

# Τοξικότητα από οξυγόνο και πνεύμονας

A. Ρηγοπούλου<sup>1</sup>,  
Π. Μπεχράκης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Επιμελητής, 12η Πνευμονολογική Κλινική, ΝΝΘΑ,  
<sup>2</sup>Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Οξυγόνο, τοξικότητα, πνεύμονας

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η χορήγηση του οξυγόνου για την αναστροφή της αρτηριακής υποξυγοναιμίας εντάσσεται στο πλαίσιο της καθημερινής ιατρικής πρακτικής και αποσκοπεί στη βελτίωση της ιστικής υποξίας. Συχνά επιβάλλεται η θεραπευτική χρήση υψηλών μειγμάτων οξυγόνου, για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, τα οποία είναι δυνατόν να επιφέρουν ανατομικές και λειτουργικές βλάβες στους πνεύμονες, παρόμοιες με αυτές που προκαλούνται στο Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων (ARDS). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων που αφορούν στη διερεύνηση των μηχανισμών της τοξικότητας από το οξυγόνο, γεγονός που υποδηλώνει βιοχημικό παράδοξο, αφού το οξυγόνο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση του αερόβιου μεταβολισμού, όπως επίσης και η κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που οδηγούν τελικά σε κυτταρική βλάβη. Ο τελικός στόχος και το αντικείμενο μελλοντικής έρευνας είναι η εξεύρεση νέων θεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση και την ελαχιστοποίηση της τοξικής επίδρασης του οξυγόνου. *Πνεύμων 2004, 17(1):18-28.*

Η τοξικότητα από το οξυγόνο (O<sub>2</sub>) είναι γνωστή από πολλά χρόνια, σχεδόν μετά την ανακάλυψή του ως θεραπευτικού μέσου η οποία και χρονολογείται περίπου πριν από δύο αιώνες<sup>1,2</sup>. Το βιοχημικό παράδοξο που παρατηρήθηκε σχεδόν από τότε που αποκαλύφθηκε η αναγκαιότητα του, έγκειται στο γεγονός ότι, ενώ είναι απαραίτητο για όλες τις μορφές της αερόβιας ζωής, εντούτοις η υπέρμετρη και ανεξέλεγκτη χορήγησή του μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα βλαπτική για τους οργανισμούς<sup>3-5</sup>.

Η χορήγηση του οξυγόνου στην καθημερινή ιατρική πρακτική είναι η πιο γρήγορη και αποτελεσματική μέθοδος αναστροφής της αρτηριακής υποξυγοναιμίας. Κατά τη θεραπευτική του χορήγηση συνήθως τα οφέλη είναι τα αναμενόμενα, χωρίς παρεπόμενη τοξικότητα. Λαμβανομένης όμως σοβαρά υπ' όψιν της πιθανότητας τοξικότητας, αντί του θεραπευτικού οφέλους, το οξυγόνο, όπως οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, συνταγογραφείται σε δόσεις και με χρονική διάρκεια θεραπείας, έτσι ώστε να επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι και να ελαχιστοποιούνται οι πιθανές παρενέργειες<sup>6,7</sup>.

Αλληλογραφία:  
A. Ρηγοπούλου,  
Αριστοξένου 21, 116 35 Παγκράτι, Αθήνα

Συχνά η θεραπευτική προσέγγιση της υποξυγοναιμίας επιβάλλει τη χορήγηση υψηλών μειγμάτων οξυγόνου. Αυτό συμβαίνει επειδή η επιδείνωση ή και η αρχική αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας, αναλόγως της υποκειμένης νόσου, απαιτεί για τη διόρθωσή της αυξημένες δόσεις οξυγόνου, οι οποίες είναι δυνατόν να επιφέρουν μεταβολές στη φυσιολογία των πνευμόνων, αλλά και διαταραχές της ανατομίας τους οι οποίες μεταφράζονται τελικά σε ιστικές βλάβες ικανές να επιφέρουν το θάνατο. Οι βλάβες από την υπεροξία εξαρτώνται τόσο από τη συγκέντρωση όσο και από την πίεση του χορηγούμενου  $O_2$  και βαίνουν αυξανόμενες ανάλογα με τη διάρκεια χορήγησης<sup>5,8,9</sup>. Η τοξικότητα από το  $O_2$  είναι γενικευμένη και περιλαμβάνει διάφορα όργανα - στόχους, αλλά ο πνεύμονας είναι το κυρίως επηρεαζόμενο όργανο. Τα τελευταία 25 χρόνια, σε διάφορες πειραματικές μελέτες που αφορούσαν σε πειραματόζωα, έχει αποδειχθεί ότι η τοξικότητα από  $O_2$  προκαλεί στους πνεύμονες ιστικές βλάβες παρόμοιες με αυτές που συναντώνται στο Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας του Ενήλικος (ARDS)<sup>10-14</sup>.

Η παθολογία του συνδρόμου περιλαμβάνει μεταβολές στο επίπεδο της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης<sup>15,16</sup>, με συνέπεια πνευμονικό οίδημα και διαταραχές στη φυσιολογία της αναπνοής, με συνοδό διαταραχή του μεταβολισμού και της δραστηριότητας του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant)<sup>17,18</sup>.

Όσον αφορά στη χορήγηση καθαρού  $O_2$  σε πάσχοντες από αναπνευστικό νόσημα, η τοξικότητα που αφορά αποκλειστικά στο  $O_2$  είναι ασαφής λόγω της συνύπαρξης του πνευμονικού νοσήματος που επέβαλε τη χορήγησή του. Οι μηχανισμοί της τοξικότητας από το  $O_2$ , δεν είναι πλήρως κατανοητοί ούτε όσον αφορά στην ποσότητα που απαιτείται για την ανάπτυξη των τοξικών αποτελεσμάτων ούτε όσον αφορά στην αλληλεπίδραση μεταξύ της υποκειμένης νόσου και του χορηγούμενου  $O_2$ .

Κατά τη θεραπευτική χορήγηση οξυγόνου το ερώτημα που προκύπτει είναι τα χρονικά περιθώρια που δυνητικά θα μπορούσαν να θεωρηθούν ασφαλή για την πρόληψη παρενεργειών κατά τη χορήγησή του. Οι γνώσεις που αφορούν στην τοξικότητα από υπεροξία αναφέρονται κυρίως στην επίδραση του  $O_2$  ως μοναδικού παράγοντα τοξικότητας. Παρ' όλα αυτά, οι γνώσεις αυτές είναι χρήσιμος γνώμονας για την κατανόηση της

πορείας της πνευμονοπάθειας και σε σχέση με την παράλληλη χορήγηση οξυγονοθεραπείας υψηλής περιεκτικότητας σε  $O_2$ .

Απο τις μέχρι τώρα υπάρχουσες μελέτες, έχει καταστεί σαφές ότι στη γένεση της ιστικής βλάβης από υπεροξία πρωταγωνιστούν αλυσιδωτές αντιδράσεις σχηματισμού ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Οι γνώσεις που αφορούν στους τρόπους σχηματισμού και τις πυροδοτούμενες αντιδράσεις από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν τα τελευταία χρόνια αυξηθεί ραγδαία<sup>17-23</sup>.

Σκοπός της παρουσίας αυτής είναι η κριτική αναφορά σε μία σειρά από πρόσφατες ερευνητικές εργασίες και αποσκοπεί στην αποσαφήνιση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών τοξικής επίδρασης του  $O_2$  στους πνεύμονες. Η γνώση των μηχανισμών αυτών είναι πολύ σημαντική τόσο για τη δημιουργία νέων θεραπευτικών σχημάτων αντιμετώπισης των υπεροξικών συνδρόμων όσο και για την ανάδειξη συγκεκριμένων τομέων για έρευνα στο χώρο της τοξικής επίδρασης του οξυγόνου, που εξακολουθεί να αποτελεί επίκαιρο ερευνητικό αντικείμενο.

## ΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΟΞΥΓΟΝΟ

### ΠΡΩΙΜΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Σε φυσιολόγους και κλινικούς είναι γνωστό ότι η παρατεταμένη έκθεση σε οξυγόνο συγκέντρωσης μεγαλύτερης του 95%, οδηγεί σε βλάβη όλων των συστατικών της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, με πρώτο στόχο το ενδοθήλιο των τριχοειδών. Τα τελευταία χρόνια οι ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται στην πρόωμη ανίχνευση των βλαβών της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης μετά την έκθεση σε υψηλά μείγματα  $O_2$ . Οι βλάβες αυτές είναι αφ' ενός μεν λειτουργικές, οι οποίες εκφράζονται με αύξηση της διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης που τελικά καταλήγει σε πνευμονικό οίδημα, αφ' ετέρου δε μορφολογικές, οι οποίες ανιχνεύονται παθολογοανατομικά μετά τη θανάτωση των πειραματόζωων<sup>24,25</sup>.

Οι πρωιμότερες ιστολογικές βλάβες που συμβαίνουν μεταξύ της 40ης και της 66ης ώρας έκθεσης σε 100%  $O_2$  υπο πίεση 1 atm, είναι το οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων και η συρροή πολυμορφοπυρήνων. Οι παρατηρήσεις αυτές αφορούν σε πιθήκους που εκτέθηκαν σε

θανατηφόρες δόσεις οξυγόνου. Οι πνευμονικές βλάβες στο στάδιο αυτό είναι οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων που συνδέεται με αύξηση των κενοτοπίων του κυτταροπλάσματος, ενώ αναφέρεται στατιστικά μη σημαντική τάση των ενδοθηλιακών κυττάρων για πολλαπλασιασμό.

Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν επιβεβαιωθεί και σε άλλα πειραματόζωα (rats, rabbits), στα οποία επιχειρήθηκε περαιτέρω η εκτίμηση της λειτουργικής βλάβης με μέτρηση των μεταβολών της διαπερατότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης μετά από έκθεση των πειραματόζωων σε συγκεντρώσεις οξυγόνου  $>95\%$ <sup>24-26</sup>. Τα συμπεράσματα των μελετών αυτών κατέληξαν στο ότι η συνεχής έκθεση σε  $O_2 >95\%$ , καταλήγει σε αύξηση της διαπερατότητας του κυψελιδικού επιθηλίου σε μη λιποδιαλυτά μόρια. Χρονικά, η έναρξη της βλάβης αυτής διαφέρει στα διάφορα είδη, αλλά συμβαίνει πρώιμα πριν από την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων και πριν από την ανίχνευση δομικών μεταβολών στην αρχιτεκτονική του κυψελιδικού επιθηλίου.

Οι Davis et al<sup>9</sup>, μελέτησαν την επίδραση της έκθεσης σε  $O_2$  εθελοντών, οι οποίοι εκτέθηκαν σε συγκεντρώσεις οξυγόνου  $>95\%$ , για διάστημα 16 έως 18 ωρών. Οι μετρήσεις έδειξαν ότι παρ' όλο που οι μετρήσεις της λειτουργικότητας των πνευμόνων δείχνουν πολύ μικρές διαταραχές, εντούτοις οι συγκεντρώσεις αλβουμίνης και τρανσφερίνης στο κυψελιδικό έκπλυμα ήταν σημαντικά αυξημένες.

Τα συμπεράσματα που εξάγονται από τη μελέτη αυτή είναι ότι ακόμα και η σύντομη έκθεση σε  $O_2$  καταλήγει σε σημαντική βλάβη του κυψελιδικού επιθηλίου, η οποία στους ανθρώπους επέρχεται πρωιμότερα και είναι σοβαρότερη αυτής που αναφέρεται σε πειραματόζωα<sup>9,24,25</sup>.

Η βλάβη συμβαίνει σε περιόδους που έτειναν να θεωρούνται ασφαλείς, λόγω έλλειψης κλινικών συμπτωμάτων και πολύ πριν να διαταραχθεί η αρχιτεκτονική των κυψελίδων και πριν συρρεύσουν φλεγμονώδη κύτταρα στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Παράλληλα, τα πολυμορφοπύρρηνα αυξάνονται ενδαγγειακά, γεγονός που υπογραμμίζει την πιθανή σύνδεση των ενδοθηλιακών βλαβών με την αύξηση των πολυμορφοπυρήνων. Οι απόψεις των ερευνητών, όσον αφορά στη συμμετοχή των πολυμορφοπυρήνων στη βλάβη από υπεροξία, δίστανται, τείνουν όμως να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι τα συρρέοντα ουδετερόφιλα

αυξάνουν περαιτέρω τη βλάβη στα ήδη προσβεβλημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, συμμετέχοντας έτσι στη βλάβη από υπεροξία, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από την παρατήρηση ότι η τεχνητή αφαίρεση των ουδετεροφίλων από τα πειραματόζωα, δεν τα προστάτευσε πλήρως από τη βλάβη της υπεροξίας<sup>27</sup>. Εν τούτοις η ακριβής έκταση, ο μηχανισμός και η σημασία της συμμετοχής τους χρειάζεται περαιτέρω διεκρίνιση, όπως επίσης και το βιοχημικό παράδοξο της επιδείνωσης της βλάβης από τα συρρέοντα ουδετερόφιλα μέσω απελευθέρωσης μεταβολιτών οξυγόνου και πρωτεολυτικών ενζύμων όπως π.χ. της ελαστάσης.

## ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

Με την πρόοδο των βλαβών από την υπεροξία, παρατηρείται αύξηση της κυτταροπλήθειας στον κυψελιδικό διάμεσο ιστό, ενώ επιπλέον, κατά την εξέλιξη των βλαβών, αυξάνει το οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων ενώ, μορφολογικά τουλάχιστον, τα επιθηλιακά κύτταρα παραμένουν άθικτα.

Κατά τη μεταβατική αυτή φάση οι μετρήσεις της διαπερατότητας εξακολουθούν να αποκαλύπτουν αυξημένες τιμές σε συνέχεια της πρώιμης φάσης των βλαβών, ενώ τα φλεγμονώδη κύτταρα που βρίσκονται στον μικροαγγειακό χώρο εισβάλλουν στο διάμεσο χώρο.

## ΟΨΙΜΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Στο τελευταίο στάδιο της υπεροξικής βλάβης, η καταστροφή είναι εκτεταμένη και αφορά στους περισσότερους πληθυσμούς κυττάρων ενώ σηματοδοτεί τις εμφανείς βλάβες στη δομή των επιθηλιακών κυττάρων.

Οι ιστολογικές μελέτες δείχνουν εκτεταμένη καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων και του τριχοειδικού αγγειακού δικτύου, ενώ στα περισσότερα τριχοειδή συσσωρεύονται κυτταρικά υπολείμματα, ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, αιμοπετάλια και ερυθροκύτταρα, ενώ το πλάσμα είναι τόσο μειωμένο, ώστε η ροή του αίματος δεν είναι πλέον δυνατή.

Ο διάμεσος ιστός είναι διευρυμένος και ευρέως διηθημένος από φλεγμονώδη κύτταρα και αυξημένο αριθμό ινοβλαστών, ενώ επίσης αυξάνει και η περιεκτικότητά του σε νερό και πρωτεΐνες, με τελική κατάληξη το διάμεσο πνευμονικό οίδημα. Όσον αφορά στα επιθη-

λιακά κύτταρα των κυψελίδων, αυτά παραμένουν άθικτα μέχρι τα τελευταία στάδια της όψιμης υπεροξικής βλάβης. Χαρακτηριστικό είναι ότι, μετά 60 ώρες έκθεσης σε 100% O<sub>2</sub>, το κυψελιδικό επιθήλιο εμφανίζεται σχετικά άθικτο. Η συμμετοχή των κυψελιδικών κυττάρων υποσημαίνεται από τις απογυμνωμένες βασικές μεμβράνες των κυψελίδων που καλύπτονται μόνο από ινική και υπολείμματα κυττάρων. Η βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων συνίσταται σε σημαντική καταστροφή των κυττάρων τύπου I, με συνοδό πολλαπλασιασμό των κυττάρων τύπου II. Η κύρια συνέπεια των μεταβολών αυτών είναι η διαταραχή της σύνθεσης του επιθηλίου των κυψελίδων με αναλογική αύξηση του ποσοστού των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II<sup>28-30</sup>.

Η εξέλιξη των ιστοπαθολογικών βλαβών συνιστά αλληλεπίδραση μεταξύ: 1. Δράσης του οξυγόνου στους διάφορους τύπους κυττάρων, 2. Μετανάστευσης των φλεγμονωδών κυττάρων, 3. Μεταβολή της σύστασης των υγρών που οφείλεται στη διαταραχή της φυσιολογικής διαπερατότητας των φραγμών.

Η διάκρισή του σε τί ποσοστό η κυτταρική βλάβη είναι αποτέλεσμα της υπεροξίας ή της συρροής και επίδρασης φλεγμονωδών κυττάρων είναι δύσκολη.

Τέλος, από πειράματα που διεξήχθησαν από τους Holms et al<sup>17,18</sup>, και αφορούσαν σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε 100% O<sub>2</sub> για 24 ώρες και αποσύρθηκαν σε ατμοσφαιρικό αέρα για 200 ώρες, προέκυψε ότι από τις πιο σημαντικές λειτουργικές μεταβολές που συμβαίνουν μετά από 64 ώρες έκθεσης σε υπεροξία, είναι η αύξηση της περιεκτικότητας του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος σε πρωτεΐνη MB 69000 που κυρίως είναι λευκωματίνη και της οποίας η περιεκτικότητα βαίνει αυξανόμενη ακόμα και 24 ώρες μετά την απόσυρση από την υπεροξία.

Κατά τις ίδιες χρονικές περιόδους παρατηρείται μείωση του κυψελιδικού φωσφολιπιδίου (επιφανειοδραστικού παράγοντα - LS) στο κυψελιδικό έκπλυμα, ο οποίος μειώνεται σημαντικά μετά από 64 ώρες έκθεσης και συνεχίζει μειούμενος για 16 έως 36 ώρες, (μέσο διάστημα 24 ώρες), τουλάχιστον μετά την επιστροφή στο σύνθετες περιβάλλον. Απο τις μέχρι τώρα παρατηρήσεις θεωρείται σχεδόν σίγουρο ότι η μείωση του LS οφείλεται σε μείωση της σύνθεσης και έκκρισής του από τα πνευμονοκύτταρα τύπου II (η οποία μείωση συμβαδίζει με το ρυθμό καταστροφής αυτών των κυττάρων), όπως

επίσης βέβαια θεωρείται η αδρανοποίησή του από τις πρωτεΐνες του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος<sup>17,18,31</sup>.

Είναι γνωστή η δράση του επιφανειοδραστικού παράγοντα LS σε ότι αφορά στη σταθεροποίηση των κυψελιδικών τοιχωμάτων, τη μείωση του έργου της αναπνοής και τη μείωση της οδηγού πίεσης, για την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος και κατά συνέπεια τον σημαντικό ρόλο της έλλειψης ή αδρανοποίησής του στην παθοφυσιολογία του ARDS.

## ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

Όπως περιγράφηκε από διάφορους ερευνητές, η αποκατάσταση των πνευμονικών βλαβών προκύπτει από τις περιγραφές των μορφομετρικών μεταβολών σε πειραματόζωα (mice), που εκτέθηκαν σε 90% O<sub>2</sub> για διάστημα 6-7 ημερών. Τα πειραματόζωα που επιβίωσαν (10% - 20%), αφέθηκαν στον ατμοσφαιρικό αέρα και οι παθολογοανατομικές παρατηρήσεις έγιναν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, μετά το τέλος της έκθεσης στην υπεροξία.

Η εξέταση των πειραματόζωων έδειξε τοπικά πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II, ο οποίος έφθασε στο μέγιστο την 3η (2η-5η ημέρα σε άλλες μετρήσεις) ημέρα παραμονής στον αέρα και σταδιακά επανέρχονταν σε φυσιολογικές τιμές την 7η ημέρα, μετά την απόσυρση από το περιβάλλον της υπεροξίας. Ομοια ήταν και τα αποτελέσματα ερευνητών<sup>28,32</sup>, οι οποίοι ραδιοσήμαναν πειραματόζωα με [<sup>3</sup>H] θυμιδίνη, 2,5 ημέρες μετά την έκθεσή τους στο O<sub>2</sub>. Οι μελέτες έδειξαν ότι η αναλογία των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II σε σχέση με τα κύτταρα τύπου I ήταν 11:1 τη 2η ημέρα μετά τη σήμανση και μειώθηκε σε 1,4:1 σε 3 ημέρες. Σε ότι αφορά στα επιθηλιακά κύτταρα τύπου I, οι μόνες ορατές μορφολογικές και μορφομετρικές μεταβολές ήταν ότι τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου I, μετά 3 ημέρες αποκατάστασης, εμφανίζουν υπερχοφία και πάχυνση, μεταβολές οι οποίες δεν είναι ορατές την 7η ημέρα.

Τα συμπεράσματα από τις παρατηρήσεις αυτές είναι ότι κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης των βλαβών από υπεροξία, τα πολλαπλασιαζόμενα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II μετατρέπονται σε κυψελιδικά κύτταρα τύπου I γεγονός που συμβαίνει μετά από δύο ή πιθανόν περισσότερες διαιρέσεις των κυττάρων τύπου II

πριν διαφοροποιηθούν σε κύτταρα τύπου I. Η τρέχουσα εξήγηση του φαινομένου αυτού είναι ότι τα ευρισκόμενα σε ηρεμία κυψελιδικά κύτταρα τύπου II, δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν σε τύπου I κύτταρα, δεδομένου ότι απαιτείται κατ' αρχήν πολλαπλασιασμός τους<sup>29</sup>.

Παρόμοιες ήταν και οι παρατηρήσεις των ερευνητών που αφορούσαν στον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ραδιοσήμανση του DNA των κυττάρων αυτών έδειξε ότι ο δείκτης ραδιοσήμανσης αυξήθηκε 1,5 ημέρες μετά την απόσυρση από την έκθεση σε O<sub>2</sub>, με μεγίστη τιμή την 2,5 ημέρα. Το αξιοσημείωτο αυτής της έρευνας είναι ότι, ενώ η σήμανση αφορούσε συνολικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, εν τούτοις, η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου έγινε τελικά μόνο στα ενδοθήλια των τριχοειδών και δεν αφορούσε στα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας μεγαλύτερου μεγέθους. Μακροσκοπικά, δεν ήταν ορατές πλέον τριχοειδικές βλάβες και νεκρώσεις αλλά τα κύτταρα των τριχοειδών είχαν σημαντική υπερτροφία ενώ ήταν πλούσια σε οργανίλλια.

Μεταξύ της 3ης και της 7ης ημέρας μετά την απόσυρση από το O<sub>2</sub>, ο αριθμός των τριχοειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων βαίνει αυξανόμενος (διπλάσιος των μαρτύρων), ενώ παράλληλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα διογκώνονται (από 404 ± 14 μm σε 731 ± 32 μm μετά 3 ημέρες), πιθανώς λόγω αύξησης των κυτταροπλασματικών οργανιλλίων, με μηχανισμό που δεν είναι κατανοητός και πιθανώς οφείλεται σε έκκριση αγγειογενετικού παράγοντα από τα μακροφάγα του διαμέσου ιστού και των κυψελίδων<sup>32-35</sup>. Την 7η ημέρα τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών παύουν να παρουσιάζουν υπερτροφία και οι ρυθμοί πολλαπλασιασμού επανέρχονται στο φυσιολογικό.

Την 24η μέρα μετά την απόσυρση από το 100% O<sub>2</sub>, οπότε και παρατηρείται η ελαχίστη τιμή του, αρχίζει η σταδιακή αύξηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, του οποίου οι φυσιολογικές τιμές επανέρχονται 8 ημέρες (200 ώρα) μετά την επάνοδο στον αέρα, οπότε και οι μεταβολές της λειτουργικότητας των πνευμόνων επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα<sup>31</sup>.

Τέλος σε ό,τι αφορά στο διάμεσο ιστό, υπάρχουν στοιχεία που συνηγορούν υπέρ του πολλαπλασιασμού των διαμέσων κυττάρων τόσο κατά τη διάρκεια της υπεροξίας όσο και κατά την ανάκαμψη από αυτή. Τα συνηγορούντα στοιχεία είναι αύξηση του αριθμού των ινο-

βλαστών του κυψελιδικού διαμέσου ιστού που εξακολουθεί και κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης των βλαβών και η οποία όμως οφείλεται κυρίως σε πολλαπλασιασμό των ήδη υπαρχόντων ινοβλαστών.

Χαρακτηριστική είναι η αύξηση των μυοϊνοβλαστών οι οποίοι είναι κύτταρα με συσταλτικότητα και υπάρχουν γύρω από τους κυψελιδικούς πόρους. Μετά την έκθεση σε O<sub>2</sub>, αυτοί επεκτείνονται σε περιοχές που φυσιολογικά δεν υπάρχουν, ενώ ο συσχετισμός τους με τη μετέπειτα ανάπτυξη ινώσεως δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί<sup>13,36,37</sup>.

Ο αριθμός των μονοκυττάρων/μακροφάγων είναι επίσης αυξημένος, γεγονός που οφείλεται αφ' ενός σε κινητοποίηση των κυττάρων αυτών από την κυκλοφορία, αφ' ετέρου δε σε τοπικό πολλαπλασιασμό τους στον κυψελιδικό διάμεσο ιστό.

Τέλος, σε ό,τι αφορά στις μεταβολές στον εξωκυτταρικό χώρο των πνευμόνων, κατά την αποκατάσταση των πνευμονικών βλαβών από υπεροξία παρατηρείται αύξηση κατά 48% τη 14η ημέρα, της υδροξυπρολίνης, η οποία συνιστά μέτρο της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται αύξηση των ινών κολλαγόνου με το μικροσκόπιο φωτός, παρά μόνο με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο<sup>38</sup>, αύξηση της δραστηριότητας της υαλουρονιδάσης κατά την πρώιμη φάση (3η ημέρα) αποκατάστασης<sup>39</sup>, όπως επίσης και αύξηση της φιμπρονεκτίνης<sup>40</sup>.

Βασικό ερώτημα που δεν έχει μέχρι σήμερα απαντηθεί παραμένει ο λόγος για τον οποίο άλλα πειραματόζωα επιζούν της υπεροξίας και έχουν τη δυνατότητα να αποκαθιστούν τις βλάβες, ενώ άλλα αποβιώνουν μετά από την έκθεση σε O<sub>2</sub>. Από τις μέχρι τώρα παρατηρήσεις είναι σαφές ότι οι σημαντικοί παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος και το βαθμό αποκατάστασης των βλαβών είναι η βλάβη στα πνευμονοκύτταρα τύπου II όπως επίσης και η διαταραχή στον μεταβολισμό και την αδρανοποίηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα<sup>18</sup>. Άλλοι ερευνητές, ως καθοριστικό παράγοντα για την αποκατάσταση των βλαβών, προτείνουν την έκταση της καταστροφής των πνευμονοκυττάρων τύπου I<sup>41</sup>.

Οι βασικοί κυτταρικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αποκατάσταση των πνευμονικών βλαβών που προκαλούνται από το O<sub>2</sub> αποτελούν αντικείμενο μελλοντικής έρευνας. Οι μηχανισμοί αυτοί ευθύνονται για τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και

τη διαφοροποίηση στα κύτταρα του κυψελιδικού επιθηλίου, του ενδοθηλίου των τριχοειδών και του διαμέσου χώρου του πνεύμονα. Επίσης είναι ασαφής η συμμετοχή των φλεγμονωδών και ανοσοτροποποιητικών κυττάρων, οι μεταβολές στην επιφάνεια των κυτταρικών μεμβρανών, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων και οι υπόλοιποι μηχανισμοί που είναι δυνατόν να καθορίσουν την εξέλιξη των βλαβών από υπεροξία σε ίνωση<sup>13,42-44</sup>.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι βασικοί μηχανισμοί που ενέχονται στην τοξικότητα από οξυγόνο φαίνεται ότι είναι η παραγωγή προοίωντων μερικής αναγωγής οξυγόνου (οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου) οι οποίες έχουν την ικανότητα να αντιδρούν με όλα τα κυτταρικά βιομόρια συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, ενζύμων, λιπιδίων, νουκλεϊνικών οξέων και υδρογονανθράκων<sup>42,45</sup>.

Η παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου είναι το αποτέλεσμα της μερικής αναγωγής οξυγόνου. Κατά τη συνήθη κυτταρική αναπνοή, το  $O_2$  ανάγεται πλήρως με 4 ηλεκτρόνια και παράγεται  $H_2O$ , ως τελικό αποτέλεσμα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Όταν η μεταφορά των ηλεκτρονίων στο  $O_2$  είναι μερική, έχει ως αποτέλεσμα την τελική παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (υπεροξειδίου, υπεροξειδίου του υδρογόνου, υδροξύλιο, υδροπεροξύλιο, μονήρες οξυγόνο και περοξική ρίζα)<sup>46,47</sup>.

Οι πρόσφατες γνώσεις συγκλίνουν στο ότι η τοξικότητα από υπεροξία οφείλεται στην υπέρμετρη παραγωγή μεταβολιτών  $O_2$ , που ενώ αποτελούν προϊόν φυσιολογικού αερόβιου μεταβολισμού, εν τούτοις η υπέρμετρη παραγωγή τους είναι δυνατόν να υπερβεί τους εγγενείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που λειτουργούν υπό συνθήκες φυσιολογικών τιμών οξυγόνου.

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, οι οξειδωτικές ρίζες έχουν την ικανότητα να αντιδρούν με βιολογικά μακρομόρια που έχουν θέσεις-κλειδιά για τη λειτουργία των κυττάρων όπως ένζυμα, πρωτεΐνες, λιπίδια κυτταρικών μεμβρανών και νουκλεϊνικά οξέα και να διαταράσσουν τη λειτουργία τους, γεγονός που είναι ολέθριο για την επιβίωση των κυττάρων.

Παράλληλα και κατά και τη διάρκεια της τοξικής αλληλουχίας των αυτοπυροδοτούμενων αντιδράσεων από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, επισυμβαίνουν φλεγμο-

νώδεις αντιδράσεις, μέσω κυττάρων φλεγμονής (ουδετερόφιλα/μακροφάγα), που, λόγω της παράλληλης τοξικότητάς τους, συνεισφέρουν στις επιδράσεις των τοξικών παραγόντων του  $O_2$ .

Σε πειραματικά μοντέλα *in vitro* έχει αποδειχθεί ότι η υπεροξία αυξάνει την παραγωγή μεταβολιτών του  $O_2$  που έχουν τη δυνατότητα να βλάπτουν τα πνευμονικά κύτταρα και ειδικότερα τα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών τριχοειδών και να προκαλούν πνευμονικό οίδημα. Η πρόταση αυτή ενισχύεται από παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες, η χορήγηση ενδοτοξίνης σε πειραματόζωα ή η έκθεσή τους σε μη θανατηφόρο συγκέντρωση  $O_2$ , κατέληξε σε μερική προστασία έναντι της τοξικότητας από  $O_2$ , η οποία οφειλόταν κυρίως στην επαγωγική αύξηση αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως επίσης και σε αύξηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα<sup>48</sup>. Οι ενδείξεις που επίσης συνηγορούν υπέρ της τοξικής βλάβης των ελευθέρων ριζών  $O_2$ , είναι ότι η ενδοτραχειακή χορήγηση ερυθροκυττάρων προστατεύει τα πειραματόζωα από τη θανατηφόρο υπεροξία, γεγονός που αποδόθηκε στο ότι τα ερυθροκύτταρα, μέσω των αντιοξειδωτικών ενζύμων τα οποία περιέχουν, είναι δυνατόν να προστατεύσουν από τη θανατηφόρο υπεροξία<sup>49-51</sup>.

Είναι επίσης κοινή παραδοχή ότι κατά τη διάρκεια της υπεροξίας παρατηρείται συρροή φλεγμονωδών κυττάρων (πολυμορφοπυρήνων/μακροφάγων), τα οποία μέσω απελευθέρωσης πρωτεασών ή οξειδωτικών ριζών που παράγονται από τη διέγερση τους, δρουν πιθανώς συνεργικά στην πρόοδο της ιστικής βλάβης<sup>52</sup>. Το γεγονός αυτό ενισχύεται από πειραματικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία σε υπεροξία παρατηρείται συρροή ουδετεροφίλων σε πειραματόζωα (rats) που εκτέθηκαν<sup>53,54</sup>.

Το ερώτημα που παραμένει αναπάντητο είναι κατά πόσον τα ουδετερόφιλα συνεργούν στη βλάβη από υπεροξία. Η απορία που διατυπώνεται και δεν έχει διασαφηνισθεί μέχρι σήμερα είναι εάν τα ουδετερόφιλα που συρρέουν συνεισφέρουν στη βλάβη ή εάν, αντίθετα, είναι αμυντικός μηχανισμός περιορισμού της βλάβης ή και ενδεχομένως έναρξης μηχανισμών αποκατάστασης. Για τη διευκρίνιση του πιθανού συνεργικού ρόλου των ουδετεροφίλων στους μηχανισμούς βλάβης από υπεροξία χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές αφαίρεσης των ουδεροφίλων από τα πειραματόζωα (<500ουδ./

mm<sup>3</sup>) τα οποία στη συνέχεια εκτέθηκαν σε υπεροξία για διάστημα ~73 ωρών, και στη συνέχεια, μετρήθηκαν οι επιπτώσεις στους πνεύμονες των πειραματοζώων σε σχέση με αυτή των μαρτύρων που δεν είχαν υποστεί τη μείωση των ουδεροφίλων (>500 ουδ/ mm<sup>3</sup>). Η πνευμονική βλάβη εκτιμήθηκε σε ποσό λευκοματίνης στο έκπλυμα όπως επίσης και σε αναλογία βάρους πνευμόνων/βάρους σώματος και δραστηριότητα αγγειομεταρρεπτικού ενζύμου, τα οποία βρέθηκαν σε μειωμένες τιμές στα πειραματοζώα που είχαν υποβληθεί στη διαδικασία αφαίρεσης σε σχέση με αυτές των μαρτύρων. Ανάλογα είναι και τα συμπεράσματα των παρατηρήσεων ότι ο αριθμός των ουδεροφίλων της περιφέρειας (ή του εκπλύματος), σχετίζεται με το μέγεθος της πνευμονικής βλάβης<sup>27,54</sup>.

Τα παραπάνω ευρήματα είναι ενδεικτικά της συμμετοχής των ουδεροφίλων στους μηχανισμούς τοξικότητας από υπεροξία. Η γενική συμφωνία όμως είναι ότι η συρροή ουδεροφίλων προθανατίως σε θέσεις-κλειδιά πνευμόνων που εκτέθηκαν σε υπεροξία δεν είναι αρκετή για να ενοχοποιήσει τα ουδετερόφιλα για τον θάνατο από υπεροξία. Η χρήση τεχνικών που αφαιρούν τα ουδετερόφιλα πριν από την έκθεση των πειραματοζώων σε υψηλά μείγματα O<sub>2</sub> είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αρχικά έκταση της πνευμονικής βλάβης, η οποία όμως στη συνέχεια δεν αποτράπηκε μετά παρατεταμένη έκθεση (72 ώρες) των πειραματοζώων σε υπεροξία.

Οι μέχρι τώρα εκτιμήσεις συγκλίνουν στο γεγονός ότι η υπεροξία βλάπτει αρχικά τα πνευμονικά κύτταρα και στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα δευτερογενώς συνεισφέρουν στη φλεγμονή. Η παρατήρηση ότι η αφαίρεση των ουδεροφίλων δεν προστατεύει τα πειραματοζώα από παρατεταμένη υπεροξία υποδηλώνει ότι η συνεχής έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις O<sub>2</sub> είναι τελικά επιβλαβής για τον πνεύμονα, ανεξάρτητα της παρουσίας τους.

#### ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η κατά τη διάρκεια του αερόβιου μεταβολισμού συνεχής παραγωγή οξειδωτικών ριζών και η δυναμική τοξική τους δράση, οδήγησε στην ανάπτυξη αμυντικών μηχανισμών από τα οργανικά συστήματα στα οποία παράγονται. Οι μηχανισμοί αυτοί έχουν ως σκοπό την εξουδετέρωση των παραγομένων ελευθέρων ριζών και

τη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και της εξουδετέρωσης των τοξικών προϊόντων του οξυγόνου<sup>45-47</sup>.

Οι αντιοξειδωτικοί αυτοί μηχανισμοί διαχωρίζονται αδρά σε ενζυμικούς (που είναι κυρίως ενδοκυττάριοι) και μη ενζυμικούς (εξωκυττάριοι) που περιλαμβάνουν λιποφιλικά και υδροφιλικά αντιοξειδωτικά και δεσμευτικά του σιδήρου συστήματα.

Οι ενζυμικοί μηχανισμοί είναι κυρίως ενδοκυττάρια ένζυμα που καταλύουν τη σύζευξη ή τον αποπολυμερισμό των οξειδωτικών ριζών σε αδρανείς παράγοντες, παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα και συχνά περιέχουν μέταλλο ως καταλύτη. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τουλάχιστον τρία ισόένζυμα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD), η οποία έχει ανιχνευθεί και εξωκυτταρίως, οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης, η καταλάση (ένζυμο που περιέχει αίμη), όπως επίσης και πλήθος βοηθητικών ενζύμων και συστημάτων μεταφοράς<sup>55</sup>.

Οι μη ενζυμικοί μηχανισμοί, αποτελούνται από αντιοξειδωτικά συστήματα που βρίσκονται είτε στο πλάσμα είτε στις κυτταρικές μεμβράνες και συμπεριλαμβάνουν λιποφιλικά ή υδροφιλικά συστήματα.

Στα συστήματα αυτά περιλαμβάνονται η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε), το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), η γλουταθειόνη (GSH), οι φλαβοπρωτεΐνες, χημικά, β-καρωτένια, το ουρικό οξύ, η γλυκόζη, όπως επίσης και πρωτεΐνες που πλάσματος (τρανσφερρίνη, σερουλοπλασμίνη, αλβουμίνη και απποσφαιρίνη)<sup>56</sup>.

#### ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΟ ΟΞΥΓΟΝΟ

Ενα από τα σημαντικότερα πεδία έρευνας των τελευταίων ετών, είναι η ικανότητα των οργανισμών να ανέχονται υψηλά μείγματα O<sub>2</sub>. Η έρευνα αυτή στηρίζεται στην παραδοχή ότι η έκθεση των οργανισμών σε διαφορετικά ερεθίσματα είναι δυνατόν να επιφέρει ενδοκυττάρια μεταβολές που να επιτρέπουν την επιβίωση τους σε συνθήκες υπεροξίας και έχει μέχρι σήμερα οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>57-59</sup>.

Οι πρώτες παρατηρήσεις αφορούσαν σε πειραματοζώα (rats) στα οποία παρατηρήθηκε ότι η προέκθεση σε μη θανατηφόρες δόσεις O<sub>2</sub> ή σε ενδοτοξίνη αύξησε την ανθεκτικότητά τους σε υπεροξία<sup>60</sup>. Από τις in vitro έρευνες, που αφορούσαν σε αποικίες E. coli που εκτέ-

θηκαν σε μείγμα  $O_2$  100%, αναφέρεται αύξηση των ενζύμων καταλάσης και δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD) κατά 40 και 140 % αντιστοίχως συγκριτικά με τις αποικίες που αναπτύχθηκαν στην ατμόσφαιρα<sup>61</sup>. Ανάλογες είναι και οι παρατηρήσεις που αφορούσαν στην έκθεση των αποικιών σε όζον ( $O_3$ ), του οποίου η τοξική δράση επίσης αποδίδεται στον σχηματισμό τοξικών ριζών οξυγόνου<sup>62</sup>.

