

Αγαπητοί αναγνώστες του περιοδικού

Το πρώτο τεύχος του περιοδικού "Πνεύμων" για το 2000 είναι μία ευκαιρία να επικοινωνήσουμε μαζί σας. Πιστεύουμε ότι τα τέσσερα χρόνια λειτουργίας μας αποτελούν περίοδο αρκετή για την αξιολόγηση της πορείας του περιοδικού, έτσι όπως αυτή διαμορφώθηκε με τη συνεργασία και την κοινή προσπάθεια των συγγραφέων και αναγνωστών Πνευμονολόγων και των μελών της Συντακτικής Επιτροπής.

Όταν ανέλαβε η νέα Συντακτική Επιτροπή, το περιοδικό "Πνεύμων" είχε ήδη την προϋστορία του και είχε καταξιωθεί στη συνείδηση του χώρου της ειδικότητάς μας. Με την εκ μέρους μας συνέχεια της έκδοσής του, το περιοδικό απέκτησε ακόμη μεγαλύτερο κύρος, χάρις στην εμπιστοσύνη με την οποία περιβάλατε τη Συντακτική Επιτροπή, όπως αυτή εκφράστηκε στον ολοένα αυξανόμενο αριθμό εργασιών που υποβάλατε προς δημοσίευση.

Κατά το διάστημα από την άνοιξη του 1996 έως σήμερα, έχουν εκδοθεί 15 τεύχη, 2 μονοθεματικά συμπληρώματα και 5 τεύχη με τις εργασίες των Μεταπτυχιακών Σεμιναρίων της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας και τις περιλήψεις του 10ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος, ενώ για το 2000, εκτός από τα κανονικά τεύχη, έχουμε ετοιμάσει και δύο ακόμη μονοθεματικά συμπληρώματα.

Κατά την τελευταία τετραετία, στη Συντακτική Επιτροπή έχουν σταλεί 131 εργασίες οι οποίες, βάσει του κανονισμού λειτουργίας του περιοδικού, υποβλήθηκαν σε διαδικασία κρίσης. Εκλεκτοί συνάδελφοι από όλη την Ελλάδα, συνέβαλαν με αίσθημα ευθύνης στην αξιολόγηση των εργασιών και σε ποσοστό 76% του συνόλου, οι εργασίες επεστράφησαν από τη Συντακτική Επιτροπή στους συγγραφείς με σχόλια και παρατηρήσεις προς διόρθωση, ενώ τελικά δεν δημοσιεύθηκε ποσοστό 14,5% του συνόλου των εργασιών. Τα άρθρα προέρχονται από συναδέλφους από όλη την Ελλάδα, από δε την Αθήνα υποβάλλεται ποσοστό 76,5%.

Το περιοδικό αποστέλλεται δωρεάν σε 1.170 παρλήπτες, εκ των οποίων οι 985 είναι γιατροί Πνευμονολόγοι και στους υπόλοιπους περιλαμβάνονται γιατροί διαφόρων ειδικοτήτων, επιστημονικές εταιρείες και βιβλιοθήκες.

Στόχος της Συντακτικής Επιτροπής είναι η περαιτέρω βελτίωση του επιπέδου της ύλης του περιοδικού, έτσι ώστε αυτό να καταστεί όχι μόνον βήμα για τους συγγραφείς αλλά και έντυπο ακόμη πιο ελκυστικό για τους αναγνώστες του. Στην κατεύθυνση αυτή, μεταξύ άλλων, αξιοποιούμε και την ειδική γνώση Ελλήνων και ξένων Πνευμονολόγων οι οποίοι, μέσω ανασκοπήσεων γενικού ενδιαφέροντος, συμβάλλουν στην ποιότητα της ύλης.

Ήδη από πέρυσι, το περιοδικό "Πνεύμων" βρίσκεται στο Διαδίκτυο, στη διεύθυνση www.mednet.gr/pneumon. Το σημαντικότερο όμως νέο για το περιοδικό μας, για το οποίο και αισθανόμαστε περήφανοι, είναι η αναμενόμενη, μετά από αυστηρότατη αξιολόγηση, ένταξή του ανάμεσα στα ελάχιστα εκείνα ελληνικά περιοδικά που πληρούν τα αποδεκτά κριτήρια σύνταξης, έκδοσης και λειτουργίας προκειμένου να αποδελτιώνονται στη βάση δεδομένων της ΙΑΤΡΟΤΕΚ (www.mednet.gr/iatrotek).

Η αποδοχή του περιοδικού μας αντανακλά την ποιότητα του έργου που παράγουν οι Έλληνες Πνευμονολόγοι, ενώ η υπαγωγή μας στο ΙΑΤΡΟΤΕΚ θα ανοίξει το δρόμο προς το διεθνές περιβάλλον και θα συμβάλλει στην αξιοποίηση της Ελληνικής Ιατρικής Βιβλιογραφίας μέσω του δικτύου.

Τέλος, καταβάλλεται συνεχής προσπάθεια επιτάχυνσης του χρόνου από την παραλαβή των εργασιών έως τη δημοσίευση και η συνέπεια των κριτών αποτελεί σημαντικό παράγοντα βελτίωσής του. Η διαδικασία κρίσης, διορθώσεων από τους συγγραφείς και τελικής αξιολόγησης έχει γίνει αποτελεσματικότερη, δεδομένου ότι, κατά το τελευταίο διάστημα, ο αριθμός των υποβαλλομένων εργασιών υπερβαίνει κάθε προηγούμενο (24 εργασίες από την 1.1.2000). Το ευ-

χάριστο αυτό γεγονός θα οδηγήσει αφ' ενός μεν σε διεύρυνση της ανά τεύχος ύλης και αφ' ετέρου και σε εφαρμογή αυστηρότερων κριτηρίων τελικής δημοσίευσης, με στόχο την περαιτέρω αύξηση του κύρους της έκδοσης.

Αυτό το γράμμα αποτελεί και μία ευκαιρία να εκφράσουμε την ευγνωμοσύνη μας σε όλους αυτούς που δούλεψαν για την έκδοση του περιοδικού κατά τα τε-

λευταία τέσσερα αυτά χρόνια. Σε αυτούς περιλαμβάνονται τα μέλη της Συντακτικής Επιτροπής, οι κριτές, η γραμματέας του περιοδικού κ. Ε. Γιαννακού και ο υπεύθυνος εκτύπωσης κ. Μ. Στεφανάκης. Τέλος, θέλουμε να ευχαριστήσουμε όλους τους συγγραφείς που μας υπέβαλαν τις εργασίες τους, συμβάλλοντας έτσι στη σταθερή ροή έκδοσης και τη βελτίωση της επιστημονικής ποιότητας του περιοδικού μας.

Για τη Συντακτική Επιτροπή
Νίνα Μαγκίνα-Βλαχαντώνη
Διευθύντρια Σύνταξης

Βραβευμένη Εργασία

1^ο βραβείο ολοκληρωμένης
εργασίας 10^{ου} Πανελληνίου
Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος

Ενεργοποίηση κυψελιδικών μακροφάγων προστατεύει από νεοπλασία Μετσοβίτες εκτεθειμένους σε ίνες αμιάντου

Β. Γαλάνη
Στ. Η. Κωνσταντόπουλος
Κ. Μαντά – Σταχούλη
Μ. Φράγκου - Λαζαρίδη²
Χρ. Τσαπαρδώνης¹
Γ. Δαλαβάγκα¹

Πνευμονολογική Κλινική, ¹Εργαστήριο Ανατομίας –
Ιστολογίας – Εμβρυολογίας και ²Εργαστήριο Βιοχη-
μείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή

Λέξεις κλειδιά: Αμιάντος, νεοπλασία, κυψελιδικά
μακροφάγα, Μέτσοβο

Αλληλογραφία:
Καθ. Σταύρος Η. Κωνσταντόπουλος, Πανεπιστή-
μιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Ιωάννινα 45110

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Οι κάτοικοι της περιοχής Μετσόβου έχουν εκτεθεί σε ίνες αμιάντου (τρεμολίτη), από χρήση του “λούτου” (ασπρό-χωμα), για το άσπρισμα των εσωτερικών χώρων. Η κύρια έκφραση της απάντησης του πνεύμονα των ατόμων αυτών στην εισπνοή ινών αμιάντου, ήταν αυξημένη επίπτωση σε κακοήθες μεσοθηλίωμα και υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις.

