεινόμενη μεθοδολογία καθίσταται δυνατή η αναλυτικότερη καταγραφή και παρακολούθηση της μηχανικής του Α.Σ. κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού. Η ψηφιακή καταγραφή αλλά και η φασματική μετατροπή των χρονικών σημάτων πίεσης και ροής είναι εύκολα εφαρμόσιμες με τη βοήθεια κατάλληλου λογισμικού. Επιπλέον, η συνεξέταση των 2 πρωτογενών υπολογιζόμενων από την ανάλυση Fourier παραμέτρων, δηλ. της εμπέδησης και της διαφοράς φάσης βοηθά τον διαγνωστικό προσανατολισμό προς την κυρίαρχουσα μηχανική διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Νεκρολογία

Η Πνευμονολογική Κοινότητα έχασε πρόσφατα δύο επιφανή μέλη της. Στις 6 Μαΐου, τη Λέκτορα Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών **Πέπη Λάτση**, η οποία έφυγε πρόωρα μετά από μακροχρόνια πάλη με την επάρατη νόσο, κι αυτό σε μικρό χρονικό διάστημα από την απώλεια του συζύγου της αφήνοντας τις δύο μικρές κόρες τους, την Αθηνά και τη Μαρία, ορφανές. Η Πέπη δεν ήταν μόνο ένα από τα πλέον δραστήρια μέλη αλλά η ψυχή της ομάδας Διάμεσων Νοσημάτων Πνεύμονος της ΕΠΕ. Είχα την ευκαιρία να την γνωρίσω στη μονάδα των διάμεσων νοσημάτων του πνεύμονος “ILD Unit” του Imperial College και του Royal Brompton Hospital στο Λονδίνο, όπου βρεθήκαμε με εκπαιδευτική άδεια, και να εκτιμήσω την εργατικότητα της και την έφεση που είχε να μάθει. Άφησε άριστες εντυπώσεις σε όλους.

Σαν ελάχιστος φόρος τιμής της ομάδας, το υπό έκδοση βιβλίο *«Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση»*, του οποίου είναι και συγγραφέας, αφιερώνεται προς τιμήν της. Ο απροσδόκητος χαμός της αλλά και το θάρρος που αντιμετώπιζε μέχρι τέλους το πρόβλημα της υγείας της μας θυμίζει τον Ελύτη, *«Όλα χάνονται, τίποτα δεν μένει. Εγώ φεύγω. Εσείς να δούμε τώρα»*.

Λίγες βδομάδες αργότερα, στις 31 Μαΐου, έφυγε πλήρης ημερών, αλλά και καταξιωμένος, ο καθηγητής **Θεόδωρος Λιώκης** τον οποίο ευτύχησα να έχω δάσκαλο κατά τα χρόνια της ειδικεύσεώς μου στη «Σωτηρία».

Ο καθηγητής Θεόδωρος Λιώκης ήταν αγαπητός σε όλους, ήταν εκ των ιδρυτών της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας αλλά και για πολλά χρόνια πρόεδρός της. Αποτελεί παράδειγμα μίμησης προς τους νεότερους αλλά και τους παλαιότερους συναδέλφους.

Και τους δύο θα τους θυμούμεθα πάντα.

Ας είναι ελαφρύ το χώμα που τους σκεπάζει.

Δημοσθένης Μπούρος
Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ
Διευθυντής Σύνταξης
ΠΝΕΥΜΩΝ

Πέπη Λάτση

Λέκτορα Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών



Θα ήθελα να πω δύο λόγια χωρίς να σας κουράσω για να χαιρετήσω την Πέπη. Και για να ξέρουν τα κορίτσια της και η οικογένεια της πόσο πολύ εμείς οι συνάδελφοι της την αγαπούσαμε, την εκτιμούσαμε και την παραδεχόμαστε ως γιατρό και άνθρωπο.