Παρόμοιες ήταν και οι παρατηρήσεις από καλλιέργειες πνευμονοκυττάρων τύπου II πειραματοζώων (rats), οι οποίες είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε υπεροξία (95%  $O_2$ ) για διάστημα 24 ωρών και στα οποία μετρήθηκε η δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων σε σχέση με κύτταρα μάρτυρες που είχαν επωασθεί υπό ατμοσφαιρικές συνθήκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αντίσταση σε βλάβη από υπεροξία στα κύτταρα που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε υψηλά μείγματα  $O_2$ . Η αντοχή αυτή ήταν μεγαλύτερη για τα εμβρυϊκά κύτταρα από ότι για τα κύτταρα των ενηλίκων. Σε ό,τι αφορά στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι η αυξημένη βιωσιμότητα οφείλετο εν μέρει σε αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων, ενώ φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες, τουλάχιστον στα εμβρυϊκά κύτταρα, παρεμβαίνουν και επηρεάζουν την αντοχή τους προς τα υψηλά μείγματα  $O_2$ <sup>63</sup>. Αντιθέτως, σε καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπινου βρογχικού επιθηλίου, παρατηρήθηκε αύξηση της αντίστασης των κυττάρων που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε υψηλά μείγματα (95%)  $O_2$  επί 48 ώρες, σε σχέση με τα κύτταρα μάρτυρες. Στην προκειμένη περίπτωση η αυξημένη αντίσταση των κυττάρων

στην υπεροξία δεν οφειλόταν ούτε στην επαγωγική αύξηση της περιεκτικότητας ούτε στην αύξηση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων<sup>48,64</sup>.

Η εξήγηση του φαινομένου της αυξημένης ανοχής σε υπεροξία δεν είναι σαφής. Στις πιθανές ερμηνείες περιλαμβάνεται η επαγωγική αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων (κυρίως SOD) η οποία πιστοποιείται με την αύξηση του mRNA για τη SOD μετά από έκθεση σε υπεροξία, ενώ επίσης υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις ότι και η αύξηση κάποιων κυτταροκινών (ιντερλευκίνης, TNF) η οποία συμβαίνει μετά την έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες (π.χ. χορήγηση ενδοτοξίνης), οδηγεί σε αύξηση του mRNA για τη SOD<sup>64</sup>. Αντίθετος ως προς τον πιθανό μηχανισμό ανοχής στην υπεροξία είναι και οι παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες η ανθεκτικότητα στην υπεροξία πειραματοζώων και *in vitro* κυτταροκαλλιερειών δεν σχετίζεται με την αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων<sup>65</sup> αλλά με αύξηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα ή του κυττοχρώματος P-450<sup>63</sup> στο έκπλυμα.

Συμπερασματικά, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αντοχή στην υπεροξία, πλην της επαγωγικής αύξησης των αντιοξειδωτικών ενζύμων, η οποία είναι αποδεδειγμένη σε κάποιες περιπτώσεις, είναι πολύπλοκοι και αποτελούν αντικείμενο μελλοντικής έρευνας ενώ τα μέχρι τώρα ευρήματα αφορούν είτε σε έρευνες σε πειραματοζώα είτε σε *in vitro* καλλιέργειες κυττάρων αναπνευστικού επιθηλίου και δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους.

## SUMMARY

### *Oxygen toxicity and the lung*

*A. Rigopoulou, P. Bechrakis*

*The supplemental oxygen administration is a common therapeutic intervention in the management of patients with arterial hypoxemia, in order to improve tissue hypoxia and maintain aerobic metabolism. Unfortunately the therapeutic use of high concentration of  $FiO_2$  for a prolonged period of time causes anatomic and functional damage to the lungs similar to that described in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The aim of the study is to review the data from recent about oxygen toxicity mechanisms - which is a biochemical paradox since oxygen is simultaneously essential for aerobic metabolism - and to understand of the cellular and molecular mechanisms that finally cause the cellular damage and death. This is a field for future research about the oxygen caused damage and the final*



goal is the investigation of new therapeutic approaches to confront and minimize the hyperoxia induced problems. *Pneumon* 2004, 17(1):18-28.

**Key words:** Oxygen, toxicity, lung

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fisher A. Oxygen therapy: Side effects and toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 61-69.
2. Snider GL, Rinaldo J. Oxygen Therapy. Oxygen Therapy in Medical Patients Hospitalized outside of the Intensive Care Unit. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 29-36.
3. Fulmer JD, Snider GL. American College of Chest Physicians (ACCP). National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Conference on Oxygen Therapy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1645-1655.
4. Flenley DC. Management of Respiratory Failure. Oxygen Therapy *JR Coll Physicians Lond* 1980; 14: 157-160.
5. Jenkinson SG. Oxygen toxicity. *New Horiz* 1993; 1(4): 504-11.
6. Valensi PL, Aubry P, Donner CF, Robert D, Ruhle KH, Weitzenblum E, Wertembergen R. Recommendations for long term oxygen therapy: Report of a SEP (European Society of Pneumology) Task Group. *Eur Respir J* 1989; 2: 160-164.
7. Ρηγοπούλου Α, Μπεχράκης Π, Σιαφάκας Ν. Η αρτηριοφλεβική διαφορά περιεκτικότητας σε O<sub>2</sub> ως δείκτης επιτυχούς οξυγονοθεραπείας. *Πνεύμων* 1990; 2: 58-64.
8. Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity. *Am J Med* 1980; 69: 117-126
9. Davis WB, Rennard SJ, Bitterman PB, Crystal RG. Pulmonary Oxygen Toxicity. Early Reversible Changes in Human Alveolar Structures Induced by Hyperoxia. *Engl J Med* 1983; 309: 878-883
10. Tomaszefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21(3): 435-466.
11. Tate RM, Repine JE. Hydrogen peroxide causes permeability edema and hypertension in isolated salt-perfused rabbit lungs. *Chest* 1983; 83(5): 48S-49S.
12. Weir KL, Gorman EN, Ross JA, Godden DJ, McKinnon AD, Johnston PW. Lung capillary albumin leak in oxygen toxicity. A quantitative immunocytochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 784-9.
13. Ingbar DH. Mechanisms of repair and remodeling following acute lung injury. *Clin Chest Med* 2000; 21(3): 589-616.
14. Thorsen E, Kammestad BK. Persistent small airways dysfunction after exposure to hyperoxia. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1421.
15. Bowman M, Butler E, Vatter A, Repine J. Hyperoxia Injures Endothelial cell in Culture and Causes Increased Neutrophil Adherence. *Chest* 1983; 83(5): 33S-35S.
16. Matthay M, Norimasa F, Frank J, Kallet R Daniel B, Sakuma T. Alveolar epithelial barrier. *Clin Chest Med* 2000; 21(3): 477- 490.
17. Holm BA, Notter Rh. Pulmonary Surfactant Effects in Sublethal Hyperoxic Lung Injury. *Physiology of Oxygen Radicals* Aubrey E. Taylor, Sadis Matalon, Peter A. Ward American Physiological Society 1986; Williams and Wilkins Company, Baltimore, Maryland.
18. Holm BA, Notter Rh, Siggle J, Matalon S. Pulmonary Physiological and surfactant changes during injury and recovery from hyperoxia. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1402-1409.
19. Freeman BA, Crapo JD. Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *J Biol Chem* 1981; 256(21): 10986-10992.
20. Suttorp N, Simon LM. Lung cell oxidant injury enhancement of polymorphonuclear leukocyte mediated cytotoxicity in lung cells exposed to sustained in vitro hyperoxia. *J Clin Invest* 1982; 70: 342-350
21. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol* 1998; 201(Pt 8): 1203-9.
22. Ρηγοπούλου Α, Μπεχράκης Π. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου: Στοιχεία βιοχημείας, μηχανισμών σχηματισμού και δράσης. *Πνεύμων* 1991; 4: 107-122.
23. Kleen M, Messmer K. Toxicity of high PaO<sub>2</sub>. *Minerva Anaesthesiol* 1999; 65(6): 393-6.
24. Matalon S, Egan G. Effects of 100% O<sub>2</sub> breathing on permeability of alveolar epithelium to solute. *J Appl Physiol* 1981; 50: 859-863.
25. Matalon S, Nickerson P. Alterations in Mammalian Blood-Gas Barrier Exposed to Hyperoxia *Physiology of Oxygen radicals*. American Physiological Society Bethesda Maryland, 1986.
26. Matalon S, Egan E. Interstitial fluid volumes and albumin spaces in pulmonary oxygen toxicity. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1767-1772.
27. Shasby D, Fox R, Harada R, Repine J. Reduction on the edema of acute hyperoxic lung injury by granulocyte

- depletion. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1237-1244.
28. Adamson JYR, Bowden DH. The type 2 cells as progenitor of alveolar epithelial regeneration A cytodynamic study in mice after exposure to oxygen. *Lab Invest* 1974; 30: 35-42
  29. Kauffman SL. Cell proliferation in the mammalian lung. *Int Rev Exp Pathol* 1980; 22: 132-176.
  30. Olivera WG, Ridge KM, Sznajder JI. Lung liquid clearance and N, K-ATPase during acute hyperoxia and Recovery in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1229-34.
  31. Holm BA, Notter RH. Pulmonary surfactant effects in sublethal hyperoxic lung injury. *Physiology of Oxygen Radicals*. American Physiological Society, 71-86 Bethesda Maryland, 1986.
  32. Bowden DH, Adamson IYR. Endothelial regeneration as a marker of the differential vascular response in oxygen induced pulmonary edema. *Lab Invest* 1974; 30: 350-357.
  33. Maniscalco WM, Watkins RH, Finkelstein JN, Campell MH. Vascular endothelial growth factor mRNA increases in alveolar epithelial cells during recovery from oxygen injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 377-86.
  34. Jones R, Zapol WM, Reid L. Pulmonary arterial wall injury and remodeling by hyperoxia. *Chest* 1983; 5: 40S-42S.
  35. Suzuki Y, Aoki T, Takeuchi O, Nishio K, Suzuki K, Miyata A, Oyamada Y, Takasugi T, Mori M, Fujita H, Yamaguchi K. Effect of hyperoxia on adhesion molecule expression in human endothelial cells and neutrophils. *Am J Physiol* 1997; 272(3 Pt 1): L418-25.
  36. Kapanci Y, Assimakopoulou A, Irle C, Zwahlen A, Gabbiani G. "Contractile interstitial cells" in pulmonary alveolar septa: a possible regulator of ventilation-perfusion ratio? Ultrastructural, immunofluorescence, and in vitro studies. *J Cell Biol* 1974; 60: 375-392.
  37. Kauffman SL. Cell proliferation in the mammalian lung. *Int Rev Exp Pathol* 1980; 22:132-176.
  38. Valimaki M, Juva K, Rantanen J, Ekfors T, Niinikoski J. Collagen metabolism in rat lungs during chronic intermittent exposure to oxygen. *Aviat Space Environ Med* 1975; 46: 684-690.
  39. Toole BP. Developmental role of hyaluronate. *Connect. Tissue Res* 1982; 10: 93-100.
  40. DuBaybo B, Durr R, Thet LA. Paraquat induced lung injury: use of a unilateral injury model to produce different degrees of injury and fibrosis (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 182.
  41. Fracica PJ, Knapp MJ, Crapo JD. Patterns of progression and markers of lung injury in rodents and subhuman primates exposed to hyperoxia. *Exp Lung Res* 1988; 14: 869-885.
  42. Carvalho CR, De Paula Pinto Schettino G, Maranhao B, Bethlem ER. Hyperoxia and lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4(5): 300-4.
  43. Mantell LL, Horowitz S, Davis JM, Kazzaz JA. Hyperoxia-induced cell death in the lung- the correlation of apoptosis, necrosis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 887: 171-80.
  44. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 26-31.
  45. Frank L, Massaro D. Oxygen Toxicity. *Am J Med* 1980; 69:117-126.
  46. Halliwell B, Hoult R, Blake D. Oxidants, inflammation, and anti-inflammatory drugs. *FASEB J*, 1988; 2: 2867-2873.
  47. Halliwell B. Oxygen radicals: a common sense look at their nature and medical importance. *Med Biol* 1984; 62: 71-77.
  48. Bhandari V, Maulik N, Kresch M. Hyperoxia causes an increase in antioxidant enzyme activity in adult and fetal rat type II pneumocytes. *Lung* 2000; 178(1): 53-60.
  49. Toth K, Clifford D, Berger E, White C. Repine intact human erythrocytes prevent hydrogen peroxide mediated damage to isolated perfused rat lungs and cultured bovine pulmonary artery endothelial cells. *J Clin Invest* 1984; 74: 292-295.
  50. Van Asbeck S, Hoidal J, Vergelloti G, Schwartz B, Moldow BJ. Protection against lethal hyperoxia by tracheal insufflation of erythrocytes. Role of red cell glutathione. *Science Wash DC* 1985; 227: 756-759.
  51. Hoidal JR, Van Asbeck BS, Mann J, Jacob HS, Kennedy TP. Therapy with red blood cells decreases hyperoxic injury. *Expir. Lung Research* 1988; 14: 977-985.
  52. Fantone JC, Johnson KJ, Til GO, Ward PA. Acute and progressive lung injury secondary to toxic oxygen products from leukocytes. *Chest* 1983; 83(5): 46S-48S.
  53. Johnson KJ, Fantone JC, Kaplan J, Ward PA. In vivo damage of rat lungs by oxygen metabolites. *J Clin Invest* 1981; 67: 983-993.
  54. Suttrop N, Simon LM. Lung Cell Oxidant Injury Enhancement of polymorphonuclear leucocyte-mediated cytotoxicity. In lung cells exposed to sustained in vitro hyperoxia. *J Clin Invest* 1982; 70: 342-350.

55. Cross C, Halliwell B, Borish E, Pryor W, Ames B, Saul R, McCord J, Harman D. Oxygen Radicals and Human Disease (Davis Conference). *Ann Int Med* 1987; 107: 526-54.
56. Jyonouchi H, Sun S, Abiru T, Chareansholvanich S, Ingbar DH. The effects of hyperoxic injury and antioxidant vitamins on death and proliferation of human small airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(3): 426-36.
57. Franek WR, Horowitz S, Stansberry L, Kazzaz JA, Koo HG, Li Y, Arita Y, Davis JM, Mantell AS, Scott W, Mantell LL. Hyperoxia inhibits oxidant-induced apoptosis in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276(1): 569-75.
58. Liu HS. Adaptation: a new concept in radiation biology and oncology and its clinical relevance. *J Formos Med Assoc* 1996; 95(11): 817-21.
59. Capellier G, Beuret P, Clement G, Depardieu F, Rast C, Regnard J, Robert D, Barale F. Oxygen tolerance in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1998; 24(5): 422-8.
60. Frank L, Summerville J, Massaro D. Protection from oxygen toxicity with endotoxin: the role of the endogenous antioxidant enzymes of the lung. *J Clin Invest* 1980; 65: 1104-1110.
61. Whiteside C, Hassan H. Induction and inactivation of catalase and superoxide dismutase of *Escherichia coli* by ozone. *Archiv Biochem Biophys* 1987; 464-471.
62. Frank L, Yam J, Roberts RJ. The role of endotoxin in production of adult rats from oxygen-induced lung toxicity. *J Clin Invest* 1978; 61: 269-275.
63. White CW, Ghezzi P, Dinarello CA, Caldwell SA, McMurry IF, Repine JE. Recombinant tumor necrosis factor/cachectin and interleukin 1 pretreatment decreases lung oxidized glutathione accumulation lung injury, and mortality in rats exposed to hyperoxia. *J Clin Invest* 1987; 79: 1868-1873.
64. Pietarinen-Runtti P, Raivio KO, Saksela M, Asikainen TM, Kinnula VL. Antioxidant enzyme regulation and resistance to oxidants of human bronchial epithelial cells cultured under hyperoxic conditions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(2): 286-92.
65. Park MS, Wallace HM. Hyperoxia influences mRNA expression of cytokines in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Yonsei Med J* 1998; 60(3): 215-26.

# Θωρακοσκόπηση

Κ. Ψαθάκης

Πνευμονολόγος, Πνευμονολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ,  
Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: Θωρακοσκόπηση, υπεζωκοτικές συλλογές, κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, φυματώδης πλευρίτιδα, πνευμοθώρακας, πλευρόδεση

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Στο πρώτο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα, η θωρακοσκόπηση χρησιμοποιήθηκε στην αντιμετώπιση της πνευμονικής φυματίωσης. Μετά την ανακάλυψη των αντιφυματικών φαρμάκων, η θωρακοσκόπηση εξελίχθηκε ως διαγνωστική μέθοδος νοσημάτων του θώρακα. Η θωρακοσκόπηση, όπως εφαρμόζεται σήμερα από τους πνευμονολόγους, διαφέρει από τη θωρακοσκοπική χειρουργική (εξέλιξη και εφαρμογή της τεχνικής στη χειρουργική θώρακα) και ταυτόχρονα πλεονεκτεί κατά το ότι είναι πολύ λιγότερο επεμβατική και σημαντικά φθηνότερη, αφού γίνεται υπό τοπική αναισθησία, σε ενδοσκοπικό θάλαμο και με τη χρήση επαναχρησιμοποιούμενων υλικών. Λόγω της υψηλής διαγνωστικής της αξίας, αποτελεί μέθοδο εκλογής στη διαγνωστική προσπέλαση των υπεζωκοτικών συλλογών, που είναι και η κύρια ένδειξή της. Επιπλέον παρέχει τη δυνατότητα έγχυσης τάλκη ενδοϋπεζωκοτικά, που θεωρείται μέθοδος εκλογής για πλευρόδεση στις κακοήθεις πλευρίτιδες. Η θωρακοσκόπηση βρίσκει ανάλογες εφαρμογές και στην αντιμετώπιση του πνευμοθώρακα. Πρόκειται για μια μέθοδο ασφαλή, αποτελεσματική και εύκολη στην εκμάθησή της. Καθώς το ενδιαφέρον για την τεχνική και ο αριθμός των πνευμονολόγων που εκπαιδεύονται σ' αυτήν ολοένα αυξάνει, η θωρακοσκόπηση αναμένεται να καταλάβει την πραγματική της θέση στη διαγνωστική και θεραπευτική φαρέτρα της Πνευμονολογίας κατά τα επόμενα χρόνια. *Πνεύμων 2004, 17(1):29-38.*

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο όρος “θωρακοσκόπηση” εισήχθη από τον Hans Christian Jacobaeus, παθολόγο από τη Στοκχόλμη το 1919. Ο Jacobaeus δημοσίευσε τότε δυο περιστατικά με εξιδρωματική πλευρίτιδα, όπου πραγματοποίησε για πρώτη φορά θωρακοσκόπηση υπό τοπική αναισθησία, αναρροφώντας το πλευριτικό υγρό, αντικαθιστώντας το με αέρα και εισάγοντας στη συνέχεια στο θώρακα ένα κυστεοσκόπιο δια μέσου ενός trocar.

Παρ' όλο που η θωρακοσκόπηση εφαρμόστηκε αρχικά από τον εμπνευστή της για διαγνωστικούς σκοπούς, για τα επόμενα 40 χρόνια έγινε ευρέως γνωστή ως θεραπευτική μέθοδος για τη φυματίωση, με τη χρήση του

Αλληλογραφία:  
Κώστας Ψαθάκης,  
Λιακαταίων 15, 114 74, Γκύζη, Αθήνα  
Τηλ.: 210 6435278, Fax: 210 7494095,  
e-mail: kpsazakis@hol.gr

θεραπευτικού πνευμοθώρακα και τη λύση των συμφύσεων του υπεζωκότα με ηλεκτροκαυτηρίαση (συμφυσιόλυση).

Μετά το 1950 και την εισαγωγή των αντιβιοτικών στη θεραπεία εναντίον της φυματίωσης, η εποχή του θεραπευτικού πνευμοθώρακα πέρασε ενώ παράλληλα το ενδιαφέρον των πνευμονολόγων, που μέχρι τότε το μονοπωλούσε σχεδόν η φυματίωση, μετατοπίστηκε σιγά – σιγά και σε άλλες σημαντικές παθήσεις του πνεύμονα, με αποτέλεσμα τη μείωση του ενδιαφέροντος για τη θωρακοσκοπηση. Στην Ευρώπη, μερικοί πνευμονολόγοι εκείνης της γενιάς, ήδη εξοικειωμένοι με την τεχνική, συνέχισαν να την εφαρμόζουν, στο ευρύτερο πλέον πεδίο της διαγνωστικής προσέγγισης των νοσημάτων του θώρακα. Πολλές δημοσιεύσεις έκαναν τότε την εμφάνισή τους στη βιβλιογραφία, καταδεικνύοντας τη διαγνωστική αξία της μεθόδου σε νοσήματα του υπεζωκότα, σε εστιακές ή διάχυτες πνευμονοπάθειες, σε όγκους του μεσοθωρακίου κ.α.<sup>1-3</sup>. Την ίδια περίοδο στις ΗΠΑ, το επεμβατικό σκέλος της διαγνωστικής προσέγγισης των παθήσεων αυτών, γινόταν από τους χειρουργούς με θωρακοτομή και ανοικτή βιοψία, ενώ η θωρακοσκοπηση πέρασε στην αφάνεια<sup>4</sup>.

Μετά τα τέλη της δεκαετίας του '80, με την εξέλιξη της τεχνολογίας και την εμφάνιση της τάσης για λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, η θωρακοσκοπηση “ανακαλύφθηκε” εκ νέου από τους θωρακοχειρουργούς και έτυχε ευρείας αποδοχής στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Η “επεμβατική” ή “χειρουργική” θωρακοσκοπηση γνώρισε ραγδαία εξέλιξη, επιτρέποντας πραγματικές επεμβάσεις χειρουργικής θώρακος να γίνονται ενδοσκοπικά ή με τη βοήθεια μικρής θωρακοτομής. Αυτός ο τύπος χειρουργικής θώρακα, γνωστός ως VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery), πραγματοποιείται στην αίθουσα του χειρουργείου υπό γενική αναισθησία, χρησιμοποιώντας τραχειοσωλήνα διπλού αυλού για τον αερισμό του ενός μόνο πνεύμονα, και με τρία συνήθως σημεία εισόδου, για την εισαγωγή στο θώρακα του θωρακοσκοπίου και των ενδοσκοπικών χειρουργικών εργαλείων δια μέσου αντίστοιχων trocar<sup>5-7</sup>.

Η “κλασική”, από την άλλη πλευρά, θωρακοσκοπηση πραγματοποιείται από πνευμονολόγους και διαφέρει σαφώς από την VATS γιατί γίνεται συνήθως σε ενδοσκοπικό θάλαμο, υπό τοπική αναισθησία, με ελαφρά ύπνωση και διατήρηση της αυτόματης αναπνοής του

ασθενούς, με ένα συνήθως σημείο εισόδου στο θώρακα, ενώ χρησιμοποιούνται επαναχρησιμοποιούμενα υλικά που μπορούν να αποστειρωθούν<sup>5,8</sup>.

Λόγω αυτών των διαφορών στην τεχνική, αλλά και των διαφορετικών ενδείξεων που έχει κάθε μια, δημιουργήθηκε η ανάγκη να χρησιμοποιούνται διαφορετικοί όροι όταν αναφερόμαστε στις μεθόδους αυτές. Σήμερα ο όρος “VATS” αναφέρεται αποκλειστικά στη “χειρουργική” θωρακοσκοπηση ή ορθότερα, στη θωρακοσκοπική χειρουργική. Η “κλασική” θωρακοσκοπηση περιγράφεται με διάφορους όρους όπως “medical thoracoscopy”, “πλευροσκοπηση” (απόδοση στα Ελληνικά του όρου pleuroscopy) ή απλά “θωρακοσκοπηση”. Ο όρος “θωρακοσκοπηση”, όπως δόθηκε από τον Jacobaeus, εφευρέτη της μεθόδου, είναι ίσως ο πλέον δόκιμος<sup>4,5,8</sup>. Παρόλα αυτά οι όροι “medical thoracoscopy” και “πλευροσκοπηση”, αν και μεταγενέστεροι, υιοθετούνται συχνά στη βιβλιογραφία, ίσως για να τονίσουν τον ελάχιστο επεμβατικό χαρακτήρα της τεχνικής αυτής<sup>4</sup>.

## ΤΕΧΝΙΚΗ

Είναι πολύ σημαντική η λεπτομερής ενημέρωση του ασθενούς και των συγγενών του, σχετικά με το σκοπό της εξέτασης και τον τρόπο που αυτή γίνεται. Αυτό θα μειώσει σημαντικά το άγχος του ασθενούς και θα τον κάνει πολύ πιο συνεργάσιμο κατά τη διάρκεια της θωρακοσκοπησης. Η λήψη έγγραφης συγκατάθεσης δεν πρέπει ποτέ να παραλείπεται<sup>8</sup>.

Στα περισσότερα κέντρα η θωρακοσκοπηση γίνεται σε αίθουσα ενδοσκοπήσεων και πάντοτε υπό άσπτες συνθήκες. Ο ασθενής μπορεί να λάβει ελαφρά καπνολή (π.χ. μιδαζολάμη), διατηρώντας όμως την αυτόματη αναπνοή του. Τοποθετείται σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση με το υγιές ημιθώρακιο προς τα κάτω και υπό συνεχές monitoring με ηλεκτροκαρδιογράφημα και παλμική οξυμετρία. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι αρκετή χορήγηση O<sub>2</sub> με ρινική κάνουλα και ροή 3 – 4 λίτρα/λεπτό.

Η τεχνική είναι απλή και μοιάζει με τη διαδικασία εισαγωγής θωρακοσωλήνα<sup>8-10</sup>. Αρχικά γίνεται απλή παρακέντηση για την ανίχνευση του πλευριτικού υγρού και παράλληλα, το δέρμα και το θωρακικό τοίχωμα αναισθητοποιούνται με τοπικό αναισθητικό. Μετά από μια

πολύ καλή τοπική αναισθησία του τοιχώματος, στην υπεζωκοτική κοιλότητα εισάγεται ένα trocar, συνήθως στο ύψος του 5<sup>ου</sup> – 6<sup>ου</sup> μεσοπλεύριου διαστήματος, στην πρόσθια, μέση ή οπίσθια μασχαλιαία γραμμή, ανάλογα με την εντόπιση του υγρού. Μέσω του trocar γίνεται αναρρόφηση όλου του πλευριτικού υγρού με ταυτόχρονη παθητική αντικατάστασή του από αέρα που εισέρχεται ελεύθερα στην υπεζωκοτική κοιλότητα (ανοικτός πνευμοθώρακας) και προκαλεί μερική ή πλήρη σύμπτωση του πνεύμονα (ανάλογα με το αν υπάρχουν ή όχι συμφύσεις μεταξύ πνεύμονα και θωρακικού τοιχώματος).

Στη συνέχεια, μέσω του trocar, εισάγεται το θωρακοσκοπιο και γίνεται επισταμένη επισκόπηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας (θωρακοσκόπηση). Από τις παθολογικές περιοχές λαμβάνονται βιοψίες υπό άμεση όραση, για ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια. Αμέσως μετά, όταν είναι εμφανής η παρουσία κακοήθειας ή υπάρχει ήδη τέτοια διάγνωση από προηγούμενες κυτταρολογικές πλευριτικού υγρού, γίνεται έγχυση ξηρού αποστειρωμένου τάλκη (πλευρόδεση με talc poudrage)<sup>11</sup>. Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης εισάγεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα, από την ίδια θέση εισόδου, ένας θωρακοσωλήνας 24 – 32 Fr, που συνδέεται με συσκευή παροχέτευσης (bulla), για την αφαίρεση του αέρα και του πλευριτικού υγρού που πιθανόν θα αναπαραχθεί στα επόμενα εικοσιτετράωρα. Όταν επιδιώκεται σταθερή σύμπτωση μεταξύ τοιχωματικού και σπλαχνικού υπεζωκότα (πλευρόδεση), είναι βασικής σημασίας η επανέκπτυξη του πνεύμονα και η επαφή των δυο πετάλων του υπεζωκότα. Η εφαρμογή αρνητικής πίεσης (αναρρόφησης), εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να γίνεται προοδευτικά και πάντοτε με στενή παρακολούθηση των συμπτωμάτων και των ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς για την αποφυγή πνευμονικού οιδήματος από ταχεία επανέκπτυξη. Ο θωρακοσωλήνας παραμένει στη θέση του έως ότου ο πνεύμονας εκπτυχθεί πλήρως και το πλευριτικό υγρό που παροχετεύεται είναι < 100 ml / 24ωρο. Συνήθως 2 – 4 ημέρες αρκούν, αλλά, λόγω του κινδύνου επιμόλυνσης, καλό θα είναι να αποφεύγεται η παραμονή του θωρακοσωλήνα πέραν των πέντε ημερών<sup>12</sup>.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η θωρακοσκόπηση είναι μια διαγνωστική και, σε

ορισμένες περιπτώσεις, θεραπευτική τεχνική. Δεν παύει βέβαια να είναι επεμβατική μέθοδος και γι' αυτό θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν άλλες, λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι, έχουν αποτύχει. Παλαιότερα, οι ενδείξεις της θωρακοσκόπησης περιελάμβαναν ένα μεγάλο εύρος παθήσεων, όπως παθήσεις του υπεζωκότα, διάχυτες πνευμονοπάθειες, εντοπισμένες πνευμονικές βλάβες, όγκους του θωρακικού τοιχώματος, όγκους του μεσοθωρακίου και πνευμοθώρακα. Μετά τη μεγάλη όμως εξέλιξη που σημειώθηκε κατά τις τελευταίες δεκαετίες στην ακτινολογία, τη βρογχοσκόπηση και την ενδοσκοπική χειρουργική, το εύρος αυτό έχει περιοριστεί σημαντικά και πολλές από τις παθήσεις αυτές διαγιγνώσκονται με τη βοήθεια της αξονικής τομογραφίας θώρακα, της μαγνητικής τομογραφίας, της διαβρογχικής βιοψίας πνεύμονα και του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος μέσω του ινοβρογχοσκοπίου και της VATS.

Η αντιμετώπιση των υπεζωκοτικών συλλογών παραμένει ένα πεδίο όπου αδιαμφισβήτητα τον πρώτο λόγο έχει ο πνευμονολόγος και αποτελεί την κύρια ένδειξη της θωρακοσκόπησης, ενώ στις ενδείξεις ανήκει και ο πνευμοθώρακας<sup>5,6,8,13</sup>.

## Υπεζωκοτικές συλλογές

### α. Κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές

Η θωρακοσκόπηση αποτελεί τη διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδο εκλογής στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές<sup>5</sup>.

Οι Loddenkemper et al<sup>3,5</sup> συνέκριναν τις (μη χειρουργικές) διαγνωστικές μεθόδους σε κακοήθεις πλευριτίδες και βρήκαν ότι η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού ήταν διαγνωστική σε ποσοστό 62% των περιπτώσεων, η τυφλή βιοψία με βελόνη σε 44%, ο συνδυασμός της κυτταρολογικής του πλευριτικού υγρού και της τυφλής βιοψίας σε 74%, ενώ μόνη η θωρακοσκοπική βιοψία ήταν διαγνωστική σε ποσοστό 95%. Οι ευρείες διακυμάνσεις στην ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης του πλευριτικού υγρού, που αναφέρονται στις διάφορες μελέτες (40 – 87%), αποδίδονται στη διαφορετική έκταση της νόσου τοπικά, τον τύπο του νεοπλασματος ή την τεχνική της εξέτασης<sup>14</sup>. Η πολύ χαμηλή ευαισθησία της βιοψίας με βελόνη στις κακοήθεις πλευριτίδες, οφείλεται στο ότι ο υπεζωκότας του θωρακικού τοιχώματος προσβάλλεται λιγότερο συχνά σε σχέση με τον σπλαχνικό ή τον διαφραγματικό, ενώ στο 30% των

περιπτώσεων είναι ελεύθερος νόσου<sup>15</sup>. Η πιθανότητα επομένως ένα τυχαίο δείγμα τοιχωματικού υπεζωκότα να δώσει διάγνωση είναι πολύ χαμηλή, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια, όπου οι βλάβες δεν είναι διάχυτες<sup>16</sup>. Η θωρακοσκοπική βιοψία υπεζωκότα υπερτερεί σαφώς, γιατί με αυτήν λαμβάνονται μεγαλύτερα και περισσότερα τεμάχια ιστού ακριβώς από τις προσβεβλημένες περιοχές, αφού αυτή διενεργείται υπό άμεση όραση. Λόγω ακριβώς της δυνατότητας της άμεσης όρασης, επιτρέπει τη διάγνωση σε πρώιμα στάδια ενώ ενέχει λιγότερους κινδύνους σε σχέση με την τυφλή βιοψία, ως προς την πρόκληση αιμορραγίας από τρώση κάποιου μεσοπλεύριου αγγείου. Το ποσοστό των περιπτώσεων (5%) που η θωρακοσκοπική βιοψία υπεζωκότα είναι μη διαγνωστική, αποδίδεται κυρίως στην απειρία του ενδοσκοπού (ως προς την επιλογή της κατάλληλης περιοχής για βιοψία και τον αριθμό βιοψιών που λαμβάνονται), καθώς και στην παρουσία συμφύσεων και ινικής στην υπεζωκοτική κοιλότητα που δεν επιτρέπουν την πρόσβαση στον νεοπλασματικό ιστό.

Ένα επιπλέον πλεονέκτημα που παρέχει η θωρακοσκόπηση είναι η δυνατότητα σταδιοποίησης του νεοπλασματος. Έτσι, στο βρογχογενές καρκίνωμα μπορεί να κάνει τη διάκριση ανάμεσα στην άμεση προσβολή του υπεζωκότα από νεοπλασματικές βλάβες και στις δευτεροπαθείς πλευρίτιδες από απόφραξη λεμφαγγείων, παραπνευμονικές συλλογές κ.λπ. και να βοηθήσει στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Στο μεσοθελίωμα, η θωρακοσκόπηση δίνει τη δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης και καλύτερης ιστολογικής κατάταξης, λόγω του ικανού μεγέθους ιστοτεμαχίων που λαμβάνονται. Στα μεταστατικά νεοπλασμάτα του υπεζωκότα, η θωρακοσκοπική βιοψία δίνει στον παθολογοανατόμο αρκετό ιστό ώστε να προσανατολιστεί για την πρωτοπαθή εστία του όγκου. Επιπλέον, προκειμένου για τον καρκίνο του μαστού, παρέχεται η δυνατότητα προσδιορισμού ορμονικών υποδοχέων στο υλικό της βιοψίας, που είναι μια σημαντική πληροφορία για τους επόμενους θεραπευτικούς χειρισμούς<sup>2,5</sup>.

Η θωρακοσκόπηση παρέχει πληροφορίες για την έκταση της νόσου τοπικά, η οποία βρέθηκε να σχετίζεται με την πρόγνωση<sup>17</sup>, ενώ από θεραπευτικής πλευράς συνδυάζεται με έγχυση ξηρού αποστειρωμένου τάλκη, που θεωρείται σήμερα η τεχνική εκλογής για την πνευρόδεση<sup>11,18,19</sup>.

## β. Φυματιώδεις πλευρίτιδες

Οι Loddenkemper et al<sup>3,5</sup> συνέκριναν την ευαισθησία της καλλιέργειας του πλευριτικού υγρού, της βιοψίας με βελόνη και της θωρακοσκοπικής βιοψίας, στη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας. Η διαγνωστική υπεροχή της θωρακοσκόπησης ήταν σαφής: Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας υπεζωκότα που λαμβάνεται θωρακοσκοπικά ήταν διαγνωστική στο 94% των περιπτώσεων έναντι 38% της βιοψίας δια βελόνης. Η καλλιέργεια του ιστολογικού υλικού ήταν θετική στο 78% των περιπτώσεων όπου έγινε θωρακοσκόπηση, έναντι 39% από τις καλλιέργειες υλικού βιοψίας με βελόνη και πλευριτικού υγρού μαζί. Ο συνδυασμός ιστολογικής εξέτασης και καλλιέργειας σε υλικό βιοψίας από θωρακοσκόπηση ανέβασε την ευαισθησία της μεθόδου στο 99%, έναντι 61% από το συνολικό συνδυασμό ιστολογικής και καλλιέργειας σε βιοψία δια βελόνης και πλευριτικό υγρό μαζί. Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε και πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα, όπου η ευαισθησία της ιστολογικής εξέτασης, της καλλιέργειας και του συνδυασμού ιστολογικής και καλλιέργειας σε βιοψία με βελόνη ήταν 66%, 48% και 79% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τη θωρακοσκόπηση ήταν 100%, 76% και 100%<sup>20</sup>.

Σήμερα, για τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας προτείνεται μια λιγότερο επεμβατική προσέγγιση, με τη χρήση του τύπου των κύτταρων και της ADA του πλευριτικού υγρού, που μας εξασφαλίζουν τη διάγνωση με αρκετή βεβαιότητα. ADA > 70 U/L και λόγος λεμφοκυττάρων/πολυμορφοκυττάρων > 0,75 στο πλευριτικό υγρό, θέτουν πρακτικά τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας<sup>21,22</sup>. Σε αμφίβολες καταστάσεις συνιστάται βιοψία υπεζωκότα. Πρόσφατα<sup>20</sup> προτείνεται εκ νέου η λήψη βιοψίας υπεζωκότα, έστω και με βελόνη, ως ρουτίνα, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλό δείκτη ανθεκτικής φυματίωσης, προκειμένου να εξασφαλιστεί κατάλληλο υλικό για καλλιέργεια και τεστ ευαισθησίας.

Η δυνατότητα διενέργειας καλλιέργειών και τεστ ευαισθησίας σε ιστολογικό υλικό είναι σημαντικό πλεονέκτημα της θωρακοσκόπησης στις φυματιώδεις πλευρίτιδες. Επιπλέον, παρέχεται η δυνατότητα πλήρους παροχέτευσης του πλευριτικού υγρού, που σε συνδυασμό με την έγκαιρη έναρξη των αντιφυματικών φαρμάκων, φαίνεται ότι επιταχύνει την αποδρομή των γενικών συμπτωμάτων της νόσου<sup>5,21,23</sup>.

### γ. Λοιπές πλευριτικές συλλογές

Στις περιπτώσεις αυτές η θωρακοσκόπηση μπορεί να δώσει στοιχεία για τη φύση της υποκείμενης πάθησης, αλλά ο σημαντικότερος ρόλος της είναι ο αποκλεισμός της κακοήθειας ή της φυματίωσης. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι, όταν η διαγνωστική προσέγγιση δεν περιλαμβάνει τη θωρακοσκόπηση, από το σύνολο των πλευρίτιδων ένα ποσοστό 20% περίπου παραμένει αδιάγνωστο (“ιδιοπαθείς”). Με τη θωρακοσκόπηση το ποσοστό αυτό μειώνεται σε λιγότερο από 10%, γι’ αυτό και η θωρακοσκόπηση θεωρείται μέθοδος εκλογής στις αγνώστου αιτιολογίας πλευριτικές συλλογές. Η VATS ή η ανοικτή χειρουργική ενδείκνυται μόνον όπου η διάγνωση θεωρείται απαραίτητη και η θωρακοσκόπηση αποτυγχάνει ή δεν μπορεί να εφαρμοστεί λόγω εκτεταμένων συμφύσεων<sup>5</sup>.