Όμως οι μελέτες μας έδειξαν ότι οι Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις έχουν μικρότερη επίπτωση μεσοθηλιώματος, ενώ στη βρογχοκυψελιδική έκπλυση εμφανίζουν λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα. Γι αυτό θεωρήσαμε ότι ίσως η λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα αποτελεί ένδειξη “προστασίας” έναντι νεοπλασίας. Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την υγρά φάση της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης με σκοπό να ανιχνεύσουμε τυχόν παράγοντες και προϊόντα κυττάρων που θα μπορούσαν να θεωρηθούν υπεύθυνα αυτής της “προστασίας”.

Εξετάσαμε 43 Μετσοβίτες, 13 με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και 30 χωρίς. Ανάμεσα στις δύο ομάδες υπήρχε μια σημαντική διαφορά. Οι Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις εμφάνιζαν δύο επιπλέον πρωτεΐνες, οι οποίες δεν υπήρχαν σε κανένα άτομο χωρίς αποτιτανώσεις αλλά και σε κανένα άτομο των ομάδων ελέγχου.

Για την αναγνώριση των επιπλέον πρωτεϊνών χρησιμοποιήθηκε πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή (Melanie II 2-D PAGE). Συγκρινόμενες αυτές με πρότυπες εικόνες ηλεκτροφορητικών διαγραμμάτων ανθρώπινου πλάσματος, φαίνεται ότι εντοπίζονται στις περιοχές όπου ανιχνεύονται: α) Η βαρεία αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης και β) ο C4, παράγοντας του συμπληρώματος. Και οι δύο μπορούν να αποδοθούν σε ενεργοποιημένα κυψελιδικά μακροφάγα. Είναι γνωστό ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα που αποσυντίθενται από ίνες αμιάντου παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα, ενώ χρο-

νίως ανοσοδιεγερμένα κυψελιδικά μακροφάγα, προκαλούν αύξηση των IgG, C₃ και C₄.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι υπάρχουν δύο ξεχωριστές ομάδες Μετσοβιτών. Στην πρώτη, τα κυψελιδικά μακροφάγα είναι εντόνως ενεργοποιημένα. Τα άτομα αυτής της ομάδας εμφανίζουν υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα, τις επιπλέον πρωτεΐνες και “προστασία” έναντι της νεοπλασίας. Στην δεύτερη ομάδα, τα κυψελιδικά μακροφάγα είναι μετρίως ενεργοποιημένα. Τα άτομα αυτής της ομάδας δεν εμφανίζουν υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις ούτε λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα αλλά ούτε και τις επιπλέον πρωτεΐνες ενώ δεν εμφανίζουν ούτε “προστασία” έναντι νεοπλασίας. *Πνεύμων 2000, 13 (1): 14-22*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κάτοικοι της περιοχής Μετσόβου (πληθυσμός 5.000) έχουν εκτεθεί από παιδική ηλικία σε ίνες αμιάντου και συγκεκριμένα, τρεμολίτη¹. Το αποτέλεσμα της έκθεσης αυτής ήταν η εμφάνιση υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων (47% του πληθυσμού)^{2,3} και η αυξημένη επίπτωση σε κακοήθες μεσοθηλίωμα (300 φορές υψηλότερη από ότι στο γενικό πληθυσμό)⁴. Το ενδιαφέρον όμως ήταν ότι κακοήθες μεσοθηλίωμα εμφάνιζαν πολύ πιο συχνά οι Μετσοβίτες χωρίς υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις^{5,6}. Στην επόμενη φάση της μελέτης η βρογχοκυψελιδική έκπλυση απεκάλυψε λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα, μόνο στα άτομα που εμφάνιζαν υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και προτάθηκε ότι η λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα και οι υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις αποτελούν “προστασία” έναντι της νεοπλασίας⁶.

Σε προηγούμενες μελέτες αναλύσαμε τα κύτταρα της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης. Στην παρούσα μελέτη αναλύουμε την υγρή φάση και τα προϊόντα των φλεγμονωδών και ανοσοδραστικών κυττάρων της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης των Μετσοβιτών. Από τα μέχρι τώρα στοιχεία φαίνεται ότι δεν αντιδρούν όλα τα άτομα με τον ίδιο τρόπο στην έκθεση σε αμιάντο. Ο σκοπός λοιπόν αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει ακριβώς αυτή τη διαφοροποίηση.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

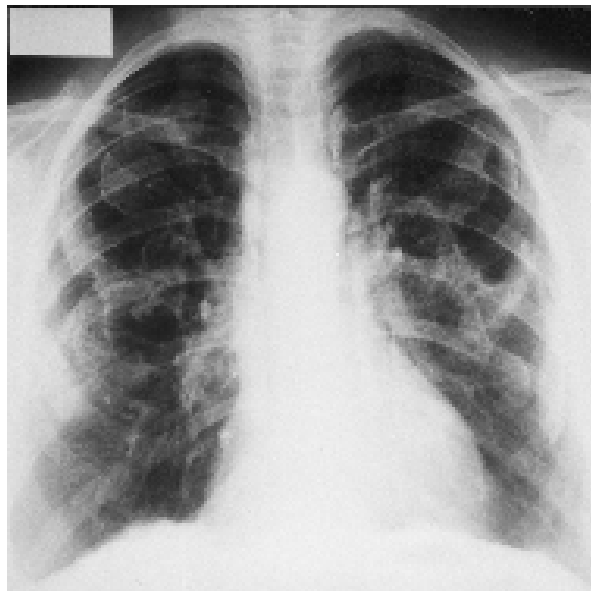
Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν: α) Δεκατρείς Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις (εικόνα 1) και β) 30 Μετσοβίτες χωρίς υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις. Από τους τελευταίους, οι 5 είχαν κακοήθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και οι 5 βρογχογενές καρκίνωμα. Ως ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν: α) Πέντε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και έντονη λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα⁷ και β) Πέντε ασθενείς, όχι Μετσοβίτες, με υπε-

ζωκοτικές αποτιτανώσεις από άλλες αιτίες, όπως φυματίωση κ.λ.π. Οι δύο ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν, ώστε να αποκλεισθεί η πιθανότητα οι τυχόν παρατηρήσεις μας στους Μετσοβίτες να οφείλονται στην λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα ή στις υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και όχι στην εισπνοή ινών αμιάντου.

Βρογχοσκόπηση και βρογχοκυψελιδική έκπλυση

Η βρογχοσκόπηση και η βρογχοκυψελιδική έκπλυση έγιναν όπως έχουμε ήδη περιγράψει αλλού⁶.



Εικόνα 1. Απλή ακτινογραφία θώρακα σε ένα Μετσοβίτη με εκτεταμένες υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις.

Ανάλυση της υγρής φάσης

Πρωτεΐνες

Ο προσδιορισμός της ολικής ποσότητας των πρωτεϊνών έγινε σύμφωνα με τη μέθοδο Lowry⁸. Αλβουμίνη IgG και IgA προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της απλής ακτινωτής ανοσοδιάχυσης. Οι IL6, IL2 και IL7 προσδιορίστηκαν με την ανοσοενζυμική τεχνική ELISA.

Ηλεκτροφόρηση πηκτής πολυακρυλαμιδίου παρουσία SDS

Η ηλεκτροφόρηση SDS πολυακρυλαμιδίου έγινε ακολουθώντας το πρωτόκολλο του Laemmli⁹. Για τη δημιουργία της πηκτής διαχωρισμού (SDS – 10% πολυακρυλαμίδιο) αναμίχθηκαν 41,7 ml H₂O, 1,5 M Tris – 0,4% w/v SDS, pH 8,8 και 33,3 ml διαλύματος 29,2% w/v ακρυλαμιδίου – 0,8% w/v δις-ακρυλαμιδίου. Ο πολυμερισμός έγινε με 10% υπερθειικού αμμωνίου και 0,05 ml TEMED. Στην συνέχεια πάνω στην πηκτή διαχωρισμού τοποθετήθηκε η πηκτή συσσώρευσης, η οποία παρασκευάστηκε με την ανάμειξη 18ml H₂O, 0,5 M Tris- 0,4% w/v SDS, pH 6,8, 4,5 ml διαλύματος 29,2% w/v ακρυλαμιδίου - 0,8% w/v δις-ακρυλαμιδίου, 0,3 ml διαλύματος 10% υπερθειικού αμμωνίου και 0,03 ml TEMED. Τα πρωτεϊνικά δείγματα θερμάνθηκαν επί 3 λεπτά στους 100°C.