Η Πέπη τελείωσε Ιατρική στην Αθήνα και έκανε αγροτικό στη Χαλανδρίτσα της Αχαΐας όπου πήρε τιμητική διάκριση ως την καλύτερη γιατρό της περιοχής. Η διατριβή της ήταν επίσης με άριστα και πάλι από το Πανεπιστήμιο της Αθήνας.

Εγώ τη γνώρισα όταν ήρθε ειδικευόμενη στην Πανεπιστημιακή κλινική. Είχε πάθος με τη δουλειά της και δεν ησυχάζε αν δεν ξεκαθάριζε τα πάντα στο ιστορικό του αρρώστου της και δεν έλυνε τα προβλήματα του. Εργατική, ακούραστη πάντα όμορφη και περιποιημένη, με έντονη παρουσία και δυνατή φωνή, υπεράσπιζε με επιμονή και πάθος τις απόψεις της. Ζητούσε πάντα δεύτερη γνώμη όταν χρειαζόταν αλλά και συμβούλευε πρόθυμα όποτε της το ζητούσαμε.

Τελειώνοντας την ειδικότητα, η Πέπη γνώρισε τον Μανώλη παντρεύτηκαν και έκαναν δύο πανέμορφα κορίτσια με τα οποία ήταν πάντα απαιτητική όπως και με τον εαυτό της. Αν και αρρώστησε, πάλεψε με πείσμα και κατάφερε να το ξεπεράσει. Έφυγε για μετεκπαίδευση στην Αγγλία όπου και σε κλινικό και σε ερευνητικό επίπεδο αρίστευσε και έγινε ανεκτίμητη για τους ασθενείς και τους συναδέλφους της. Είναι ο Καθηγητής της εδώ και θα σας τα πει ο ίδιος.

Η Πέπη χάρηκε τη δουλειά της στην Αγγλία έμαθε και γύρισε στην Αθήνα όπου όχι μόνο συνέχισε να δουλεύει σκληρά με όλη τη δουλειά της κλινικής αλλά δημιούργησε και ειδικό ιατρείο με τα διάμεσα. Μια ομάδα νοσημάτων που δεν είναι καθημερινά αλλά επηρεάζουν και απειλούν τη ζωή των αρρώστων που τα εμφανίζουν. Στο ιατρείο όχι μόνο οι ασθενείς αλλά και πολλοί συνάδελφοι κατεβαίναμε για να τη συμβουλευτούμε. Συχνά, ξεχνιόταν με τη δουλειά και φώναζαν οι νοσηλεύτριες που τις κρατούσε ως αργά.

Το 2003 έγινε Λέκτορας στο Πανεπιστήμιο που ήταν το μεράκι της-θα έπρεπε όλα να πάνε καλά για την Πέπη. Όμως έζησε την αρρώστια και τον θάνατο του Μανώλη, χρειάστηκε να στηρίξει τον εαυτό της και τα παιδιά της και να ξαναβιώσει τη δική της αρρώστια αυτή τη φορά πολύ πιο δύσκολα. Παρ' όλα αυτά, ακόμα και τους τελευταίους μήνες, εξακολουθούσε να δίνει ιατρική φροντίδα στους αρρώστους της και συμβου-

λές σε μας. Και ήταν τόσο καλή σ' αυτό που έκανε που νέοι ειδικευόμενοι ήθελαν να δουλέψουν μαζί της να μάθουν από αυτήν και να την ακολουθήσουν.

Έφυγες πολύ πρόωρα Πέπη, σε είχαμε λίγο κοντά μας και ακόμη πιο λίγο σε χάρηκαν τα παιδιά σου. Θα λείψεις σε όλους μας, στην οικογένειά σου που οι δεσμοί είναι τόσο στενοί και με τόση αγάπη, στους φίλους, στους συναδέλφους και στο Πανεπιστήμιο. Όμως οι αξίες που αφήνεις πίσω σου σφραγίζουν τις ζωές μας.

Θα σε θυμόμαστε πάντα για την ανθρωπιά σου, την αφοσίωση και την αγάπη σου στον άρρωστο, τον ενθουσιασμό που ξεσήκωνες στους νεότερους συναδέλφους, για τη φλόγα, το κουράγιο και το πείσμα σου για τη ζωή.