Σε περιπτώσεις καλοήθους υποτροπιάζουσας πλευριτικής συλλογής, (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, κολλαγονώσεις κ.λπ.), που προκαλεί συμπτώματα και η φαρμακευτική αγωγή έχει αποτύχει, η θωρακοσκόπηση και η πλευρόδεση με έγχυση τάλκη έχει δώσει πολύ καλά αποτελέσματα<sup>4,5</sup>.

### δ. Εμπύημα

Η θωρακοσκόπηση μπορεί να χρησιμεύσει στα αρχικά στάδια για τη λύση χαλαρών μεμβρανών ινικής, ώστε να επιτευχθεί πληρέστερη και ταχύτερη παροχέτευση της υπεζωκοτικής κοιλότητας. Μπορεί να γίνει στον ίδιο χρόνο με την εισαγωγή του θωρακοσωλήνα παροχέτευσης, μιάς και η όλη διαδικασία της θωρακοσκόπησης δεν διαφέρει, παρά μόνο στο ότι επιπλέον γίνεται και επισκόπηση της κοιλότητας όπου θα τοποθετηθεί ο σωλήνας. Δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια η θέση της θωρακοσκόπησης στην αντιμετώπιση του εμπύηματος. Στις προχωρημένες καταστάσεις του οργανωμένου σταδίου του εμπύηματος, όπου ήδη τα αντιβιοτικά και τα τοπικά ινωδολυτικά έχουν αποτύχει, η VATS ή η ανοικτή χειρουργική φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερες.

### ε. Αυτόματος πνευμοθώρακας

Στον αυτόματο πνευμοθώρακα η θωρακοσκόπηση μπορεί να έχει διαγνωστική, θεραπευτική αλλά και εκπαιδευτική αξία. Όταν αποφασίζεται η εισαγωγή θωρακοσωλήνα για την παροχέτευση του αέρα, μπορεί

πολύ εύκολα με τη βοήθεια trocar, πριν από την τοποθέτηση του θωρακοσωλήνα, να εισαχθεί ένα θωρακοσκόπιο και να γίνει επισκόπηση της επιφάνειας του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Σε κέντρα όπου η αντιμετώπιση του πνευμοθώρακα συνηθίζεται να γίνεται με αυτόν τον τρόπο, προσφέρεται έτσι και μια ευκαιρία στους νέους πνευμονολόγους να εξοικειωθούν με τα εργαλεία και την τεχνική της θωρακοσκόπησης.

Με την επισκόπηση του πνεύμονα κατά τη θωρακοσκόπηση, αναγνωρίζονται τυχόν επιφανειακές φυσαλίδες ή κύστες, η ύπαρξη συμφύσεων μεταξύ πνεύμονα και θωρακικού τοιχώματος, ενώ παράλληλα γίνεται σταδιοποίηση του πνευμοθώρακα και επιλογή της κατάλληλης θεραπείας (συντηρητικής ή χειρουργικής)<sup>5</sup>. Η θωρακοσκόπηση προσφέρει τη δυνατότητα να συνδυαστεί η παροχέτευση του αέρα με έγχυση τάλκη, που πρόσφατα προτείνεται ως η ενδεικνυόμενη μέθοδος στην αντιμετώπιση του ιδιοπαθούς αυτόματου πνευμοθώρακα<sup>24,25</sup>. Όμως, παρά την προηγούμενη αλλά και την πρόσφατη θετική εμπειρία από την εφαρμογή της θωρακοσκόπησης σε ασθενείς με πνευμοθώρακα, δεν έχει επιτευχθεί ακόμα ομοφωνία στο πεδίο αυτό. Έτσι σε πολλά νοσοκομεία, ο πνευμοθώρακας παραδοσιακά αντιμετωπίζεται από χειρουργούς<sup>5,8</sup>.

### ANTENΔΕΙΞΕΙΣ

*Απόλυτη αντένδειξη* για θωρακοσκόπηση αποτελεί η απουσία υπεζωκοτικής κοιλότητας λόγω σταθερών συμφύσεων μεταξύ σπλαχνικού και τοιχωματικού υπεζωκότα, που παρεμποδίζουν την είσοδο του θωρακοσκοπίου. Εκτιμάται ότι για την εκτέλεση μιας θωρακοσκόπησης απαιτείται ένας ελάχιστος “χώρος” υπεζωκοτικής κοιλότητας διαμέτρου περίπου 10 cm<sup>3,10</sup>.

#### *Σχετικές αντενδείξεις:*

1. Κακή γενική κατάσταση του ασθενούς. Σε έναν ασθενή με προσδόκιμο επιβίωσης ολίγων εβδομάδων, μια θωρακοσκόπηση δεν θα ωφελούσε. Θα πρέπει να αξιολογείται το προβλεπόμενο όφελος από την εξέταση σε σχέση με το κίνδυνο και τη σχετική ταλαιπωρία που υποβάλλεται ο ασθενής.
2. Πιθανότητα εγκλωβισμένου πνεύμονα (trapped lung), θα πρέπει να λαμβάνεται υπ’ όψιν, ιδιαίτερα όταν επιδιώκεται να γίνει επανέκπτυξη του πνεύμονα και πλευρόδεση. Ένα τοπικά εκτεταμένο νεόπλα-



σμα στον υπεζωκότα, που προκαλεί διάχυτη πάχυνση του σπλαχνικού πετάλου, όπως και η συνύπαρξη νεοπλάσματος που αποφράσσει κεντρικό βρόγχο και προκαλεί ατελεκτασία σύστοιχα, είναι καταστάσεις όπου δύσκολα θα εκπυχθεί ο πνεύμονας και η πλευρόδεση πιθανότατα θα αποτύχει. Οι Rodriguez-Panadero et al βρήκαν ότι σε κακοήθεις πνευρίτιδες, τα χαμηλά επίπεδα pH και γλυκόζης, απουσία λοίμωξης, σχετίζονται με τοπικά εκτεταμένη νόσο και είναι κακοί προγνωστικοί δείκτες για πλευρόδεση<sup>17</sup>.

3. Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) ή/και παράταση των χρόνων πήξεως. Οι διαταραχές αυτές θα πρέπει να διορθώνονται πριν την εξέταση, με χορήγηση αιμοπεταλίων, πλάσματος κ.λπ.
4. Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ( $\text{pO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ) με ή χωρίς υπερακπνία.
5. Προσβολή του αντίθετου ημιθωρακίου: Κατά τη διάρκεια της θωρακοσκόπησης, μετά την επίτευξη πνευμοθώρακα στο πάσχον ημιθώρακιο, η ανταλλαγή των αερίων βασίζεται στον πνεύμονα του αντίθετου ημιθωρακίου. Η ύπαρξη βλάβης στον αντίθετο πνεύμονα ή/και σημαντικής ποσότητας υγρού στο αντίθετο ημιθώρακιο, αυξάνει την πιθανότητα αναπνευστικής ανεπάρκειας και δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Σε μια θωρακοσκόπηση που γίνεται υπό τοπική αναισθησία και σε έναν μη κατασταλαμένο ασθενή, κάτι τέτοιο θα πρέπει να αποφεύγεται.
6. Ο βήχας, επειδή προδιαθέτει στη δημιουργία υποδόριου εμφυσήματος ή εμφυσήματος του μεσοθωρακίου.
7. Εμπύρετο κατά το οποίο, είναι προτιμότερο να αναβάλλεται η θωρακοσκόπηση έως ότου θεραπευθεί τυχόν συνυπάρχουσα οξεία λοίμωξη.
8. Αστάθεια στο καρδιαγγειακό σύστημα (στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, αρρυθμίες κ.λπ.): Αυτές οι καταστάσεις αναβάλουν την εξέταση, συνήθως όμως προσωρινά.

## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

“Η θωρακοσκόπηση είναι από τις ασφαλέστερες πνευμονολογικές εξετάσεις” (Loddenkemper R.)<sup>3</sup>.

1. Θνητότητα, η οποία κυμαίνεται σε πολύ χαμηλά ποσοστά. Ο Viskum αναφέρει 1 θάνατο σε 8000 θωρακοσκοπήσεις<sup>26</sup>, ενώ ο Boutin, σε 4300 θωρακοσκο-

πήσεις, αναφέρει θνητότητα 0,09%<sup>2</sup>.

2. Αιμορραγία. Είναι δυνατόν να συμβεί κατά την είσοδο του trocar στο θώρακα, ιδιαίτερα αν η είσοδος γίνει σε περιοχή όπου υπάρχει σταθερή σύμφυση ή κατά τη λήψη βιοψιών. Μπορεί να αποφευχθεί με την προσεκτική επιλογή της θέσης εισόδου και την τήρηση απλών κανόνων ασφαλείας κατά τη λήψη των βιοψιών. Αν και η αιμορραγία θεωρείται από τις σοβαρότερες επιπλοκές, συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη. Σπάνια είναι τόσο σημαντική ( $> 500 \text{ ml}$ ) ώστε να απαιτηθεί μετάγγιση<sup>2</sup>. Σε μεγάλες σειρές, ουδέποτε αναφέρεται θωρακοχειρουργική παρέμβαση για την αντιμετώπιση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας<sup>2,5,8</sup>. Παρόλα αυτά συνιστάται οι θωρακοσκοπήσεις να γίνονται σε κέντρο όπου υπάρχει δυνατότητα χειρουργικής υποστήριξης, όπως άλλωστε συμβαίνει και με άλλες επεμβατικές τεχνικές<sup>27</sup>.
3. Πνευμονικό οίδημα. Μπορεί να συμβεί στο πλαίσιο ταχείας επανέκπτυξης του πνεύμονα μετά τη θωρακοσκόπηση ή μετά από έγχυση τάλκη στον υπεζωκότα. Η τελευταία επιπλοκή φαίνεται να είναι συνάρτηση της ποσότητας και του τύπου του τάλκη που χρησιμοποιείται (όπως μέγεθος, σχήμα και ομοιογένεια κ.λπ. των κόκκων του τάλκη)<sup>28,29</sup>.
4. Βρογχοπνευμονικό συρίγγιο. Μπορεί να συμβεί μετά από απρόσεκτη είσοδο του trocar στο θώρακα και τρώση του πνεύμονα ή μετά από βιοψία πνεύμονα. Επίσης, κατά τη διαδικασία της επανέκπτυξης του πνεύμονα μετά τη θωρακοσκόπηση, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί διαφυγή αέρα (ακόμα κι αν δεν έχει γίνει βιοψία), ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί χημειοθεραπεία και υπάρχουν στην επιφάνεια του πνεύμονα νεκρωτικά οζίδια, που διαρρηγνύονται από την αρνητική πίεση<sup>12</sup>. Τις περισσότερες φορές αρκεί η εισαγωγή θωρακοσωλήνα και η απλή παροχέτευση για λίγες ημέρες. Η εφαρμογή αρνητικής πίεσης όχι μόνο δεν φαίνεται ότι βοηθάει αλλά πιθανόν να παρατείνει την παραμονή του συρίγγιου, κρατώντας το στόμιό του ανοικτό<sup>2</sup>.
5. Ανάπτυξη νεοπλασματικού ιστού στο σημείο εισόδου. Αυτή η επιπλοκή αφορά κυρίως στο μεσοθώριωμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται προφυλακτική ακτινοβολία του θωρακικού τοιχώματος στη θέση εισόδου 10 με 12 μέρες μετά τη θωρακοσκόπηση, όταν θα έχει επουλωθεί το τραύμα<sup>2,5</sup>.

6. Υποδόριο εμφύσημα ή εμφύσημα του μεσοθωρακίου συνήθως μικρής έκτασης
7. Πνευμονική εμβολή: Οι Rodriguez-Panadero et al βρήκαν ότι η έγχυση τάλκη ενδοϋπεζωκοτικά αυξάνει τον κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης κατά τα πρώτα εικοσιτετράωρα (0,6%)<sup>30</sup>. Για το λόγο αυτό προτείνεται, στις περιπτώσεις που γίνεται συνδυασμός θωρακοσκοπησης και πλευρόδεσης με τάλκη, η προφυλακτική χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης<sup>31</sup>.
8. Εμβολή αέρα: Είναι μια σοβαρή αλλά σπάνια επιπλοκή (<0,1%). Αφορά κυρίως σε παλαιότερες πρακτικές, όταν γινόταν χρήση συσκευής τεχνητού πνευμοθώρακα, με ενεργητική εισαγωγή αέρα ή CO<sub>2</sub> στην υπεζωκοτική κοιλότητα πριν τη θωρακοσκοπηση.
9. Πόνος ή /και εμπύρετο εμφανίζονται συχνότερα μετά από την έγχυση τάλκη.
10. Η επιμόλυνση του τοιχώματος (ιδίως σε ουδετεροπενικούς ασθενείς που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία) ή της υπεζωκοτικής κοιλότητας και ο σχηματισμός εμπυήματος είναι ασυνήθεις επιπλοκές.
11. Οι καλοήθους αρχής αρρυθμίες, που μπορεί να εμφανιστούν κατά την εξέταση και η υποξυγοναιμία αντιμετωπίζονται εύκολα με απλή χορήγηση O<sub>2</sub>

## ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

### α. Βελτίωση της τεχνικής

Βασική αρχή της θωρακοσκοπησης είναι η απλότητα. Κάθε παραλλαγή της που έχει σκοπό την περαιτέρω απλοποίηση της μεθόδου, θα βοηθήσει στην ευρύτερη αποδοχή της. Με άξονα αυτή τη φιλοσοφία, είχε δοκιμαστεί στο παρελθόν το ινοβρογχοσκόπιο, με στόχο την ευκολότερη επισκόπηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας<sup>32</sup>. Η τεχνική δεν έτυχε ευρείας αποδοχής, κυρίως λόγω του χαμηλού φωτισμού που αποδίδει, της δυσκολίας προσανατολισμού του μέσα στον ευρύ θωρακικό χώρο και της δυσκολίας λήψης βιοψιών χωρίς σταθερή στήριξη του οργάνου (σε αντίθεση με τις συνθήκες που συναντάμε μέσα στον περιορισμένο χώρο του βρογχικού δένδρου). Επιπλέον, τα εύκαμπτα ενδοσκόπια είναι πιο ευαίσθητα στις φθορές από τα άκαμπτα και παρουσιάζουν μεγαλύτερες δυσκολίες στην αποστείρωσή τους. Πρόσφατα άρχισαν να δοκιμάζονται στην κλινική πράξη θωρακοσκόπια με εύκαμπτο άκρο (ημιάκαμπτα)<sup>33</sup>,

χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί προς το παρόν ότι πλεονεκτούν έναντι των ακάμπτων.

Η τεχνολογία στον τομέα των οπτικών ινών έχει βοηθήσει στην κατασκευή ενδοσκοπίων ολοένα και πιο λεπτών, χωρίς απώλεια στον αποδιδόμενο φωτισμό ή στην ποιότητα της εικόνας. Φαίνεται ότι το θωρακοσκόπιο των 7 mm θα αντικαταστήσει προοδευτικά το κλασικό θωρακοσκόπιο των 10 mm. Εξάλλου ήδη έχουν κατασκευαστεί και δοκιμάζονται στην κλινική πράξη θωρακοσκόπια διαμέτρου της τάξεως των 2 ή 3 mm<sup>34,35</sup>.

### β. Εκπαίδευση (ή “the problem is learning the art”)<sup>36</sup>

Για να αποκτηθεί και να διατηρηθεί εν συνεχεία η απαιτούμενη σιγουριά και ασφάλεια στην εκτέλεση, η εκπαίδευση σε ένα πρακτικό αντικείμενο όπως η θωρακοσκοπηση, απαιτεί ένα ελάχιστο αριθμό ενδοσκοπήσεων. Αν και υπάρχουν διαφορές από άτομο σε άτομο ως προς την ευκολία εξοικείωσης στους απαιτούμενους χειρισμούς, εκτιμάται γενικά ότι οι εκπαιδευόμενοι θα πρέπει να εκτελούν υπό επίβλεψη, έναν ελάχιστο αριθμό 20 θωρακοσκοπήσεων, για την απόκτηση βασικής επάρκειας, ενώ για έναν εκπαιδευμένο θωρακοσκόπο, αρκεί ένας ελάχιστος αριθμός 10 θωρακοσκοπήσεων ετησίως για να μπορεί αυτός να διατηρεί την αποκτηθείσα επάρκεια και ευχέρεια<sup>13</sup>. Ο F. Rodriguez-Panadero εκτιμά ότι γύρω στις 50 θωρακοσκοπήσεις είναι αρκετές για την απόκτηση ασφάλειας στη εκτέλεση. Ο αριθμός αυτός βέβαια θεωρείται υψηλός για την κλινική πράξη<sup>8</sup>.

Όταν κάποιος αποφασίσει να εκπαιδευτεί στη θωρακοσκοπηση, η γνώση μιας δεύτερης ξένης γλώσσας, εκτός από την Αγγλική, ίσως αποδειχθεί απαραίτητη. Κι αυτό γιατί τα κέντρα με τη μεγαλύτερη παράδοση και εμπειρία στον τομέα της θωρακοσκοπησης, αλλά και της επεμβατικής πνευμονολογίας γενικότερα, βρίσκονται στην ηπειρωτική Ευρώπη. Στις ΗΠΑ, το ποσοστό των πνευμονολόγων που εκτελούσε θωρακοσκοπήσεις το 1995, έφτανε στο 5%<sup>37</sup>. Φαίνεται όμως ότι το ποσοστό αυτό συνεχώς αυξάνεται<sup>38</sup>. Σήμερα, σε πολλές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, υπάρχουν νοσοκομεία όπου εφαρμόζεται η θωρακοσκοπηση και μάλιστα αποτελεί μέρος της επίσημης εκπαίδευσης των ειδικευόμενων στην πνευμονολογία<sup>39</sup>. Στη Σκανδιναβία και σε μερικές κεντροευρωπαϊκές χώρες, είναι αρκετά συνηθισμένο η εκπαίδευση και εξοικείωση στη θωρακοσκοπηση

ση να περιλαμβάνει ασθενείς με πνευμοθώρακα, στους οποίους η εισαγωγή trocar και η επισκόπηση της θωρακικής κοιλότητας, πριν την εισαγωγή του θωρακοσκόπου, μπορεί να γίνει με αρκετή ασφάλεια. Εκτός από τα νοσοκομεία που προσφέρουν εκπαίδευση “επ’ έργω”, σε μερικά κέντρα διοργανώνονται ειδικά σεμινάρια με πρακτική εκπαίδευση πάνω σε πειραματόζωα, που όμως έχουν περιορισμένο αριθμό συμμετεχόντων και κοστίζουν αρκετά.

Λόγω των δυσκολιών αυτών στην εκπαίδευση (που αφορούν κυρίως δυσκολίες πρόσβασης σε αυτήν), η θωρακοσκόπηση δεν έχει τύχει της αποδοχής που της αξίζει από το σύνολο της πνευμονολογικής κοινότητας. Παρόλα αυτά το ενδιαφέρον για την τεχνική και ο αριθμός των πνευμονολόγων που εκπαιδεύονται σ’ αυτή συνεχώς αυξάνονται. Έτσι, με δεδομένη την απλότητα και την ασφάλεια της μεθόδου, η θωρακοσκόπηση είναι πιθανό να γίνει η δεύτερη σπουδαιότερη επεμβατική τεχνική στην Πνευμονολογία μετά την ινοβρογχοσκόπηση<sup>1</sup>.

#### γ. Η θωρακοσκόπηση ως ερευνητικό εργαλείο<sup>8</sup>

Η δυνατότητα αυτή πολύ λίγο έχει διερευνηθεί και μπορεί να αφορά:

1. Τη σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων του υπεζωκότα και τη σχέση της με το αποτέλεσμα της θεραπείας και την πρόγνωση.

2. Τη μελέτη, πάνω σε υλικό βιοψίας υπεζωκότα, την επιθετικότητα κάποιου συγκεκριμένου νεοπλασματος, την παρουσία κυτταρικών υποδοχέων ή δεικτών ή ακόμα και την ευαισθησία του σε φάρμακα που είναι υπό μελέτη. Αυτά προϋποθέτουν ικανού μεγέθους ιστοτεμάχια υπεζωκότα, που μπορούν να ληφθούν θωρακοσκοπικά.
3. Τη μελέτη της φυσιολογίας και της μεταβολικής δραστηριότητας του υπεζωκότα.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θωρακοσκόπηση είναι μια απλή, ασφαλής και αποτελεσματική επεμβατική τεχνική. Εφαρμόζεται από εκπαιδευμένους πνευμονολόγους, σε αίθουσες ενδοσκοπήσεων και υπό τοπική αναισθησία. Κύρια ένδειξη της είναι η διαγνωστική προσπέλαση υπεζωκοτικών συλλογών και η πλευρόδεση. Στη διάγνωση της κακοήθους ή της φυματιώδους πλευριτίδας η ευαισθησία της πλησιάζει το 100%. Σε συνδυασμό με έγχυση ξηρού αποστειρωμένου talc, αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την πλευρόδεση. Μέσα στα επόμενα χρόνια, η θωρακοσκόπηση αναμένεται να αποκτήσει όλο και περισσότερη αναγνώριση, ως μια από τις πιο σημαντικές επεμβατικές τεχνικές της Πνευμονολογίας.

#### SUMMARY

##### *Thoracoscopy*

*K. Psathakis*

*During the first half of the 20<sup>th</sup> century, thoracoscopy was applied in the management of pulmonary tuberculosis. After the discovery of the anti-tuberculous drugs, it was developed to a diagnostic tool for thoracic disorders. Thoracoscopy, as it is applied nowadays by pneumonologists, differs from thoracoscopic surgery (evolution and application of the technique in thoracic surgery) and concurrently has the advantage of being less invasive and cheaper, since it is performed under local anesthesia, in an endoscopy suite, using undisposable instruments. Due to its high diagnostic accuracy, it is the procedure of choice for undiagnosed pleural effusions, which is the main indication of this technique. It also gives the option of talc poudrage that is the procedure of choice for pleurodesis in malignant pleural effusions. Thoracoscopy encounters similar applications in the management of pneumothorax. It is a safe, effective and easy to learn method. As the interest for the technique and the number of the trained pneumonologists are continuously increasing, thoracoscopy is expected, within the next*

years, to find the position it merits in the diagnostic and therapeutic armamentarium of pneumonologists. *Pneumon* 2003, 17(1):29-38.

**Key words:** Thoracoscopy, pleural effusions, malignant pleural effusions, tuberculous pleurisy, pneumothorax, pleurodesis.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brandt HJ, Loddenkemper R, Mai J. Atlas of diagnostic thoracoscopy. New York, Thieme Stuttgart, Thieme Inc., 1985.
2. Boutin C, Viallat JR, Aelony Y. Practical thoracoscopy. Berlin, Springer, 1991.
3. Loddenkemper R, Boutin C. Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. *Eur Respir J* 1993; 6: 1544-1555.
4. Colt HG. Thoracoscopy. Window to the pleural space. *Chest* 1999; 116: 1409-1415.
5. Loddenkemper R. Thoracoscopy – state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 213-221.
6. Loddenkemper R, Schönfeld N. Medical thoracoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 235-238.
7. Krasna MJ, Mack MJ. Atlas of thoracoscopic surgery. Quality Medical Publishing, Inc, St Luis, Missouri, 1994.
8. Rodriguez-Panadero F. Exploracion de la cavidad pleural. En Villasante C. ed. *Enfermedades Respiratorias*, Vol. 1, Madrid, Aula Médica Ediciones, 2002, 103-114.
9. Mathur PN, Loddenkemper R. Medical thoracoscopy: role in pleural and lung diseases. In Beamis JF, Mathur PN. *Interventional pulmonology*. McGraw-Hill, 1999, 169-184.
10. Diaz Jimenez JP, Noemi Rodriguez A. Toroscopia medica. En *Neumologia intrevencionista*. Ediciones Gea, 2000, 183-201.
11. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodriguez-Panadero F, Sahn SA. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
12. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Therapeutic local procedures: pleurodesis. In Loddenkemper R, Antony VB (eds). *Pleural diseases*. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 311-326.
13. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123: 1693-1717.
14. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In *Pleural diseases*. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 42-86.
15. Canto A, Rivas J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 84: 176-179.
16. Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez Mejias J. Pleural metastatic tumors and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989; 2: 366-369.
17. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 1993; 104: 1482-1485.
18. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: State of the art. *Eur Respir J* 1997; 10: 1648-1654.
19. Rodriguez-Panadero F. Current trends in pleurodesis. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 319-325.
20. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, Walzl G. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-591.
21. Light RW. Tuberculous pleural effusions. In *Pleural diseases*. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 182-195.
22. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109: 414-419.
23. Ferrer Sancho J. Pleural tuberculosis: incidence, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 327-334.
24. Tschopp JM, Frey JG. Treatment of primary spontaneous pneumothorax by simple talcage under medical thoracoscopy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 88-92.
25. Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, Janssen JP, Grandin S, Bolliger CT, Delaunoy L, Driesen P, Tassi G, Perruchoud AP, and the ESMEVAT team. Talcage by medical thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost-effective than drainage: a randomised study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1003-1009.
26. Viskum K, Enk B. Complications of thoracoscopy. *Poumon Coeur* 1981; 37: 11-19.
27. Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease - A 6-year retrospective study. *Chest* 2002; 121: 1677-1683.
28. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, Baeza B, Crespo M,

- García-Valero J. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 348-355.
29. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001; 119: 1901-1905.
  30. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Torres I, Martin J, Sanchez J, Castillo J. Thoracoscopy and talc poudrage induce an activation of the systemic coagulation system. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A357.
  31. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J, Sanchez JF, Calderon E, Castillo J. Activation of systemic coagulation in talc poudrage can be (partially) controlled with prophylactic heparin. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A458.
  32. Davidson AC, George RJ, Sheldon CD, Sinha G, Corrin B, Geddes DM. Thoracoscopy: assessment of a physician service and comparison of a flexible bronchoscope used as a thoracoscope with a rigid thoracoscope. *Thorax* 1988; 43: 327-332.
  33. Ernst A, Hersh CP, Herth F, Thurer R, LoCicero J III, Beamis J, Mathur P. A novel instrument for the evaluation of the pleural space. An experience in 34 patients. *Chest* 2002; 122: 1530-1534.
  34. Lazopoulos G, Kotoulas C, Kokotsakis J, Foroulis C, Lioulias A. Diagnostic mini-video assisted thoracic surgery. Effectiveness and accuracy of new generation 2.0 mm instruments. *Surg Endosc* 2002; 16: 1793-1795.
  35. Tassi G, Marchetti G. Minithoracoscopy. A less invasive approach to thoracoscopy. *Chest* 2003; 124: 1975-1977.
  36. Beamis JF. Rigid bronchoscopy. In Beamis JF, Mathur PN. *Interventional pulmonology*. McGraw-Hill, 1999, 17-28.
  37. Tape TG, Blank LL, Wigton RS. Procedural skills of practicing pulmonologists. A national survey of 1,000 members of the American College of Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 282-287.
  38. Lee P, Lan RS, Colt HG. Survey of pulmonologists' perspectives on thoracoscopy. *Journal of Bronchology* 2003; 10: 99-106.
  39. Dijkman JH, Martinez Gonzales del Rio J, Loddenkemper R, Prowse K, Siafakas N. Report of the working party of the "UEMS Monospeciality Section on Pneumology" on training requirements and facilities in Europe. *Eur Respir J* 1994; 7: 1019-1022.

# Ο ρόλος του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα στην αξιολόγηση της φλεγμονής των αεραγωγών

Σ. Λουκίδης

Πνευμονολόγος

Λέξεις κλειδιά: συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα, φλεγμονή αεραγωγών, βρογχικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η φλεγμονή των αεραγωγών παίζει κεντρικό ρόλο σε νοσήματα όπως το άσθμα, οι βρογχεκτασίες, η κυστική ίνωση και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Η εφαρμογή μη επεμβατικών τεχνικών για την εκτίμηση αυτής της φλεγμονής αποτελεί κατά τα τελευταία έτη αντικείμενο αυξανόμενου ενδιαφέροντος. Η συλλογή του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (EBC) επιτυγχάνεται μετά από ψύξη του αέρα με ειδικές διατάξεις και παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για περιοχές του αναπνευστικού που παλαιότερα ήταν προσπελάσιμες μόνον επεμβατικά. Στο EBC έχουν προσδιοριστεί μέχρι σήμερα δείκτες του οξειδωτικού stress, προϊόντα μεταβολισμού του NO, λευκοτριένια, και πρόσφατα το pH του. Η κλινική εφαρμογή αυτών των μετρήσεων αφορά σε πολλές από τις φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού, όπως είναι το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η κυστική ίνωση και οι βρογχεκτασίες. Παρά τα μεθοδολογικά προβλήματα που ακόμη παρουσιάζει η μέθοδος, ο μη επεμβατικός της χαρακτήρας που δίνει τη δυνατότητα επαναλαμβανόμενων μετρήσεων στο ίδιο άτομο και οι πολύτιμες πληροφορίες που έχουν συγκεντρωθεί με την εφαρμογή της, την καθιστούν χρήσιμο μέσο για τη μελέτη της φλεγμονής των αεραγωγών. *Πνεύμων 2004, 17(1):39-44.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεγμονή των αεραγωγών παίζει κεντρικό ρόλο σε νοσήματα όπως το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), οι βρογχεκτασίες και η κυστική ίνωση. Η εκτίμηση της φλεγμονής είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διερεύνηση των βασικών παθογενετικών μηχανισμών κάποιων νοσημάτων, ενώ και ο ρόλος της στην εμφάνιση παροξύνσεων και την πρόκληση χρόνιων δομικών μεταβολών στους αεραγωγούς είναι επίσης ιδιαίτερα σημαντικός. Επιπλέον, είναι πιθανόν ότι η αξιολόγηση της φλεγμονής θα δώσει τη δυνατότητα διάγνωσης χρόνιων παθήσεων των

Αλληλογραφία:  
Στέλιος Λουκίδης  
Σμόλικα 2, 166 73 Αθήνα, Τηλ. 210-8954603,  
Fax. 210-7494095  
e-mail ssat@hol.gr

αεραγωγών που δεν αποκαλύπτονται με την κλινική εξέταση, τις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων ή με τον έλεγχο της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Η εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών γινόταν μέχρι πρόσφατα αποκλειστικά με επεμβατικές τεχνικές, όπως είναι το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), η ενδοβρογχική και η διαβρογχική βιοψία. Ωστόσο, τέτοιες τεχνικές δεν είναι πάντα εφικτό να χρησιμοποιηθούν αλλά ούτε αποτελούν παρεμβάσεις της καθημερινής κλινικής πράξης. Οι παραπάνω διαπιστώσεις επέβαλαν στην έρευνα να κατευθυνθεί προς τις λεγόμενες μη επεμβατικές μεθόδους που είναι περισσότερο εφαρμόσιμες από τις επεμβατικές. Αυτές είναι η προκλητή απόχρεμψη, η μέτρηση δεικτών στον εκπνεόμενο αέρα (με κυριότερο το εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου [NO]) και το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα<sup>1</sup>.

Το ενδιαφέρον για την αξιοποίηση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα (exhaled ή expired breath condensate, εν συντομία EBC) στην αξιολόγηση της φλεγμονής των αεραγωγών αυξάνεται συνεχώς, κυρίως λόγω της ασφάλειας της μεθόδου αλλά και του αριθμού των μεσολαβητών που μελετώνται σε αυτό.

#### ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΑ ΤΟΥ ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΑΕΡΑ;

Ο αέρας στους βρόγχους και τις κυψελίδες είναι κορεσμένος με υδρατμούς κατά 100% και έχει θερμοκρασία 37° C, ανεξάρτητα από την υγρασία και τη θερμοκρασία του εισπνεόμενου μίγματος αέρα. Με βάση την παρατήρηση αυτή, η ψύξη του εκπνεόμενου αέρα θα επιφέρει υγροποίηση των υδρατμών. Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα είναι το αποτέλεσμα της ψύξης και συμπύκνωσης σταγονιδίων που προέρχονται από το υδάτινο στρώμα που επαλείφει τους αεραγωγούς και συλλέγονται μέσω του εκπνεόμενου αέρα στην κατάλληλη συσκευή, περιέχει δε πτητικά μόρια και μόρια που μεταφέρονται με τα συμπαρασυρόμενα σταγονίδια<sup>2</sup>.

#### ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

Το EBC συλλέγεται σήμερα με τέσσερις κυρίως τεχνικές<sup>3-6</sup> που εφαρμόζονται σε διάφορα κέντρα με κάποιες παραλλαγές. Και στις τέσσερις τεχνικές η αρχική προετοιμασία είναι η ίδια. Ο εξεταζόμενος ξεπλένει καλά το στοματοφάρυγγά του με νερό και κατόπιν ανα-

πνέει ήρεμα και σταθερά (tidal breathing) μέσα σε ένα επιστόμιο για 10-15 λεπτά, με τη μύτη του κλειστή με ένα ρινοπίεστρο. Στο επιστόμιο υπάρχει μια βαλβίδα διπλής κατεύθυνσης (τύπου Heins-Rudolph), με την οποία επιτυγχάνεται διαχωρισμός της εισπνοής από την εκπνοή. Επιδιώκεται η συλλογή τουλάχιστον 1 ml συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα, το οποίο συνήθως καταψύχεται άμεσα (κατά κανόνα στους -70° C) προκειμένου να εξεταστεί σε δεύτερο χρόνο. Οι τεχνικές βασίζονται ουσιαστικά στην ψύξη του εκπνεόμενου αέρα και στη συλλογή του σε κατάλληλο υλικό, χρησιμοποιώντας ουσιαστικά διαφορετικούς τρόπους ψύξης.

#### ΤΙ ΜΕΤΡΑΤΑΙ ΣΤΟ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΑ ΤΟΥ ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΑΕΡΑ;

Ένα μεγάλο ερώτημα που δεν έχει απαντηθεί ακόμη σε όλη του την έκταση είναι το ποιά μόρια μπορούν να ανιχνευθούν στο EBC. Τα πτητικά μόρια είναι εκείνα που ανιχνεύονται ευκολότερα, αλλά υπάρχουν αναφορές προσδιορισμού μη πτητικών μορίων. Οι κυριότεροι μεσολαβητές που μετρούνται αφορούν σε δείκτες του οξειδωτικού stress (υπεροξειδίου του υδρογόνου [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>], 8-ισοπροσάνιο, θειοβαρβιτουρικά [TBARs], αλδεύδη), κυτταροκίνες, προϊόντα μεταβολισμού NO (νιτρικά-νιτρώδη, νιτροτυροσίνη), pH, αδενοσίνη, λευκοτριένια και εισοκανοειδή με κύριο εκπρόσωπο την προσταγλανδίνη (PG) E<sub>2</sub> (Πίνακας 1).

#### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΣΤΟ EBC ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

##### A. Βρογχικό άσθμα

Η εφαρμογή του EBC στο βρογχικό άσθμα αφορά σε ενήλικες αλλά και παιδιά. Αν και το οξειδωτικό stress δεν αποτελεί βασική παθοφυσιολογική διαταραχή του άσθματος, η μελέτη μεσολαβητών (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 8-ισοπροσάνιο, TBARs) που εκφράζουν οξειδωτικό stress έδειξε αυξημένα επίπεδα σε σύγκριση με φυσιολογικούς<sup>7</sup>. Δεν παρατηρήθηκε όμως στη πλειοψηφία των μελετών συσχέτιση με δείκτες λειτουργικής βαρύτητας. Δύο ήταν τα ενδιαφέροντα ευρήματα από τις μελέτες του οξειδωτικού stress και αφορούν το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Φαίνεται ότι το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης από το εκπνεόμενο NO, καθώς ασθενείς με σοβαρό ασταθές άσθμα

Πίνακας 1. Κυριότερες μετρήσεις στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα σε διάφορες παθήσεις.

	Βρογχικό άσθμα	ΧΑΠ	Κυστική ίνωση	Βρογχεκτασίες	ARDS
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	↑	↑	↑*	↑	↑
8-ισοπροστάσιο	↑	↑	↑	↑	↑
NO <sub>3</sub> /NO <sub>2</sub>	↑	↑	↑	↑	?
Λευκοτριένια (LT B <sub>4</sub> , C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> )	↑	↑**	↑**	?	?
TBARs	↑	↑	?	?	?
pH	↓	↓	↓	↓	?

\* αυξάνεται κυρίως στις παροξύνσεις, \*\* μόνο η LTB<sub>4</sub>.

εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, παρά τη λήψη στεροειδών (εισπνεόμενων ή από το στόμα) σε υψηλές δόσεις, ενώ στους ίδιους ασθενείς το NO ήταν φυσιολογικό<sup>8</sup>. Εύρημα που ίσως καταδεικνύει την μεγαλύτερη εξάρτησή του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> από την υποκείμενη κυτταρική φλεγμονή. Η δεύτερη παρατήρηση, χρησιμοποιώντας ως μέθοδο ανίχνευσης κυττάρων την προκλητή απόχρεμψη, έδειξε ότι η βασική κυτταρική πηγή του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> είναι τα ηωσινόφιλα ενώ στις σοβαρότερες μορφές της νόσου συμμετέχουν, παράλληλα και όχι ανεξάρτητα και τα ουδετερόφιλα<sup>9</sup>.

Μία άλλη παράμετρος της φλεγμονής άσθματος που αξιολογήθηκε στο EBC αφορά τα κυστεινικά λευκοτριένια (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) που βρέθηκαν αυξημένα σε ασθματικούς ασθενείς και μάλιστα σε αυτούς με σοβαρότερες μορφές της νόσου<sup>10</sup>. Ανάλογη μελέτη έδειξε την αυξημένη δραστηριότητά τους σε περιπτώσεις άσθματος μετά από λήψη ασιπρίνης<sup>11</sup>. Η μελέτη προϊόντων μεταβολισμού του NO (ολικά νιτρικά-νιτρώδη) έδειξε ότι συμπεριφέρονται βιολογικά ως το NO (αυξάνουν στο άσθμα, μειώνονται από κάπνισμα και εισπνεόμενα στεροειδή)<sup>4</sup>. Η PGE<sub>2</sub> αν και αναφέρεται ότι δεν παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα, φαίνεται να αυξάνεται σε ασθματικούς καπνιστές με κύρια κυτταρική προέλευση τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Τα επίπεδα της όμως αυτά δεν φαίνεται να συσχετίζονται αρνητικά -με δεδομένο την βρογχοδιασταλτική της δράση- με το βαθμό της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας<sup>12</sup>. Η μελέτη κυτταροκινών στο EBC ασθματικών ασθενών έδειξε αύξηση της IL-4 και μείωση της INF-γ, αναδεικνύοντας την τεχνική ως μέσο αξιολόγησης της Th1/Th2 απάντησης<sup>13</sup>. Τελευταία και σημαντική μέτρηση αφορά στα επίπεδα της αδενοσίνης που φαίνεται να αυξάνουν σε ασθενείς με αλλεργικό βρογχικό άσθμα και να επηρεάζονται από

τη λήψη εισπνεομένων στεροειδών<sup>14</sup>. Μία ενδιαφέρουσα πρόσφατη μελέτη καταδεικνύει το EBC ως μέσο εκτίμησης της σχέσης οξειδωτικών (αλδεύδες) και αντιοξειδωτικών (γλουταθιόνη) ουσιών<sup>15</sup>. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η γλουταθιόνη μειώνεται στη παροξύνση του άσθματος και αυξάνεται στην αποδρομή, ενώ αντίθετα οι αλδεύδες παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τη συμπεριφορά της γλουταθιόνης.