Αναλυτικός ισοηλεκτρικός εστιασμός και ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων

α) Πρώτη διάσταση – Ισοηλεκτρικός εστιασμός

Ο εστιασμός γίνεται σε γυάλινους σωλήνες ύψους 12 cm και εσωτερικής διαμέτρου 2mm, όπου πολυμερίζεται η πηκτή εστιασμού μέχρις ύψους 8 mm. Το διάλυμα πηκτής εστιασμού παρασκευάζεται με τη διάλυση 5,5gr ουρίας σε 1,330ml διαλύματος 28,38% w/v ακρυλαμιδίου – 1,62% w/v δις-ακρυλαμιδίου, 2ml διαλύματος 10% ml v/v NP-40 και 1,970 ml H₂O. Στο μίγμα προστίθενται 0,9 ml αμφολύτες ευρέως φάσματος (Pharmacia, Sigma), 10μl πρόσφατα παρασκευασμένου διαλύματος 10% w/v υπερθειικού αμμωνίου και 7μl TEMED. Το μίγμα τοποθετείται προσεκτικά και με τη βοήθεια σιφωνίου Pasteur στους σωλήνες που έχουν σφραγισθεί με parafilm, προστίθεται ddH₂O στον εναπομείναντα χώρο και η πηκτή αφήνεται να πολυμερι-

σθεί για 2 ώρες τουλάχιστον. Τα σωληνάκια τοποθετούνται στη συσκευή εστιασμού (Hoefel) και σε κάθε σωλήνα τοποθετούνται 10μl διαλύματος αποδιάταξης (9,5 M ουρία, 2% v/v NP-40, 2% v/v αμφολύτες και 5% v/v β-μερκαπτοαιθανόλη) και 10μl διαλύματος υπερχείλισης (6M ουρία, 2% v/v NP-40, 1%v/v αμφολύτες και 5% v/v β-μερκαπτοαιθανόλη). Η κάτω δεξαμενή της συσκευής εστιασμού πληρούται με διάλυμα 0,01 M φωσφορικού οξέος και η πάνω δεξαμενή με διάλυμα 0,02 M υδροξειδίου του νατρίου και γίνεται εξισορρόπηση των πηκτών με την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου τάσης 200 V για 15 λεπτά, 300 V για 30 λεπτά και 400 V για 60 λεπτά. Μετά το τέλος της εξισορρόπησης στην κορυφή κάθε πηκτής – ράβδου τοποθετείται το πρωτεϊνικό δείγμα, το οποίο έχει επωασθεί για 10 λεπτά με διάλυμα αποδιάταξης, καθώς και 10μl διαλύματος υπερχείλισης. Οι δεξαμενές πληρούνται με νέα διαλύματα ανόδου – καθόδου και ακολουθεί ηλεκτροφόρηση των δειγμάτων στα 400 V για 18 ώρες. Η πηκτική απομακρύνεται προσεκτικά από το σωληνάκι και τοποθετείται οριζόντια πάνω από την πηκτή της δεύτερης διάστασης¹⁰.

β) Δεύτερη διάσταση – Πηκτή SDS πολυακρυλαμιδίου

Η πηκτή του εστιασμού εξισορροπείται για 20 λεπτά με 1ml διαλύματος διαλυτοποίησης. Η ακόλουθη διαδικασία είναι ίδια όπως περιγράφηκε προηγουμένως για την ηλεκτροφόρηση πηκτής SDS- πολυακρυλαμιδίου

γ) Καθορισμός της βαθμίδωσης του pH

Η πηκτή του εστιασμού της πρώτης διάστασης κόβεται σε μικρά κομμάτια, 1cm το καθένα τα οποία τοποθετούνται σε δοκιμαστικούς σωλήνες που περιέχουν 2ml ddH₂O ο καθένας. Οι σωλήνες αναδεύονται ισχυρά και μετά από 12 ώρες μετρείται το pH.

Η ποσότητα πρωτεΐνης που ηλεκτροφορήθηκε σε κάθε πείραμα ήταν πάντοτε σταθερή και ίση με 150μg/ml.

Σε πειράματα στα οποία η πηκτή χρώστηκε, χρησιμοποιήθηκε η χρώση, σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφηκε από τον Blum H. et al¹¹.

Τις πρωτεΐνες τις αναγνωρίζουμε με πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή (Melanie II 2-D PAGE)¹².

Εφαρμογή προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή για χαρακτηρισμό των πρωτεϊνικών κηλίδων

Το Melanie II 2-D PAGE, είναι μια ολοκληρωμένη προγραμματιστική εφαρμογή που δημιουργήθηκε με σκοπό να αναλύει εικόνες από ηλεκτροφορήσεις δύο διαστάσεων, μπορεί δε να εκτελεί ποιοτική και ποσοτική ανάλυση.

Πάνω στην υπό μελέτη εικόνα, σημειώνονται οι περιοχές των οποίων γνωρίζουμε τις συντεταγμένες και το όνομα. Οι συντεταγμένες αναφέρονται σε τιμές pI και MW. Οι γνωστές τιμές, διευκολύνουν στην αναγνώριση οποιασδήποτε συντεταγμένης (δηλ. pI και MW) στην εικόνα. Τα γνωστά σημεία που προαναφέρθησαν, χρησιμοποιούνται από το πρόγραμμα για την “ευθυγράμμιση” της εικόνας ως προς την πρότυπη εικόνα αναφοράς και τον χαρακτηρισμό κάθε σημείου. Δηλαδή γίνεται εξομοίωση της εικόνας με την πρότυπη, με σημεία αναφοράς τις γνωστές πρωτεΐνες που βρίσκονται και στις δύο εικόνες.

Με τη χρήση αλγορίθμων, τα άγνωστα κηλιδικά σημεία της άγνωστης εικόνας, ταυτίζονται, εάν, στις συγκεκριμένες θέσεις του προτύπου, υπάρχουν ήδη αναγνωρισμένες πρωτεΐνες.

Ως εικόνες αναφοράς, χρησιμοποιούμε πρότυπες εικόνες ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων από ανθρώπινο πλάσμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση των εμφανιζόμενων κηλίδων στην υπό μελέτη εικόνα, αφού στην πρότυπη δίνονται πληροφορίες για την πρωτεΐνη και τις τιμές pI και MW, για την κηλίδα που μας ενδιαφέρει.

Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί, ότι η εξομοίωση των εικόνων, βασίζεται σε μια σειρά μαθηματικών σχέ-

σεων, που περιλαμβάνουν τιμές pI και MW, γι αυτό και θα πρέπει στην υπό μελέτη εικόνα να αναγνωρισθούν εξαρχής τρία τουλάχιστον pI και MW, ώστε να γίνει εφικτή η παραπάνω διαδικασία.

Στατιστική Ανάλυση:

Η στατιστική ανάλυση που χρησιμοποιήσαμε ήταν το Students' t test για να μελετήσουμε την πιθανή σχέση μεταξύ δύο παραμέτρων. Η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Ολικό ποσό πρωτεϊνών

Στους Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις ανιχνεύουμε μεγαλύτερο ποσό ολικής πρωτεΐνης στο υγρό της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης από ότι στους Μετσοβίτες χωρίς αποτιτανώσεις, αλλά χαμηλότερο από ότι στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ($114,5 \pm 35,5$ έναντι $71,0 \pm 53,9$ έναντι $26,2 \pm 51,8$ $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,01$ και $p < 0,001$ αντιστοίχως) (πίνακας 1).

2. Προσδιορισμός Αλβουμίνης και ανοσοσφαιρινών IgG, IgA

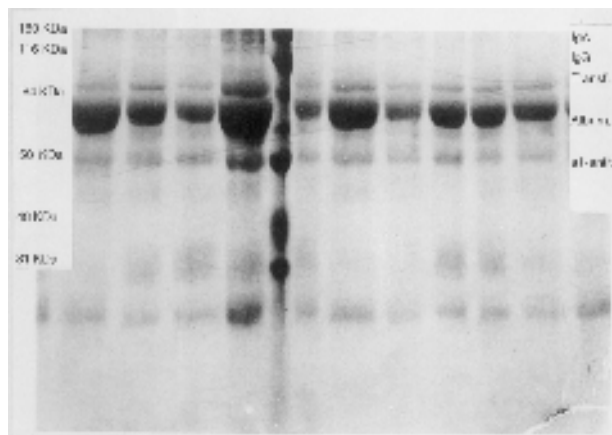
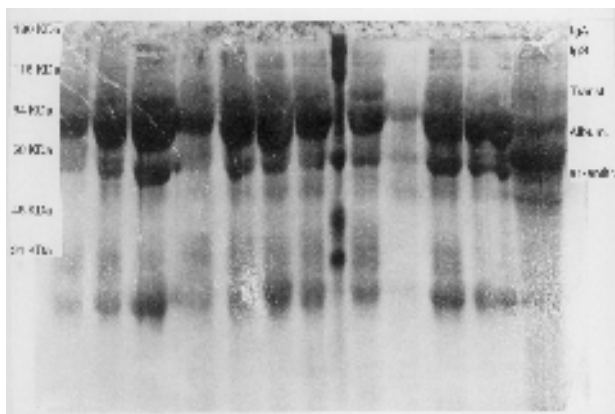
Και στις δύο ομάδες Μετσοβιτών τα ποσά της Αλβουμίνης και των IgG, IgA δεν διαφέρουν σημαντικά. Στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren τα ποσά τους είναι πολύ υψηλότερα από ότι στις δύο ομάδες Μετσοβιτών.