Μίνα Γκάγκα

*Διευθύντρια της 7ης Πνευμονολογικής
Κλινικής ΝΝΘΑ*

I speak with great sadness for all Pepi's many great friends in London. It was Pepi's work in London that made the name Latsi well known all over the world. Her famous clinical paper has been discussed and debated more widely than any other work in her field. However, Pepi's friends everywhere will miss her terribly for far more important reasons.

They loved her for her sense of justice, which I know that she learned from her mother and father. She believed passionately in what was right and she was a true champion of those that needed her. For that reason, she was a truly wonderful doctor – she would do anything for her patients, and they knew this and loved her also. Pepi's friends loved her for her gift of friendship – for she had a great gift of friendship – always deeply honest friendship (as her friends well knew!) – always fiercely loyal friendship. But all of you here know this and so I want to say one last thing.

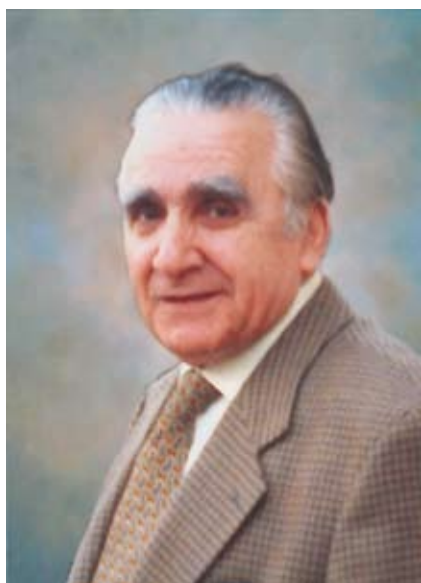
It is a terrible thing for a doctor to know what must happen in their illness. Most people build hope because they do not know what is going to happen. Pepi knew exactly what was going to happen but she continued her life magnificently until she was finally defeated. I have seen many many people who have had to face disaster. I want to pay tribute to the bravest person I have ever known. As just one small example, she had to be persuaded two days before her death, when confined to bed, not to go to see her patients. In one sense, Pepi was finally defeated by her illness. In another sense, Pepi triumphed.

Prof. Athol Wells

*Imperial College and Royal Brompton
Hospital, London, UK.*

Νεκρολογία

Θεόδωρου Λιώκη Καθηγητού Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών



Ο Θεόδωρος Λιώκης γεννήθηκε το 1918 στην Καβάλα, από γονείς εκπαιδευτικούς, με οικογενειακή καταγωγή από την Κεφαλονιά. Στην Καβάλα έζησε μέχρι το τέλος των γυμνασιακών του σπουδών.

Κατόπιν σπούδασε ιατρική στο πανεπιστήμιο Αθηνών. Πήρε την ειδικότητα της Φυματιολογίας αφού εργάστηκε στο τότε σανατόριο “Η Σωτηρία”, αλλά και στο νοσοκομείο “Ο Ευαγγελισμός”. Μετεκπαιδεύτηκε στο Παρίσι όπου και ασχολήθηκε με τις τεχνικές του θεραπευτικού πνευμοθώρακα και της συμφυσιολίσσεως.

Υπηρέτησε στο Θεραπευτήριο-σανατόριο της Πάρνηθας και κατόπιν στο σανατόριο “Η Σωτηρία”, όπου και παρέμεινε περισσότερο από σαράντα χρόνια. Αρχικά στη “Σωτηρία” διορίστηκε ως επιμελητής κρατικής κλινικής, μέχρι που προκηρύχθηκε θέση πανεπιστημιακού επιμελητού. Ο τότε Καθηγητής Φυματιολογίας Οικονομόπουλος εξέτασε τους υποψήφιους με γραπτές εξετάσεις, με κρυμμένα τα ονόματα και διόρθωσε τα γραπτά παρουσία των εξετασθέντων. Κατά τη διαδικασία

αυτή διαπιστώθηκε ότι το γραπτό του Θεοδώρου Λιώκη ήταν το καλλίτερο και έτσι άρχισε η πανεπιστημιακή σταδιοδρομία του εκλιπόντος. Ο Θεόδωρος Λιώκης ανήλθε σταδιακά σε όλα τα αξιώματα της επιστημονικής ιεραρχίας έγινε Υφηγητής, Εντεταλμένος Υφηγητής και Καθηγητής Φυματιολογίας.