## B. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Το οξειδωτικό stress αφορά σε έναν από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ΧΑΠ. Η μελέτη μεσολαβητών (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 8-ισοπροστάσιο, TBARs, αλδεύδες) που εκφράζουν οξειδωτικό stress στο EBC έδειξε αυξημένα επίπεδα<sup>7,16</sup> που δεν φαίνεται να επηρεάζονται από την καπνιστική συνήθεια, οδηγώντας στη θεωρία ότι σε εγκατεστημένη νόσο το οξειδωτικό stress εξαρτάται αποκλειστικά από την υποκείμενη φλεγμονή<sup>17</sup>. Η μελέτη του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> σε σύγκριση με το 8-ισοπροστάσιο έδειξε ότι το πρώτο εκφράζει καλύτερα και τη βαρύτητα της νόσου κατά GOLD αλλά και την υποκείμενη ουδετεροφιλική φλεγμονή<sup>18</sup>. Η LTB<sub>4</sub>, ως μεσολαβητής χημειοταξίας ουδετερόφιλων, αυξάνεται στο EBC ασθενών με σταθερή αλλά και με ΧΑΠ σε παρόξυνση με τα επίπεδα της να μειώνονται μετά την αποδρομή της παρόξυνσης<sup>19</sup>.

## Γ. Βρογχεκτασίες

Όπως στο άσθμα και τη ΧΑΠ έτσι και στις βρογχεκτασίες μελετήθηκαν δείκτες του οξειδωτικού stress με ευρήματα ανάλογα των ήδη αναφερθέντων (αύξηση επιπέδων)<sup>20,21</sup>. Τα επίπεδα του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> σχετίζονται θετικά με την έκταση της νόσου (HRCT), το ποσοστό ουδετερόφιλων στη προκλητή απόχρεμψη και αρνητικά με τη



λειτουργική βαρύτητα της νόσου. Οι ασθενείς με χρόνιο αποικισμό με ψευδομονάδα φάνηκε ότι έχουν μεγαλύτερη παρουσία οξειδωτικού stress, σημείο που πιθανά αντανάκλα την υποκείμενη ουδετεροφιλική φλεγμονή<sup>22</sup>.

#### Δ. Κυστική Ίνωση

Τα επίπεδα μεσολαβητών που εκφράζουν οξειδωτικό stress αυξάνονται στο EBC ασθενών με κυστική ίνωση<sup>7</sup>, με το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> να αυξάνεται περισσότερο στη παρόξυνση και να μειώνεται μετά από χορήγηση αντιβιοτικών<sup>23</sup>. Ένα σημαντικό εύρημα που κατέδειξε η αξιολόγηση του EBC είναι τα αυξημένα επίπεδα των προϊόντων μεταβολισμού του NO σε σύγκριση με τα χαμηλά επίπεδα του εκπνεόμενου NO<sup>24</sup>. Πιθανές ερμηνείες αυτού του φαινομένου είναι η κακή διάχυση του NO διαμέσου των παχύρρευστων πυωδών εκκρίσεων στους αεραγωγούς, η απομάκρυνση του NO λόγω της αντίδρασής του με ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και η μειωμένη δραστηριότητα της iNOS (inducible NO synthase). Πρόσφατα μετρήθηκε ο συνδυασμός δύο μεσολαβητών που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της νόσου (LTB<sub>4</sub>, IL-6) οι οποίοι βρέθηκαν αυξημένοι στο EBC ασθενών με κυστική ίνωση με τα επίπεδα τους να είναι υψηλότερα, κατά τις παροξύνσεις<sup>25</sup>.

#### Ε. ARDS

Η οξειδωτική φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Πολλές από τις αρχικές μελέτες πάνω στο EBC έγιναν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τους. Βρέθηκαν κυρίως αυξημένα επίπεδα H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>3</sup> ενώ πρόσφατα μετρήθηκαν και αυξημένα επίπεδα 8-ισοπροστανίου<sup>26</sup>. Η αξιολόγηση

όμως του EBC σε επίπεδο ΜΕΘ παρουσιάζει αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα κυρίως λόγω της φύσεως των ασθενών και των πολλαπλών παραγόντων που τους επηρεάζουν.

#### ΣΤ. pH

Η αξιολόγηση του pH στο EBC έφερε ένα νέο όρο στην παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών παθήσεων των αεραγωγών, την ενδογενή οξίνιση<sup>6,21,27</sup>. Η αξιολόγηση του pH πλεονεκτεί στο ότι είναι χρονικά άμεση. Αυτή ουσιαστικά εκφράζει το χαμηλό pH και φαίνεται να σχετίζεται με την υποκείμενη παθοφυσιολογία της κάθε νόσου. Στη ΧΑΠ παρουσιάζει ισχυρές συσχετίσεις με τα ουδετερόφιλα και το οξειδωτικό stress<sup>21</sup>, ανάλογα ευρήματα παρουσιάζει και στις βρογχεκτασίες όπου φαίνεται να επηρεάζεται και από το χρόνιο αποικισμό με βακτηρίδια<sup>21</sup>. Στο άσθμα φαίνεται να εξαρτάται από την υποκείμενη ηωσινοφιλική φλεγμονή και τα προϊόντα μεταβολισμού του NO<sup>21</sup>, ενώ ισχυρή παθοφυσιολογική συσχέτιση παρουσιάζει με τα χαμηλά επίπεδα αμμωνίας (πιθανό ρυθμιστικό διάλυμα που σταθεροποιεί το pH) και τη προκαλούμενη από αυτή μειωμένη έκφραση γλουταμινάσης<sup>28</sup>.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το EBC αποτελεί μία σημαντική μέθοδο αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών. Η κλινική εφαρμογή όμως παραμένει περιορισμένη λόγω της χρονικής διάρκειας μελέτης των διαφόρων μεσολαβητών και της περιορισμένης διαθεσιμότητας. Η αξιολόγηση του pH πλεονεκτεί σημαντικά λόγω του άμεσου αποτελέσματος και των ισχυρών συσχετίσεων με την υποκείμενη παθοφυσιολογία της κάθε νόσου.

#### SUMMARY

*Expired breath condensate: A new, non-invasive method for the evaluation of airway inflammation*

*S. Loukides*

*Airway inflammation plays an important role in diseases such as asthma, bronchiectasis, cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. The use of non-invasive techniques for the evaluation of these inflammatory diseases has been the object of increasing interest in the past few years. The*

collection of expired breath condensate (EBC) is achieved by freezing the exhaled air with the use of special condensing devices and provides useful information about areas of the respiratory tract accessible exclusively with invasive techniques. In the exhaled breath condensate there have been measured molecules, such as hydrogen peroxide, 8-isoprostane, end products of NO metabolism (nitrites/nitrates, nitrotyrosine), leukotrienes and, recently, pH. These measurements have given useful information regarding the inflammatory pathophysiology of airway diseases. Despite the methodological problems of this procedure, its non-invasive nature gives the opportunity for repeated measurements on the same person and provides valuable information for the assessment of airway inflammation. *Pneumon* 2004, 17(1):39-44.

**Key words:** expired breath condensate, airway inflammation, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, bronchiectasis.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- O'Byrne PM, Hargreave FE. Non-invasive monitoring of airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S100-S102.
- ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate Recommendations for Standardised procedures for the collection of exhaled breath condensate and mediator measurements in EBC. Chairs: Peter J Barnes and Il-diko Horvath. Participants: WJC van Beurden, R Dekhuijzen, C Gessner, M Rothe, C Lehmann, G Becher, W Steinhäusser, John Hunt, S Loukides, P Reinhold, H-J Smith, M Goldman, A Antczak, J Vaughan, P Montuschi, M Corradi, J M Hohlfeld, E Baraldi, K Alving, R Jqbsis, E von Rensen. *ERJ* 2003 in press.
- Baldwin SR, Grum CM, Boxer LA, Simon RH, Ketali LH, Devall LJ. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; 1: 11-4.
- Ganas K, Loukides S, Papatheodorou G, Panagou P, Kalogeropoulos N. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma. *Respir Med* 2001; 95: 649-54.
- Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1175-7.
- Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TAE, Gaston B. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:694-9.
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled Markers of Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1693-22.
- Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Kharitonov SA, Lim S, Chung FK, Barnes PJ. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir. Crit. Care Med* 1998; 158: 1042-6.
- Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, Lachanis S, Panagou P, Siafakas NM. Exhaled hydrogen peroxide in steady-state bronchiectasis. *Chest* 2002; 121:81-7.
- Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, Bush A, Wilson NM, Barnes PJ. Increased Leukotrienes in Exhaled Breath Condensate in Childhood Asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1345-9.
- Antczak A, Montuschi P, Kharitonov SA, Gorski P, Barnes PJ. Increased Exhaled Cysteinyl-Leukotrienes and 8-Isoprostane in Aspirin-induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 301-6.
- Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Prostaglandin E<sub>2</sub> in the expired breath condensate of patients with asthma: The significant effect of smoking habit. *Eur Respir Journal* 2003; 22: 742-747.
- Shahid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, Bush A, Barnes PJ. Increased Interleukin-4 and Decreased Interferon- $\gamma$  in Exhaled Breath Condensate of Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1290-3.
- Huszar E, Vass G, Csoma ZS, Barat E, Molnar Vilagos GY., Herjavec I, I. Horvath I. Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 1393-8
- Corradi M, Folesani G, Andreoli R, Manini P, Bodini A, Piacentini G, Carraro S, Zanconato S, Baraldi E. Aldehydes and glutathione in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 395-9.
- Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R, Manini P, Caglieri A, Poli D, Alinovi R, Mutti A. Aldehydes in exhaled

- breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1380-6.
17. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1175-7.
  18. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD: Relationships with airway inflammation and disease severity. *Chest* 2003; 124: 1373-1380.
  19. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003; 58:294-8.
  20. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ, Barnes PJ. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 991-4.
  21. K Kostikas, G Papatheodorou, K Ganas, K Psathakis, P Panagou, S Loukides. pH in expired breath condensate in patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1364-70.
  22. S Loukides, D Bouros, G Papatheodorou P, Panagou NM Siafakas. Hydrogen peroxide in steady state bronchiectasis. *Chest* 2002; 121:81-7.
  23. Jobsis Q, Raatgeep HC, Schellekens SL, Kroesbergen A, Hop WC, de Jongste JC. Hydrogen peroxide and nitric oxide in exhaled air of children with cystic fibrosis during antibiotic treatment. *Eur Respir J* 2000; 16: 95-100.
  24. Ho LP, Innes JA, Greening AP. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide. *Thorax* 1998; 53: 680-4.
  25. Carpagnano GE, Barnes PJ, Geddes DM, Hodson ME, Kharitonov SA. Increased Leukotriene B4 and Interleukin-6 in Exhaled Breath condensate in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1109-12.
  26. Carpenter CT, Price PV, Christman BW. Exhaled Breath Condensate Isoprostanes Are Elevated in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest* 1998; 114: 1653-9.
  27. Tate S, MacGregor G, Davis M, Innes JA, Greening AP. Airways in cystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breath condensate. *Thorax* 2002; 57: 926-9.
  28. Hunt JF, Erwin E, Palmer L, Vaughan J, Malhotra N, Platts-Mills TAE, Gaston B. Expression and activity of pH-regulatory glutaminase in the human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:101-7.

# Ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία και πνευμονική εμβολή

Μ. Γάκης<sup>1</sup>,  
Α.Ν. Χαλαζωνίτης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ειδικευόμενος Ιατρός, Ακτινολογικό Εργαστήριο ΝΙΜΤΣ, <sup>2</sup>Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελητής Α', Ακτινολογικό Εργαστήριο Π.Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Λέξεις κλειδιά: οξεία πνευμονική εμβολή, χρόνια πνευμονική εμβολή, ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η πνευμονική εμβολή αποτελεί ένα ιδιαίτερα συχνό νεκροτομικό εύρημα. Δεδομένου ότι αφενός όλα τα εμβολικά επεισόδια δεν καταλήγουν στο θάνατο και αφετέρου μόνο στις ΗΠΑ η πνευμονική εμβολή θεωρείται ως η κύρια αιτία θανάτου για περισσότερους από 150.000 ασθενείς, γίνεται αντιληπτή η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της άμεσης έναρξης της θεραπείας. Η δυσκολία της κλινικής διάγνωσης της πάθησης οφείλεται κυρίως στην απουσία ειδικών συμπτωμάτων και σημείων. Η χρησιμοποίηση της αξονικής τομογραφίας στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής έχει ήδη περιγραφεί από το 1980, με περιορισμό των διαγνωστικών ευρημάτων σε κεντρικούς μόνον αγγειακούς κλάδους. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία και τα νέα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα συνέβαλαν ώστε η μέθοδος να θεωρείται ως ο κύριος τρόπος διάγνωσης αυτής σε κάθε σχεδόν περίπτωση υποψίας. Στην παρούσα εργασία αναλύονται τα άμεσα και έμμεσα σημεία της πνευμονικής εμβολής στην ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία και τα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα εξέτασης, ενώ αναφέρονται πραγματικά παραδείγματα από το Νοσοκομείο μας, στα οποία συσχετίζονται η κλινική εικόνα των ασθενών με τα ακτινολογικά τους ευρήματα. *Πνεύμων 2004, 17(1):45-54.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με επιδημιολογικά και νεκροτομικά δεδομένα, τα έμβολα είναι τμήματα θρόμβων τα οποία αποσπώνται κυρίως από τις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων και λιγότερο συχνά από τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, τις πυελικές φλέβες και τις καθετηριασμένες κεντρικές φλέβες. Άλλες σπανιότερες αιτίες πνευμονικής εμβολής είναι ο αέρας ο οποίος εισέρχεται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών, το λίπος μετά από κάταγμα μεγάλων οστών καθώς και τα ελαιώδη ορμονικά ή ιωδιούχα σκευάσματα τα οποία ενίονται ενδοφλεβίως κατά λάθος.

Αλληλογραφία:  
Α.Ν. Χαλαζωνίτης,  
Βασ. Σοφίας 110, Αθήνα 115 27,  
τηλ. 2107714822, 6944 565333  
e-mail: red-rad@ath.forthnet.gr

Δεδομένου ότι οι πνεύμονες αιματώνονται από τις πνευμονικές αλλά και τις βρογχικές αρτηρίες, πνευμονικό έμφρακτο εκδηλώνεται σε ποσοστό από 10% έως 15%. Οι πιθανότητες εμφράκτου αυξάνουν με την ηλικία, τη συνύπαρξη λοίμωξης, αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας ή χρόνιων πνευμονοπαθειών των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής εμβολής θεωρούνται η αιμόσταση, οι καταστάσεις υπεργλοιότητας, οι ανωμαλίες του τοιχώματος των αγγείων, η πολυκυτταραιμία, η θρομβοκυττάρωση και η δρεπανοκυτταρική κρίση. Τα πνευμονικά έμβολα είναι τις περισσότερες φορές πολλαπλά και εντοπίζονται στους κάτω λοβούς. Αντίθετα, στο μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ιδίως όταν πρόκειται για νεαρά άτομα χωρίς άλλα προβλήματα υγείας, η αιμάτωση από τις βρογχικές αρτηρίες εμποδίζει την ανάπτυξη εμφράκτου στο πνευμονικό τμήμα περιφερικά του σημείου εμβολής<sup>1</sup>.

Τα κλινικά συμπτώματα της πνευμονικής εμβολής είναι δύσπνοια, πλευριτικός πόνος, βήχας, ιδρώτας, οπισθοστερνικός πόνος, αιμόπτυση και τέλος συγκοπή. Τα κλινικά σημεία της πνευμονικής εμβολής είναι ταχύπνοια, ταχυκαρδία, μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, υγροί ρόγχοι, συριγμός, πλευριτική τριβή, αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, καλπαστικός ρυθμός της δεξιάς κοιλίας, ανάπαυση της δεξιάς κοιλίας, αύξηση του δεύτερου καρδιακού τόνου και συστολικός ροΐζος του κορμού της πνευμονικής αρτηρίας<sup>2</sup>.

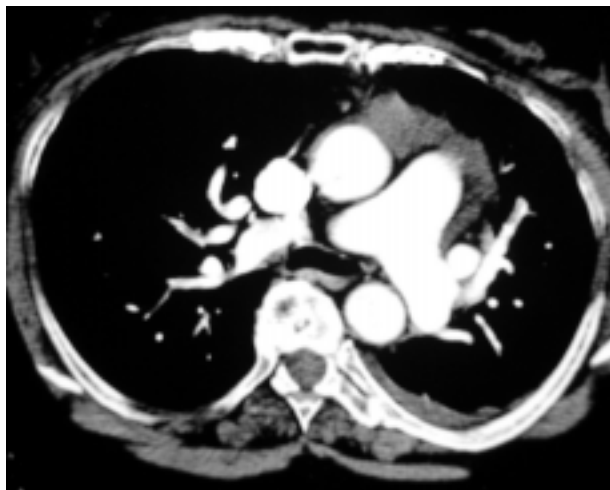
## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

### Περιστατικό 1

Εξηνταεπτάχρονη γυναίκα ασθενής παρουσίασε δύσπνοια και πόνο στο στήθος. Το σπινθηρογράφημα αιματώσεως-αερώσεως έδειξε μικρή πιθανότητα πνευμονικής εμβολής. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία έδειξε την παρουσία γραμμοειδούς ελλείμματος πληρώσεως στις πρόσθιες πνευμονικές τμηματικές αρτηρίες των άνω λοβών. Επίσης σημειώθηκε και η παρουσία μικρής αριστερής πλευριτικής συλλογής (Εικόνα 1).

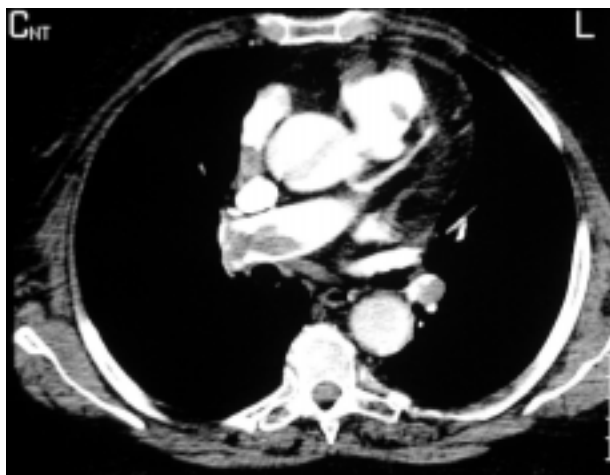
### Περιστατικό 2

Πρόκειται για 75χρονη ασθενή, χειρουργημένη στο δεξιό ισχίο μετά από κάταγμα και ακινητοποιημένη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το σπινθηρογράφημα αιμα-



Εικόνα 1. Παρουσία γραμμοειδούς ελλείμματος πληρώσεως στις πρόσθιες πνευμονικές τμηματικές αρτηρίες των άνω λοβών και παρουσία μικρής αριστερής πλευριτικής συλλογής.

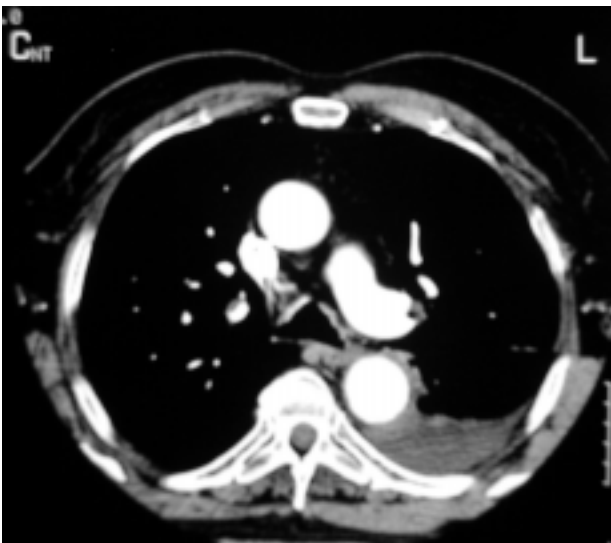
τώσεως-αερώσεως ήταν ενδεικτικό για πνευμονική εμβολή. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία έδειξε θρόμβο στον δεξιό κόλπο, στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας και στη δεξιά πνευμονική αρτηρία. Επίσης έλλειμμα πληρώσεως εντοπίστηκε και στην αριστερή πνευμονική αρτηρία στο σημείο που έχει δώσει τους κλάδους πάνω από τον αριστερό κύριο βρόγχο (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Παρουσία θρόμβου στον δεξιό κόλπο, στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας και στη δεξιά πνευμονική αρτηρία. Επίσης έλλειμμα πληρώσεως και στην αριστερή πνευμονική αρτηρία στο σημείο που έχει δώσει τους κλάδους πάνω από τον αριστερό κύριο βρόγχο.

### Περιστατικό 3

Γυναίκα ασθενής 50 ετών, με γνωστό ιστορικό εν τω βάθει θρόμβωσης του αριστερού λαγόνο-μηριαίου φλεβικού συστήματος, παρουσίασε οξύ πόνο στο στήθος και έντονη δύσπνοια. Το σπινθηρογράφημα αιματώσεως-αερώσεως έδειξε μέση πιθανότητα πνευμονικής εμβολής. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία έδειξε ένα μικρό έλλειμμα σκιαγράφησης στο σημείο της έκφυσης της αρτηρίας του αριστερού άνω λοβού, λόγω παρουσίας εμβόλου. Αναγνωρίστηκε επίσης αριστερή πλευριτική συλλογή. Δεξιά εντοπίστηκε έκκεντρο έλλειμμα πληρώσεως στην άνω πνευμονική τμηματική αρτηρία (σημείο ενδεικτικό χρόνιας πνευμονικής εμβολής) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Παρουσία μικρού ελλείμματος σκιαγράφησης στο σημείο της έκφυσης της αρτηρίας του αριστερού άνω λοβού και αριστερή πλευριτική συλλογή. Δεξιά απεικονίζεται έκκεντρο έλλειμμα πληρώσεως στην άνω πνευμονική τμηματική αρτηρία (σημείο ενδεικτικό χρόνιας πνευμονικής εμβολής).

### Περιστατικό 4

Εξηνταπεντάχρονος ασθενής με ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και δύσπνοιας παρουσίασε βήχα και αιμόπτυση. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία έδειξε ένα τοιχωματικό έλλειμμα πληρώσεως στην παρυφή της μεσολοβίου αρτηρίας (σημείο δηλαδή χρόνιας πνευμονικής εμβολής). Η διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμ-

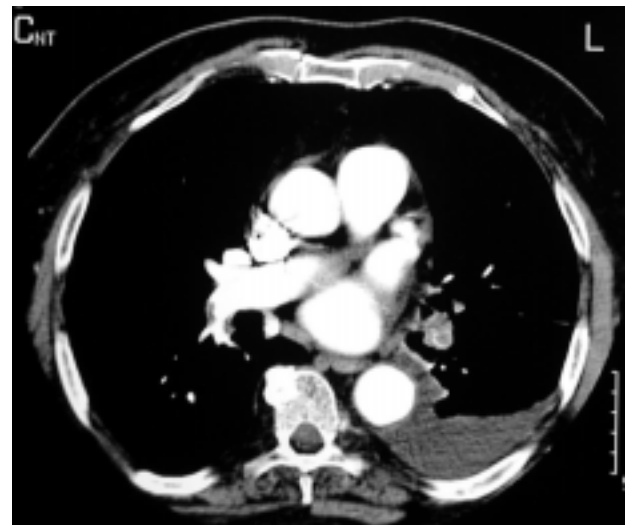
βολής επιβεβαιώθηκε με την παρουσία ενδοαυλικού ελλείμματος πληρώσεως με περιφερική πρόσληψη σκιαγραφικού στην αριστερή μεσολοβία αρτηρία και σε ένα τμηματικό κλάδο της. Παρατηρήθηκε επίσης αριστερή πλευριτική συλλογή (Εικόνα 4).

### Περιστατικό 5

Άνδρας ασθενής, 85 ετών, με γνωστή, υπό αγωγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παρουσίασε ταχέως επιδεινούμενη δύσπνοια. Η απλή ακτινογραφία θώρακος έδειξε αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή και αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία έδειξε ελλείμματα πληρώσεως με περιφερική πρόσληψη σκιαγραφικού στους τμηματικούς κλάδους του αριστερού κάτω λοβού. Παρατηρήθηκε επίσης αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή (Εικόνα 5).

### Περιστατικό 6

Πενηταπεντάχρονος άνδρας με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό παρουσίασε χαμηλή πυρετική κίνηση επιδεινούμενη δύσπνοια και αιμόπτυση. Η απλή ακτινογραφία θώρακος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα και η



Εικόνα 4. Παρουσία τοιχωματικού ελλείμματος πληρώσεως στην παρυφή της μεσολοβίου αρτηρίας (σημείο ενδεικτικό χρόνιας πνευμονικής εμβολής). Επίσης παρουσία ενδοαυλικού ελλείμματος πληρώσεως με περιφερική πρόσληψη σκιαγραφικού στην αριστερή μεσολοβία αρτηρία και σε ένα τμηματικό κλάδο της, με συνοδό αριστερή πλευριτική συλλογή.



Εικόνα 5. Παρουσία ελλειμμάτων πληρώσεως με περιφερική πρόσληψη σκιαγραφικού στους τμηματικούς κλάδους του αριστερού κάτω λοβού, με αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή.

ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία ήταν διαγνωστική για πνευμονική εμβολή, αποκαλύπτοντας έλλειμμα πληρώσεως στη δεξιά μεσολόβιο πνευμονική αρτηρία



Εικόνα 6. Παρουσία ελλείμματος πληρώσεως στη δεξιά μεσολόβιο πνευμονική αρτηρία με πλήρη αποκοπή του αγγείου. Αριστερά απεικονίζεται στρογγυλό έλλειμμα πληρώσεως στη σύστοιχο μεσολόβιο αρτηρία.

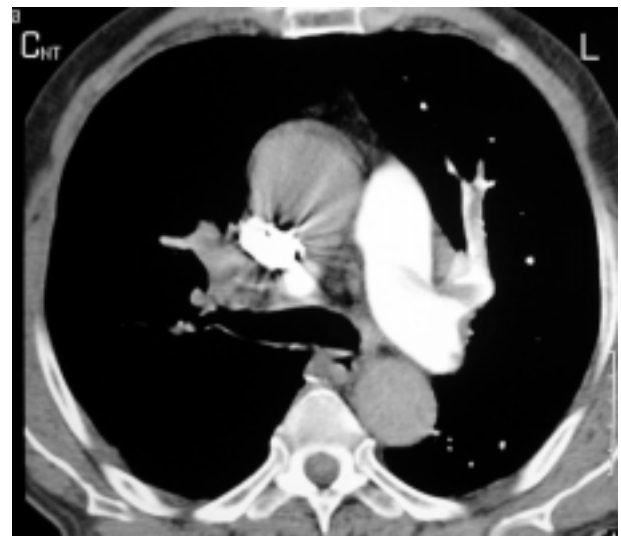
με πλήρη αποκοπή του αγγείου. Το έμβολο επεκτεινόταν και στη δεξιά πνευμονική αρτηρία του μέσου λοβού. Αριστερά στρογγυλό έλλειμμα πληρώσεως απεικονίστηκε επίσης στη σύστοιχο μεσολόβιο αρτηρία (Εικόνα 6).

### Περιστατικό 7

Σαρανταπεντάχρονος ασθενής με αδενοκαρκίνωμα στομάχου παρουσίασε σοβαρή δύσπνοια. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία στο επίπεδο των άνω λοβών έδειξε έμβολο 'δίκην σέλας' στην αριστερή πνευμονική αρτηρία. Επίσης γραμμοειδές έλλειμμα πληρώσεως απεικονίστηκε στην πρόσθια πνευμονική τμηματική αρτηρία του αριστερού άνω λοβού (σημείο σιδηρογραμμών τρένου) (Εικόνα 7).

### Περιστατικό 8

Ενενηντάχρονος ασθενής παραπονέθηκε για οξύ πόνο στο στήθος και δύσπνοια. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε αριστερή πλευριτική συλλογή και στρογγυλές σκιάσεις αμφοτερόπλευρα. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία αποκάλυψε την πνευμονική εμβολή, δείχνοντας στους κατώτερους λοβούς έλλειμμα πληρώσεως στις πνευμονικές τμηματικές αρτηρίες αμφοτερόπλευρα (Εικόνα 8).



Εικόνα 7. Παρουσία έμβολου 'δίκην σέλας' στην αριστερή πνευμονική αρτηρία. Επίσης γραμμοειδές έλλειμμα πληρώσεως στην πρόσθια πνευμονική τμηματική αρτηρία του αριστερού άνω λοβού (σημείο σιδηρογραμμών τρένου).



Εικόνα 8. Στους κατώτερους λοβούς απεικονίζεται έλλειμμα πληρώσεως στις πνευμονικές τμηματικές αρτηρίες αμφοτερόπλευρα.

### Περιστατικό 9

Πενητάχρονος άνδρας με ιστορικό θρόμβωσης κνημιαίας φλέβας παρουσίασε οξύ θωρακικό πόνο αριστερά. Το σπινθηρογράφημα αιματώσεως-αερώσεως έδειξε μέση πιθανότητα πνευμονικής εμβολής. Η ελικοει-

δής υπολογιστική τομογραφία έδειξε ένα ενδαγγειακό έλλειμμα πληρώσεως που περιβάλλεται από ένα λεπτό περίγραμμα, στην κάθετη πνευμονική τμηματική αρτηρία του δεξιού άνω λοβού. Επίσης απεικονίστηκε και δεύτερος θρόμβος στην αριστερή πνευμονική αρτηρία. Σημειώθηκε επίσης η παρουσία αριστερής πλευριτικής συλλογής (Εικόνα 9).

### Περιστατικό 10

Ενενηταπεντάχρονος άνδρας με επαναλαμβανόμενα παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια παρουσίασε αναπνευστική αλκάλωση και υποξαιμία. Η απλή ακτινογραφία θώρακος δεν είχε καμία διαγνωστική αξία. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία προκειμένου να διερευνηθεί το ενδεχόμενο πνευμονικής εμβολής, στην οποία φάνηκε μία στορογγυλή περιοχή χαμηλής πυκνότητας που αντιπροσωπεύει ένα έμβολο στη δεξιά οπισθοβασική πνευμονική τμηματική αρτηρία του δεξιού κάτω λοβού. Το έμβολο κατελάμβανε σχεδόν όλο τον αυλό του αγγείου. Ένα άλλο μικρότερο έλλειμμα πληρώσεως απεικονίστηκε στην πλαγιοβασική πνευμονική αρτηρία του ίδιου λοβού. Στην ίδια πλευρά σημειώθηκε η παρουσία μικρής πλευριτικής συλλογής (Εικόνα 10).



A



B

Εικόνα 9. Ενδαγγειακό έλλειμμα πληρώσεως που περιβάλλεται από ένα λεπτό περίγραμμα, στην κάθετη πνευμονική τμηματική αρτηρία του δεξιού άνω λοβού, με παρουσία αριστερής πλευριτικής συλλογής.





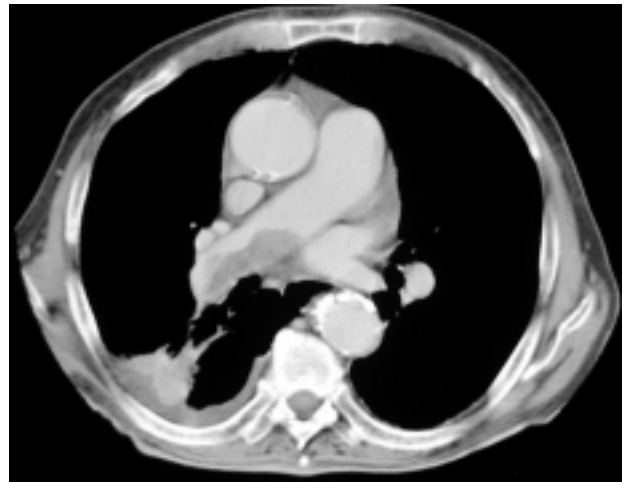
Εικόνα 10. Παρουσία στρογγυλής περιοχής χαμηλής πυκνότητας που αντιπροσωπεύει ένα έμβολο στη δεξιά οπισθοβασική πνευμονική τμηματική αρτηρία του δεξιού κάτω λοβού, με μικρή πλευριτική συλλογή.

### Περιστατικό 11

Ογδοντάχρονος ασθενής, με γνωστό ιστορικό καρκίνου του ορθού, προσήλθε στο Νοσοκομείο για γενικό έλεγχο. Η απλή ακτινογραφία θώρακος έδειξε μια ομοιογενή σκίαση στον δεξιό άνω λοβό. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε υπολογιστική τομογραφία για καλύτερη αξιολόγηση της περιοχής του μεσοθωρακίου, για αυτό και δεν χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο πνευμονικής εμβολής. Σε τομές πάχους 7 χιλιοστών απεικονίστηκε ένας μεγάλος ενδοαυλικός θρόμβος στη δεξιά πνευμονική αρτηρία. Περιφερικά απεικονίστηκε μια πυκνωτική παρεγχυματική περιοχή που εκτείνεται προς τον υπεζωκότα. Το εύρημα είναι ενδεικτικό αντιδραστικής συμμετοχής του υπεζωκότα και πιθανότατα πρόκειται για έμφρακτο (Εικόνα 11).

### Περιστατικό 12

Εξηνταπεντάχρονη γυναίκα με γνωστό ιστορικό καρκίνου του στομάχου και επαναλαμβανόμενα επεισόδια πνευμονικών εμβολών παρουσίασε βήχα και αιμόπτυση. Το σπινθηρογράφημα αιματώσεως-αερώσεως έδειξε μέση πιθανότητα πνευμονικής εμβολής. Η ελικοειδής υπολογιστική τομογραφία έδειξε έλλειμμα πληρώσεως στη δεξιά πλάγιοβασική τμηματική πνευμονική

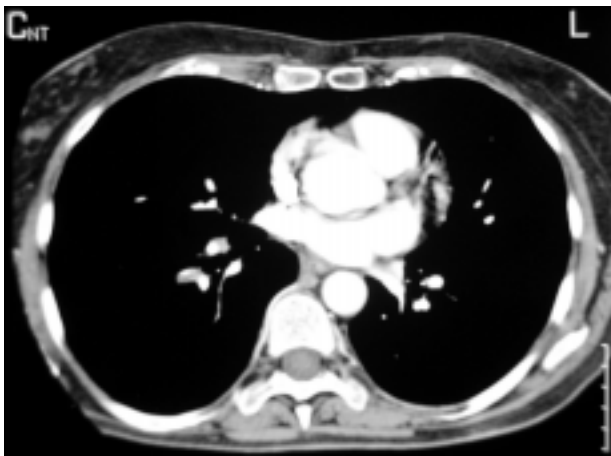


Εικόνα 11. Σε τομές πάχους 7 χιλιοστών απεικονίζεται ένας μεγάλος ενδοαυλικός θρόμβος στη δεξιά πνευμονική αρτηρία. Περιφερικά απεικονίζεται μια πυκνωτική παρεγχυματική περιοχή που εκτείνεται προς τον υπεζωκότα. Το εύρημα είναι ενδεικτικό αντιδραστικής συμμετοχής του υπεζωκότα και πιθανότατα αντιστοιχεί σε έμφρακτο.

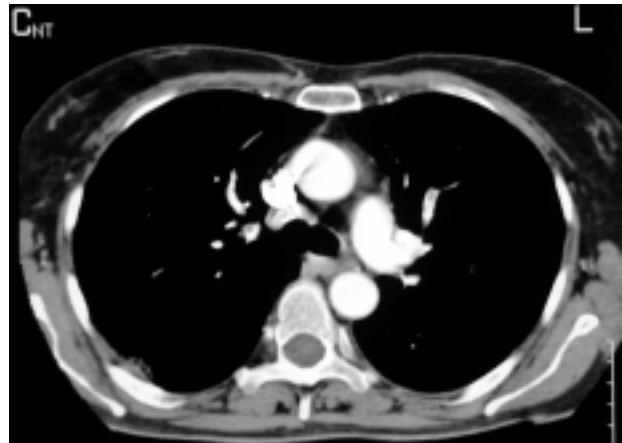
αρτηρία του δεξιού κάτω λοβού. Σημειώθηκε επίσης η παρουσία περιγεγραμμένου οζιδίου σε επαφή με τη δεξιά προσθιοβασική τμηματική πνευμονική αρτηρία που επρόκειτο για διογκωμένο ενδοπνευμονικό λεμφαδένα (Εικόνα 12).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με τη μέθοδο της ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας στην οξεία πνευμονική εμβολή συνήθως απεικονίζεται ένα ενδοαυλικό έλλειμμα πληρώσεως με ανομοιογενή, περιφερική, άλλοτε άλλου βαθμού πρόσληψη του σκιαγραφικού<sup>3,4</sup>. Η οξεία θρόμβωση συχνότερα εντοπίζεται κεντρικά σε μία πνευμονική αρτηρία και απεικονίζεται σε εγκάρσιες τομές με τη μορφή του στόχου (σημείο ντόνατ) ή απεικονίζεται περιφερική πρόσληψη σκιαγραφικού κατά μήκος του άξονα του προσβληθέντος αγγείου (σημείο σιδηροδρομικών γραμμών)<sup>5</sup>. Επίσης πρέπει να διαγνωσθεί ως πνευμονική εμβολή η μη σκιαγράφιση μιάς αρτηρίας, παρά το γεγονός ότι αντίστοιχες αρτηρίες στο ίδιο επίπεδο έχουν σκιαγραφηθεί. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη σημασία στη βέβαιη ανατομική αναγνώριση των αρτηριών, δεδομένου ότι αυτές ακολουθούν τους βρόγχους ή ακολουθούν την



A



B

Εικόνα 12. Έλλειμμα πληρώσεως στη δεξιά πλάγιοβασική τμηματική πνευμονική αρτηρία του δεξιού κάτω λοβού. Σημειώστε επίσης την παρουσία περιγεγραμμένου οζιδίου σε επαφή με τη δεξιά προσθιοβασική τμηματική πνευμονική αρτηρία (διογκωμένος ενδοπνευμονικός λεμφαδένας).

πορεία μεγαλύτερων αρτηριών. Σε ασθενείς με οξεία πνευμονική εμβολή είναι συχνή η απεικόνιση έκκεντρου τοιχωματικού θρόμβου με οξείες γωνίες<sup>5</sup>. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην εκληφθούν διογκωμένοι λεμφαδένες ή ακόμα και φυσιολογικοί λεμφαδένες των πυλών των πνευμόνων, πνευμονικές φλέβες που δεν έχουν σκιαγραφηθεί, μάζες μαλακών μοριών ή βρόγχοι που είναι γεμάτοι με βλέννη και σημεία χρόνιας εμβολής ως ψευδώς θετικά ευρήματα οξείας πνευμονικής εμβολής<sup>5-7</sup>. Σημεία που βοηθούν ώστε να αποφευχθούν τέτοια λάθη είναι η απεικόνιση της πνευμονικής εμβολής σε περισσότερες από μία ή δύο συνεχόμενες τομές και η σκιαγράφιση όλων των πνευμονικών φλεβών. Φυσικά απαραίτητη είναι η άριστη γνώση της ανατομίας των αγγείων, ιδιαίτερα των πνευμονικών πυλών και των λεμφαδένων σε κάθε επίπεδο τομής<sup>8</sup>. Η διάγνωση της οξείας πνευμονικής εμβολής μπορεί να είναι πολύ δύσκολη και καμιά από τα χρησιμοποιούμενες τεχνικές δεν προσφέρει απόλυτη ακρίβεια<sup>9,10</sup>.