3. Προσδιορισμός IL-6, IL-7 και IL-2

Στους Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις

Πίνακας 1. Ολικό ποσό πρωτεΐνης, Αλβουμίνης, IgG, IgA, IL-2, IL-6, IL-7, στις δυο ομάδες Μετσοβιτών και ασθενών με σύνδρομο Sjögren

		Μετσοβίτες με αποτιτανώσεις	Μετσοβίτες χωρίς αποτιτανώσεις	Ασθενείς με Σ. Sjögren
Ολική πρωτεΐνη	$\mu\text{g/ml}$	$114,5 \pm 35,9$	$71,0 \pm 53,9$	$261,2 \pm 51,8$
Αλβουμίνη	mg/dl	$5,1 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,3$
IgG	mg/dl	$0,9 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$
IgA	mg/dl	$0,8 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,8$
IL-2	pg/ml	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$98,7 \pm 65,8$
IL-6	pg/ml	$17,6 \pm 11,6$	$24,3 \pm 8,5$	$29,2 \pm 6,9$
IL-7	pg/ml	$14,1 \pm 15,3$	$0,0 \pm 0,0$	$13,2 \pm 15,2$



Εικόνα 2. Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών με SDS υγρού βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης Μετσοβιτών με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις (α) και χωρίς υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις (β).

ανιχνεύουμε χαμηλότερο ποσό IL-6 στο υγρό της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης από ότι στους Μετσοβίτες χωρίς αποτιτανώσεις, αλλά και στις δύο ομάδες το ποσό της IL-6 είναι χαμηλότερο από ότι στους ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren ($17,9 \pm 11,6$ έναντι $24,5 \pm 8,5$ έναντι $29,2 \pm 6,9$ pg/ml, $p=0,203$, $p=0,054$ και $p=0,263$ αντιστοίχως) (πίνακας 1).

4. Ανάλυση πρωτεϊνών με SDS

Ανάμεσα στις δύο ομάδες Μετσοβιτών, η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών από βρογχοκυψελιδική έκπλυση σε πηκτή πολυακρυλαμιδίου (S.D.S) δεν είχε διαφορές (εικ. 2). Και στις δύο ομάδες ανιχνεύεται η Αλβουμίνη με μοριακό βάρος 67KDa, σε μεγαλύτερο ποσοστό, ακολουθούν οι ανοσοσφαιρίνες IgG με M.B. 150KDa και η IgA με M.B. 180KDa. Μετά ακολουθούν οι πρωτεΐνες τρανσφερίνη με M.B. 80KDa και η α1-αντιθρυσίνη με M.B. 50KDa. Οι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren είχαν παρόμοιες πρωτεΐνες στα υγρά της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσής τους.

5. Ανάλυση πρωτεϊνών ηλεκτροφόρηση με δύο διαστάσεων

Η ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων απεκάλυψε επιπλέον πρωτεΐνες στο υγρό βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης όλων των Μετσοβιτών με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις (εικ. 3α).

Συγκεκριμένα εντοπίστηκαν 2 πρωτεϊνικές κηλίδες:

Η πρώτη με μοριακό βάρος περίπου 55 και με pI 7-

7.5 και η δεύτερη με μοριακό βάρος περίπου 34 και με pI 6.2.

Οι πρωτεΐνες αυτές απουσίαζαν τελείως από όλους τους Μετσοβίτες χωρίς αποτιτανώσεις, όπως και από τις ομάδες ελέγχου (εικ. 3β). Οι πρωτεΐνες αυτές δεν ήταν εμφανείς στην ηλεκτροφόρηση πηκτής πολυακρυλαμιδίου (SDS).

6. Αναγνώριση των επιπλέον πρωτεϊνικών κηλίδων με πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή

Στα άτομα από το Μέτσοβο με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και με έντονη λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα, ανιχνεύθηκαν επιπλέον πρωτεϊνικές κηλίδες με ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων.

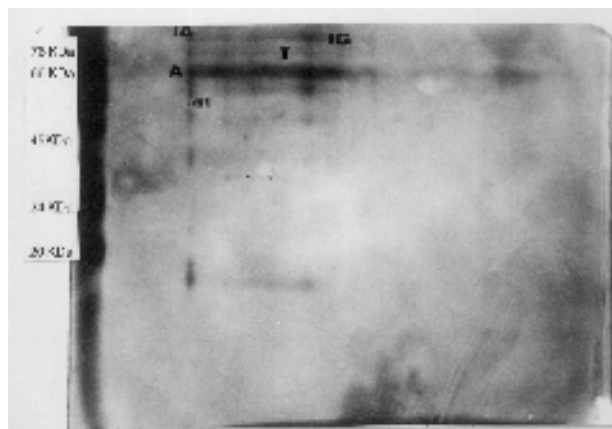
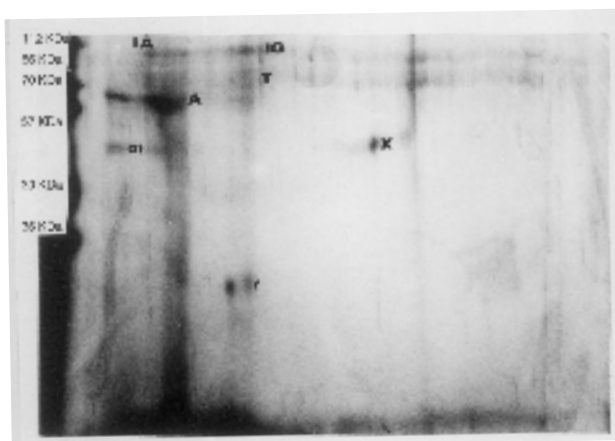
Συγκρινόμενες αυτές με πρότυπες εικόνες ηλεκτροφορητικών διαγραμμάτων ανθρώπινου πλάσματος (Melanie II 2-D PAGE), φαίνεται ότι εντοπίζονται στις περιοχές όπου ανιχνεύονται οι κάτωθι πρωτεΐνες:

α) Βαρεία αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης, (M.B.=55KDa, pI=7-7.5).

β) C4, παράγων του συμπληρώματος (M.B.=34KDa, pI=6.2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μελέτες μας⁶ έδειξαν ότι οι Μετσοβίτες που έχουν εκτεθεί σε ίνες αμιάντου από παιδικής ηλικίας, διαφοροποιούνται σε δύο ξεχωριστές ομάδες. Η πρώτη ομάδα αντιδρά εντόνως στην εισπνοή ινών αμιά-



Εικόνα 3. Ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων πρωτεϊνών υγρού βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης Μετσοβίτη με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις (α) και χωρίς υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις (β).

IA = Ανοσοσφαιρίνη A, IG=Ανοσοσφαιρίνη G, T = Τρανσφερίνη, A = Αλβουμίνη, a1 = α1Αντιθρυψίνη. Οι επιπλέον πρωτεϊνικές κηλίδες σημειώνονται με X και Y και αυτές εμφανίζονται μόνο στους Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις (εικόνα 3α).

ντου. Τα άτομα της πρώτης ομάδας εμφάνιζαν υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και Τ-λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Η δεύτερη ομάδα δεν εμφάνιζε υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, αλλά ούτε λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Η τελευταία αυτή ομάδα περιλάμβανε όμως και την πλειοψηφία των μεσοθελιωμάτων που διεγνώσθησαν. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι, η εμφάνιση των υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων και της λεμφοκυτταρικής κυψελιδίτιδας στα άτομα της πρώτης ομάδας, όπου πρακτικά δεν περιλαμβάνονται μεσοθελιώματα, πιθανότατα αποτελεί κομμάτι ενός προστατευτικού μηχανισμού του πνεύμονα, έναντι των ιών αμιάντου⁶.