Όσοι είχαν την τύχη να εργασθούν κοντά του διαπίστωσαν ότι εκτός από την ιατρική δίδασκε και ήθος. Οι γνώσεις του στον τομέα της Φυματιολογίας ήταν τεράστιες. Πάρα πολλοί από τους μαθητές του είχαν την πεποίθηση ότι κανείς δεν γνώριζε τόσο καλά τη φυματίωση όσο ο Λιώκης, αλλά και κανείς δεν δίδασκε τόσο καλά τη φυματική μηνιγγίτιδα αλλά και τη σαρκοείδωση.

Ο Θεόδωρος Λιώκης άσχετα με τους ακαδημαϊκούς τίτλους υπήρξε ένας μεγάλος δάσκαλος της φυματιολογίας-πνευμονολογίας και της ιατρικής. Ακόμη και μετά τη συνταξιοδότησή του εξακολουθούσε να έχει επιστημονικά ενδιαφέροντα, να παρακολουθεί τις επιστημονικές συγκεντρώσεις της πανεπιστημιακής κλινικής, αλλά και να συμμετέχει στο πρόγραμμα των μαθημάτων. Παλαιότεροι πνευμονολόγοι έλεγαν ότι ακόμη και στις δεκαετίες του ’60 και ’70 ήταν ο βασικός συντελεστής των μαθημάτων που γινόταν στους φοιτητές αλλά και στους ειδικευομένους. Ο Θεόδωρος Λιώκης κατάφερε κάτι που είναι πολύ δύσκολο και που πραγματικά πολύ λίγοι πετυχαίνουν στη ζωή τους, κατάφερε να είναι αγαπητός στους περισσότερους.

Πέρα από το σημαντικό επιστημονικό του έργο ο Καθηγητής Θεόδωρος Λιώκης έπαιξε σπουδαίο ρόλο στο χώρο της ιατρικής ειδικότητας την οποία υπηρέτησε για πενήντα και περισσότερα χρόνια. Η μετονομασία της ειδικότητας από Φυματιολογία σε Πνευμονολογία-Φυματιολογία οφείλεται αποκλειστικά στον Θεόδωρο Λιώκη. Η μετονομασία του σανατορίου "Η Σωτηρία" σε Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών οφείλεται επίσης αποκλειστικά στον εκλιπόντα.

Ο Θεόδωρος Λιώκης υπήρξε εκ των ιδρυτών της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας κατά το 1966, και μάλιστα ο πρώτος πρόεδρος της. Οι συνάδελφοι του πνευμονολόγοι φυματιολόγοι τον τιμούσαν με την ψήφο τους και τον εξέλεξαν Πρόεδρο της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας συνεχώς μέχρι το 1985.

Είναι βέβαιο ότι για περίπου είκοσι έτη υπήρξε η ψυχή της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας με δι-οργάνωση πραγματικά μεγάλου αριθμού εκδηλώσεων σε όλη την Ελλάδα και με σημαντική συμβολή τόσο στην επιστημονική άνοδο αλλά και του κύρους της ειδικότητας της Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας.

Ο Θεόδωρος Λιώκης έφυγε από τη ζωή πλήρης ημερών με την οικογένειά του στο πλευρό του, τη σύζυγό του τα παιδιά του και τα εγγόνια του. Υπήρξε έξοχος οικογενειάρχης, λαμπρός επιστήμονας, σημαντική προσωπικότητα στο χώρο της ιατρικής και της πνευμονολογίας.

Κώστας Χατζησταύρου

*Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας
Πανεπιστημίου Αθηνών*