Στη χρόνια πνευμονική εμβολή μπορεί να απεικονισθεί τοιχωματικός θρόμβος, πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων ή ένα αγγείο που δεν έχει σκιαγραφηθεί. Ο θρόμβος συχνά αποτιτανώνεται και οι πνευμονικές αρτηρίες μπορεί να είναι διευρυσμένες<sup>3,11</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι, στη χρόνια πνευμονική εμβολή, το έλλειμμα σκιαγραφίσεως εντοπίζεται περιφερικά ενώ ο αυλός του αγγείου σκιαγραφείται κεντρικά, σε αντίθεση

με την οξεία πνευμονική εμβολή όπου ο θρόμβος εντοπίζεται κεντρικά και η σκιαγράφιση περιφερικά είναι κανονική.

Όλα τα παραπάνω ευρήματα αποτελούν τα άμεσα σημεία διάγνωσης της πνευμονικής εμβολής. Ωστόσο υπάρχουν και τα έμμεσα σημεία που υποβοηθούν ή και επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, όπως είναι οι γραμμοειδείς ατελεκτασίες, η δεξιά καρδιακή κάμψη και η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Επίσης, σε μαζικές πνευμονικές εμβολές, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί διάταση της άνω κοίλης φλέβας, διόγκωση των δεξιών πνευμονικών κοιλοτήτων και των μεγάλων πνευμονικών αγγείων. Όταν η πνευμονική εμβολή οδηγήσει σε δημιουργία εμφράκτου παρατηρείται παράλληλα και πλευριτικό υγρό αιμορραγικής φύσεως ενώ μετά από 12-24 ώρες σχηματίζεται τριγωνική σκιά με βάση προς τον υπεζωκότα<sup>12</sup>.

Η ακρίβεια της ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής εξαρτάται από το μέγεθος του αγγείου και του θρόμβου. Αν η οξεία πνευμονική εμβολή αφορά σε μεγάλες πνευμονικές αρτηρίες η πνευμονική εμβολή διαγιγνώσκεται με ακρίβεια σε ποσοστό από 90% έως 100%<sup>3,6,13</sup>. Όσο μειώνεται το μέγεθος των αγγείων τόσο μειώνεται και η ακρίβεια της μεθόδου. Από τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι, όσον αφορά στην απεικόνιση θρόμβου μέχρι το επίπεδο των κύριων και τμηματικών αρτηριακών βρογχικών κλάδων,

τα ποσοστά ευαισθησίας κυμαίνονται από 79% έως 100% και τα ποσοστά ειδικότητας από 78% έως 96%<sup>14</sup>. Για τους υποτμηματικούς κλάδους τα ποσοστά είναι σαφώς χαμηλότερα (60% ευαισθησία και 53% ειδικότητα)<sup>13</sup>. Βέβαια εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο σε ποσοστό 6% έως 30% των ασθενών με οξεία πνευμονική εμβολή, ο θρόμβος εντοπίζεται σε υποτμηματική αρτηρία<sup>15</sup>. Η έλευση και η διάδοση της πολυτομικής υπολογιστικής ελικοειδούς τομογραφίας θα οδηγήσει στην αύξηση του ποσοστού απεικόνισης της παρουσίας θρόμβου στους υποτμηματικούς αρτηριακούς κλάδους<sup>16</sup>. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι η παρουσία θρόμβου στις υποτμηματικές αρτηρίες εμφανίζει πολύ μικρό ποσοστό κινδύνου (<0,5%) για τους ασθενείς αυτούς. Ο κίνδυνος γίνεται κλινικά σημαντικός στην κατηγορία εκείνων που εμφανίζουν οριακά φυσιολογική καρδιακή ή αναπνευστική λειτουργία<sup>17</sup>.

Από τις λοιπές απεικονιστικές μεθόδους, η απλή ακτινογραφία θώρακος, αν και χρησιμοποιείται ως μέθοδος ρουτίνας σε ασθενείς με υποψία πνευμονικής εμβολής, έχει μικρή διαγνωστική αξία. Παρά το γεγονός αυτό βρίσκει εφαρμογή στον αποκλεισμό παθολογικών καταστάσεων όπως οι αναπνευστικές λοιμώξεις, η πλευριτική συλλογή και η καρδιακή ανεπάρκεια, που μπορεί να μιμηθούν κλινική συμπτωματολογία πνευμονικής εμβολής<sup>18</sup>. Το ισχυρά πιθανώς θετικό σπινθηρογράφημα αερώσεως-αιματώσεως σε ασθενείς με ισχυρή κλινική συμπτωματολογία πνευμονικής εμβολής, εμφανίζει θετική προγνωστική αξία σε ποσοστό 96%, ενώ το απλά πιθανώς θετικό σπινθηρογράφημα αερώσεως-αιματώσεως σε ασθενείς μικρού βαθμού κλινική συμπτωματολογία πνευμονικής εμβολής, εμφανίζει αρνητική προγνωστική αξία σε ποσοστό επίσης 96%. Παρά την υψηλή της ευαισθησία η μέθοδος είναι μη διαγνωστική σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις διερεύνησης<sup>19</sup>. Συγκρινόμενο το σπινθηρογράφημα αερώσεως-αιματώσεως εμφανίζει χαμηλότερη ευαισθησία (65% έναντι 87%) και ειδικότητα (94% έναντι 95%) από εκείνες της ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία<sup>20</sup>. Παράλληλα πρέπει να τονισθεί ότι η υπολογιστική τομογραφία έχει τη δυνατότητα να αποκαλύψει νοσολογικές οντότητες που μιμούνται κλινική συμπτωματολογία πνευμονικής εμβολής<sup>21</sup>.

Η διαγνωστική διερεύνηση των ασθενών με θετικό σπινθηρογράφημα αερώσεως-αιματώσεως και ισχυρή

κλινική υποψία πνευμονικής εμβολής, επί απουσίας ευρημάτων στην ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία, πρέπει να ακολουθείται από υπερηχοτομογραφικό έλεγχο των κάτω άκρων, που είναι πιθανόν να αποκαλύψει την παρουσία εν τω βάθει θρόμβων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η διαγνωστική αξία της υπερηχοτομογραφίας εμφανίζει ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας 95% και 98% αντιστοίχως. Όταν το σπινθηρογράφημα αερώσεως-αιματώσεως είναι αρνητικό, ενώ υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία πνευμονικής εμβολής, επί απουσίας ευρημάτων στην ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία και στην υπερηχοτομογραφία και όταν η καρδιοπνευμονική λειτουργία είναι φυσιολογική, δεν απαιτείται κανενός είδους θεραπεία. Στην αντίθετη περίπτωση συνιστάται η εκτέλεση αγγειογραφίας<sup>18</sup>.

Στο NIMTS χρησιμοποιούμε υπολογιστικό τομογράφο 3<sup>ης</sup> γενιάς, ελικοειδούς τεχνολογίας (*Philips Tomoscan AVPI Scanner*). Σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζονται, έγινε ενδοφλέβιος έγχυση υδατοδιαλυτού ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου και μελετήθηκαν οι κεντρικοί, τμηματικοί και υποτμηματικοί κλάδοι των πνευμονικών αρτηριών, με τομές που ελήφθησαν από το επίπεδο του αορτικού τόξου έως και 2 εκατοστά κάτω από το επίπεδο των κάτω πνευμονικών φλεβών. Η σάρωση συνήθως άρχιζε από τις βάσεις και συνέχιζε προς τα πάνω, στην κατεύθυνση των πνευμονικών κορυφών. Ο ασθενής όσο λαμβάνονταν οι τομές, ήταν σε κατάσταση βαθιάς εισπνοής ή ήρεμων αναπνοών, ανάλογα με το βαθμό δύσπνοιας αυτού.

Οι τεχνικές παράμετροι που εφαρμόστηκαν στο πρωτόκολλο της εξέτασης ήταν οι εξής:

- Βήμα έλικας (*pitch*): 1,8-2. Ως βήμα έλικας ορίζεται ο λόγος μεταξύ του δείκτη τραπεζιού ανά περιστροφή (προσοχή όχι ανά δευτερόλεπτο) και του πάχους τομής. Έτσι δείκτης τραπεζιού ανά περιστροφή της τάξης του 5 (χιλ/περιστροφή) και πάχους τομής της τάξης των 5 χιλ. δίνει βήμα έλικας της τάξης του 1. όσο μεγαλύτερο είναι το βήμα έλικας τόσο μεγαλύτερη ανατομική περιοχή καλύπτεται κατά τη διάρκεια μιας σάρωσης. Από την άλλη πλευρά βήμα έλικας μεγαλύτερο του 2 δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, δεδομένου ότι έτσι ελαττώνεται η διακριτική ικανότητα κατά τον άξονα-z. Υπενθυμίζεται ότι ως z-άξονας, ορίζεται ο επιμήκης άξονας του εξεταζόμενου ασθενούς.

- Πάχος τομής: 3 χιλιοστά.
- Βήμα ανασύνθεσης: 1,5-3 χιλιοστά (με χρησιμοποίηση συγκεκριμένου αλγόριθμου ανασύνθεσης καθορίζεται η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών τομών).
- Πεδίο απεικόνισης ανάλογα με τη σωματική διάπλαση του ασθενούς
- Ρυθμός έγχυσης χορηγούμενου σκιαγραφικού μέσου: 3-4 κυβ.εκ/δευτερόλεπτο με αυτόματο εγχυτή και χρησιμοποιούμενους καθετήρες 18-20G.
- Συνολικός όγκος χορηγούμενου σκιαγραφικού μέσου: 150 κυβ.εκ. Πρέπει να αναφερθεί ότι στο τμήμα του Νοσοκομείου μας χρησιμοποιούμε σταθερή ανά πρωτόκολλο ποσότητα ουσίας σκιαγραφικής αντίθεσης χωρίς αναφορά στο σωματικό βάρος των εξεταζομένων.
- Καθυστέρηση σάρωσης μετά την έγχυση: 15-20 δευτερόλεπτα.
- Χρόνος σάρωσης ανά τομή: 1 δευτερόλεπτο.
- Ακτινολογικά στοιχεία: 120KVp, 300-350MA. Φυσικά αυτονόητο είναι ότι το πρωτόκολλο μας πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως με το χρησιμοποιούμενο μηχάνημα και τις αντίστοιχες κλινικές ενδείξεις.

## SUMMARY

### *Spiral computed tomography and pulmonary embolism*

*M. Gakis<sup>1</sup>, A.N. Chalazonitis<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>NIMTS Army Veterans Hospital, and <sup>2</sup>Hippocraton General Hospital, Athens, Greece.*

*Pulmonary embolism is a frequent and often undiagnosed cause of increased mortality. Only in the United States of America pulmonary embolism is considered as the main cause of more than 150.000 deaths every year. The clinical diagnosis of pulmonary embolism is unreliable because the patients' symptoms and signs are usually nonspecific. The use of computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism was first described in 1980 but a definite diagnosis was usually limited to large central artery branches. Spiral computed tomography and the new protocols have established a very important diagnostic technique for suspected pulmonary embolism. The aim of this paper is to show the direct and indirect spiral computed tomography findings of pulmonary embolism, computed tomography protocols that we use in our hospital, and to present clinical and CT findings of 12 cases with suspected pulmonary embolism. **Pneumon 2004, 17(1):45-54.***

**Key Words:** *Acute pulmonary embolism, chronic pulmonary embolism, Spiral CT.*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man. NEJM 1965; 12: 1278-1281.
2. Stein J. Internal Medicine. Fourth Edition. St Louis, 1998; 217: 283-285.
3. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D et al. Spiral CT of pulmonary embolism: technical considerations and interpretive pitfalls. J Thorac Imaging 1997; 12: 103-117.
4. Teigen CL, Maus TP, Sheedy PFII et al. Pulmonary embolism: diagnosis with electron beam CT. Radiology 1993; 188: 839-845.
5. Webb WR. CT Diagnosis of pulmonary embolism and DVT. Practical body imaging in Tuscany. UCSF 2002; 143-150.
6. Remy-Jardin M, Remy J, Wattine L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single breath hold technique: comparison with pulmonary angiography. Radiology 1992; 185: 381-388
7. Beigelman C, Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, Grenier P. Pitfalls in diagnosis of pulmonary embolism with helical CT angiography. AJR 1998; 171: 579-585.
8. Remy-Jardin M, Duyck P, Remy J, et al. Hilar lymph nodes identification with spiral CT and histologic correlation. Radiology 1995; 196: 387-394.
9. Goldhaber SG. Pulmonary embolism. NEJM 1998; 339: 93-104.

10. Stein PD, Saltzman HA. Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Clinics in Chest Medicine* 1995; 16: 229-233.
11. Roberts HC, Kauczor HU, Schweden F, Thelen M. Spiral CT of pulmonary hypertension and chronic thromboembolism. *J Thorac Imaging* 1997; 12: 118-127. Past, present and future. *Clinics in Chest Medicine* 1995; 16: 229-233.
12. Βλάχος Λ. Σύγχρονη διαγνωστική απεικόνιση. Χρήστος Βασιλειάδης, Εκδόσεις Ιατρικών Βιβλίων Αθήνα 1997; 3: 372-375.
13. Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of pulmonary embolism: time for a new approach [editorial]. *Radiology* 1996; 199: 25-27.
14. Drucker EA, Rivitz SM, Shepard JA et al. Acute pulmonary embolism: assessment of helical CT for diagnosis. *Radiology* 1998; 209: 235-241.
15. Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR et al. Anatomic distribution of pulmonary emboli at pulmonary angiography. *Radiology* 1996; 199: 31-35.
16. Garg K, Macey L. Helical CT scanning in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respiration* 2003; 70: 231-27.
17. Stein PD, Henry JW, Relyea B. Untreated patients with pulmonary embolism. Outcome, clinical and laboratory assessment. *Chest* 1995; 107: 931-935.
18. Webb WR. CT diagnosis of pulmonary embolism. In: *Practical Body Imaging*, UCSF, San Francisco 2002:143-150.
19. PIOPED investigators. *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
20. Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447-452.
21. Schoepf UJ, Kessler MA, Rieger CT et al. Multislice CT imaging of pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2001; 11: 2278-2286.

# Η κλινική καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης σε αγύμναστο γενικό ελληνικό πληθυσμό

Π. Πανάγου,  
Κ. Κωστίκας,  
Ε. Ζέρβας,  
Σ. Τσίπρα,  
Σ. Λουκίδης

Εργαστήριο Λειτουργικών Δοκιμασιών Πνευμόνων και Πνευμονολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: Καρδιοπνευμονική δοκιμασία άσκησης, Εργοσπιρομετρία, Προβλεπόμενες τιμές, Φυσιολογικός πληθυσμός, Ελληνικός πληθυσμός

Αλληλογραφία:  
Παναγιώτης Πανάγου,  
Κύπρου 118 Βύρωνας, 16232 Αθήνα  
Τηλ. 210-7644640

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η εκλογή των κατάλληλων φυσιολογικών τιμών, ιδίως της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ( $VO_{2max}$ ), αποτελεί σημαντικό θέμα στην διαφοροδιάγνωση των ευρημάτων της δοκιμασίας κόπωσης. Οι υπάρχουσες σήμερα φυσιολογικές τιμές με εργομετρικό ποδήλατο των Jones και συν., Hansen και συν. και Fairbarn και συν., παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, δεν αναφέρονται σε μη ασκούμενο (sedentary) γενικό πληθυσμό, ενώ για σημαντικές άλλες παραμέτρους δεν υπάρχουν φυσιολογικές τιμές, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η εξαγωγή συμπερασμάτων. Μελετήσαμε 68 ενήλικες άνδρες που ανέφεραν έλλειψη συστηματικής σωματικής άσκησης, ηλικίας 18 έως 48 ετών σε προοδευτικά αυξανόμενο έργο (20 Watts/mm) μέχρι το μέγιστο ανεκτό, χρησιμοποιώντας εργομετρικό ποδήλατο και σύστημα mixing chamber (EOS Sprint. Jaeger). Μετρήσαμε τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, την καρδιακή συχνότητα, το έργο, τον αναπνεόμενο όγκο, τον αερισμό, τον παλμό οξυγόνου, τον αναερόβιο ουδό και τις αναπνευστικές εφεδρείες. Το εύρος της ηλικίας των ατόμων που εξετάστηκαν ήταν 18-48 χρόνια, το ύψος 166-194 cm και το βάρος 57-95 κιλά. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν καπνιστές και άτομα με αναφερομένη δύσπνοια προσπάθειας ή βήχα, ενώ ο συνήθης σπιρομετρικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός. Στους υπέρβαρους λήφθηκε το διορθωμένο βάρος σύμφωνα με τη μέθοδο του Bruce. Βρέθηκε ότι το προβλεπόμενο  $VO_2$ , σύμφωνα με τις εξισώσεις των Fairbarn et al., Jones et al και Hansen et al., ήταν συστηματικά υψηλότερο κατά 45%, 25% και 6% αντίστοιχα. Το  $VO_{2peak}$  στο συγκεκριμένο Ελληνικό πληθυσμό κυμάνθηκε ανάλογα με την ηλικία και το ύψος σύμφωνα με την εξίσωση:  $VO_2 = 2.43 - 0.019 \times \text{ηλικία} + 0.004 \times \text{ύψος}$ , ( $r=0.34$ ,  $p=0.03$ ,  $SEE = 0.51$ ). Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα έδειξε εξάρτηση μόνο από την ηλικία και σύμφωνα με τη σχέση:  $HR_{max} = 183.18 - 0.30 \times \text{ηλικία}$ , ( $r=0.33$ ,  $p=0.01$ ,  $SEE=7.98$ ). Οι φυσιολογικές αναπνευστικές εφεδρείες για επίπεδο  $>11$  L/min είχαν ειδικότητα 99%, ενώ ο λόγος VT/FVC για επίπεδο  $>30\%$  παρουσίασε ειδικότητα

**96%. Ο αναερόβιος ουδός εμφανίσθηκε στο 80% του VO<sub>2</sub>peak με κατώτερο όριο το 56% (SD 9%). Οι προβλεπόμενες τιμές των Hansen et al. είναι πλησιέστερες προς το μη ασκούμενο γενικό Ελληνικό πληθυσμό χωρίς να είναι και οι ιδανικές. Τα ευρήματα της μελέτης προτείνονται ως χρήσιμοι δείκτες για την αξιολόγηση της κλινικής καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης στον Ελληνικό πληθυσμό. Πνεύμων 2004, 17(1):55-63.**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκλογή των κατάλληλων φυσιολογικών τιμών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάκριση των διαφορών παθοφυσιολογικών μορφών κατά την αξιολόγηση της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης. Μια αρχική ανάλυση των υπαρχόντων δεδομένων σε φυσιολογικά άτομα έδειξε ότι μόνο πέντε μελέτες<sup>1-5</sup> πληρούν τα ελάχιστα κριτήρια, ώστε να δύνανται να προταθούν για κλινική χρήση. Οι Blackie και συν.<sup>3</sup> κάλυψαν μια μικρή περίοδο ηλικίας (55-80 έτη) και οι Bruce και συν.<sup>5</sup> αναφέρουν δεδομένα που λήφθηκαν με ποδόμυλο από ένα πληθυσμό κυρίως γυμνασμένων ατόμων. Η τελική ανάλυση για την ύπαρξη μελετών που δύνανται να προταθούν ως πιθανές φυσιολογικές τιμές της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (VO<sub>2</sub>max) με εργομετρικό ποδήλατο, περιορίζεται σε τρεις ομάδες τιμών.<sup>2,4,6</sup> Οι Hansen και συν.<sup>1,6</sup> δίδουν μια πλήρη ομάδα τιμών που λήφθηκαν από ένα πληθυσμό ναυτεργατών σχετικά μεγάλης ηλικίας και για τον υπολογισμό του VO<sub>2</sub>max χρησιμοποίησαν τις εξισώσεις του Bruce διορθωμένες ως προς το ιδανικό βάρος και τη χρήση εργομετρικού ποδηλάτου (αφαίρεση του 10%). Οι τιμές των Fairbairn και συν.<sup>4</sup> είναι συστηματικά υψηλότερες αυτών των Jones και Hansen και στους άνδρες και στις γυναίκες, αλλά δεν δίνονται πληροφορίες για άλλες σημαντικές μεταβλητές, εκτός του VO<sub>2</sub>max και της καρδιακής συχνότητας. Οι περιορισμοί αυτοί που προκύπτουν από τις υπάρχουσες σήμερα φυσιολογικές τιμές δυσχεραίνουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για προβλεπόμενες τιμές υπομέγιστης άσκησης ή για άλλες σημαντικές παραμέτρους.<sup>7</sup> Για να καθορίσουμε το εύρος των τιμών στο γενικό πληθυσμό που διάγει κατά το πλείστον καθιστική ζωή, όπως είναι οι υπάλληλοι γραφείων που δεν αναφέρουν συστηματική σωματική άσκηση, μελετήσαμε αναδρομικά τα αποτελέσματα καρδιοαναπνευστικής κόπωσης 68 ενηλίκων ανδρών, που επιλέχθηκαν από μια μεγάλη ομάδα 400 και πλέον

εξετασθέντων, στην οποία επί πλέον περιλαμβάνονταν επαγγελματίες αθλητές, ερασιτέχνες αθλητές, καταδρομείς των Ενόπλων Δυνάμεων, εργαζόμενοι σε χειρωνακτικές εργασίες και Στρατιωτικό προσωπικό ή και συστηματικά αθλούμενοι πολίτες. Στη μελέτη συμπεριλάβαμε καπνιστές και άτομα με υπέρταση ή υπέρβαρα, αφ' ενός γιατί οι καταστάσεις αυτές είναι συχνές στο γενικό πληθυσμό και επομένως το δείγμα να είναι αντιπροσωπευτικό και αφ' ετέρου γιατί η έννοια του βάρους είναι σημαντική, όσον αφορά την πρόβλεψη του VO<sub>2</sub>max και επομένως να χρήζει περαιτέρω μελέτης<sup>8</sup>.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Επιλέξαμε 68 άτομα από μια μεγάλη ομάδα ατόμων που προσήλθαν στο Εργαστήριο Φυσιολογίας Αναπνευστικού της Πνευμονολογικής Κλινικής τα τελευταία 5 χρόνια για συνήθη λειτουργικό έλεγχο. Αφού εξετάσθηκαν κλινικά, στη συνέχεια έγινε ακτινολογικός έλεγχος και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Από το ιστορικό ζητήθηκαν επισταμένα πληροφορίες σχετικές με προηγούμενες νόσους και τη γενική κατάσταση υγείας, εργασία, ενασχόληση με άθληση, συμπτώματα κατά την άσκηση και καπνιστικό ιστορικό. Αποκλείστηκαν άτομα που παρουσίαζαν: ιστορικό ή ένδειξη καρδιαγγειακής νόσου, περιφερική αγγειοπάθεια, λήψη β-αποκλειστών, αντιαρρυθμικών ή διγοξίνης, πνευμονοπάθειας, νευρομυϊκής ή σκελετικής νόσου, κακοήθειας, διαβήτη ή μεταβολικής οξέωσης σε ηρεμία, καθώς και όσοι εμφάνιζαν έλλειψη επιθυμίας για δυνατή προσπάθεια κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας (poor motivation). Επίσης, για τη μελέτη αποκλειστικά ατόμων με σχετική έλλειψη σωματικής άσκησης (sedentary), περιλήφθηκαν μόνο άτομα που ανέφεραν απουσία συστηματικής ενασχόλησης με άσκηση ή μόνο περιστασιακή ενασχόληση (ανά εβδομάδα, "weekend", leisure score = 0 κατά Jones<sup>2</sup>). Οι εργασίες των ατόμων δεν περιλάμβαναν περπάτημα, ούτε ορθοστασία με περπάτημα, ενώ κανένα άτομο δεν είχε

ασχολία που να περιλαμβάνει χειρωνακτική εργασία. Επειδή ορισμένα από τα παραπάνω άτομα, λόγω της έλλειψης σωματικής άσκησης, ήταν υπέρβαρα αλλά όχι παχύσαρκα (δείκτης μάζας σώματος “body mass index” μεταξύ 25 και 30), χρησιμοποιήθηκε το διορθωμένο βάρος κατά Bruce<sup>2</sup> κατά την αξιολόγηση της δοκιμασίας (Βάρος σε kg = 0.79 · Ύψος σε cm – 60.7).

Η σπιρομέτρηση έγινε με ρυθμισμένο ξηρό σπιρομέτρο όγκου τύπου Vitalograph, ενώ ο δυναμικά εκπνεόμενος όγκος σε ένα sec (FEV<sub>1</sub>) και η ζωτική χωρητικότητα (FVC) εκφράστηκαν σε BTPS με προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές αυτές των Knudson και συν.<sup>9</sup> Η δοκιμασία κόπωσης έγινε 2 ώρες μετά από το τελευταίο γεύμα των ατόμων. Το ηλεκτρομαγνητικά ελεγχόμενο εργομετρικό ποδήλατο (ER900, Jaeger), ρυθμίστηκε και ελέγχθηκε από τον κατασκευαστή, ώστε να είναι ακριβής η αντιστοιχία των ενδείξεων σε Watts με το έργο που παράγει το άτομο σε στροφές/min (μεταξύ 40 και 60). Ο κατά λεπτό αερισμός (VE), η πρόσληψη οξυγόνου (oxygen uptake, VO<sub>2</sub>) και η παραγωγή του διοξειδίου άνθρακα (VCO<sub>2</sub>) αποδίδονταν κάθε 30 sec από την ανάλυση του εκπνεόμενου αέρα με το σύστημα mixing chamber (EOS Sprint; Jaeger, Wurzburg, Γερμανία).<sup>10</sup> Προηγουμένως, σε κάθε άτομο έγινε έλεγχος του πνευμοταχογράφου και των αναλυτών O<sub>2</sub> (παραμαγνητικός), CO<sub>2</sub> (υπερθερμός) για γραμμικότητα και ακρίβεια. Η καρδιακή συχνότητα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ισοδύναμο απαγωγών V1, II, V5) καταγραφόταν συνεχώς από monitor (Cardiotest, EK 53 K; Hellige, Freiburg, Germany), ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης (SaO<sub>2</sub>) από ένα οξύμετρο αυτιού (Johnson, Ελλάς) και η αρτηριακή πίεση λαμβανόταν κάθε 1 min αυτόματα μέσω περιχειρίδος με την παλμική (oscilometric) μέθοδο. Μετά 3 min ποδηλασία χωρίς φορτίο, το έργο αυξανόταν κατά 20 Watts/min (incremental protocol) μέχρι το μέγιστο ανεκτό ή όταν οι στροφές έπεφταν σε <40/min και δεν αυξάνονταν παρά την παρότρυνση. Το μέγιστο έργο ορίστηκε ως το υψηλότερο που έφθασε το άτομο και το διατήρησε για 30 sec, ενώ η δύσπνοια τιτλοποιήθηκε σε ηρεμία και στη μέγιστη κόπωση με την τροποποιημένη κλίμακα του Borg.<sup>11</sup> Οι υψηλότερες τιμές που κατέγραψαν οι αναλυτές για το VO<sub>2</sub>, μέγιστο αερισμό (VE), καρδιακή συχνότητα (HR), οξυγόνο πάλμου (O<sub>2</sub>P), θεωρήθηκαν ως οι μέγιστες (peak) της άσκησης. Η καταγραφή συνεχίστηκε μέχρι 2 min από το peak

της άσκησης (recovery). Επιπρόσθετα, ορισμένα άτομα, (4 τον αριθμό) επανέλαβαν τη δοκιμασία για βιολογική ρύθμιση και τον έλεγχο της επαναληψιμότητας. Ο αναερόβιος ουδός (anaerobic threshold – AT) ορίστηκε αναίμακτα από τον συνδυασμό των παραμέτρων αερισμού και ανταλλαγής των αερίων (ventilatory and gas exchange thresholds) για μεγαλύτερη ακρίβεια και διακριτικότητα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν τα διαγράμματα VCO<sub>2</sub> και VO<sub>2</sub><sup>13</sup> και VE/VCO<sub>2</sub> και VE/VO<sub>2</sub>.<sup>18</sup> Οι αναπνευστικές εφεδρείες (BR) ορίστηκαν ως ο μέγιστος κατά λεπτό αερισμός (MVV) (που υπολογίστηκε έμμεσα από τη σχέση FEV<sub>1</sub>×35) μείον το μέγιστο αερισμό που βρέθηκε στο τέλος της άσκησης (BR=MVV–VE–max). Η συνεχής μέτρηση των VO<sub>2</sub> και VCO<sub>2</sub> (STPD), HR, VT (αναπνεόμενος όγκος) και VE (BTPS) δίνονταν κάθε 30 sec από το σύστημα mixing chamber.

#### ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό λογισμικό πακέτο SPSS for Windows (version 6.0). Εφαρμόστηκαν paired t-tests για τη σύγκριση FEV<sub>1</sub> και FVC με τις προβλεπόμενες τιμές, καθώς και ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) με πολλαπλές συγκρίσεις κατά Scheffé, για την εύρεση διαφορών μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων. Πολλαπλή ευθύγραμμη παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για την εύρεση της στατιστικής σημαντικότητας των εξαρτημένων μεταβλητών.<sup>14</sup> Μια τιμή two-tailed p < 0.05 θεωρήθηκε σημαντική.

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, η ηλικία των ατόμων κυμάνθηκε από 18 έως 48 έτη, το ύψος από 166 σε 194 cm, το βάρος από 57 έως 97 kg, ενώ η σπιρομέτρηση ήταν φυσιολογική και δεν παρουσίασε διαφορά από τις προβλεπόμενες τιμές. Στη μέγιστη κόπωση, το έργο (Wmax) έδειξε ασθενή συσχέτιση με την ηλικία και το διορθωμένο βάρος των ατόμων, αλλά όχι με το ύψος: Wmax = 218.64 – 0.82H + 0.047B (multiple r=0.21, p=0.4, SEE=34.62), όπου H η ηλικία σε χρόνια, B το βάρος σε kg και SEE το σταθερό σφάλμα (standard error of the estimate ή bias). Από τις υπόλοιπες μεταβλητές που αξιολογήθηκαν, η FVC είχε τη μικρότερη διακύμανση και ως έμμεσος δείκτης ανθρωπομετρικών στοι-



Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά δεδομένα και σπιρομέτρηση των 58 φυσιολογικών ατόμων

N=58	Μέση τιμή	SD	Όρια	Τιμή p**
Ηλικία (έτη)	28,45	9,18	18-48	-
Ύψος (cm)	177,34	6,07	166-194	-
Βάρος (kg)	78,43	9,32	57-95	-
FEV <sub>1</sub> (L)	4,10	0,50	3,62-5,02	> 0,05
Μέγιστος αερισμός*	141,39	11,64	116,2-166,6	-
FVC	5,05	0,42	4,15-5,95	> 0,05
Αιματοκρίτης (%)	43,8	2,3	39,5-46,2	-

\*Μέγιστος αερισμός (MVV)=FEV<sub>1</sub>×35, \*\* vs προβλεπόμενες τιμές με το paired t-test

χείων είχε επίδραση στη σχέση Wmax – VO<sub>2</sub> (βελτίωση στο r<sup>2</sup>=5%): Wmax = 67.26 + 4.80 FVC + 42.56 VO<sub>2</sub> (r=0.81, p=10<sup>-4</sup>, SEE=18.21). Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO<sub>2</sub>peak) έδειξε εξάρτηση από την ηλικία και το ύψος σύμφωνα με τη σχέση: VO<sub>2</sub>peak = 2.43 – 0.019H + 0.004Y (r= 0.34, p= 0.03, SEE= 0.51), όπου Y το ύψος σε cm και H η ηλικία σε χρόνια. Όταν το VO<sub>2</sub>peak εκφράστηκε ανά kg πραγματικού σωματικού βάρους, τότε η συνάρτηση παρουσίασε μια αντιφατική αρνητική συσχέτιση με το ύψος, γεγονός που οφείλεται στην ελάττωση του VO<sub>2</sub>peak/kg στα υπέρβαρα άτομα: VO<sub>2</sub>peak/kg = 103.72 – 0.33H – 0.34Y (r=0.40, p=0.007, SEE=7.81) (Πίνακας 3). Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (HRmax) έδειξε μια ευθύγραμμη ελάττωση με την ηλικία, χωρίς την επίδραση άλλων μεταβλητών: HRmax = 183.18 – 0.30H (r=0.33, p= 0.01, SEE= 7.98). Το μέγιστο οξυγόνο παλμού (O<sub>2</sub>Pmax) κυμάνθηκε ανάλογα με την ηλικία και το ύψος: O<sub>2</sub>Pmax= 11.16– 0.078H + 0.033Y (r=0.28 p=0.1, SEE= 2.74). Η κλίση του διαγράμματος VO<sub>2</sub>–WR (work rate) που αποτελεί δείκτη της ικανότητας για άσκηση (work efficiency) ήταν κατά προσέγγιση 30% (10ml × min<sup>-1</sup> × W<sup>-1</sup>) και δεν παρουσίασε συσχέτιση με την ηλικία, το ύψος και την αύξηση του βάρους, ένδειξη ότι ο ρυθμός αύξησης του VO<sub>2</sub> είναι ανεξάρτητος ανθρωπομετρικών στοιχείων. Ο AT εμφανίστηκε στο επίπεδο 80% VO<sub>2</sub>peak, όρια 56-90% (SD 9%) και παρουσίασε ασθενή συσχέτιση με την ηλικία και το ύψος, AT/kg= 28.45 – 0.09H + 0.003Y (r=0.19, p=0.7, SEE= 5.93). Η συσχέτιση όμως του AT με το VO<sub>2</sub> ήταν σημαντική με ύπαρξη θετικής σταθεράς (σε ml/min/kg): AT/kg = 0.668 (VO<sub>2</sub>/kg) + 4.33 (r=0.83, p=10<sup>-5</sup>, SEE=0.11). Ο μέγιστος αναπνεόμενος όγκος στην άσκηση (VTmax) κυμάνθηκε ανάλογα με τον μέγι-

στο αερισμό (VEmax), ενώ για ένα δεδομένο VEmax, ο VTmax έδειξε συσχέτιση με την αύξηση του ύψους και όχι με την FVC (δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα), σύμφωνα με τη σχέση: VTmax = -0.71 + 0.021VEmax + 0.007Y (r=0.74, p<10<sup>-4</sup>, SEE=0.43). Ο λόγος VTmax/FVC ήταν 49% ± 13 (SD), ενώ μόνο 3 άτομα είχαν λόγο <30% (ειδικότητα 96%). Οι αναπνευστικές εφεδρείες (MVV-VEmax) ήταν 54.25 ± 24.41 L/Min (SD), ενώ μόνο ένα άτομο εμφάνισε αναπνευστικές εφεδρείες <11 L/Min (ειδικότητα 99%). Οι μέγιστες τιμές κατά την εκτέλεση της άσκησης φαίνονται στον Πίνακα 2. Η σχέση που περιγράφει τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα συναρτήσει του VO<sub>2</sub> καθώς και τη σχέση του VO<sub>2</sub> με το έργο σε Watts περιγράφονται στον Πίνακα 3. Επειδή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κλίση HR-VO<sub>2</sub> στις κατηγορίες ηλικιών 18-30 και 31-48, η εξίσωση αναφέρεται συνολικά σε όλο το εύρος των ηλικιών της μελέτης. Το προβλεπόμενο VO<sub>2</sub> σύμφωνα με τις εξισώσεις των Fairbairn et al, Jones et al και Hansen et al, ήταν συστηματικά υψηλότερο (μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση) κατά 1.16 ± 0.55 (45%), 0.66-0.57 (25%) και 0.16 ± 0.56 (6%) αντίστοιχα του VO<sub>2</sub>peak της μελέτης (σε L/min). Σημαντική διαφορά παρουσίασαν μόνο οι τιμές των Fairbairn et al. (p=0.05), σύμφωνα με one-way ANOVA και post hoc multiple comparisons Scheffé test. Ο υψηλότερος συντελεστής αναπνευστικής ανταλλαγής (respiratory exchange ratio, RER) στη μέγιστη κόπωση ήταν 1.20 ± 0.13, ενώ μετά 2 min recovery λόγω του υπεραερισμού ήταν 1.49 ± 0.21. Ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation) σε 5 άτομα που επανεξετάστηκαν για βιολογικό έλεγχο (biologic calibration) ήταν 4.0% ± 1 για HR, 8.5% ± 5 για το VO<sub>2</sub> και 8.0% ± 6 για VEmax.

Πίνακας 2. Μέγιστες παράμετροι καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας άσκησης (Peak values)

Παράμετροι	Μον. μέτρησης	Μέση τιμή	Σταθερή απόκλιση (SD)
Μέγιστο έργο	Watts	202,77	30,75
VO <sub>2</sub> peak	L/min	2,59	0,53
VO <sub>2</sub> peak	mL/min/kg	33,72	8,40
O <sub>2</sub> P	mL/beat	14,94	2,81
VE <sub>max</sub>	L/min	86,99	21,84
HR <sub>max</sub>	beats/min	174,60	8,38
RR	L/min	60,78	24,52
VT <sub>max</sub>	L	2,48	0,63
VT <sub>max</sub> /FVC	(%)	49,00	13,00

Πίνακας 3. Προβλεπόμενες εξισώσεις παραμέτρων καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης

Παράμετρος	Ύψος	Ηλικία	Βάρος	FVC	Watts	VE <sub>max</sub>	VO <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub> /kg	Σταθερά	multiple r	P-value	SEE
W <sub>max</sub>	-	-	-	4.80	-	-	42.56	-	67.26	0.81	<10 <sup>-4</sup>	18.21
VO <sub>2</sub> peak	0.004	-0.019	-	-	-	-	-	-	2.43	0.34	0.03	0.51
VO <sub>2</sub> peak	-0.34	-0.33	-	-	-	-	-	-	103.72	0.40	0.007	7.81
HR <sub>max</sub>	-	-0.30	-	-	-	-	-	-	183.18	0.33	0.01	7.98
O <sub>2</sub> P	0.033	-0.078	-	-	-	-	-	-	11.16	0.28	0.1	2.74
VT <sub>max</sub>	0.007	-	-	-	-	0.021	-	-	-0.71	0.74	<10 <sup>-4</sup>	0.43
HR <sub>max</sub>	4.01	-	-	-	-	-	-	-	164.24	0.27	0.05	8.17
VO <sub>2</sub> peak	-	-	-	-	0.015	-	-	-	-0.51*	0.81	<10 <sup>-4</sup>	0.34
W <sub>max</sub>	-	-0.82	0.047	-	-	-	-	-	218.64	0.21	0.4	34.62
AT/kg	0.003	-0.09	-	-	-	-	-	-	28.45	0.19	0.7	5.93
AT/kg	-	-	-	-	-	-	-	0.668	4.33	0.83	10 <sup>-5</sup>	0.11

\*constant P value = 0.17

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια προσπάθεια απόκτησης δεδομένων που να δύνανται να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση της τυποποιημένης καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης με εργομετρικό ηλεκτρομαγνητικό ποδήλατο. Ο πληθυσμός που επιλέχθηκε διαφέρει από τις μέχρι σήμερα υπάρχουσες μελέτες μέγιστης κόπωσης που αφορούσαν είτε σε εθελοντές φοιτητές Πανεπιστημίων, είτε σε συστηματικά αθλούμενους και αθλητές, είτε τέλος σε εργαζόμενους σε βαριές χειρωνακτικές εργασίες. Η αναφερόμενη έλλειψη συστηματικής σωματικής άσκησης των ατόμων της μελέτης, μερικά των οποίων ήταν υπέρβαρα, αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού. Το μέγεθος του πληθυσμού αν και δύνανται να θεωρηθεί σχετικά μικρό σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες, εν τούτοις δεν αφίσταται σημαντικά του αριθμού που μελέτησαν

οι Hansen και συν.<sup>6</sup>, ενώ αποτελεί ένα επιτρεπτό συμβιβασμό μεταξύ μιας μελέτης πληθυσμού και του μέγιστου αριθμού ατόμων όπου υπήρχαν πλήρη δεδομένα για σημαντικές μεταβλητές της μελέτης. Περαιτέρω, η ηλικία και το ύψος των ατόμων ήταν σχετικά ομοιόμορφα κατανεμημένα και οι τιμές του σπυρομετρικού ελέγχου δεν διέφεραν από τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές που έχουν ήδη καθιερωθεί για τον γενικό πληθυσμό. Μερικοί συγγραφείς χρησιμοποίησαν ένα συνεχές αυξανόμενο ή μη συνεχές υπερμέγιστο έργο σε ποδόμυλο για την εύρεση του plateau της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου,<sup>15</sup> αλλά η τεχνική αυτή δεν είναι κλινικά εφικτή και τα αποτελέσματα μη αντιπροσωπευτικά του μέσου πληθυσμού (αν και δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, μετά ελάττωση κατά 10% για τη μετατροπή από ποδόμυλο σε ποδήλατο).