Η υπόθεσή μας είναι ότι, το κακοήθες μεσοθελίωμα και οι υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις είναι δύο διαφορετικές απαντήσεις στην εισπονή ιών αμιάντου, στον πληθυσμό του Μετσόβου. Αφού δε στην ομάδα με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά λεμφοκυττάρων στη βρογχοκυψελιδική τους έκπλυση, υποθέτουμε το ενδεχόμενο η συνδυασμένη αυτή αντίδραση να παίζει κάποιο ρόλο στην προστασία των ατόμων αυτών έναντι της νεοπλασίας. Θεωρούμε ότι τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης υποστηρίζουν την υπόθεσή μας.

Χρησιμοποιήσαμε ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων

για ανίχνευση πρωτεϊνών που υπάρχουν έστω και σε πολύ μικρές ποσότητες στη βρογχοκυψελιδική έκπλυση. Η ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων είναι η μέθοδος που δίνει τα πλέον αναλυτικά αποτελέσματα. Το πρόβλημα είναι η τεράστια ποσότητα δεδομένων που είναι δύσκολο να αναλυθούν και να αξιολογηθούν. Προς αυτή την κατεύθυνση βοήθησε η νέα τεχνολογία με προγράμματα Ηλεκτρονικού Υπολογιστή, όπου αποτελέσματα ηλεκτροφόρησης δύο διαστάσεων συγκρίνονται με πρότυπα ηλεκτροφορητικά διαγράμματα.

Αν και η μέθοδος αυτή δεν είναι τόσο νέα, πολύ λίγα είναι γνωστά σχετικά με πρωτεΐνες ανιχνεύμενες με ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με διάφορα πνευμονικά νοσήματα.

Το 1993 οι Lenz et al¹³, την χρησιμοποίησαν για να χαρτογραφήσουν πρωτεΐνες, ακόμη και σε πολύ μικρές ποσότητες, σε βρογχοκυψελιδική έκπλυση υγιών εθελοντών, καθώς και ασθενών με σαρκοείδωση, ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και αμιάντωση. Η τυπική ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων σε υγιείς έδειξε 50% λευκωματίνες, 5.5% τρανσφερίνη, 3.6% α1-αντιθρυψίνη και 30% ανοσοσφαιρίνες (IgA και IgG). Στη σαρκοείδωση ευρέθη αύξηση IgA και IgG καθώς και διεσπαρμένη α1-αντιθρυψίνη. Τέτοια πολυπεπτίδια –

πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους βρέθηκαν στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και σε ασθενείς με αμιάντωση και απεδόθησαν σε δράση πρωτεολυτικών ενζύμων ενεργοποιημένων μακροφάγων. Τέλος, σε 19 στους 25 ασθενείς με σαρκοείδωση ανιχνεύτηκε μια άγνωστη πρωτεΐνη (pI 4.5 και M.B. 12KDa) που δεν ανιχνεύτηκε σε καμία άλλη νόσο και πιθανολογείται ότι είναι ειδική για τη σαρκοείδωση.

Λίγα χρόνια αργότερα οι Lindhall et al¹⁴, αξιολόγησαν με ηλεκτροφόρηση δύο διαστάσεων την υγρή φάση βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης υγιών καπνιστών και μη καπνιστών και τη συνέκριναν με άτομα εκτεθέντα στον αμianto. Το πλέον σημαντικό σημείο της εργασίας αυτής είναι ότι όπως και στη δική μας μελέτη, ένας αριθμός ασθενών εκτεθέντων στον αμianto εμφανίζει δύο πλέον πρωτεΐνες, με M.B. 88KDa και 64KDa. Προσπάθεια για ταυτοποίηση των πρωτεϊνών αυτών δεν έγινε. Η πρώτη (88KDa) εμφανίζεται σε 4 από 5 ασθενείς με μαζική αλβεοσιτις παχυπλευρίτιδα (οντότητα πάντως που δεν είναι χαρακτηριστική εκθέσεως στον αμianto) και σε έναν ασθενή με αυξανόμενες στο χρόνο υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, ενώ δεν εμφανίζεται σε κανέναν άλλο ασθενή με απλές υπεζωκοτικές πλάκες. Η δεύτερη επιπλέον πρωτεΐνη (64KDa) εμφανίζεται στους δύο ασθενείς με προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο (έναν με υπεζωκοτικές πλάκες και ένας με αλβεοσιτις παχυπλευρίτιδα).

Ανάμεσα στην τελευταία αυτή εργασία¹⁴ και τη δική μας υπάρχουν ενδιαφέρουσες ομοιότητες και διαφορές. Η βασική ομοιότητα είναι η ανίχνευση, και στις δύο, επιπλέον κηλίδων και μάλιστα δύο. Στη μελέτη των Lindhall et al¹⁴ ανιχνεύονται δύο πρωτεΐνες με M.B. 64KDa και 88KDa (σε διαφορετικές ομάδες εκτεθέντων). Στη δική μας μελέτη ανιχνεύονται δύο πρωτεΐνες με M.B. 55KDa και 34KDa στους Μετσοβίτες με κυψελιδίτιδα και υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις. Όμως σε κανέναν από τους ελάχιστους Μετσοβίτες με κυψελιδίτιδα χωρίς αποτιτανώσεις δεν ανιχνεύτηκαν οι πρωτεΐνες αυτές. Ίσως δηλαδή προϋπόθεση είναι οι αποτιτανώσεις κατ'αρχήν και όχι η κυψελιδίτιδα. Οι πρωτεϊνικές αυτές κηλίδες με M.B. 55KDa και pI = 7-7.5 η πρώτη, με M.B. 34KDa και pI = 6.2 η δεύτερη, συγκρινόμενες με πρότυπες εικόνες ηλεκτροφορητικών διαγραμμάτων ανθρώπινου πλάσματος σε πρόγραμμα Ηλεκτρονικού Υπολογιστή (Melanie II 2-D

PAGE), φαίνεται ότι εντοπίζονται στις περιοχές όπου ανιχνεύονται οι κάτωθι πρωτεΐνες:

α) Βαρεία αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης, (M.B. = 55KDa, pI = 7-7.5).

β) C4, παράγων του συμπληρώματος (M.B. = 34KDa, pI = 6.2).

Και οι δύο μπορούν να αποδοθούν σε ενεργοποιημένα κυψελιδικά μακροφάγα. Είναι γνωστό ότι κυψελιδικά μακροφάγα που αποσυντίθενται από ίνες αμιάντου παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα. Στη δράση τέτοιων ενζύμων αποδίδει η Lenz¹³ την ύπαρξη μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους, στην αμιάντωση και άλλες καταστάσεις όπως ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Στη δράση τέτοιων ενζύμων μπορούμε και εμείς να αποδώσουμε την ύπαρξη βαρέων αλυσίδων ανοσοσφαιρίνων.

Χρονίως ανοσοδιεγερμένα κυψελιδικά μακροφάγα όπως αυτά των καπνιστών, εδείχθη, με μελέτη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, ότι προκαλούν μεταξύ άλλων και αύξηση C3 και C4¹⁵. Η εισπνοή όμως ινών αμιάντου που εγκαθίστανται στον πνεύμονα, είναι βεβαίως μια άλλη σημαντική συνθήκη χρόνιας ανοσοδιέγερσης. Σ' αυτή μπορούμε να αποδώσουμε την έκλυση του C4, παράγοντος του συμπληρώματος, που αποτελεί ένα από τα κύρια προϊόντα τα οποία εκλύονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα.

Συνεπώς τα αποτελέσματά μας (συνεπικουρούμενα από παρατήρηση άλλων ερευνητών, όπως αναφέρθησαν) τείνουν να υποδείξουν ότι ένα ποσοστό Μετσοβιτών αντιδρούν στην εισπνοή ινών αμιάντου με κυψελιδίτιδα και αποτιτανώσεις υπεζωκότα. Στα άτομα αυτά τα κυψελιδικά μακροφάγα εκκρίνουν, μεταξύ άλλων, πρωτεολυτικά ένζυμα που διασπούν ανοσοσφαιρίνες και παράγοντες συμπληρώματος (C4). Η διαφορά στις δύο ομάδες Μετσοβιτών έγκειται σε διαφορά βαθμού (ή διαφορά τύπου) ενεργοποίησης των κυψελιδικών μακροφάγων.

Θεωρούμε επομένως ότι η παρουσία των πρωτεϊνών αυτών στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα μόνο των Μετσοβιτών με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, πιθανόν να αποτελεί το τρίτο στοιχείο ενός μηχανισμού ενεργοποίησης μακροφάγων, ο οποίος παρέχει προστασία έναντι της ανάπτυξης νεοπλασίας σε άτομα που έχουν έρθει σε επαφή με τον αμianto και συγκεκριμένα με:

1. Αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων μεταξύ των

οποίων και φυσικών φονικών κυττάρων, 2. υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις και 3. υπεράριθμες πρωτεΐνες στο υγρό βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης.