Το διορθωμένο βάρος ήταν καλύτερος δείκτης πρόβλεψης του μέγιστου έργου σε Watts σε αντίθεση από το ύψος των Jones και συν, έδειξε ότι το βάρος ως έμμεσος αδρός δείκτης της συνολικής μάζας σώματος, πλεονεκτεί του ύψους, όσον αφορά στην εκτέλεση εξωτερικού έργου. Περαιτέρω, το σφάλμα που δίδεται από την μελέτη είναι μικρότερο (212.39 kpm/min) έναντι 216 kpm/min των ανωτέρω συγγραφέων. Οι Buskirt και Taylor<sup>16</sup> ήδη από πολλών ετών έκαναν τη σπουδαία παρατήρηση ότι το  $\dot{V}O_2\max$  είχε καλύτερη συσχέτιση με παραμέτρους μάζας ελευθέρως λίπους η ενεργού όγκου ιστών, παρά με το ολικό αδρό βάρος και σημειώνουν ότι το  $\dot{V}O_2\max$  θα πρέπει να συνεκτιμάται με τη μάζα ελευθέρως λίπους, διαφορετικά τα υπέρβαρα άτομα κινδυνεύουν να χαρακτηρισθούν λανθασμένα ως παθολογικά. Τα ευρήματα της μελέτης είναι σε πλήρη συμφωνία με τα παραπάνω, γεγονός που εμφανίζεται από την αντιφατική και παράδοξη αρνητική συσχέτιση του  $\dot{V}O_2\text{peak}/\text{kg}$  πραγματικού βάρους με το ύψος. Περαιτέρω, οι ίδιοι ερευνητές αλλά και νεώτεροι<sup>6</sup> επισημαίνουν ότι ο ρυθμός αύξησης του  $\dot{V}O_2$  είναι ανεξάρτητος του βάρους, ενώ η παρατηρούμενη συσχέτιση με το  $\dot{V}O_2\text{peak}$  οφείλεται στην βασική αύξηση του  $\dot{V}O_2$  αναλόγως του βάρους όταν εκτελείται έργο σε ποδήλατο 0 Watts (unloaded cycling). Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν την παραπάνω άποψη, δεδομένου ότι η μηχανική ικανότητα (mechanical efficiency), δηλαδή ο ρυθμός αύξησης του  $\dot{V}O_2$  ανά μονάδα αύξησης του έργου, βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη των ανθρωπομετρικών στοιχείων. Το  $\dot{V}O_2\text{peak}$  της μελέτης, αν και εμφάνισε μικρότερο συντελεστή συσχέτισης με τις εξαρτημένες μεταβλητές σε σχέση με παλαιότερους συγγραφείς,<sup>2,4,6</sup> έδειξε σταθερό σφάλμα κατά προσέγγιση παρόμοιο, γεγονός σημαντικό για τον καθορισμό του εύρους των φυσιολογικών τιμών στον πληθυσμό. Έτσι το προβλεπόμενο  $\dot{V}O_2\text{peak}$ , σύμφωνα με τη μελέτη, ανέρχεται για ένα ενήλικα άνδρα ηλικίας 40 ετών και ύψους 170cm σε 2.35 L/min, ενώ για τις εξισώσεις των Hansen και Jones σε 2.37 και 2.67 αντίστοιχα.

Από τις υπόλοιπες μεταβλητές που αξιολογήθηκαν στη μέγιστη κόπωση, η μέγιστη καρδιακή συχνότητα βρέθηκε να κυμαίνεται ανάλογα με την ηλικία και κατά παρόμοιο τρόπο με τις άλλες μελέτες. Η σχέση μεταξύ καρδιακής συχνότητας και  $\dot{V}O_2$  δίδει πληροφορίες για τον καρδιακό όγκο παλμού, λόγω της ισχυρής ευθύγραμ-

μης συσχέτισης μεταξύ καρδιακής παροχής και  $\dot{V}O_2$  και συνεπώς το οξυγόνο παλμού στη μέγιστη κόπωση αντανακλά τον μέγιστο όγκο παλμού. Οι εξισώσεις που προτείνονται από τη παρούσα μελέτη περιλαμβάνουν την ηλικία και το ύψος για την πρόβλεψη του οξυγόνου παλμού σε σχέση με τη μοναδική αναφορά στη βιβλιογραφία από τον Jones,<sup>2</sup> όπου προτείνεται εκτός του φύλου και το ύψος, αλλά όχι η ηλικία. Όμως το σταθερό σφάλμα (SEE) των εξισώσεων που προτείνονται από τη παρούσα μελέτη για τα μεγέθη HRmax και  $O_2P\max$  είναι εμφανώς μικρότερο από τις τιμές που δίνονται από τους Fairbairn<sup>4</sup> και Jones,<sup>2</sup> ενώ ο Hansen<sup>6</sup> δεν αναφέρει τιμές στατιστικού σφάλματος. Συγκεκριμένα, το σφάλμα που δίδεται από την μελέτη για HRmax και  $O_2P\max$  είναι 7.98 beats/min και 2.74 ml/beat, έναντι 10.3 και 2.8 κατά Jones αντίστοιχα.

Η μέτρηση του AT, που έγινε γνωστός από τις εργασίες των Wasserman και συν,<sup>17</sup> αποτελεί σημαντικό δείκτη λειτουργικής επάρκειας και ικανότητας για άσκηση. Μολονότι αρχικά είχε βρεθεί ότι η φυσιολογική διακύμανση του AT, εκφραζόμενη ως ποσοστό του  $\dot{V}O_2\text{peak}$  είναι μικρή,<sup>18</sup> εν τούτοις μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερη διακύμανση στον πληθυσμό. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι αυξανόμενου του  $\dot{V}O_2\text{peak}$  ελαττώνεται η σχέση AT/ $\dot{V}O_2\text{peak}$ .<sup>6</sup> Στη μελέτη μας βρέθηκε αυξημένη (μέση τιμή 80%) με μικρότερη σταθερή απόκλιση (9%). Η σχέση του AT με ανθρωπομετρικά μεγέθη βρέθηκε ασθενής και με χαμηλό συντελεστή συσχέτισης. Η παρουσία όμως του  $\dot{V}O_2\text{peak}$  είχε ισχυρή συσχέτιση με τον AT, με ασήμαντη την επίδραση των ανθρωπομετρικών μεγεθών, γεγονός που είχε παρατηρηθεί νωρίτερα και από τους Jones και συν.<sup>2</sup> Ήδη οι Wasserman και συν<sup>17</sup> αναφέρουν ότι η διακύμανση του AT σε φυσιολογικά άτομα εξαρτάται από την ηλικία και την φυσική κατάσταση των ατόμων. Μολονότι ένας αριθμός φυσιολογικών μηχανισμών καθιστούν την εξήγηση της διακύμανσης δυσχερή και άγνωστη,<sup>19</sup> αποδίδουμε την ασθενή συσχέτιση με ανθρωπομετρικά μεγέθη σε αίτια οφειλόμενα στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήσαμε. Περαιτέρω, οι Hoshida και συν<sup>20</sup> καθώς και οι Sue και Hansen<sup>21</sup> αναφέρουν μια διακύμανση της τάξης του 20% και 18% αντίστοιχα, που είναι μεγαλύτερη από τα ευρήματα των Davis και συν,<sup>18</sup> καθώς και από τα ευρήματα της μελέτης μας. Οι Weitman και Katch<sup>22</sup> αναφέρουν υψηλότερο AT, αλλά ο πλη-

θυσμός που μελέτησαν ήταν αθλούμενος νεαρής ηλικίας. Οι Reinhard και συν<sup>23</sup> αναφέρουν ότι επειδή η κλίση του  $\dot{V}O_2\max$  με την ηλικία είναι μεγαλύτερη αυτής του AT με την ηλικία, η σχέση AT/ $\dot{V}O_2\max$  αυξάνει, λόγω της ελάττωσης του  $\dot{V}O_2\max$ , γεγονός που εξηγείται και από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης. Στην παρούσα μελέτη το  $\dot{V}O_2\text{peak}$  ελαττώθηκε κατά 0.019 L/min για κάθε χρόνο ηλικίας (0.021 L/min κατά Jones<sup>2</sup> και Reinhard<sup>23</sup>), σε σχέση με 0.0063 L/min για τον AT, (για άτομο 70 kg, επειδή η σχέση εκφράζεται ανά kg). Οι αντίστοιχες τιμές που δίδονται από τους παραπάνω συγγραφείς είναι 0.0068 και 0.0070 L/min αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, αλλά και λόγω της θετικής σταθεράς στη σχέση AT- $\dot{V}O_2\text{peak}$ , θα πρέπει οι προβλεπόμενες τιμές για τον AT να βασίζονται επί του προβλεπόμενου  $\dot{V}O_2$  και όχι σε ένα σταθερό ποσοστό του μετρούμενου  $\dot{V}O_2$ .

Είναι γνωστό από προηγούμενες μελέτες<sup>24</sup> ότι η αύξηση του αναπνεόμενου όγκου κατά την άσκηση δεν είναι ευθύγραμμη, αλλά τείνει να αυξάνεται λιγότερο όσο η άσκηση γίνεται βαριά, με αποτέλεσμα η σχέση μεταξύ VT- $\dot{V}E\max$  να γίνεται καμπυλόγραμμη (curvilinear). Έτσι, μερικοί ερευνητές διαίρεσαν την απάντηση του VT σε δύο ευθείες, μια κατώτερη που εκφράζει την αύ-

ξηση του VT σε μια μέγιστη τιμή και μια ανώτερη, όπου η αύξηση του αερισμού επιτελείται από μια αύξηση της συχνότητας αναπνοής, ενώ ο VT παραμένει σχετικά σταθερός.<sup>25</sup> Στη μελέτη βρέθηκε ότι η σχέση VT- $\dot{V}E\max$  μπορούσε να εκφραστεί γραμμικά και με μικρή διαφορά από το εκθετικό μοντέλο (αλλαγή στο  $r^2=2\%$ ), κυρίως λόγω του χαμηλότερου επιπέδου άσκησης και αερισμού που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό.

Συμπερασματικά, παρουσιάσαμε δεδομένα που να δύνανται να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της κλινικής καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης σε σχετικά αγύμναστο πληθυσμό. Λόγω του ότι η διασπορά των τιμών παρουσιάζει σχετική αναλογικότητα (proportionality), προτείνεται να ληφθεί, ως κατώτερο όριο φυσιολογικού, το επίπεδο του 80% του προβλεπόμενου από τις εξισώσεις της μελέτης, κάτι που ήδη έχει γίνει με τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές της παιδιατρικής σπιρομέτρησης.<sup>26</sup> Τα δεδομένα, αν και δεν αφίστανται αυτών που ήδη έχουν παρουσιάσει οι Hansen και Jones, λόγω του παρατηρηθέντος μικρότερου σφάλματος στα περισσότερα μεγέθη που μελετήσαμε, φρονούμε ότι είναι πλέον κατάλληλα για τον Ελληνικό πληθυσμό.

## SUMMARY

### *Clinical cardiopulmonary exercise testing in a greek sedentary population*

**P. Panagou, K. Kostikas, E. Zervas, S. Tsipra, S. Loukides**

*Lung Function Laboratory and Pulmonary Department, 401 Army General Hospital, Athens, Greece*

*Selecting the appropriate reference values for maximal oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ ) is of pivotal importance in the differential diagnosis of abnormal findings in cardiopulmonary exercise testing. The currently used reference values proposed by Jones et al, Hansen et al, and Fairbairn et al, which are based on cycle ergometry, present significant interstudy differences and cannot be applied to sedentary subjects, whereas reference values for several other variables have not been assessed at all, making it difficult to deduce valid conclusions. We studied 68 normal male adults, aged 18–48 years, who reported absence of systematic exercise. A progressive incremental exercise of 20 Watts/min up to exhaustion was performed, using a cycle ergometer and a mixing chamber system (EOS Sprint, Jaeger). Maximal oxygen uptake, heart rate, performed work, tidal volume, ventilation, oxygen pulse, lactate threshold and respiratory reserve were measured at peak exercise. The height of the subjects ranged from 166 to 194 cm and the weight from 57 to 95 kg. Smokers and subjects with exertional dyspnea or cough were included in the study, provided that resting spirometry was normal. In overweight subjects, Bruce's correction for weight was used. Predicted values for  $\dot{V}O_2$  proposed by Fairbairn, Jones and Hansen were found to*

be systematically higher by 45%, 25% and 6%, respectively.  $V_{O_2\text{peak}}$  varied according to age and height, while maximal heart rate was predicted by age alone. Normal values for respiratory reserve set at  $>11$  Lit/min showed specificity of 99% and for VT/FVC ratio at  $>30\%$  had a specificity rate of 96%. Lactate threshold appeared at 80% of  $V_{O_2\text{peak}}$  with a lower limit of 56% (SD 9%). In conclusion, predicted values proposed by Hansen et al are comparatively more representative of the Greek sedentary general population, but still not ideal. The results of the present study are proposed as useful reference values in the evaluation of cardiopulmonary exercise testing in the average Greek population. *Pneumon* 2004, 17(1):55-63.

**Key words:** Cardiopulmonary exercise testing, Predicted normal values, Normal population

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.
2. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, Mc Cartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 700-708.
3. Blackie SP, Fairbairn MS, McElvaney NG, Morrison NJ, Wilcox PJ, Pardy RL. Prediction of maximal oxygen uptake and power during cycle ergometry in subjects older than 55 years of age. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1424-1429.
4. Fairbairn MS, Blackie SP, McElvaney NG, Wiggs BR, Pare PD, Pardy RL. Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy subjects. *Chest* 1994; 105: 1365-1369.
5. Bruce RA, Kusumi MS, Hosmer D. Maximal oxygen intake and normographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85: 546-562.
6. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: S49-S50.
7. Roca J, Weisman I, Palange P, Whipp B. Guidelines for interpretation. In: *Eur Respir Mon. Clinical Exercise Testing*, 1997, 2: 88-114.
8. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 219-249.
9. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 587-600.
10. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, Stulz P, Gradel E, Skarvan K, Elsasser S, Gonon M, Wyser C, Tamm M, Perruchoud AP. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1472-1480.
11. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982. 5: 377-381.
12. ERS Task Force on Standardization on Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies, *Eur Respir J* 1997; 10: 2662-2689.
13. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, Casaburi R. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of v-slope method for anaerobic threshold determination. *Chest* 1988; 94: 931-938.
14. Dixon WJ, Frank JM. Introduction to statistical analysis, 3rd ed. New York: Me GrawHill, 1969.
15. Dehn MM, Bruce RA. Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. *J Appl Physiol* 1972; 33: 805-807.
16. Buskirk E, Taylor HL. Maximal oxygen intake and its relation to body composition. With special reference to chronic physical activity and obesity. *J Appl Physiol* 1957; 11: 72-78.
17. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beave WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973. 35: 236-243.
18. Davis JA, Frank MA, Whipp BJ, Wasserman K. Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J Appl Physiol* 1979; 46: 1039-1046.
19. Jones NL, Ehrsam RE. The anaerobic threshold. In: Terjung RL. ed. *Exercise and sports sciences reviews*. Vol 10. American College of Sports Medicine Series. Philadelphia, PA: Franklin Institute, 1982; 49-83
20. Yoshida T, Nagata A, Muro M, Takeuchi N, Suda Y. The validity of anaerobic threshold determination by a Douglas bag method compared with arterial blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol* 1981; 46: 423-430.
21. Sue DY, Hansen JE. Normal values in adults during ex-

- ercise testing. *Clin Chest Med* 1984; 5: 89-98.
22. Weltman A Katch VL. Relationship between the onset of metabolic acidosis (anaerobic threshold) and maximal oxygen uptake. *J Sports Med* 1979; 19: 135-142.
  23. Reinhard U, Muller PH, Schmulling RM. Determination of anaerobic threshold by the ventilation equivalent in normal individuals. *Respiration* 1979; 38: 36-42.
  24. Jones NL. Rebeck AS. Tidal volume during exercise in patients with diffuse fibrosing alveolitis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979; 15: 321-327.
  25. Hey EM, Lloyd BB, Cunningham DJC, Jukes MGM, Bolton DPG. Effects of various respiratory stimuli on the depth and frequency of breathing on man. *Respir Physiol* 1966; 1: 193-205.
  26. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung Volume and Forced Ventilatory Flows. Report working party, standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl. 16): 5-40.

## Παρ' ολίγον πνιγμός: Κλινικές εκδηλώσεις σε ενήλικες

**N. Μάρκου<sup>1</sup>,  
B. Ψαλίδα<sup>1</sup>,  
Π. Μυριανθεύς<sup>2</sup>,  
Σ. Ζαφειράτου<sup>1</sup>,  
A. Χανιώτου<sup>1</sup>,  
M Κανακάκη<sup>1</sup>,  
A. Δαμιανός<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Πνευμονολογική Κλινική ΝΓΝΜ "Α Φλέμιγκ", <sup>2</sup>Νοσηλευτική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ΜΕΘ, Νοσοκομείο ΚΑΤ

**Λέξεις κλειδιά:** Παρ' ολίγον πνιγμός, πνευμονική βλάβη, πνευμονία, υποξυγοναιμία, ακτινογραφία θώρακα, νευρολογικές διαταραχές, διάρκεια νοσηλείας

Αλληλογραφία:  
Μάρκου Νικόλαος  
Σχολείου 24, Αγ Παρασκευή 153 42, Αθήνα  
Τηλ 2106000289, 2108038112, 2108038110.  
e-mail: nikolaos\_markou@hotmail.com

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Αναδρομική μελέτη των κλινικών εκδηλώσεων και της πορείας του παρ' ολίγον πνιγμού σε θαλάσσιο νερό. Ενήλικοι ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν σε νομαρχιακό νοσοκομείο με διάγνωση παρ' ολίγον πνιγμού, στο χρονικό διάστημα από 11/6/1994 έως 1/9/2001. Μελετήθηκαν συνολικά 35 ασθενείς (24 γυναίκες και 11 άνδρες), ηλικιακού εύρους από 18 έως 88 ετών. Οι 28 από τους ασθενείς ήταν ηλικιωμένοι (>65 ετών). Αμέσως μετά τη διάσωση στην παραλία, 10 από τους ασθενείς παρουσίαζαν GCS <9 και 6 παρουσίαζαν GCS ανάμεσα στο 9 και το 14. Κατά την είσοδο στο νοσοκομείο, 7 ασθενείς παρουσίαζαν GCS <15 ενώ δύο από αυτούς παρέμεναν σε κωματώδη κατάσταση και έπρεπε να διασωληνωθούν για προστασία αεραγωγού. Ένας τρίτος ασθενής διασωληνώθηκε μέσα στο πρώτο 24ωρο, λόγω ARDS. Συνολικά, 4 ασθενείς μεταφέρθηκαν σε ΜΕΘ – δύο λόγω κώματος και 2 λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Από τους ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση, ένας κατέληξε λόγω πνευμονίας σχετιζόμενης με τον μηχανικό αερισμό. Δεν παρατηρήθηκαν άλλοι θάνατοι. Όλοι οι ασθενείς, με εξαίρεση δύο, είχαν κατά την εμφάνισή τους  $PaO_2/FiO_2 < 300$ . Δεκατέσσερις περιπτώσεις πληρούσαν τα κριτήρια του ARDS και 12 του ALI (acute lung injury). Πνευμονία επέπλεξε την πορεία σε 4 ασθενείς (ένας διασωληνωμένος). Η βελτίωση των αερίων αίματος ήταν ταχεία στις περισσότερες περιπτώσεις και μόνο 6 ασθενείς παρουσίαζαν ARDS 24 ώρες μετά την είσοδό τους. Επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων μετά την πρώτη μέρα, παρατηρήθηκε σε δύο περιπτώσεις. Η διάρκεια της νοσηλείας ποίκιλλε από 2 έως 11 μέρες ( $5,23 \pm 0,47$  μέρες, mean  $\pm$  SEM). Η διάρκεια νοσηλείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που κατά την εμφάνισή τους παρουσίαζαν GCS <15 ( $7,57 \pm 0,78$  έναντι  $4 \pm 0,79$  μέρες,  $p=0,023$ ). Με την προϋπόθεση ότι απουσιάζει σοβαρή νευρολογική σημειολογία, οι ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό, ακόμα και όταν είναι υπερήλικες, έχουν κατά κανόνα καλή πρόγνωση, παρά τη συχνή παρουσία βαρείας οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. *Πνεύμων 2004, 17(1):72-79.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πνιγμός αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από ατύχημα, ενώ σε άτομα κάτω των 44 ετών είναι η δεύτερη αιτία θανάτου. Η πλειονότητα (περίπου το 60%) των θυμάτων πνιγμού είναι νεότεροι των 20 ετών. Αν και το τελικό αποτέλεσμα της πορείας των ασθενών με παρ' ολίγον πνιγμό σχετίζεται κυρίως με την παρουσία ή την απουσία ανοξικής εγκεφαλοπάθειας, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν επιπλέον, κατά κανόνα, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, συχνά με σοβαρές διαταραχές των αρτηριακών αερίων αίματος<sup>1</sup>. Παρουσιάζουμε τη δική μας εμπειρία σε περιστατικά με παρ' ολίγον πνιγμό σε θαλασσινό νερό, με ιδιαίτερη έμφαση στις συνέπειες στο αναπνευστικό σύστημα των θυμάτων. Σε αντίθεση με τις περισσότερες μελέτες πάνω στον παρ' ολίγον πνιγμό, οι δική μας σειρά περιλαμβάνει μόνο ενήλικες, οι πλειοψηφία των οποίων ήταν μεγαλύτεροι των 60 ετών. Αν και πολλές σειρές περιλαμβάνουν και μερικούς ηλικιωμένους<sup>2,6,16</sup> και η ηλικία δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την τελική έκβαση στον παρ' ολίγον πνιγμό<sup>2</sup>, τα στοιχεία για υπερήλικες ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό παραμένουν περιορισμένα.

## ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Παρουσιάζουμε αναδρομική μελέτη όλων των ασθενών που νοσηλεύθηκαν στην κλινική μας με διάγνωση “παρ' ολίγον πνιγμός” από 11/6/1994 έως 1/9/2001. Από τους φακέλους των ασθενών καταγράφηκαν πληροφορίες για το επίπεδο συνείδησης κατά τη διάσωση και κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, για τα συμπτώματα, τα αέρια αρτηριακού αίματος και τους ηλεκτρολύτες ορού. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την κλίμακα Conn-Barker για τον παρ' ολίγον πνιγμό<sup>3</sup>. Οι ακτινογραφίες θώρακος εκτιμήθηκαν από δύο πνευμονολογούς – εντατικολόγους οι οποίοι αξιολόγησαν τη μορφή και την έκταση των παρεγχυματικών αλλοιώσεων. Η πνευμονική βλάβη χαρακτηρίστηκε ως ALI (acute lung injury) ή ARDS σύμφωνα με τις προτάσεις ομοφωνίας του 1994<sup>4</sup>. Άλλα δεδομένα που μελετήθηκαν ήταν η διάρκεια νοσηλείας, η παρουσία ή απουσία όψιμων επιπλοκών και η πορεία αποκατάστασης των διαταραχών αερίων αίματος και των ακτινογραφικών ευρημάτων. Οι τιμές αναφέρονται ως μέσος όρος  $\pm$  SEM. Η στατιστική

ανάλυση έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smyrnov (για διερεύνηση της κανονικότητας των κατανομών),  $\chi^2$  - test και συσχέτιση κατά Pearson.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν συνολικά 35 ασθενείς (24 θήλεα και 11 άρρενα άτομα), ηλικίας από 18-88 ετών (μέση ηλικία 69,2 $\pm$  2,68). Οι περισσότεροι ασθενείς (80%) ήταν ηλικιωμένοι ( $\geq 65$  ετών). Δύο ασθενείς με καρδιοαναπνευστική ανακοπή στους οποίους η ανάνηψη απέτυχε και επιβεβαιώθηκε ο θάνατός τους λίγες ώρες αργότερα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, δεν περιελήφθηκαν στη μελέτη. Όλες οι περιπτώσεις του παρ' ολίγον πνιγμού, ήταν το αποτέλεσμα τυχαίας εμβύθισης κατά τη διάρκεια κολύμβησης σε θαλασσινό νερό κατά τους θερινούς μήνες. Δεκαεπτά ασθενείς είχαν ιστορικό χρονίας νόσου (σε 10 περιπτώσεις καρδιολογικό νόσημα).

Ο παρ' ολίγον πνιγμός ήταν πρωτοπαθής σε 23 ασθενείς (65,7%) και δευτεροπαθής σε 12 περιπτώσεις (1 μέθη από αλκοολ, 1 χρήση ναρκωτικών ουσιών, 1 ισχαιμικό άλγος, 1 σπασμοί, 1 τραυματισμός, 1 υπογλυκαιμία, 1 παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, 5 ζάλη με ή χωρίς αίσθημα παλμών). Στους περισσότερους ασθενείς δεν γνωρίζουμε τον χρόνο παραμονής εντός του νερού ενώ δεν συνυπήρχαν τραύματα (κεφαλή ή σπονδυλικής στήλης κ.λπ.).

Άμέσως μετά τη διάσωση, 10 από τους ασθενείς ήταν σε κωματώδη κατάσταση (GCS  $\leq 8$ ) και 6 είχαν GCS 9-14. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέκτησαν συνείδηση σύντομα και κατά την άφιξη τους στο νοσοκομείο παρουσίαζαν Conn-Barker score A σε 22 περιπτώσεις, B σε 5, C1 σε 1 και C3 σε 1 περίπτωση. Οι δύο ασθενείς που ήταν σε κώμα χρειάστηκε να διασωληνωθούν άμεσα για προστασία αεραγωγού. Ένας ασθενής διασωληνώθηκε λίγες ώρες αργότερα λόγω ARDS.

Στο τμήμα επειγόντων περιστατικών κανένας από τους ασθενείς δεν ήταν άσφυγμος, απνοϊκός ή υποτασικός, ενώ 2 ασθενείς είχαν ήπια υποθερμία. Επιπλέον, 7 ασθενείς είχαν μασχαλιαία θερμοκρασία  $>37,3^\circ$  C (αλλά χαμηλότερη από  $38,2^\circ$  C) κατά τη διάρκεια της πρώτης μέρας της νοσηλείας τους, χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής διαταραχής (Πίνακας 1). Τα δεδο-



Πίνακας 1. Συμπτώματα και σημεία από τον θώρακα κατά την είσοδο στο νοσοκομείο. Συνολικός αριθμός ασθενών, n=34.

Δύσπνοια	79,4%
Βήχας	58,8%
Ταχύπνοια (>30/min)	50,0%
Συριγμός	35,3%
Rales	79,4%
Παράταση ΑΨ	20,6%

μένα των αερίων αρτηριακού αίματος και εργαστηριακών τιμών κατά την είσοδο, φαίνονται στον πίνακα 2. Κατά την εμφάνιση το PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> κυμαινόταν από 99–361 mmHg (215,9±10,6 mmHg) και συσχετιζόταν σημαντικά με α) το επίπεδο συνείδησης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (r= 0,482, p= 0,003), β) το νατριο του ορού (r= -0,42, p= 0,014), γ) τα λευκοκύτταρα (r= -0,428, p=0,002). Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και α) την ηλικία, β) το επίπεδο συνείδησης στον χώρο διάσωσης.

Όσον αφορά στα ευρήματα των ακτινογραφιών θώρακος, 28 ασθενείς είχαν διηθήματα αμφοτερόπλευρα (ακτινομορφολογία πνευμονικού οιδήματος). Περισσότερα δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό κατά την είσοδο στο νοσοκομείο

	Μέση τιμή ± SEM	Σταθερή απόκλιση
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (mmHg)	215,86 ± 10,64	63
pH	7,38±0,01	0,1
BE (mEq/lit)	-1,5±0,4	2,6
Νατριο ορού (mEq/lit)	147,6±0,9	5,25
Κάλιο ορού (mEq/lit)	3,8±0,1	0,6
Λευκά αιμοσφαίρια/μl	12888±695	4054
Ουδετερόφιλα/μl	10642±696	4058

Πίνακας 3. Ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό και αμφοτερόπλευρα διηθήματα (πνευμονικό οίδημα) κατά την είσοδο στο νοσοκομείο.

	Περιπυλαία κυψελιδική σκίαση	Διάχυτη κυψελιδική σκίαση	Διάμεσο πρότυπο
Αμφοτερόπλευρα συμμετρικά ευρήματα	5	12	3
Ασύμμετρα ευρήματα	1	5	
	(δεξιά υπεροχή)	(δεξιά υπεροχή σε 4)	
Σύνολο	6	17	3

ζονται στον πίνακα 3. Ασθενείς με περιπυλαία σκίαση είχαν λιγότερο επηρεασμένη ανταλλαγή αερίων.

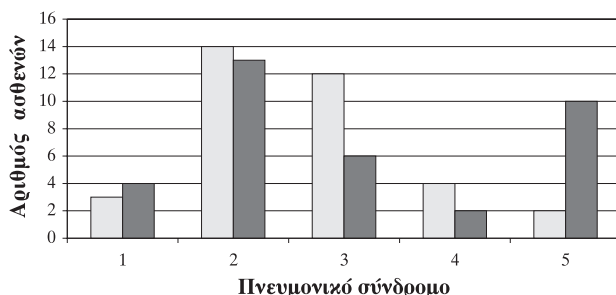
Δεκατέσσερις περιπτώσεις πληρούσαν τα κριτήρια για ALI ενώ 12 περιπτώσεις για ARDS. Επιπλέον, 2 ασθενείς παρουσίαζαν ακτινομορφολογικά ευρήματα συμβατά με πνευμονικό οίδημα ενώ είχαν PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >300. Τέσσερις ασθενείς παρουσίαζαν εντοπισμένα κυψελιδικά διηθήματα (λοβαία ή τμηματικά) με συνυπόχουσα υποξυγοναιμία. Τρεις περιπτώσεις παρουσίαζαν χαμηλή σχέση PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος. Άλλα ακτινογραφικά ευρήματα (αμμοβρογχόγραμμα, γραμμές Kerley, πλευριτική συλλογή), δεν παρουσιάστηκαν.

Τέσσερις ασθενείς μεταφέρθηκαν σε Μ.Ε.Θ. είτε λόγω νευρολογικού status (2 περιπτώσεις) ή λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (2 περιπτώσεις). Από τις δύο περιπτώσεις οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, η μία διασωληνώθηκε ενώ η άλλη αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με μη επεμβατικό αερισμό (NIPPV) - με IPAP 16 cm H<sub>2</sub>O, EPAP 6 cm H<sub>2</sub>O). Ο μη διασωληνωθείς ασθενής είχε άμεση κλινική ανταπόκριση μετά από μία ώρα NIPPV. Από τους διασωληνωμένους ασθενείς, δύο αποσωληνώθηκαν επιτυχώς στις 48 και 96 ώρες αντίστοιχα. Ο ασθενής με τιμή Conn-Barker C3, παρέμεινε σταθερά σε φυτική κατάσταση και πέθανε τρεις εβδομάδες αργότερα, λόγω πνευμονίας από μηχανικό αερισμό και σήψης. Δεν απεβίωσε κανένας από τους υπόλοιπους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με φουροσεμίδα και συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου. Δεν χορηγήθηκαν στεροειδή. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτικά αντιβιοτική αγωγή. Πνευμονία ως επιπλοκή (έναρξη πυρετού >38,3 °C με νέα εμμένοντα εστιακά διηθήματα, πυώδεις εκκρίσεις και αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων) παρουσιάστηκε σε 4 περιπτώσεις, μία εκ των οποίων αφορούσε στον διασωληνωμένο ασθενή που ήδη αναφέρθηκε. Σε όλες τις περιπτώ-

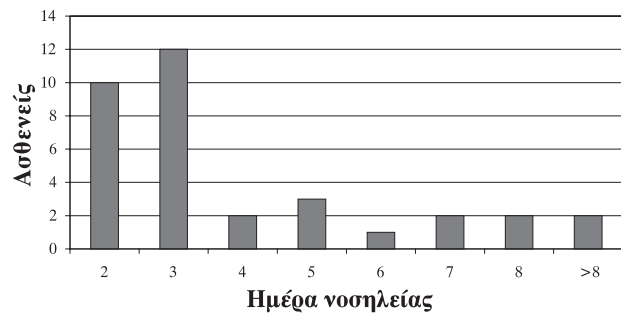
σεις η πνευμονία ήταν όψιμη επιπλοκή (>4 μέρες). Στον ασθενή που υποβαλλόταν σε μηχανικό αερισμό απομονώθηκε *Kl. pneumoniae*. Σ' όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις δεν ανευρέθη το υπεύθυνο παθογόνο. Όλοι οι μη διασωληνωμένοι ασθενείς με κλινική υποψία πνευμονίας, ανταποκρίθηκαν στην εμπειρική αλλαγή του αντιβιοτικού φάσματος. Ευρήματα σήψης ή δευτεροπαθούς ανεπάρκειας οργάνων απουσίαζαν από τους ασθενείς με πνευμονία.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με παρόλιγον πνιγμό η υποξυγοναιμία βελτιώθηκε ταχύτατα και, εντός 24 ωρών από την είσοδο, μόνο 6 ασθενείς πληρούσαν ακόμα τα κριτήρια του ARDS (Σχήμα 1). Επιδείνωση ανταλλαγής αερίων αίματος λίγες ώρες μετά την εισαγωγή, παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς αλλά κανείς δεν διασωληνώθηκε. Αποκατάσταση της υποξυγοναιμίας ( $PaO_2/FiO_2 > 300$ ) επιτεύχθηκε ως την 4<sup>η</sup> μέρα στο 76,5% των περιπτώσεων (Σχήμα 2). Ίσο ποσοστό ασθενών αποκατέστησε τα ακτινολογικά ευρήματα ως την 4<sup>η</sup> μέρα (Σχήμα 3). Μόνο οι ασθενείς των οποίων η πορεία επιπλέχθηκε με πνευμονία, επιδείνωσαν την ακτινογραφική τους εικόνα μετά το πρώτο 24ωρο. Βραδεία αποκατάσταση (μετά την πρώτη εβδομάδα) της υποξυγοναιμίας παρατηρήθηκε σε 3 περιπτώσεις και βραδεία ομαλοποίηση της ακτινογραφίας σε 4. Σε 3 περιπτώσεις η βραδεία λύση ήταν το αποτέλεσμα της επακόλουθης πνευμονίας.

Οι ασθενείς εξήλθαν μετά 2-11 μέρες νοσοκομειακής παραμονής ( $5,23 \pm 0,47$  Μ.Ο.  $\pm$  SEM). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια της νοσοκο-

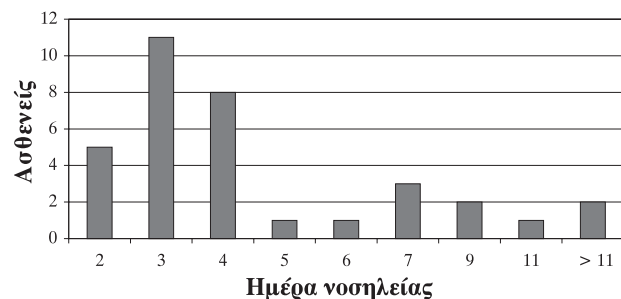


Σχήμα 1. Τύπος πνευμονικής βλάβης κατά την είσοδο (ανοιχτόχρωμες στήλες) και τη 2<sup>η</sup> μέρα (σκιασμένες στήλες). 1 =  $PaO_2/FiO_2 < 300$  με φυσιολογική ακτινογραφία, 2=ALI, 3=ARDS, 4=άλλο, 5= $PaO_2/FiO_2 > 300$  και φυσιολογική ακτινογραφία.



Σχήμα 2. Αποκατάσταση υποξυγοναιμίας ( $PaO_2 > 60$  mmHg χωρίς συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου).

μειακής παραμονής μεταξύ των ασθενών με ALI και ARDS. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο λόγο  $PaO_2/FiO_2$  και τη διάρκεια παραμονής. Η μόνη μεταβλητή που επηρέασε τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν η τιμή GCS <15 κατά τη διακομιδή στο νοσοκομείο ( $7,57 \pm 0,78$  έναντι  $4 \pm 0,79$  ημερών,  $p = 0,023$ ).



Σχήμα 3. Αποκατάσταση ακτινογραφίας θώρακα.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εργασία αναφέρεται σε αναδρομική μελέτη 35 περιπτώσεων παρ' ολίγον πνιγμού σε θαλασσινό νερό. Όλοι οι ασθενείς ήταν ενήλικες και οι περισσότεροι (80%) ηλικιωμένοι. Ωστόσο, παρ' όλη τη μεγάλη ηλικία, την παρουσία σοβαρού πνευμονικού τραυματισμού και χρόνιων νοσημάτων, η τελική έκβαση ήταν καλή, με θνητότητα μόνον 2,86% και χωρίς όψιμες νευρολογικές εκδηλώσεις.

Σε μεγάλες σειρές<sup>5,6</sup>, η θνητότητα σε ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό κυμαίνεται από 9-12%, χωρίς να παρουσιάζεται διαφορά μεταξύ του πνιγμού σε γλυκό

και θαλασσινό νερό. Η πρωταρχική μεταβλητή που επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα είναι η νευρολογική κατάσταση του ασθενούς: ασθενείς σε σύγχυση κατά την προσέλευση παρουσιάζουν λιγότερο καλή έκβαση από εκείνους που είχαν καλό επίπεδο συνείδησης, ενώ τη χειρότερη έκβαση έχουν ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση<sup>2,6-9</sup>.

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας είχαν πνευμονική προσβολή – σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή – αλλά ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί, ενώ σ' όλες τις περιπτώσεις, εκτός από μία, δεν παρουσίαζαν κατά την είσοδό τους σοβαρή νευρολογική διαταραχή. Παρά το γεγονός ότι δεν έχουμε λεπτομερή δεδομένα για την κατάσταση των ασθενών κατά τη διάσωση, οι περισσότεροι από αυτούς θα πρέπει να είχαν βαρύτητα 2-3 σύμφωνα με την κλίμακα βαθμονόμησης του Spilzman D<sup>6</sup>. Η αναμενόμενη θνητότητα αυτών των ασθενών είναι 0,6%-5,2%<sup>6</sup>. Ωστόσο αυτή η μεγάλη σειρά αφορούσε πολύ νεότερους ασθενείς από τη δική μας (μέση ηλικία 22,7±11,5 έναντι 69,2±2,68 στη δική μας σειρά). Παρ' όλη τη μεγάλη ηλικία και τη συνοσηρότητα, η τελική έκβαση των ασθενών μας δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από την αναφερόμενη στη μελέτη του Spilzman D για ασθενείς που παρουσίαζαν περίπου την ίδια βαρύτητας συνδρομή.

Η αναλογία των ασθενών που υπέστησαν παρ' ολίγον πνιγμό δευτεροπαθώς, είναι στη σειρά μας ασυνήθιστα υψηλή. Παρά το ότι στη βιβλιογραφία δευτεροπαθής πνιγμός προκαλείται συνήθως μετά την υπερβολική χρήση αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών, εμφράγμα μυοκαρδίου ή τραυματισμό, αυτές οι περιπτώσεις ήταν σπάνιες στη μελέτη μας<sup>1</sup>. Δεν προκαλεί έκπληξη -δεδομένης της μεγάλης ηλικίας των ασθενών μας- το γεγονός ότι, η συνηθέστερη αιτία δευτεροπαθούς πνιγμού ήταν ένα ασαφές αίσθημα ζάλης, που θα μπορούσε, σε κάποιες τουλάχιστον περιπτώσεις, να υποδεικνύει παροδικές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς παρ' ολίγον πνιγμού, όσον αφορά στις διαταραχές ανταλλαγής αερίων και τη διάρκεια νοσηλείας. Δεδομένης της καλής έκβασης όλων σχεδόν των ασθενών μας δεν κατέστη δυνατόν να εξεταστεί αν ο δευτεροπαθής πνιγμός αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα, ενώ ο Spilzman D, δεν παρατηρεί χειρότερη τελική έκβαση στους ασθενείς με δευτεροπαθή πνιγμό<sup>6</sup>.

Παρά το γεγονός ότι σ' όλες τις μελέτες που αφο-

ρούν εμφάνιση στο νερό, υπάρχει σαφής υπεροχή των αρρένων θυμάτων<sup>1</sup>, στη σειρά μας τα περισσότερα θύματα ήταν θήλεα. Ίσως στην τρίτη ηλικία, η επιρροή των ανδρών σε επικίνδυνες συμπεριφορές τείνει να αμβλυνθεί. Ίσως ακόμα οι γυναίκες τρίτης ηλικίας να είναι λιγότερο εξοικειωμένες με το υγρό στοιχείο.

Παρά τη χαμηλή επίπτωση νευρολογικών βλαβών στην έρευνά μας, όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν βλάβη στον πνεύμονα, σε αρκετές περιπτώσεις, σοβαρή. Καθώς είναι γνωστό ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ νευρολογικής βλάβης και ποσότητας νερού, θα μπορούσε ίσως να διατυπωθεί η παρακινδυνευμένη υπόθεση ότι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν πνεύμονες περισσότερο ευπαθείς στο θαλασσινό νερό. Ωστόσο, δεν παρατηρήσαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και της ηλικίας.

Τα ακτινολογικά ευρήματα ήταν παρόμοια με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία<sup>9-14</sup>, αλλά η επίπτωση του πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλή (80%). Όπως και οι Hunter TB, και συν.<sup>10</sup> συμφωνούμε ότι οι περιπτώσεις με καθ' υπεροχήν περιτυλαία διηθήματα συνοδεύονται από λιγότερο σοβαρή υποξυγοναιμία. Ασύμμετρα ακτινολογικά διηθήματα, έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες σειρές και αποδίδονται στη θέση του σώματος<sup>10</sup>.

Το γεγονός ότι, στις περιπτώσεις ασυμμετρίας, παρατηρούμε υπεροχή των ευρημάτων στον δεξιό πνεύμονα, θα πρέπει να αποδοθεί μάλλον στην εισρόφιση σ' αυτόν μεγαλύτερης ποσότητας νερού. Επίσης, παρατηρήσαμε μερικές περιπτώσεις εστιακής πύκνωσης, προφανώς λόγω όλης τοπικής εισρόφισης. Ένα ασυνήθες εύρημα σε περιπτώσεις παρ' ολίγον πνιγμού είναι η παρουσία αμμοβρογχογράμματος<sup>15</sup>. Αυτό το εύρημα δεν παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη.

Παρά το γεγονός ότι ARDS έχει σπάνια αναφερθεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αρχικά φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος<sup>10,12,13</sup>, τέτοιες περιπτώσεις στους ασθενείς μας δεν παρατηρήσαμε. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες<sup>7,13</sup>, ορισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν υποξυγοναιμία με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, αλλά σε ασθενείς που παρουσίασαν ALI ή ARDS, ακτινογραφικά ευρήματα που ήταν συμβατά με πνευμονικό οίδημα, εμφανίστηκαν ήδη στην αρχική ακτινογραφία στα ΤΕΠ του νοσοκομείου. Σ' όλους τους ασθενείς χωρίς δευτεροπαθή πνευμονική βλάβη (λοιμώξη), παρα-

τηρήθηκε σταθερή βελτίωση των ακτινογραφικών ευρημάτων μετά τις πρώτες 24 ώρες – ακόμα και στις δύο περιπτώσεις που παρουσίασαν παροδική επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων τη δεύτερη μέρα.

Σχεδόν το 1/3 των ασθενών μας πληρούσαν τα κριτήρια του ARDS. Παρ' όλα αυτά, μόνον ένας εξ αυτών διασωληνώθηκε λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Προηγούμενες έρευνες αναφέρουν πολύ μεγαλύτερη αναλογία ασθενών με παρ' ολίγον πνιγμό και σημαντικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος που χρειάστηκαν διασωλήνωση<sup>2,16</sup>. Εξ' αιτίας της ανεπάρκειας κλινών ΜΕΘ, όλοι οι μη διασωληνωμένοι ασθενείς μας, με μόνο μία εξαίρεση, θεραπεύτηκαν επιτυχώς σε κοινούς θαλάμους τμήματος.

Ο μόνος μη διασωληνωμένος ασθενής που μεταφέρθηκε σε ΜΕΘ, αντιμετώπισθηκε επιτυχώς με NIPPV. Σε ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό που έχουν πλήρη συνείδηση και αυτόματη αναπνοή, έχει αναφερθεί<sup>17</sup> ότι η εφαρμογή CPAP μπορεί να επιφέρει βελτίωση, πιθανότατα μέσω επιστράτευσης ατελεκτατικών περιοχών και μείωσης του shunt. Απ' όσο γνωρίζουμε δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές στην εφαρμογή NIPPV σε ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό, αλλά με δεδομένη τη σχετικά γρήγορη βελτίωση της πνευμονικής βλάβης φαίνεται ο NIPPV φαίνεται να είναι μία ενδιαφέρουσα προσέγγιση που μπορεί να περιορίσει το ενδεχόμενο διασωλήνωσης.

Η πνευμονία είναι μία σοβαρή και μερικές φορές θανατηφόρα επιπλοκή του παρ' ολίγον πνιγμού<sup>18</sup>. Η αναφερόμενη επίπτωσή της, ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό. Στη μελέτη των Model και συν, αναφέρεται μία μόνο πνευμονία σε 91 θύματα παρ' ολίγον πνιγμού<sup>2</sup>, ενώ μια άλλη μελέτη αναφέρει 16 περιπτώσεις πνευμονικής λοίμωξης σε 40 ασθενείς<sup>14</sup>. Στη μελέτη των Van Berkel M και συν.<sup>16</sup> σε 102 ασθενείς με παρ' ολίγον πνιγμό, η επίπτωση της πνευμονίας ήταν 14,7%. Η εμφάνιση πνευμονίας φαίνεται ότι σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό και είναι σπάνια σε μη διασωληνωμένους ασθενείς (52% πιθανότητα εμφάνισης πνευμονίας σε διασωληνωμένους, έναντι 3% σε μη διασωληνωμένους ασθενείς)<sup>16</sup>. Φαίνεται ότι όταν πρόκειται για καλής ποιότητας καθαρό νερό,

η επίπτωση της πνευμονίας είναι μικρή σε ασθενείς που δεν διασωληνώνονται<sup>8</sup>. Μερικές φορές ασυνήθη παθογόνα (Aeromonas, fungi) έχουν απομονωθεί σε ασθενείς που εισροφούν νερό που περιέχει τα παραπάνω παθογόνα. Τέτοιες λοιμώξεις συχνά παρουσιάζονται τις πρώτες μέρες μετά την εμφάνιση. Μπορεί να παρουσιάσουν κεραυνοβόλο πορεία και να συνοδεύονται από βακτηριαμία και σήψη, ενώ έχουν υψηλό ποσοστό θνητότητας<sup>18</sup>. Στη μελέτη μας, πνευμονική λοίμωξη πιθανολογήθηκε με κλινικά κριτήρια σε 3 περιπτώσεις μη διασωληνωμένων ασθενών. Ως εκ τούτου, η επίπτωση της πνευμονίας στους μη διασωληνωμένους ασθενείς δεν ξεπερνά το 11,8%. Η πνευμονία στη μελέτη μας ήταν σε όλες τις περιπτώσεις όψιμη, γεγονός που συνηγορεί μάλλον υπέρ ενδονοσοκομειακής λοίμωξης παρά υπέρ εισρόφησης μικροοργανισμών κατά τη βύθιση στο θαλασσινό νερό.

Τρεις αναδρομικές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το θέμα της προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής σε παρ' ολίγον πνιγμό και καμία δεν διαπιστώνει όφελος<sup>2,14,16</sup>. Προφύλαξη με αντιβιοτική αγωγή δεν συστήνεται γενικά, αν και περιπτώσεις βαρείας εισρόφησης ή παρ' ολίγον πνιγμού σε πολύ μολυσμένα ύδατα, μπορεί να αποτελέσουν εξαιρέσεις<sup>18</sup>. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται ότι η αντιβιοτική αγωγή αποτελεί συνήθη πρακτική στη θεραπευτική αγωγή<sup>16</sup>. Όλοι οι ασθενείς μας έλαβαν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή.

Η μελέτη μας επιβεβαιώνει ότι οι ασθενείς θύματα παρ' ολίγον πνιγμού, οι οποίοι δεν χρειάζονται διασωλήνωση στις πρώτες 24 ώρες, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, παρουσιάζουν άριστη τελική έκβαση μετά από σχετικά μικρό διάστημα νοσηλείας. Ασθενείς οι οποίοι δεν διακομίζονται σε κώμα, συνήθως παρουσιάζουν ταχεία βελτίωση, χωρίς σημαντικές επιπλοκές, παρά τη σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, που αρχικά μπορεί να παρουσιάζουν. Τέτοιοι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς στο τμήμα και όχι σε ΜΕΘ. Μια περισσότερο παρατεταμένη νοσηλεία αναμένεται στους ασθενείς με σύγχυση ή λήθαργο κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο.

## SUMMARY

*Near drowning: Clinical presentation in adults*

N. Markou, V. Psalida, P. Mirianthefts, S. Zafiratos, A. Chaniotaki, A. Damianos

To study retrospectively the clinical manifestations and course of near-drowning in sea water. Adult patients who presented to a district hospital with near-drowning, from 11/6/1994 to 1/9/2001. In all 35 patients (24 female, 11 male), aged 18-88 were studied. Of the patients, 28 were elderly ( $\geq 65$  years). Immediately after rescuing at the seaside, 10 of the patients had a GCS  $< 9$  and 6 had a GCS of 9-14. At presentation, 7 patients had a GCS  $< 15$  and two of them were still comatose and had to be intubated for airway protection. A third patient had to be intubated within the first 24 hours, because of ARDS. In all, 4 patients had to be transferred to an ICU - 2 of them because of coma and 2 because of acute respiratory failure. Of the comatose patients, one died because of ventilator-associated pneumonia. No other fatalities were observed. All patients, with two exceptions, had a  $PaO_2/FiO_2 < 300$  at presentation. Criteria of ARDS were fulfilled in 14 and criteria of ALI (acute lung injury) in 12 cases. Superimposed pneumonia was observed in 4 patients (one intubated). Improvement of arterial blood gases was rapid in most cases and 24 hours after presentation, only 6 patients still had ARDS. A worsening of gas exchange after the first day was observed in 2 cases. Duration of hospitalization varied from 2 to 11 days ( $5,23 \pm 0,47$  days, mean  $\pm$  SEM). Duration of hospital stay was significantly longer in patients who presented with GCS  $< 15$  ( $7,57 \pm 0,78$  vs  $4 \pm 0,79$  days,  $p=0,023$ ). In the absence of serious neurologic impairment, near drowning victims, even when they are elderly, can be expected to have a good outcome, despite the frequent presence of severe acute respiratory failure. **Pneumon 2004, 17(1):72-79.**

**Key words:** Near-drowning, lung injury, pneumonia, hypoxemia, chest x/ray, non-invasive positive pressure ventilation, neurologic findings, hospital stay.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Falk JL, Escowitz HE. Submersion injuries in children and adults. *Sem Respir Crit Care Med* 2002; 23: 47-55
2. Model JH, Graves SA, Ketover A. Clinical course of 91 consecutive near-drowning victims. *Chest* 1976; 70: 231-8.
3. Conn A, Barker C. Fresh water drowning and near-drowning - an update. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: S38-S44.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American - European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
5. Ellis AA, Trent RB. Hospitalization for near-drowning in California: incidence and costs. *Am J Publ Health* 1995; 85: 1115-8.
6. Spilzman D. Near-drowning and drowning classification. A proposal to stratify mortality based on the analysis of 1831 cases. *Chest* 1997; 112: 660-5.
7. Model JH, Graves SA, Kuck EJ. Near-drowning correlation of level of consciousness and survival. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27: 211-5.
8. Simcock AD. Treatment of near-drowning - a review of 130 cases. *Anaesthesia* 1986; 643-8.
9. Habib DM, Tecklenburg FW, Webb SA, et al. Prediction of childhood drowning and near-drowning, morbidity and mortality. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 255-8
10. Hunter TB, Whitehouse WM. Fresh-water near-drowning: radiological aspects. *Radiology* 1974; 112: 51-6
11. Rosenbaum HT, Thomson WL, Fuller RH. Radiographic pulmonary changes in near-drowning. *Radiology* 1964; 83: 306-12.
12. Fuller RH. The clinical pathology of human near-drowning. *Proc Roy Soc Med* 1963; 56: 33-8.
13. Putman CE, Tummillo AM, Myerson DA, Myerson PJ. Drowning: another plunge. *AJR* 1975; 25: 543-8.
14. Oakes DD, Sherck JP, Maloney JR, et al. Prognosis and management of victims of near-drowning. *J Trauma* 1982; 22: 544-9.
15. Bonilla- Santiago J, Fill WL. Sand aspiration in drown-

- ing and near-drowning. *Radiology* 1978; 128: 301-2.
16. van Berkel M, Bierens JJLM, Lie RKL, et al. Pulmonary oedema, pneumonia and mortality in submersion victims; a retrospective study in 125 patients. *Intens Care Med* 1996; 22: 101-7.
  17. Dottorini M, Eslami A, Baglioni S, et al. Nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of near-drowning in freshwater. *Chest* 1996; 110: 1122-24.
  18. Ender Pt, Dolan MJ. Pneumonia associated with near-drowning. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 896-907.

# Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού σε γυναίκες με ιστορικό μορφώματος ανωτέρου μεσοθωρακίου και χειρουργηθέντος καρκίνου μαστού ετερόπλευρα

Χ. Κωτούλας<sup>1</sup>,  
Κ. Ψαθάκης<sup>2</sup>,  
Χ. Χριστοφουλλάκης<sup>3</sup>,  
Σ. Λάχανης<sup>4</sup>,  
Δ. Σαμπαζιώτης<sup>5</sup>,  
Κ. Τσολάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Θωρακοχειρουργική Κλινική, <sup>2</sup>Πνευμονολογική Κλινική, <sup>3</sup>Α΄ Παθολογική Κλινική, <sup>4</sup>Τμήμα αξονικής τομογραφίας, <sup>5</sup>Παθολογοανατομικό εργαστήριο, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

**Λέξεις κλειδιά:** υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού, βρογχογενής κύστη, ανωμαλία τραχειοβρογχικού δέντρου, τριχασμός αριστερού στελεχιαίου βρόγχου, CA 19-9

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Παρουσιάζουμε την περίπτωση 42χρονης γυναίκας με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού από τη νεαρή ενήλικη ηλικία. Στο ιστορικό της αναφέρεται γνωστό μόρφωμα αριστερού οπισθίου μεσοθωρακίου από παιδική ηλικία, ενώ έχει υποβληθεί σε δεξιά ριζική μαστεκτομή προ έτους. Η διαγνωστική προσπάθεια έγινε με αξονική τομογραφία θώρακος και ινοβρογχοσκόπηση, ενώ η ερευνητική θωρακοτομή που ακολούθησε ανέδειξε την συνύπαρξη εξωπαρεγχυματικής βρογχογενούς κύστης και ανωμαλίας του βρογχικού δέντρου -τριχασμός του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου. *Πνεύμων 2004, 17(1):87-93.*

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

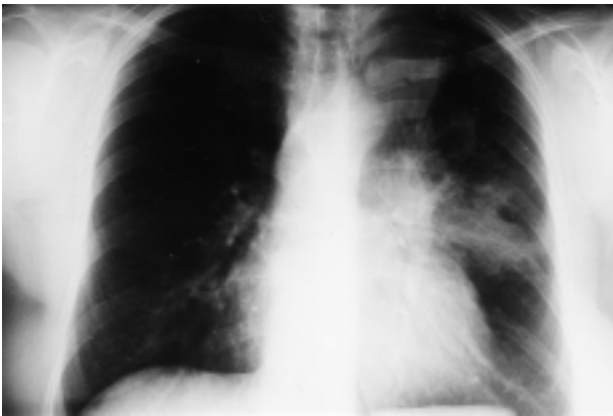
Ασθενής, γυναίκα 42 ετών, προσέρχεται στα εξωτερικά ιατρεία λόγω υποτροπιάζουσών λοιμώξεων αναπνευστικού ιδιαίτερα κατά το τελευταίο 4/μήνο. Η απλή ακτινογραφία θώρακος εισόδου παρουσιάζει κυψελιδικού τύπου πύκνωση του πρόσθιου τμήματος του αριστερού άνω λοβού και ύπαρξη μορφώματος του ανωτέρου μεσοθωρακίου, με σαφή και ομαλά όρια, γνωστό από την παιδική της ηλικία (Εικόνες 1 και 2). Η ασθενής λόγω της εμμονής των συμπτωμάτων και της ανωτέρω ακτινολογικής εικόνας εισάγεται για περαιτέρω διερεύνηση.

Δεν εργάζεται (οικιακά). Δεν κάπνισε ποτέ. Δεν κάνει χρήση αλκοόλ. Αναφέρει αφαίρεση κύστης ωοθήκης, προ 25 ετών. Είχε τρεις φυσιολογικούς τοκετούς. Έχει υποβληθεί προ 12/μήνου σε επέμβαση ριζικής δεξιάς μαστεκτομής λόγω καρκίνου μαστού (ιστολογική διάγνωση: πολυεστιακή ανάπτυξη διηθητικού πορογενούς και ενδοπορικού πολυεστιακού φαγεσωρικού και εν μέρει ηθμοειδούς υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκινώματος) και σε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία (4 κύκλοι με endoxan-caelyx-taxol) και ακτινοθεραπεία, ενώ έκτοτε λαμβάνει δισκία Nolvadex.

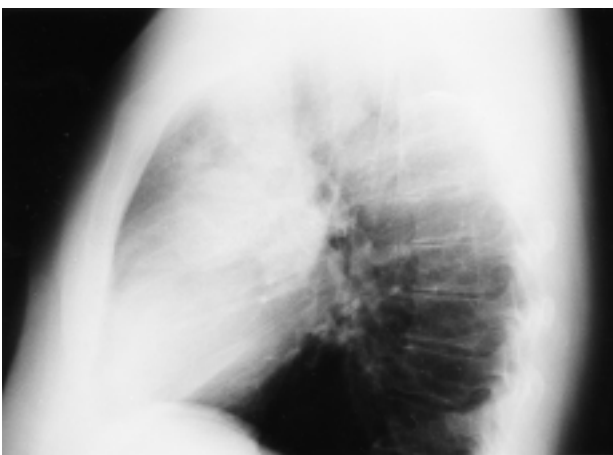
Η πρώτη επισήμανση του μορφώματος στο ανώτερο μεσοθωράκιο έγινε σε ηλικία 4 ετών, οπότε και χαρακτηρίστηκε ως “νευρίνωμα”. Η ασθενής

Αλληλογραφία:  
Π. Μπακογιάννη 70γ,  
152 35 Βριλήσσια, Αθήνα,  
Τηλ. & Fax: 2106081367,  
e-mail: chrkotoulas@hol.gr

αναφέρει συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού από την μετεφηβική ηλικία, αλλά και δύσπνοια ήπια, παροδική με πιθανή εποχιακή κατανομή από την εφηβική της ηλικία. Επιδεικνύει απλή ακτινογραφία θώρακος προ 18/ετίας όπου επισημαίνονται κυψελιδικού τύπου πύκνωση γλωσσίδας, υπερδιαφάνεια-ελαττωμένη αγγείωση στον άνω λοβό και μόρφωμα μεσοθωρακίου με ομαλά όρια στην περιοχή του αντίστοιχα (Εικόνα 3). Η ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος, τόσο στο πλαίσιο διερεύνησης-σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού, όσο και κατά την εξαμηνιαία παρακολούθησή της,



Εικόνα 1. Απλή οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος διαγνώσεως: πύκνωση προσθίου τμήματος του αριστερού άνω λοβού, υπερδιαφάνεια αριστερού άνω λοβού, κυστικό μόρφωμα στον αριστερό άνω λοβό.



Εικόνα 2. Απλή πλάγια ακτινογραφία θώρακος διαγνώσεως: πύκνωση του προσθίου τμήματος του άνω λοβού.



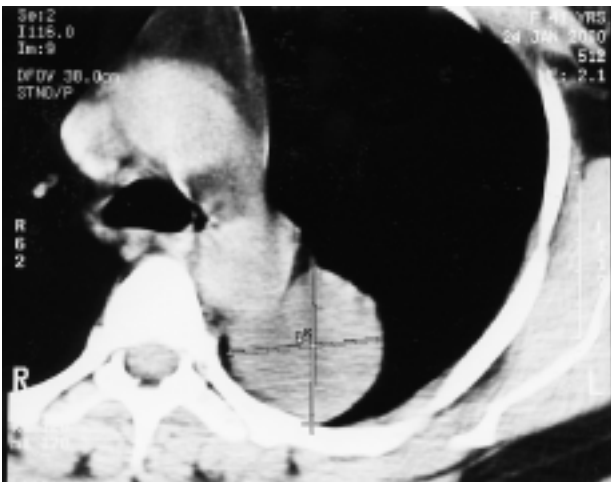
Εικόνα 3. Απλή οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος προ 18/ετίας: πύκνωση γλωσσίδας, υπερδιαφάνεια αριστερού άνω λοβού, κυστικό μόρφωμα στον αριστερό άνω λοβό.

όπου αποκαλύφθηκε ότι το γνωστό μόρφωμα του ανώτερου μεσοθωρακίου έχει μέγιστη διάμετρο 6 εκατοστά, ομαλά όρια, είναι χαμηλής πυκνότητας και ευρίσκεται σε επαφή με τη σπονδυλική στήλη και το θωρακικό τοίχωμα με πιθανότερες διαγνώσεις το νευρίνωμα ή τη βρογχογενή κύστη, καθώς και εικόνα υπερδιαφάνειας-ελαττωμένης αγγείωσης στον αριστερό άνω λοβό και μη φυσιολογική διαμόρφωση της έκφυσης του άνω λοβαίου βρόγχου, χωρίς εικόνα πύκνωσης (Εικόνες 4 και 5). Η ασθενής κατά το τελευταίο 4/μηνο παρουσίασε αλλεπάλ-



Εικόνα 4. Αξονική τομογραφία θώρακος (παράθυρο πνευμονικού παρεγχύματος) που αποκαλύπτει την υπερδιαφάνεια του παρεγχύματος στον αριστερό άνω λοβό και το μόρφωμα του μεσοθωρακίου σε επαφή με το οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα.





Εικόνα 5. Αξονική τομογραφία θώρακος (παράθυρο μαλακών μορίων) που αναδεικνύει το μόρφωμα σε σχέση με το θωρακικό τοίχωμα και την κατιούσα αορτή.

ληλές λοιμώξεις αναπνευστικού με πυρέτιο, πλευροδυνία επιδεινούμενη με τις αναπνευστικές κινήσεις, παροδική, συνοδευόμενη από δύσπνοια, που δεν υποχωρούσε με τα κοινά παυσίπονα, καθώς και ξηρό βήχα. Με τη χορήγηση αντιβιοτικών σκευασμάτων (κλαριθρομυκίνη και κλινδαμυκίνη) η ασθενής παρουσίασε βελτίωση με υποχώρηση του πυρετίου, και επί 2/μηνο παραμένει απύρετη.

#### ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Άτομο με καλή όψη και θρέψη. Εγκάρσια θωρακική τομή και ριζική δεξιά μαστεκτομή. Μέση υπομφάλιος τομή.

**ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ:** βρογχική αναπνοή πρόσθια αριστερά παρακαρδιακά.

**ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ:** ΑΠ 120/80, σφυγμός ρυθμικός, 78 σφύξεις/λεπτό.

**ΑΚΡΟΑΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ:** καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμικοί, χωρίς φυσιόμενα.

**ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ:** Αψηλάφητοι.

**ΛΟΙΠΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ:** χωρίς παθολογικά ευρήματα.

#### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

**ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:** Ht 37.9 %, Hb 12.6 gr/dl, Wbc 9490 /μl, Rbc 4370000 /μl, Plt 343000 /μl,

Λευκοκυτταρικός τύπος (ΠΜΠ 75.2 %, ΛΚ 21.2 %, ΜΚ 2.8 %, ΕΩΣ 0.6 % ΒΑΣ 0.2 %) ΤΚΕ 62 mm<sup>3</sup>/l ώρα.

**ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ:** ALT 17 U/L, AST 14 U/L, ALP 147 U/L, γGT 41 U/L, LDH 181 U/L, γλυκόζη 88 mgr/dl, χολερυθρίνη 0.2 mgr/dl, ουρικό οξύ 5 mgr/dl, Na 146 mEq/l, K 5.2 mEq/l, ουρία 22 mgr/dl, κρεατινίνη 0.8 mgr/dl, πρωτεΐνες 8.5 gr/dl, αλβουμίνη 4.1 gr/dl, σίδηρος 53 μgr/dl.

**ΓΕΝΙΚΗ ΟΥΡΩΝ:** χωρίς παθολογικά ευρήματα.

**ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ** (σε συνθήκες περιβάλλοντος): pH=7,42, pO<sub>2</sub>=83.9 mmHg, pCO<sub>2</sub>=39.6 mmHg, HCO<sub>3</sub>= 25.9 mmol/L, Sat 96.5 %.

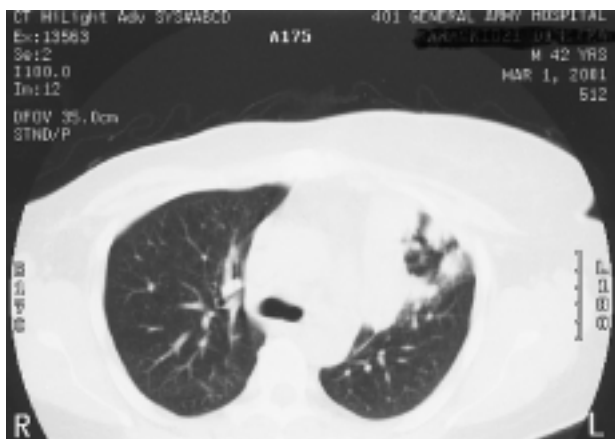
**ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ:** FEV1=3040 ml -114 % και FVC=3400 ml -110 %, FEV1/FVC=89.4 %.

#### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Η ασθενής υποβλήθηκε εκ νέου σε αξονική τομογραφία θώρακος, όπου αναδείχθηκε η πύκνωση και ατελεκτασία του αριστερού άνω λοβού και ιδίως της γλωσσίδας, η οποία καταλαμβάνει την περιοχή ακτινοδιαύγασης στις προηγούμενες αξονικές τομογραφίες, ενώ, λόγω της απώλειας του όγκου του άνω λοβού, παρατηρήθηκε μετατόπιση του μορφώματος προς τα άνω χωρίς διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών του (Εικόνα 6). Δεν θεωρήθηκε απαραίτητος ο περαιτέρω έλεγχος είτε με αξονική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού, είτε με μαγνητική τομογραφία, είτε με ψηφιακή αγγειογραφία, λόγω του αποκλεισμού της ύπαρξης σχέσης του μορφώματος του μεσοθωρακίου με τα μεγάλα αγγεία της περιοχής, αλλά ούτε με οισοφαγογραφία λόγω της απουσίας συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό (δυσκαταποσία).

Η ινοβρογχοσκόπηση δεν έδειξε την ύπαρξη ενδοβρογχικής βλάβης στο τραχειοβρογχικό δέντρο, αλλά την ύπαρξη ανατομικής παραλλαγής τόσο δεξιά (ύπαρξη υποκορυφαίου κάτωθεν του κορυφαίου τμηματικού του κάτω λοβού-ύπαρξη 2 υποτμηματικών), όσο και αριστερά, όπου ο κορυφοπίσθιος τμηματικός εκφύεται απευθείας από τον αριστερό στελεχιαίο (τριχασμός αριστερού στελεχιαίου βρόγχου). Επίσης παρατηρήθηκε ερυθρότητα στα στόμια του προσθίου του άνω και της γλωσσίδας. Ακολούθησε TBNA προσθίου υποτροπιδικού αδένου η οποία δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα.

Συμπληρωματικά η ασθενής υποβλήθηκε σε δερμοα-



Εικόνα 6. Αξονική τομογραφία θώρακος (παράθυρο πνευμονικού παρεγχύματος) που αποκαλύπτει την πύκνωση-ατελεκτασία του αριστερού άνω λοβού-γλωσσίδα, και το φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα του αριστερού κάτω λοβού.

ντίδραση Mantoux, η οποία ήταν αρνητική και σε εξέταση των νεοπλασματικών δεικτών που ήταν φυσιολογικοί (CEA, CA 125, CA 15-3, a-FP), πλην του CA 19-9 που ήταν παθολογικά υψηλό. Λόγω των εργαστηριακών αποτελεσμάτων θεωρήθηκε αναγκαία η διενέργεια αξονικής τομογραφίας κοιλίας, η οποία ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Τελικό διαγνωστικό βήμα αποτέλεσε η ερευνητική θωρακοτομή. Με την είσοδο στο ημιθωράκιο βρέθηκε μικρή ποσότητα ξανθοχρωματικού υγρού, του οποίου η κυτταρολογική εξέταση ήταν αρνητική για ύπαρξη κακοήθειας, ενώ οι καλλιέργειες για αερόβια ή αναερόβια μικρόβια ήταν στείρες. Ακολούθησε η εκτομή του μισχωτού μορφώματος του μεσοθωρακίου, το οποίο βρισκόταν παρατραχειακά στο ύψος της τρόπιδας. Η ταχεία βιοψία λεμφαδένα Νο 11 ήταν αρνητική για κακοήθεια. Ο άνω λοβός ήταν ηπατωμένος από πολλαπλές μικροαποστηματικές εστίες. Τέλος, αποφασίσθηκε και εκτελέστηκε η εκτομή του άνω λοβού. Η ανάνηψη της ασθενούς ήταν ομαλή. Η ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο την 7<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα, χωρίς επιπλοκές.

Η ιστολογική διάγνωση έδειξε ότι το μισχωτό μόρφωμα του μεσοθωρακίου αντιστοιχούσε σε βρογχογενή κύστη, ενώ ο άνω λοβός παρουσίαζε εντονότερες αλλοιώσεις κυρίως χρόνιας πνευμονίας με θέσεις αποστηματοποίησης και στοιχεία οργάνωσης και ίνωσης. Χαρακτηριστικά περιγράφεται η απουσία εμφανούς

κολοβώματος του λοβαίου βρόγχου υποσημειώνοντας την ύπαρξη ανατομικής παραλλαγής ή δυσπλασίας του βρογχικού δέντρου.

Σήμερα, 8 μήνες μετά, η ασθενής είναι ελεύθερη συμπτωμάτων, χωρίς κανένα επεισόδιο λοίμωξης αναπνευστικού, αλλά και χωρίς στοιχεία μετάστασης από το χειρουργηθέν καρκίνωμα του μαστού.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βρογχογενής κύστη και η δυσπλασία στο τραχειοβρογχικό δέντρο είναι συγγενείς ανωμαλίες που έχουν σχέση με το κοιλιακό τμήμα του αρχέγονου εντέρου και συντελούνται από την 26<sup>η</sup> ημέρα της διάπλασης, που ξεκινά ο διχασμός της τραχείας στους στελεχιαίους βρόγχους μέχρι το τέλος της 42<sup>ης</sup> ημέρας οπότε και ολοκληρώνεται η πρώιμη φάση της δημιουργίας του βρογχικού δέντρου<sup>1</sup>.

Οι πιο συχνές ανωμαλίες ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: Τις βρογχοπνευμονικές (lung bud), τις αγγειακές και τις μικτές ανωμαλίες<sup>2</sup>. Οι βρογχοπνευμονικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν την αγενεσία ή δυσγενεσία, τη συγγενή βρογχική ατρησία, το συγγενές λοβώδες εμφύσημα, την συγγενή κυστική αδενωματώδη δυσπλασία, τη βρογχογενή κύστη, τον τραχειακό βρόγχο και τον επικουρικό καρδιακό βρόγχο. Οι αγγειακές ανωμαλίες περιλαμβάνουν τη διακοπτόμενη ή απύουσα πνευμονική αρτηρία, την ανώμαλη έκφυση της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας από τη δεξιά αρτηρία, την ανώμαλη μερική ή ολική πνευμονική φλεβική αποχέτευση και την αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία. Τέλος, οι μικτές ανωμαλίες περιλαμβάνουν τον υποπλαστικό πνεύμονα (scimitar syndrome) και το πνευμονικό απόλυμμα ενδοπαρεγχυματικό ή εξωπνευμονικό<sup>2</sup>. Η πλήρης περιγραφή τους γίνεται μετά από διερεύνηση της επικοινωνίας τους με το τραχειοβρογχικό δέντρο, τον περισπλάγχνιο υπεζωκότα, την αρτηριακή αιμάτωση, τη φλεβική αποχέτευση, την επικοινωνία με το γαστρεντερικό σωλήνα, την ιστολογική διάγνωση, την συνύπαρξη και το είδος άλλης ανωμαλίας<sup>3</sup>. Η συνύπαρξη ανωμαλιών είναι συχνή, και υπολογίζεται στο 50%, όταν αφορούν περιπτώσεις πνευμονικών απολυμμάτων<sup>3</sup>. Ιδιαίτερα για τη βρογχογενή κύστη περιγράφεται περισσότερο συχνή η συνύπαρξή της με τη βρογχική ατρησία<sup>4-7</sup>.

Ειδικότερα, η βρογχογενής κύστη είναι κυστική μάζα

με λεπτό τοίχωμα, επαλείφεται από ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο και περιέχει βλέννα, λείους μύες ή χόνδρους. Ο Μαιεγ κατέταξε τις βρογχογενείς κύστεις, ανάλογα με τις συνήθεις θέσεις τους στο μεσοθωράκιο (εκτός των ενδοπνευμονικών), σε παρατραχειακές, υποτροπιδικές, παραπυλαίες και παραοισοφαγικές<sup>8</sup>. Η παρατραχειακή κύστη μπορεί να προκαλεί προβλήματα δυσφαγίας, ενώ οι υποτροπιδικές και οι παραπυλαίες προκαλούν εξωτερική πίεση του τραχειοβρογχικού δέντρου και εικόνα αποφρακτικού εμφυσήματος, πνευμονίας και πνευμονικού αποστήματος<sup>1</sup>. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να συμπεριλαμβάνει κυρίως τους μεταστατικούς όγκους, το λέμφωμα, το τεράτωμα, τους νευρογενείς όγκους, το εμβρυονικό σάρκωμα, τη φλεγμονώδη λεμφαδενοπάθεια, το πνευμονικό απόλυμμα, το αιμαγγείωμα, το λίπωμα, τη μηνιγγοκήλη και τις νευροεντερικές, περικαρδιακές και οισοφαγικές κύστεις<sup>9</sup>. Διαγνωστικά, η επίδειξη παλαιών απλών ακτινογραφιών βεβαιώνει την καλοήθεια του μορφώματος εφόσον παραμένει σταθερή σε μέγεθος στο χρόνο. Η ινοβρογχοσκόπηση αποκλείει την επικοινωνία της κύστης με το βρογχικό δέντρο. Η αξονική τομογραφία του θώρακος είναι τις περισσότερες φορές η εξέταση που οδηγεί στην διάγνωση, γιατί μπορεί να καθορισθεί ακριβώς η θέση της, το μέγεθός της και η σύστασή της, αλλά και παθολογικά ευρήματα από το πνευμονικό παρέγχυμα. Σε περιπτώσεις που πιθανολογείται σχέση της κύστης με τα μεγάλα αγγεία της περιοχής, τότε μπορεί να διενεργηθεί αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό, μαγνητική τομογραφία ή αγγειογραφία. Η αιμάτωση της κύστης, όσο και η αποχέτευσή της, επειδή συντελείται από μικρά αγγεία του μεσοθωράκιου, δεν απεικονίζεται στις προαναφερθείσες εξετάσεις οπότε η αναγνώριση αγγειακών κλάδων οδηγεί στον αποκλεισμό της διάγνωσης της κύστης<sup>10</sup>. Η οισοφαγογραφία απαιτείται μόνο στις περιπτώσεις δυσκαταποσίας. Η μυελογραφία απαιτείται σε ακραίες περιπτώσεις, αν και έχει αντικατασταθεί πλήρως από τη μαγνητική τομογραφία. Στο τέλος της διαγνωστικής προσέλασης είναι η χειρουργική διερεύνηση που δρα τόσο διαγνωστικά, όσο και θεραπευτικά. Η χειρουργική αφαίρεση της κύστης απαιτείται τόσο για τους συμπτωματικούς ασθενείς, όσο και για τους ασυμπτωματικούς λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης καρκινώματος εντός της κύστης<sup>11</sup>. Η παρακέντηση της κύστης με λεπτή βελόνη διαβρογχικά ή διαοισοφα-

γικά ή δια του δέρματος ενδείκνυται ως εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που αδυνατούν να υποβληθούν σε θωρακοτομή, αν και το ποσοστό υποτροπής είναι εξαιρετικά υψηλό μετά από περίοδο 3 μηνών έως 1 έτους<sup>12</sup>.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ανεύρεση υψηλού τίτλου Ca 19-9 στον ορό του αίματος (αντιγόνο υδατανθράκων 19-9), όπως συνέβη και στην περιγραφείσα περίπτωση, αποτελεί έμμεσο στοιχείο διάγνωσης ανωμαλιών που έχουν σχέση με το κοιλιακό τμήμα του αρχέγονου εντέρου, και οφείλεται στην παραγωγή του αντιγόνου από το βρογχικό επιθήλιο, στοιχείο που αποδεικνύεται από τις ανοσοϊστοχημικές μελέτες<sup>13</sup>. Ο υψηλός τίτλος του αντιγόνου υποχωρεί σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την αφαίρεση της διαμαρτίας.