Η υπόθεσή μας ότι τα άτομα με αποτιτανώσεις ακολουθούν διαφορετική οδό ενεργοποίησης των αμυντικών μηχανισμών του πνεύμονα, σε σχέση με αυτούς χωρίς υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, ενισχύεται και από άλλα στοιχεία που προέκυψαν.

Συγκεκριμένα, οι Μετσοβίτες με αποτιτανώσεις έχουν υψηλότερο ποσό ολικής πρωτεΐνης, αλβουμίνης και IgG σε σχέση με αυτούς χωρίς αποτιτανώσεις ενώ αντίθετα, εμφανίζουν μικρότερο ποσό IL-6. Η ιντερλευκίνη αυτή φαίνεται ότι ευοδώνει την ανάπτυξη νεοπλασίας^{16,17}.

Πιστεύουμε λοιπόν ότι ο αυξημένος αριθμός λεμ-

φοκυττάρων, τα μειωμένα επίπεδα IL-6 και η εμφάνιση επιπλέον πρωτεϊνών στους Μετσοβίτες με υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, αποτελούν στοιχεία κάποιου μηχανισμού "προστασίας" των έναντι νεοπλασίας. Το γεγονός ότι τα άτομα που παρουσίασαν κακοήθες μεσοθηλίωμα δεν εμφάνιζαν κανένα από τα παραπάνω χαρακτηριστικά στο βρογχοκυψελιδικό τους έκπλυμα, μας οδηγεί στη σκέψη ότι στα άτομα αυτά οι μηχανισμοί προστασίας δεν ενεργοποιήθηκαν ή δεν λειτούργησαν σωστά. Κύτταρο κλειδί σ' αυτή την ενεργοποίηση είναι το κυψελιδικό μακροφάγο.

Πιο λεπτομερείς και ειδικές μελέτες ενεργοποίησης κυψελιδικών μακροφάγων, είναι συνεπώς η υποχρεωτική συνέχεια της μελέτης αυτής.

SUMMARY

Activation of alveolar macrophages protects exposed to asbestos inhabitants of Metsovo against malignancy

V. Galani, S.H. Constantopoulos, K. Manta-Stahouli, M. Frangou-Lazaridi, Chr. Tsapardonis, G. Dalavanga

*Inhabitants of Metsovo, North-West Greece have been exposed to asbestos from use of a tremolite containing whitewash. As a result they have increased incidence of malignant pleural mesothelioma and pleural calcifications. However, those with calcifications have a much lower incidence of mesothelioma, than those without. Study of the two groups with bronchoalveolar lavage (BAL), revealed intense lymphocytic alveolitis, among those with calcifications. We suggested then, that this alveolitis may be somehow correlated with "protection" against neoplasia (S.H. Constantopoulos et al., Am Rev Respir Dis 1992). In the present report, we examine the liquid phase of BAL in the two groups. We evaluated 43 Metsovites with and 30 without pleural calcifications. The most obvious finding was the presence of two additional protein spots, corresponding to the electrophoretical site of immunoglobulin heavy chain and C₄ component of complement. The two proteins were present in all Metsovites with pleural calcifications but in none without and also none of the control groups. Our study further separates two groups of Metsovites with different reaction to the asbestos fiber, possibly as a result of different activation of alveolar macrophages. This difference leads the first group to the formation of pleural calcifications, alveolitis and relatively low tendency to malignancy and the second group to no calcifications, no alveolitis, but also no "protection" against malignancy. **Pneumon 2000, 13 (1): 14-22***

Key words: Asbestos, malignancy, alveolar macrophages, Metsovo

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Langer AM, Nolan RP, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Association of Metsovo lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite-containing whitewash. *Lancet* 1987; 1:965-7.
2. Bazas T, Bazas B, Kitas D, Gilson JC, McDonald JC. Pleural calcification in northwest Greece. *Lancet* 1981; 1:254.
3. Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, Langer AE, Selikoff IJ, Moutsopoulos HM. Metsovo lung: pleural calcifications and restrictive lung function in North-West Greece: environmental exposure to mineral fiber as etiology. *Environ. Res.* 1985; 38:319-31.
4. Constantopoulos SH, Malamou-Mitsi V, Goudevenos J, Papathanasiou MP, Pavlidis NA, Papadimitriou CS. High incidence of malignant pleural mesothelioma in neighbouring villages of Northwest Greece. *Respiration* 1987; 51:266-71.
5. Constantopoulos SH, Saratzis NA, Kontogiannis D, Karantanis A, Goudevenos JA, Katsiotis P. Tremolite whitewash and pleural calcifications. *Chest* 1987; 92:709-712.
6. Constantopoulos SH, Dalavanga YA, Sakellariou K, Goudevenos J, Kotoulas OB. Lymphocytic alveolitis and pleural calcifications in non-occupational asbestos exposure: Protection against neoplasia? *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1363-1370.
7. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Zerva L, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest* 1991; 99:1394-1397.
8. Lowry O, Rosebrough NJ, Lewis FA, Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193:265-275.
9. Laemmli UK. Denaturing (SDS) discontinuous gel electrophoresis. *Nature* 1970; 227:680-685.
10. O'Farrell PH. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *J. Biol. Chem.* 1975; 250:4007-4021.
11. Blum H, Beier H, Gross HJ. Improved silver staining of plant proteins, RNA and DNA in polyacrylamide gels. *Electrophoresis* 1987; 8:93-99.
12. Melanie II 2-D PAGE. User manual, PC 170-7634. 1985, Geneva University, Hospital and the Computer Science Department of Geneva University, Switzerland.
13. Lenz AG, Meyer B, Costabel U, Maier K. Bronchoalveolar lavage fluid proteins in human lung disease: analysis by two-dimensional electrophoresis. *Electrophoresis* 1993; 14:242-244.
14. Lindahl M, Ekstrom T, Sorensen J, Tagesson Ch. Two dimensional protein patterns of bronchoalveolar lavage fluid from non-smokers, smokers and subjects exposed to asbestos. *Thorax* 1996; 51:1028-1035.
15. Bell D, Haseman J, Spock A, McLennan G, Hook G. Plasma proteins of the bronchoalveolar surface of the lungs of smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:72-79.
16. Kisimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor. A paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258.
17. Galani V, Dalavanga Y, Vassiliou M, Kotoulas O, Constantopoulos SH. Protein content in two different entities with the same lymphocytes percentage in BAL fluid. 2nd Mediterranean Congress on Thoracic Diseases. Monduzzi Editore International Proceedings Division 1998; 171-174.

Κάπνισμα: Η μεγάλη επιδημία (Η πολιτική και ηθική ευθύνη των γιατρών)

Χ. Ρούσσος
M.D., M. Sc, Ph. D, MRC, FRCP(C)

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών και McGill

Ο Oscar Wilde περιέγραφε το κάπνισμα ως τον τέλειο τύπο της τέλει- λειας απόλαυσης, αφού είναι υπέροχο ενώ ταυτόχρονα σε αφήνει ανι- κανοποίητο, ό,τι δηλ. θα μπορούσε να ζητήσει κανείς. Αυτή είναι μια άριστη περιγραφή του τρόπου με τον οποίο προβάλλεται το τσιγάρο. Η απόλαυση όμως την οποία εκθειάζει ο συγγραφέας μας, συνιστά στην πραγματικότητα μια σοβαρή σύγχρονη επιδημία μεταμφιεσμένη σε ευχαρίστηση. Ικανή απόδειξη γι' αυτό αποτελούν τα στοιχεία της ΠΟΥ (Peto & Lopez 1994) που προβλέπουν ότι κατά την περίοδο 2000-2025 τα θύματα του τσιγάρου θα φθάσουν στους 150.000 νεκρούς και θα αυ- ξηθούν περαιτέρω κατά 300.000.000 την αμέσως επόμενη 25ετία. Για την κατανόηση αυτού του μεγέθους σημειώνω ότι ο αριθμός αυτός είναι κατά οκτώ φορές μεγαλύτερος από τον μέγιστο υπολογιζόμενο αριθμό νεκρών του 2ου Παγκοσμίου Πολέμου.