Η ύπαρξη δυσπλασίας ή δυσγενεσίας στο τραχειοβρογχικό δέντρο είναι σπάνια συμπτωματική, αν και έχει περιγραφεί ότι παρατηρείται σε ποσοστό 1-12% του πληθυσμού<sup>14,15</sup>. Ταξινομείται είτε ως έκτοπη, όταν ένας φυσιολογικός βρόγχος εκφύεται από παθολογική θέση, όπως στην περιγραφείσα περίπτωση, όπου παρατηρήθηκε τριχασμός του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου, είτε ως υπεράριθμη, όταν υπάρχει ανώμαλος βρόγχος επιπρόσθετα στον φυσιολογικό βρόγχο<sup>15,16</sup>. Συχνότερα συναντάται στο δεξιό βρογχικό δέντρο<sup>15,17</sup>. Σε μερικές περιπτώσεις ο βρόγχος είναι μορφολογικά φυσιολογικός, αλλά η βλάβη σχετίζεται με άλλη βρογχοπνευμονική ανωμαλία<sup>15,16</sup>. Οι καταστάσεις αυτές που πρέπει να διαφοροδιαγνώσκονται είναι αφενός οι συγγενείς δυσπλασίες του βρογχικού δέντρου (ατρησία βρόγχου, συγγενής βρογχεκτασία, συγγενές λοβώδες εμφύσημα), και αφετέρου οι επίκτητες καταστάσεις με ύπαρξη κωλύματος στους βρόγχους, όπως η ύπαρξη βρογχικού αδενώματος, η ενσφήνωση βλέννας ενδοβρογχικά που παρατηρείται συνήθως σε αλλεργική ασπεργίλλωση, η αγγειακή πίεση συνήθως από λεμφαδένες, το απόλυμμα πνεύμονος, η ύπαρξη βρογχογενούς κύστης και το σύνδρομο Swyer-James (ή McLeod)<sup>16</sup>. Στην περίπτωσή μας η εικόνα της υπερδιαφάνειας του αριστερού άνω λοβού θα ισοδυναμούσε με βρογχική ατρησία, εάν συνυπήρχε ακτινολογικά βλεννοκήλη, κάτι που δεν αποδείχθηκε στην παθολογοανατομική εξέταση του άνω λοβού. Κλινικά συμπτώματα σχετίζονται με στένωση του βρόγχου ή άλλη βλάβη και περιλαμβάνουν συριγμό, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις (βρογχεκτασία ή πνευμονία) και αιμόπτυση. Η ινοβρογχοσκόπηση αποτελεί

την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση. Απεικονιστικά η βρογχογραφία σπάνια εκτελείται, ενώ τόσο με την σπειροειδή αξονική τομογραφία και την εικονική βρογχοσκόπηση, όσο και με την μαγνητική τομογραφία μπορεί να διερευνηθούμε την περιοχή για ύπαρξη άλλης παθολογίας στην περιοχή. Χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή ύπαρξης τραχειακού βρόγχου<sup>16</sup>.

Συμπερασματικά, στην περιγραφείσα περίπτωση, υπήρχε συνύπαρξη δύο συγγενών διαμαρτιών, αφενός

έκτοπη έκφυση του κορυφοπισθίου του αριστερού άνω λοβού (τριχασμός του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου) και αφετέρου παραπυλαία βρογχογενής κύστη. Η κύστη με πίεση εκ των έξω προκαλούσε βαλβιδικό μηχανισμό στο βρογχικό δέντρο με αποτέλεσμα τη δημιουργία αποφρακτικού εμφυσήματος, αλλά και επανειλημμένων λοιμώξεων. Η διαγνωστική προσπέλαση βασίστηκε στην ινοβρογχοσκόπηση, την αξονική τομογραφία και τη χειρουργική διερεύνηση, η οποία τελικά έδρασε τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά.

## SUMMARY

### *Recurrent respiratory infections in a female with a known mediastinal tumor and contralateral radical mastectomy*

*Chr. Kotoulas, K. Psathakis, C. Christofilakis, S. Lachanis, D. Sampaziotis, K. Tsolakis*

*We present the case of a 42-year-old Caucasian female with recurrent respiratory infections since early adulthood. Her previous medical history included a left posterior mediastinal tumor presenting in her childhood and a year ago, a radical right mastectomy. Although a chest CT-scan and a fibero bronchoscopy were performed, exploratory thoracotomy revealed the coexistence of an extralobar bronchogenic cyst and a bronchial abnormality, namely trifurcation of the left main bronchus. **Pneumon 2004, 17(1):87-93.***

**Key words:** *Recurrent respiratory infections, bronchogenic cyst, bronchial abnormality, trifurcation of the left main bronchus, CA 19-9*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Luck SR, Reynolds M, Raffensperger JG. Congenital bronchopulmonary malformations. *Current Probl Surg*, 1986; 23: 245-314.
- Zylak CJ, Eyler WR, Spizarny DL, Stone CH. Developmental lung anomalies in the adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2002; 22(Spec): S25-43.
- Bratu I, Flageole H, Chen MF, Di Lorenzo M, Yazbeck S, Laberge JM. The multiple facets of pulmonary sequestration. *J Pediatr Surg*, 2001; 36: 784-90.
- Williams AJ, Schuster SR. Bronchial atresia associated with a bronchogenic cyst. Evidence of early appearance of atretic segments. *Chest*, 1985; 87: 396-8.
- Kuhn C, Kuhn JP. Coexistence of bronchial atresia and bronchogenic cyst: diagnostic criteria and embryologic considerations. *Pediatr Radiol*, 1992; 22: 568-70.
- Arnedillo A, Leon A, Gonzalez-Moya E, Gomez JM, Fernandez JJ. Bronchial atresia and bronchogenic cyst in an adult. *An Med Interna*, 1997; 14: 305-6.
- Gonzalez CE, Fernandez FE, Inchaurraga I, Marin M, Domingo ML, Blanquer R. Lobar emphysema due to bronchial atresia associated with a bronchogenic cyst. *An Med Interna*, 2000; 17: 543-5.
- Maier HC. Bronchogenic cysts of the mediastinum. *Ann Surg*, 1948; 127: 476-502.
- Cartmill JA, Hughes CF. Bronchogenic cysts: a persistent dilemma. *Aust N Z J Surg*, 1989; 59: 253-6.
- Rodgers BM, Harman PK, Johnson AM. Bronchopulmonary foregut malformations. The spectrum of anomalies. *Ann Surg*, 1986; 203: 517-24.
- Losano FM, Martinez BG, More SL, Rodriguez AV. Carcinoma arising in a calcified bronchogenic cyst. *Respiration*, 1981; 42: 135-7.
- Patel SR, Meeker DP, Biscotti CV, Kirby TJ, Rice TW. Presentation and management of bronchogenic cysts in the adult. *Chest*, 1994; 106(1): 79-85.
- Yagyu H, Adachi H, Furulawa K, Nakamura H, Sudoh

- A, Ohishi S, Tsuchida F, Kishi K, Saitou M, Matsuoka T. Intralobar pulmonary sequestration presenting increased serum CA19-9 and CEA. *Intern Med*, 2002; 41: 875-8.
14. Atwell SW. Major anomalies of the tracheobronchial tree. *Dis Chest*, 1967; 52: 611-5.
  15. Ghaye B, Szapiro D, Fanchamps JM, Dondelinger RF. Congenital bronchial abnormalities revisited. *Radio-graphics*, 2001; 21: 105-19.
  16. Ferguson TB Jr, Ferguson TB. Congenital lesion of the lung and emphysema. In Sabiston DC and Spencer FC: *Surgery of the chest*. 6<sup>th</sup> Ed. Chapter 25. Philadelphia, WB Saunders, 1995: 834.
  17. McLaughlin FJ, Strieder DJ, Harris GBC, Vawter GP, Eraklis AJ. Tracheal bronchus: Association with respiratory morbidity in childhood. *J Pediatr*, 1985; 106: 751-5.

## Πρωτοπαθές σάρκωμα πνεύμονος τύπου Ewing: Μια εξαιρετικά σπάνια κακοήθεια πνεύμονα

**N. Καραμπελά<sup>1</sup>**  
**N. Καραγιαννίδης<sup>1</sup>**  
**E. Καστανάκης<sup>1</sup>**  
**O. Αποστολοπούλου<sup>1</sup>**  
**A. Δούντζης<sup>2</sup>**  
**Λ. Καραγιάννη<sup>3</sup>**  
**T. Νταχάμπρε<sup>2</sup>**  
**B. Πολυχρονόπουλος<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Γ Πνευμονολογική κλινική, Σισμανόγλειο Γ.Π.Ν.Α.,  
<sup>2</sup>Θωρακοχειρουργική κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών,  
<sup>3</sup>Παθολογοανατομικό τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

**Λέξεις κλειδιά:** Πνεύμονας, κακοήθεια πνεύμονα, σάρκωμα Ewing

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Γυναίκα ασθενής 45 ετών, επισκέφθηκε τα επείγοντα του νοσοκομείου μας λόγω ιστορικού προοδευτικά αυξανόμενης δύσπνοιας από 1,5 μήνα. Στην ακτινογραφία θώρακος υπήρχε εικόνα υπεζωκοτικής συλλογής, η οποία κατελάμβανε το δεξιό μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο. Η ασθενής εστάλη για θωρακοσκόπηση και με τη διάγνωση καλά διαφοροποιημένου θηλώδους μεσοθηλιώματος εστάλη για χειρουργική αντιμετώπιση. Υποβλήθηκε σε δεξιά πνευμονεκτομή και η τελική ιστολογική διάγνωση ήταν εξωσκελετικού τύπου σάρκωμα Ewing. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρωτοπαθής εντόπιση του σαρκώματος Ewing στον πνεύμονα, η οποία τεκμηριώθηκε αφού πραγματοποιήθηκε το σπινθηρογράφημα οστών, το οποίο ήταν αρνητικό για οστικές εντοπίσεις. *Πνεύμων 2004, 17(1):94-100.*

### ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

Το μοναδικό σύμπτωμα που οδήγησε την ασθενή στο νοσοκομείο ήταν η δύσπνοια, την οποία περιέγραφε ως προοδευτικά επιδεινούμενη εδώ και 1,5 μήνα. Είχε προηγηθεί ΗΚΓ, υπερηχογράφημα καρδιάς και καρδιολογική εξέταση, προ 10ημέρου τα οποία ήταν φυσιολογικά.

### ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Η ασθενής πάσχει από αρτηριακή υπέρταση από την ηλικία των 18 ετών και είναι υπό αγωγή με Norvasc 10 mg 1x1. Από 5 έτη πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη και είναι υπό tabl Glucophage 1x1. Η ασθενής έχει υποβληθεί προ 8 έτη σε χολοκυστεκτομή.

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ-ΣΥΝΗΘΕΙΣ

Η ασθενής είναι εκπαιδευτικός στο επάγγελμα, μη καπνίστρια, και δεν αναφέρει χρήση αλκοόλ ή άλλων ουσιών.

Αλληλογραφία:  
Καραμπελά Νίκη, Διαφάντου 4, 116 35 Παγκράτι

## ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

**Γενική εκτίμηση:** Υπέρβαρο άτομο, σε καλή κατάσταση, απύρετη, χωρίς δύσπνοια, κυάνωση και πληκτροδακτυλία.

**Αναπνευστικό:** Αμβλύτητα επικρουστικά και μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος δεξιού μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου.

**Κυκλοφορικό:** Καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμικοί, χωρίς φυσιήματα. ΑΠ= 140/80 mmHg, σφύξεις 76/min.

**Κάτω άκρα:** Χωρίς οιδήματα, κίρσους και φλεβίτιδα

**Πεπτικό:** Ψηλαφητό ήπαρ, χωρίς σκληρία, σπλήνας-κ.φ.

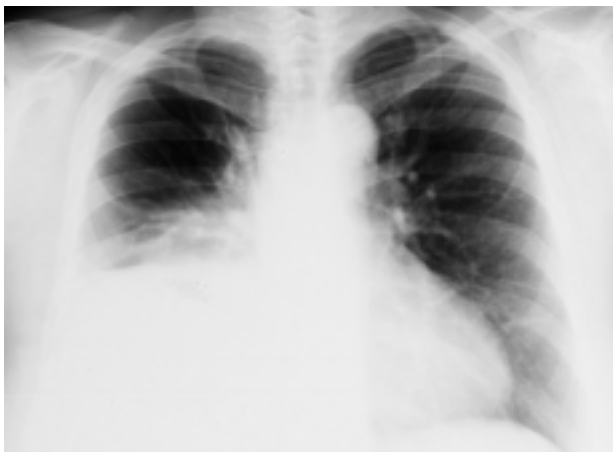
**Μαστοί:** Χωρίς παθολογία στην ψηλάφηση

**Λεμφαδένες:** Μη ψηλαφητοί.

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Γενική αίματος: WBC=9450 (Π=64%, Λ=30%, H=1,6%), Hct=42,6%, Hb=13gr/dl, PLT=283000k/μl. TKE=40mm 1η ώρα, CRP=1,15 mg/dl, SGOT=51 IU/L, SGPT=52 IU/L. Από τον λοιπό βιοχημικό έλεγχο δεν διεπιστώθη άλλη παθολογία καθώς ούτε και από την γενική ούρων.

Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε εικόνα υπεζωκοτικής συλλογής που καταλαμβάνει το μέσο και κάτω δεξιό πνευμονικό πεδίο (Εικόνα 1). Η ασθενής παρακεντήθηκε και το πλευριτικό υγρό ήταν λεμφοκυτταρι-



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος με υπεζωκοτική συλλογή δεξιά.

κό εξίδρωμα: λεύκωμα=49g/l, LDH=325u/l, 1000 κύτταρα (Λ=65%, Π=10%, H=2%, Μονοκύτταρα=23%). Οι τρεις καλλιέργειες πλευριτικού υγρού ήταν αρνητικές για B. Koch όπως και αρνητικές ήταν οι τρεις κυτταρολογικές πλευριτικού υγρού. Εστάλη και ADA η οποία ήταν 14.

Έγινε Mantoux η οποία ήταν αρνητική.

## ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΞΙΔΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ

## 1. TBC-πνευμόνων

Υπέρ: μη καπνίστρια, λεμφοκυτταρικό εξίδρωμα

Κατά: Mantoux (-), ADA <35, καλλιέργεια πτυέλων και πλευριτικού υγρού (-) για B. Koch.

## 2. Βρογχογενές Ca

Υπέρ- ηλικία, λεμφοκυτταρικό εξίδρωμα.

Κατά- γυναίκα, μη καπνίστρια, κυτταρολογική πτυέλων και πλευριτικού υγρού (-).

## 3. Μεταστατικό Ca

Υπέρ: γυναίκα μέσης ηλικίας, λεμφοκυτταρικό εξίδρωμα.

Κατά: χωρίς γενική συμπτωματολογία, χωρίς παθολογικά ευρήματα από την ψηλάφηση των μαστών, γυναικολογική εξέταση-κ.φ.

## 4. Λέμφωμα

Κατά: χωρίς γενική συμπτωματολογία, χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες.

## 5. Κακήθες μεσοθηλίωμα

Υπέρ: λεμφοκυτταρικό εξίδρωμα.

Κατά: χωρίς πόνο, χωρίς ιστορικό έκθεσης στον αμίαντο.

## 6. Πνευμονική εμβολή

Υπέρ: παχυσαρκία.

Κατά: προοδευτική έναρξη των συμπτωμάτων, απουσία περιφερικής φλεβοπάθειας.

## 7. Ερυθηματώδης λύκος

Υπέρ: γυναίκα.

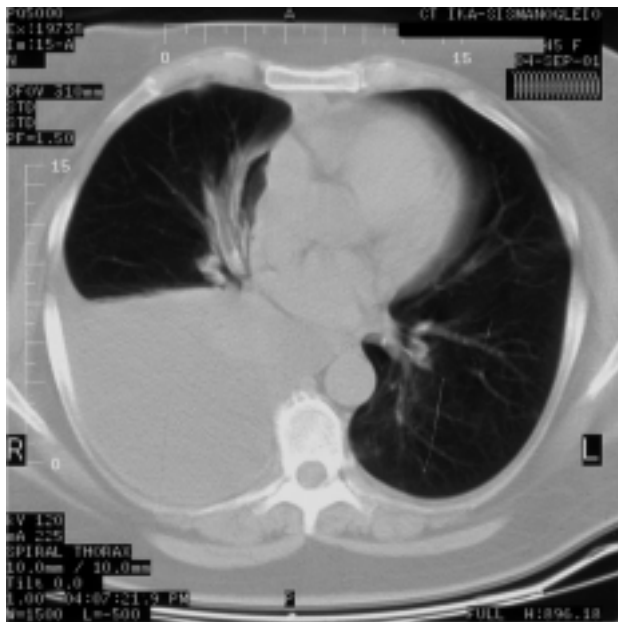
Κατά: μονοορογονίτιδα, χωρίς εξάνθημα, χωρίς εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις.

#### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Αρχικά έγινε αξονική τομογραφία θώρακος η οποία ανέδειξε εικόνα πύκνωσης με αεροβρογχόγραμμα στον μέσο λοβό, πλευριτική συλλογή με παθητική ατελεκτασία του δεξιού κάτω λοβού και μη διογκωμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (Εικόνα 2). Η αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας δεν έδειξε παρά μόνο λιπώδη διήθηση του ήπατος. Ουδέν το παθολογικό από τα υπόλοιπα όργανα.

Έγινε βρογχοσκόπηση κατά την οποία φάνηκε ερυθρότητα και οίδημα του βλεννογόνου του διαμέσου και του κορυφαίου βρόγχου του δεξιού κάτω λοβού. Οιδηματική ήταν η τρόπιδα του κορυφαίου του δεξιού κάτω λοβού. Τα αποτελέσματα των υλικών που εστάλησαν (βιοψία, Βal και βρογχικές εκκρίσεις για κυτταρολογική εξέταση και καλλιέργεια για B. Koch, Βal για ίνες αμιάντου) ήταν αρνητικά.

Εστάλησαν επίσης πλήρης κολλαγονικός έλεγχος και ογκογονικοί δείκτες τα αποτελέσματα των οποίων ήταν φυσιολογικά. Έγινε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης που ήταν χαμηλής πιθανότητας για πνευμονική εμβολή. Οι



Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία θώρακος

βιοψίες του υπεζωκότα που εστάλησαν έδειξαν χρόνια φλεγμονή. Έγινε επίσης μαστογραφία και γυναικολογική εξέταση χωρίς όμως παθολογικά ευρήματα.

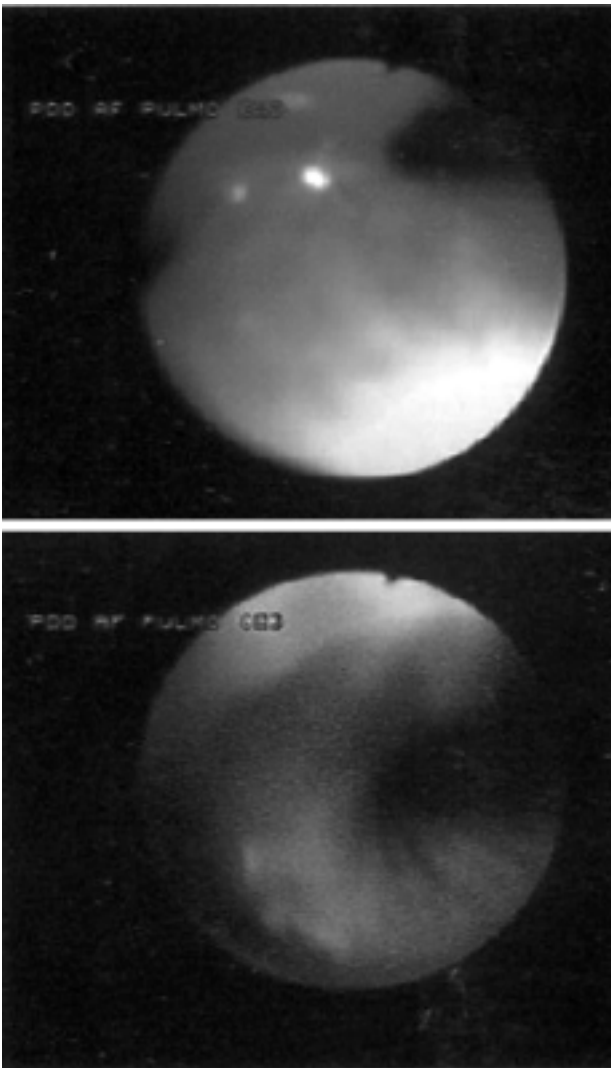
Η ασθενής οδηγήθηκε για θωρακοσκόπηση (VATS). Διαπιστώθηκαν μικρά οζίδια διάσπαρτα στην επιφάνεια του τοιχωματικού υπεζωκότα. Ελήφθη ιστολογικό υλικό από τοιχωματικό, περισπλάχνιο υπεζωκότα και λεμφαδένα μεσοθωρακίου. Το ιστολογικό αποτέλεσμα έθετε τη διαφορική διάγνωση μεταξύ μεσοθηλιώματος και μεσοθηλιακής υπερπλασίας. Το υλικό εστάλη στο Brighton, απ' όπου ετέθη η διάγνωση του καλά διαφοροποιημένου θηλώδους μεσοθηλιώματος.

Σε αναμονή του ιστολογικού αποτελέσματος από το VATS, η ασθενής παρουσίασε αιμόπτυση. Η ακτινογραφία θώρακος παρουσίαζε εικόνα σκίασης επί της δεξιάς πύλης και πιθανής παχυπλευριτίδας δεξιά (Εικόνα 3) Έγινε βρογχοσκόπηση (φθοριζούσα) κατά την οποία παρατηρήθη ύποπτη περιοχή παθολογικού φθορισμού στο άνω άκρο της τρόπιδας των βασικών του δεξιού κάτω λοβού (Εικόνα 4). Ελήφθη βιοψία, το αποτέλεσμα της οποίας ήταν εικόνα χρόνιας φλεγμονής. Η αξονική τομογραφία θώρακος περιέγραφε χωροκατακτητική βλάβη παρασπονδυλικά σε επαφή με τον τοιχωματικό υπεζωκότα και το περικάρδιο στον δεξιό κάτω λοβό. Υπήρχαν επίσης δύο μικροοζιδιακές αλλοιώσεις στον κορυφαίο και στα βασικά τμήματα του ΔΚΛ. Δεν περιγράφονταν λεμφαδενικές διογκώσεις (Εικόνα 5). Η αξονική τομογραφία κοιλίας δεν έδειξε ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.



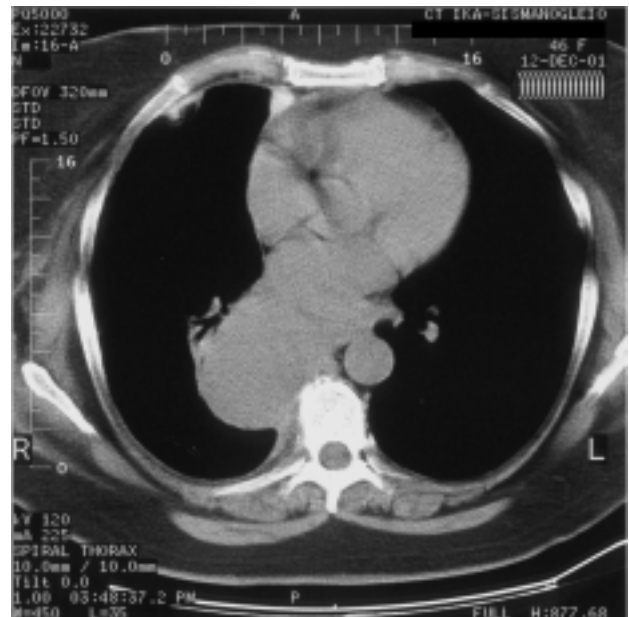
Εικόνα 3. Ακτινογραφία θώρακος μετά VATS





Εικόνα 4. 1-Φθοριζουσα βρογχοσκόπηση, 2-Κοινή βρογχοσκόπηση.

Η ασθενής εστάλη για χειρουργική εκτίμηση και αντιμετώπιση. Έγινε αφαίρεση του δεξιού πνεύμονα, αποφλοιώση του τοιχωματικού υπεζωκότα, περικαρδιοτομή και καθαρισμός του διαφράγματος (Εικόνες 6, 7). Ελήφθη υλικό από παραοισοφάγειους και τραχειοβρογχικούς λεμφαδένες, οστά και δεξιό πνεύμονα. Δεν παρατηρήθηκαν νεοπλασματικές αλλοιώσεις σε λεμφαδένες και οστά, ενώ η τελική ιστολογική διάγνωση ήταν στρογγυλοκυτταρικό κακόηθες νεόπλασμα (σάρκωμα) υψηλού βαθμού κακοήθειας (τύπου PNET-εξωσκελετικού Ewing), το οποίο δεν διηθεί τον βρόγχο και διηθεί τον υπεζωκότα (Εικόνες 8, 9). Το σπινθηρογράφημα



Εικόνα 5. Αξονική τομογραφία θώρακος μετά VATS

οστών ήταν αρνητικό για οστικές εντοπίσεις.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα πρωτοπαθή σαρκώματα του πνεύμονα είναι σπάνια. Η διάγνωση τίθεται αφού αποκλεισθεί κακοήθεια του πνεύμονα που να μοιάζει με σάρκωμα και ύπαρξη άλλης πρωτοπαθούς εστίας. Ταξινομούνται ανάλογα με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά σε:

### A. Πρωτοπαθή θωρακικά σαρκώματα με κύρια εντόπιση το θωρακικό τοίχωμα

- Σάρκωμα Ewing
- Χονδροσάρκωμα
- Οστεοσάρκωμα
- Ινοσάρκωμα
- Νευροινোসάρκωμα
- Κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα
- Μη διαφοροποιημένο σάρκωμα

### B. Πρωτοπαθή θωρακικά σαρκώματα με κυρίως ενδοθωρακική εντόπιση (εκτός του θωρακικού τοιχώματος)

- Αγγειοσάρκωμα
- Λειομυοσάρκωμα
- Ραβδομυοσάρκωμα



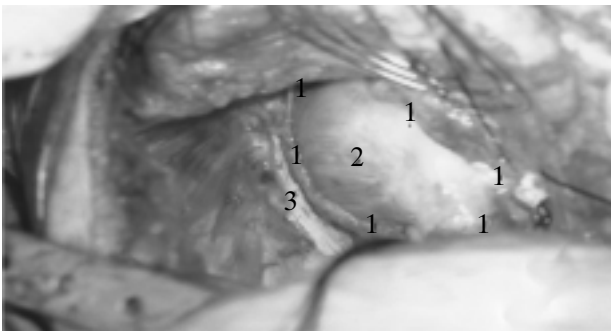
Εικόνα 6. Χειρουργικό παρασκεύασμα – δεξιός πνεύμονας που καταλαμβάνεται από νεοπλασματικές μάζες με τις συνεξαιρεθείσες πλευρές. 1: κάτω επιφάνεια του διαφράγματος που εξαιρέθηκε en block με τον πνεύμονα, 2: νεοπλασματικοί όζοι που καταλαμβάνουν τον πνεύμονα, 3: πνευμονική πύλη, 4: τμήματα πλευρών.

- Σαρκοειδές μεσοθηλίωμα

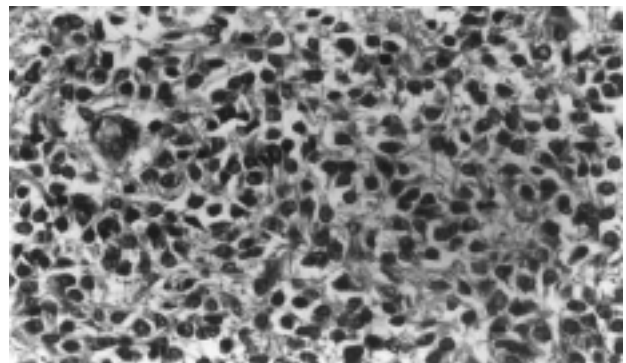
Το σάρκωμα μαλακών ιστών αποτελεί το 1% περίπου των νεοπλασιών του πνεύμονα. Τα συμπτώματα εξαρτώνται απ' την θέση ανάπτυξης. Στους αεραγωγούς εμφανίζεται με βήχα, συριγμό, αιμόπτυση και αποφρακτική πνευμονία. Στο πνευμονικό παρέγχυμα δεν εμφα-

νίζει συμπτώματα, ενώ όταν μεγαλώσει πολύ σε μέγεθος μπορεί να προκαλέσει πιεστικά φαινόμενα στους αεραγωγούς. Το αγγειοσάρκωμα μπορεί να προκαλέσει πνευμονική εμβολή.

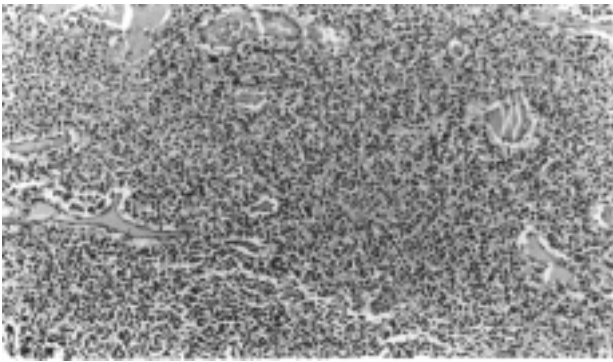
Τα συστηματικά συμπτώματα είναι ασυνήθιστα, ενώ πιθανή είναι η εμφάνιση πυρετού, οστεοαρθροπάθειας



Εικόνα 7. Διεγχειρητική φωτογραφία όπου φαίνεται το έλλειμμα του περικαρδίου. 1: όρια εκτομής του περικαρδίου, 2: αριστερός κόλπος μετά την εκτομή του περικαρδίου, 3: πορεία οισοφάγου.



Εικόνα 8. Ομοιόμορφος κυτταρικός πληθυσμός από μικρά κύτταρα με ελαφρώς κενοτοπιώδεις κυτταρόπλασμα και υποστρόγγυλους πυρήνες.



Εικόνα 9. Έντονα κυτταροβριθές νεόπλασμα με ομοιόμορφο κυτταρικό πληθυσμό.

και υπογλυκαιμίας. Ακτινολογικά απεικονίζονται ως συμπαγείς μάζες με ή χωρίς πλευριτική συλλογή, πνευμονικό έμφρακτο ή απόφραξη αεραγωγών. Η διάγνωση για το οστεοσάρκωμα τίθεται υποχρεωτικά με σπινθηρογράφημα οστών, ενώ για τα άλλα είδη αρκεί η ολόσωμη αξονική τομογραφία. Χειρουργική αφαίρεση γίνεται στα καλά διαφοροποιημένα σαρκώματα. Τα μη χειρουργήσιμα, θεραπεύονται με ακτινοβολία ή/και χημειοθεραπεία, αν και η μέση επιβίωση είναι λιγότερο από ένας χρόνος. Αν η εντόπιση είναι στα οστά και συνυπάρχουν πνευμονικές μεταστάσεις η χειρουργική αφαίρεση των μεταστάσεων βελτιώνει την επιβίωση.

Το σάρκωμα Ewing συνδέεται με ανωμαλία στο χρωμόσωμα 22 και αποτελείται από μικρά κυκλικά κύττα-

ρα. Συνήθως πρόκειται για μάζα με οστική καταστροφή. 15% έχουν έναρξη απ' το θωρακικό τοίχωμα (συνήθως από πλευρά και πιο σπάνια απ' την ωμοπλάτη). Η αναλογία άνδρες προς γυναίκες είναι 1,6/1 και εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία και στους νέους ενήλικες. Η μέση επιβίωση είναι περίπου 50% για 5 έτη.

Το εξωσκελετικό σάρκωμα Ewing είναι εξαιρετικά σπάνιο. Σε αναδρομή στην βιβλιογραφία βρέθηκε μόνο μια περίπτωση ενδοπνευμονικού Ewing (3). Είναι πολύ κακόηθες και απαντάται στις νεαρές ηλικίες. Τα χαρακτηριστικά αυτού του νεοπλασματος είναι α) κύτταρα με μεγάλο, κυκλικό πυρήνα, β) άφθονο κυτταροπλασματικό γλυκογόνο, και γ) παχύνσεις μεμβρανών του πλάσματος.

Για να τεθεί η διάγνωση πρωτοπαθούς πνευμονικού σαρκώματος Ewing πρέπει να αποκλεισθεί με σπινθηρογράφημα οστών η οστική εντόπιση. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει:

- Νευροβλάστωμα
- Κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα
- Αιμαγγειοπερικύττωμα
- Ινοσάρκωμα
- Μη διαφοροποιημένο καρκίνωμα.

Έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία η περίπτωση συνύπαρξης Ewing μηριαίου οστού και βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος (4) και δύο περιπτώσεις πρωτοπαθούς σαρκώματος μαλακού ιστού στο μεσοθωράκιο (5).

## SUMMARY

### *Primary pulmonary Ewing sarcoma: a very rare pulmonary neoplasm*

*N. Karabela, N. Karagiannidis, E. Kastanakis, O. Apostolopoulou, A. Dountzis, L. Karagianni, T. Dahambre, V. Polychronopoulos*

*A 45 year old woman was admitted to the emergency department of our hospital with an one and a half month history of gradually developing dyspnea. The chest x-ray showed pleural effusion which involved the middle and lower right pulmonary field. The patient underwent thoracoscopy (VATS) and a well differentiated papillary mesothelioma was diagnosed. Right pneumonectomy was performed and the conclusive histological diagnosis was extraskeletal Ewing sarcoma. The above case is presented because this Ewing sarcoma was primary located at the lungs given that the bone scanning was negative for neoplastic foci. **Pneumon 2004, 17(1):94-100.***

**Key words:** Lung, lung malignancy, Ewing sarcoma

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray. Textbook of Respiratory Medicine- p.1463. 3rd ed. Saunders. 2000.
2. Fraser and Pare- p.1355. Diagnosis of Diseases of the Chest. Fourth ed. Saunders 1999.
3. Palmer RN, Saini N, Guccion J. Ewing's like sarcoma appearing as a primary pulmonary neoplasm. Arch Pathol Lab Med-Vol 105, May 1981; 277-278.
4. Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. An uncommon case of simultaneous malignant tumors: bronchioloalveolar cancer and Ewing's sarcoma in a 17-year-old girl: report of a case. Surg. Today 2000; 30(9): 835-7
5. Flieder DB, Moran CA, Suster S. Primary alveolar soft-part sarcoma of the mediastinum: a clinicopathological and immunohistochemical study of two cases. 1997; 31: 469-473
6. Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF, Truong MT, Erasmus JJ, Chasen MH. Primary thoracic sarcomas. Radiographics 2002; 22(3): 621-37.
7. Bacci G, Briccoli A, Picci P, Ferrari S. Metachronous pulmonary metastases resection in patients with Ewing's sarcoma initially treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 1995; 31A(6): 999-1001.
8. Asahina H, Ogura S, Yamamoto H, Kikuchi E, Tanaka A. A case of pulmonary carcinosarcoma with abnormal uptake bone scintigraphy. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2003; 41(9): 671-5.
9. Penrl N, Lartigau E, Fournier C, Vilain MO, Dansin E, Taieb S, Ceugnart L, Porte H, Wurtz A. Primary soft tissue sarcoma of the chest in adults: a retrospective study of 40 cases. Ann Chir 2003; 128(4): 237-45.
10. Uppal S, Aviv H, Patterson F, Cohen S, Benevenia J, Aisner S, Hame M. Alveolar soft part sarcoma- reciprocal translocation between chromosome 17q25 and Xp11. Report of a case with metastase at presentation and review of the literature. Acta Orthop Belg 2003; 69(2): 182-7.
11. Croitoru AG, Klein MJ, Galla JD, Fallon JT. Primary pulmonary artery leiomyosarcoma. Cardiovasc Pathol. 2003; 12(3): 166-9.
12. Petrov DB, Vlassov VI, Kalaydjiev GT, Plochev MA, Obretenov ED, Stanoev VI, Danon SE. Primary pulmonary sarcomas and carcinosarcomas- postoperative results and comparative survival analysis. Eur J Cardiothorac Surg 0000; 23(4): 461-6.
13. Ammar-Boukhris A, Kamoun-Sellami N, Chtourou A, EI Hamami, Horchani H, Kilani T, Ben Kheder A. Endobronchial pulmonary rhabdomyosarcoma. A case report. Rev Pneumol Clin 2002; 58(5 Pt 1): 286-9.
14. Saha SP, Rogers AG, Earle GF, Nachbauer CA, Khalil BA, Mitchell. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma: a long term survive. J Ky Med Assoc 0000; 100(11): 496-8.
15. Lopez-Ferrer P, Jimenez-Heffernan JA, Vicanti B, Gonzalez-Peraman P, Viguer JM. Cytologic features of alveolar soft part sarcoma: report of the case. Diagn Cytopathol 2002; 27(2): 115-9.
16. Huang HY, Hsieh MJ, Chen WJ, Ko SF, Yang BY, Huang SC. Primary mesenchymal chondrosarcoma of the lung. Ann Thorac Surg 2002; 73(6): 1960-2.
17. Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF, Truong MT, Erasmus JJ, Ch MH. Primary thoracic sarcomas. Radiographics 2002; 22(3): 621-37.
18. Comin CE, Santucci M, Novelli L, Dini S. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma: report of a case in adult and review of the literature. Ultrastruct Pathol 2001; 25(3): 269-73.
19. Yu H, Ren H, Miao Q, Wang Z, Zhang Z, Xu L. Pulmonary leiomyosarcoma. Clin Med Sci J 1997; 12(2): 129-31.
20. Chapman AD, Pritchard SC, Yap WW, Rooney PH, Cochburn JS, Hutcheon AW, Nicolson MC, Kerr KM, McLeon HL. Primary pulmonary osteosarcoma: case report and molecular analysis. Cancer. 2001; 91(4): 779-84.
21. Minakata K, Konishi Y, Matsumoto M, Aota M, Nonaka M, Yamada. Primary leiomyosarcoma of the pulmonary artery mimicking massive pulmonary thromboembolism. Jpn Circ J 2000; 64(10): 783-4.
22. Porte HL, Metois DG, Leroy X, Conti M, Gosselin B, Wurtz A. Surgical treatment of primary sarcoma of the lung. Eur J Cardiothorac Surg. 2000; 18(2): 136-42.
23. Bacha EA, Wright CD, Grillo HC, Wain JC, Moncure A, Keel SB, Donahue DM, Mathisen DJ. Surgical treatment of primary pulmonary sarcomas. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15(4): 456-60.
24. Sievert LJ, Elwing TJ, Evans ML. Primary pulmonary osteogenic sarcoma. Skeletal Radiol 2000; 29(5): 283-5.
25. Fitoz S, Atasoy C, Kizilkaya E, Basekim C, Karsli F. Radiologic findings in primary pulmonary leiomyosarcoma. J Thorac Imaging 2000; 15(2): 151-2.
26. Logrono R, Filipowicz EA, Eyzaguirre EJ, Sawh RN. Diagnosis of primary fibrosarcoma of the lung by fine-needle aspiration and core biopsy. Arch Pathol Lab Med 1999; 123(8): 731-5.