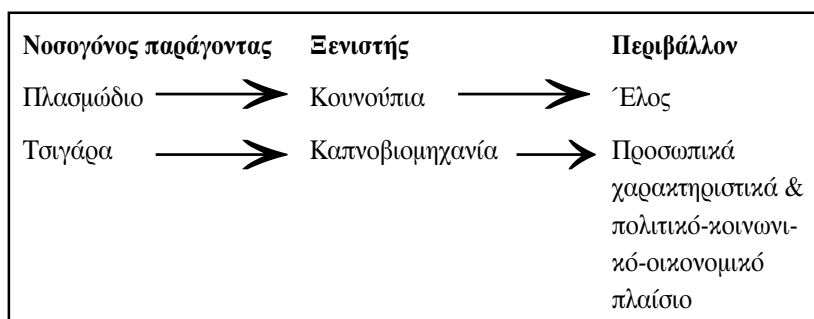
Το κάπνισμα ως επιδημία

Η αντίληψη της εξάρτησης από το τσιγάρο ως επιδημίας¹ είναι δι- καιολογημένη από την έκταση, το ρυθμό και τον τρόπο διάδοσής της αλλά και χρήσιμη για την κατανόηση και αντιμετώπισή της (Σχ. 1).

Και σε αυτήν υπάρχει ένας νοσογόνος παράγοντας - το τσιγάρο-, ένας ξενιστής -η καπνοβιομηχανία-, που εξασφαλίζει ότι ο νοσογόνος παράγοντας θα φθάσει στον άνθρωπο και τέλος, ένα περιβάλλον -τα

Λέξεις κλειδιά: Κάπνισμα, επιδημία, παιδιά, έφη- βοι, καπνοβιομηχανία

Αλληλογραφία:
Καθ. Χαρ. Ρούσσος, Κλινική Εντατικής Θερα- πείας, Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός", Αθήνα



Σχήμα 1. Το κάπνισμα ως επιδημία

προσωπικά χαρακτηριστικά του καπνιστή και το πολιτικό-κοινωνικό πλαίσιο στο οποίο ζει- που ευνοεί τόσο την ανάπτυξη του νοσογόνου παράγοντα όσο και την ευημερία του ξενιστή. Αλλά και από την πλευρά του ελέγχου της νόσου, δεν υπάρχουν ουσιώδεις διαφορές μεταξύ της κατανόησης της λειτουργίας των ελών, προκειμένου να ελεγχθούν καλύτερα τα κουνούπια και η ελονοσία, και της κατανόησης της φύσης του ρυθμιστικού οικονομικού και πολιτικού περιβάλλοντος, προκειμένου να ελεγχθεί η καπνοβιομηχανία και η καπνιστική επιδημία.

Η αντιμετώπιση αυτής της επιδημίας εμπίπτει στην ευθύνη των γιατρών, όπως και η αντιμετώπιση οποιασδήποτε άλλης επιδημίας που απειλεί τη ζωή των πολιτών. Ο γιατρός θα πρέπει να ανακαλύψει την αιτία της επιδημίας, τις περιβαλλοντικές συνθήκες που επιτρέπουν στο νοσογόνο παράγοντα να προσβάλλει τον πληθυσμό και τέλος να σχεδιάσει και να υλοποιήσει τη θεραπεία και την πρόληψη της επιδημίας. Στην περίπτωση του τσιγάρου αντιμετωπίζουμε ένα νοσογόνο παράγοντα που βασίζεται στην επιχειρηματική δραστηριότητα και δρα μέσα σε ένα οικονομικό και πολιτικό πλαίσιο. Συνεπώς, ο γιατρός θα πρέπει να διευρύνει το εύρος των παρεμβάσεων του, να ασχοληθεί με πολιτικά και οικονομικά ζητήματα, ενώ παράλληλα

θα διατηρήσει την αντικειμενικότητά του ως επιστήμονας.

Αντιμετώπιση του νοσογόνου παράγοντα

Πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της καπνιστικής επιδημίας είναι η τεκμηρίωση της βλάβης την οποία προκαλεί το τσιγάρο στην υγεία, η καθιέρωσή του δηλ. ως νοσογόνου παράγοντα. Ήδη από τη δεκαετία του '50 ερευνητές κατέδειξαν τη στατιστική σχέση του τσιγάρου με τον καρκίνο του πνεύμονα. Τα δεδομένα που σταδιακά συγκεντρώθηκαν είναι εντυπωσιακά²⁻⁸ (Πίνακες 1 και 2). Ακόμα και η έρευνα των ιδίων των καπνοβιομηχανιών άρχισε να εντοπίζει καρκινογόνες ουσίες στον καπνό. Πρόσφατα οι Financial Times αποκάλυψαν τα αρχεία της BAT όπου φαίνεται ότι η βιομηχανία γνώριζε τη βλαπτικότητα του προϊόντος της από τη δεκαετία του '60 αλλά το απέκρυπτε για προφανείς λόγους.

Έχοντας τεκμηριώσει τη βλάβη, ο γιατρός θα πρέπει επιπλέον να προχωρήσει την έρευνά του για να ανακαλύψει τον τρόπο με τον οποίο επιφέρεται η παρὰνω βλάβη, δηλ. να καθορίσει τον παθογενετικό μηχανισμό δράσης, ώστε να μπορεί να σχεδιαστεί η δευτερογενής πρόληψη και η θεραπεία. Συγκεκριμένα για τον καπνό, θα πρέπει να εντοπιστούν οι υπεύ-

Πίνακας 1. Επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία (επιλεκτικά)

- Οι οφειλόμενοι στο κάπνισμα θάνατοι είναι περισσότεροι από το άθροισμα των θανάτων από τα πυροβόλα όπλα, τα ναρκωτικά, τις αυτοκτονίες, το AIDS και τα αυτοκινητιστικά ατυχήματα.
- Το 90% των καρκίνων του πνεύμονα στους άντρες οφείλεται στο κάπνισμα, ενώ το παθητικό κάπνισμα ευθύνεται για το 17% των περιπτώσεων στους μη καπνιστές. Από το 1987 ο καρκίνος του πνεύμονα έγινε το Νο 1 αίτιο θανάτου στις Αμερικανίδες, ξεπερνώντας ακόμα και τον καρκίνο του στήθους.
- Το 1995 οι θάνατοι από νοσήματα σχετιζόμενα με το κάπνισμα ήταν 150.000 στο Ηνωμένο Βασίλειο, πάνω από 500.000 στην Ε.Ε και σχεδόν 2.000.000 στις αναπτυσσόμενες χώρες.
- Το κάπνισμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά αποβολών, περιγεννητικών προβλημάτων, χαμηλού βάρους γέννησης, πυρετικών σπασμών και αιφνίδιων θανάτων βρεφών.

Πίνακας 2. Επιπτώσεις του καπνίσματος στα παιδιά (επιλεκτικά)

- Ένας στους δυο έφηβους που αρχίζει να καπνίζει, θα χάσει τη ζωή του από αυτή του τη συνήθεια. Οι μισοί από αυτούς θα χάσουν 20-25 χρόνια από τη ζωή τους και οι υπόλοιποι 10-15 χρόνια.
- Στο Ηνωμένο Βασίλειο ένα στα πέντε παιδιά που σήμερα είναι 11-15 ετών θα πεθάνει από την εξάρτησή του από το τσιγάρο.
- Το 10% των θανάτων της βρεφικής ηλικίας αποδίδονται στο κάπνισμα της μητέρας.

θυνες για τη βλάβη αλλά και την ανάπτυξη της εξάρτησης ουσίες, να καθοριστούν οι φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές επιδράσεις κάθε ουσίας που περιέχεται σε αυτό το θανατηφόρο κοκτέιλ, καθώς και ο τρόπος με τον οποίο αυτές επιτυγχάνουν το σκοπό τους^{9,10}. Πολλά έχουν γίνει σε αυτόν τον τομέα, αλλά και πολλά αναμένονται, αν θέλουμε να αναπτύξουμε την άμυνα μας απέναντι σε αυτόν το νοσογόνο παράγοντα. Για παράδειγμα αναφέρω ότι η ανακάλυψη της επίδρασης της νικοτίνης και των μεταβολιτών της και στο κέντρο ανταμοιβής στον εγκέφαλο, μας βοήθησε αφενός να κατανοήσουμε καλύτερα τον τρόπο ανάπτυξης της εξάρτησης και αφετέρου να διερευνήσουμε τρόπους ανταγωνισμού της παραπάνω δράσης λ.χ. με διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στη νικοτίνη μέσω ενός εμβολίου¹¹.

Αντιμετώπιση του ξενιστή

Η βιομηχανία αποτελεί ένα εξαιρετικό ξενιστή για το τσιγάρο, ο οποίος συνειδητά και ενεργητικά χρησιμοποιεί τη διαφήμιση των παραποιημένων δεδομένων και ξέρει πώς να παγιδεύσει τον άνθρωπο και να τον μολύνει με αυτό. Όταν επιτευχθεί η μόλυνση, τότε η δράση της νικοτίνης ως εξαρτησιογόνου ουσίας αναλαμβάνει τα περαιτέρω. Για να κάμψει μάλιστα τη φυσική του αντίσταση και να εξασφαλίσει την αποτελεσματικότητα των σκοπών της, απευθύνεται και στο σύστημα αξιών του. Χρησιμοποιώντας σαθρά επιχειρήματα διαστρεβλώνει την αλήθεια, παράγει μύθους γύρω από το κάπνισμα και οδηγεί σε μια σειρά λαθών στην αντιμετώπιση του καπνίσματος. Η διαστρέβλωση αυτή προσβάλλει κυβερνήσεις και πολιτικούς και εξαπλώνεται στα ΜΜΕ, την επιστημονική κοινότητα, τους γιατρούς, τους γονείς, τους δασκάλους, τους πολίτες.

Ας δούμε (Πίνακας 3) ορισμένα από τα συνηθέστερα σαθρά και ολέθρια επιχειρήματα της καπνοβιομηχανίας:

Πίνακας 3. Επιχειρήματα Καπνοβιομηχανίας

1. Προάσπιση της ελευθερίας του ατόμου
2. Προστασία του δικαιώματος στην εργασία
3. Οικονομική ανακούφιση των Συστημάτων Υγείας & Ασφάλισης
4. Προστασία της Εθνικής Οικονομίας
5. Παραπλάνηση σε θέματα υγείας

Α. Προάσπιση της ελευθερίας του ατόμου

Η καπνοβιομηχανία έχει αναδείξει το εαυτό της σε προστάτη της ελευθερίας του ατόμου. Υποστηρίζει δηλαδή ότι είναι αναφαίρετο δικαίωμα του καθενός να καπνίζει και να διαθέτει γενικά το σώμα του όπως αυτός επιθυμεί. Επίσης υποστηρίζει, ότι είναι κεκτημένο δικαίωμα των ελευθέρων κοινωνιών να διακινούν και να διαφημίζουν ελεύθερα τα νόμιμα προϊόντα τους.

Στις δημοκρατίες όμως η άσκηση ενός δικαιώματος, όπως το κάπνισμα, εμπεριέχει και μία ευθύνη, η ανάληψη της οποίας προϋποθέτει την πληροφόρηση και τη γνώση. Προκύπτει συνεπώς η αδήριτη ανάγκη του κάθε ενήλικα να γνωρίζει τις συνέπειες της συνήθειας του, ώστε να μπορεί να αναλαμβάνει συνειδητά την ευθύνη της συνέχισής της. Συμβαίνει όμως αυτό; Βεβαίως όχι, γιατί το κάπνισμα είναι το μόνο προϊόν που σκοτώνει τον χρήστη και τους ανθρώπους του άμεσου περιβάλλοντός του, επιβαρύνοντας καθοριστικά και την οικονομία της χώρας του, όταν το χρησιμοποιήσει σύμφωνα με τις οδηγίες του προμηθευτή. Αυτό ισχύει ακόμη περισσότερο για τα παιδιά, που αποτελούν το κύριο στόχο της διαφημιστικής εκστρατείας των Καπνοβιομηχανιών^{12,13}. Ποιος δικαιούται άραγε να βάζει τα παιδιά μας σε μία κληρονομία θανάτου από την οποία το ένα στα δύο θα βγει χαμένο;¹⁴ Εξάλλου η συγκατάθεση όλων μας για τον κίνδυνο, η οποία τεκμαίρεται στην περίπτωση των ενηλίκων καπνιστών, είναι αμφίβολη και οπωσδήποτε νομικά αβάσιμη όταν αναφερόμαστε σε ανήλικους.

Β. Προστασία του δικαιώματος στην εργασία

Ένα ηχηρό επιχείρημα στην εποχή που η ανεργία αποτελεί σοβαρότατο κοινωνικό πρόβλημα, είναι ότι η μείωση της κατανάλωσης του καπνού θα επιφέρει δραματική απώλεια θέσεων εργασίας σε όλους αυτούς που σχετίζονται με την παραγωγή και εμπορία του καπνού. Τα επιχειρήματα αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία στη χώρα μας η οποία είναι καπνοπαραγωγός και στην οποία 200.000 οικογένειες ζουν από την καλλιέργεια, την επεξεργασία, την παραγωγή τσιγάρων, τις εξαγωγές και τη διαφήμιση. Το καπνικό λόμπι συνεπικουρούμενο από τους πολιτικούς του προστάτες, διατυμπανίζει τη σημαντική συμβολή του καπνίσματος στην απασχόληση, δηλαδή στην εξασφάλιση του

δικαιώματος στην εργασία και στην οικονομία γενικά. Διακηρύσσει, επομένως, ότι η θεώρηση του καπνού ως προϊόντος υπό διωγμό θα είχε τεράστιο κοινωνικό κόστος.

Το επιχείρημα αυτό θα είχε ισχύ, αν τα χρήματα που θα ξοδεύονταν στα τσιγάρα θα αποταμιεύονταν. Στην πράξη όμως φαίνεται πως ξοδεύονται αλλού και άρα έτσι δημιουργούνται νέες ανάγκες και άρα νέες δουλειές. Μάλιστα μία μελέτη σχετικά με την κατανάλωση και τις θέσεις εργασίας, που δημοσιεύτηκε από τη Society for the Study of Addiction and the Centre for Health Economics του Πανεπιστημίου του York, απέδειξε ότι οι επεμβατικές πολιτικές που στοχεύουν στη μείωση του καπνίσματος είναι πιθανότερο ότι θα αυξήσουν παρά θα μειώσουν την απασχόληση. Ο λόγος είναι ότι, όταν οι άνθρωποι σταματούν να καπνίζουν, τα χρήματα που θα κατανάλωναν δεν χάνονται από την οικονομία. Ξοδεύονται σε άλλα αγαθά και υπηρεσίες, για τα οποία χρειάζεται περισσότερο εργατικό δυναμικό, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται περισσότερες θέσεις εργασίας. Αν μία ολοκληρωτική απαγόρευση της διαφήμισης του καπνού στην Αγγλία συντελούσε στη μείωση της κατανάλωσης του καπνού κατά 5-10% το 1992 (σύμφωνα με κυβερνητική εκτίμηση) οι συγγραφείς της έρευνας θα ανέμεναν μία αύξηση στην απασχόληση της τάξης των 15.000 θέσεων εργασίας.

Γ. Το κάπνισμα “ως λύση” στα οικονομικά των συστημάτων υγείας

Η ραγδαία αύξηση των εξόδων υγείας (αποτέλεσμα της αύξησης του μέσου όρου ζωής και της σχεδόν καθολικής δυνατότητας στην πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας) καθιστούν νομοτελειακή την κατάργηση των συστημάτων υγείας, παγκόσμια και πανευρωπαϊκά.

Η καπνοβιομηχανία υποστηρίζει ότι έρχεται αρωγός στη αντιμετώπιση του πραγματικού οικονομικού προβλήματος της υγείας. Θεωρεί ότι το κάπνισμα αποτελεί μία λύση για το πρόβλημα, εφόσον ισχυρίζεται ότι το οποιοδήποτε “αμφίβολο” κόστος υπάρχει για τους καπνιστές από την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (τα υπολογιζόμενα ιατρικά έξοδα για όλη τη ζωή ενός καπνιστή είναι 6.000\$ περισσότερα σε σχέση με τους μη καπνιστές) υπερκαλύπτεται από τους φόρους που η πολιτεία κερδίζει από τα τσιγάρα, που αυ-

τοί καταναλώνουν. Αναφέρουν μάλιστα π.χ. ότι το 72% ενός τζιρού ύψους 38 δισ. δραχμών από τα τσιγάρα το 1994 πήγε στο κράτος. Τολμούν επιπλέον να προβάλουν το τρομακτικό και κυνικό επιχείρημα, ότι οι πρόωροι θάνατοι από το κάπνισμα έχουν τελικά ένα θετικό οικονομικό αποτέλεσμα, τόσο γιατί αυτοί που πεθαίνουν δεν θα καταναλώσουν πλέον παροχές υγείας και συντάξεις, αλλά και γιατί αυτοί οι θάνατοι από το τσιγάρο συμβαίνουν συνήθως προς το τέλος ή μετά τα παραγωγικά χρόνια (γύρω στα 60) και άρα το κόστος από την απώλεια παραγωγικότητας είναι μικρό.

Οι γιατροί καλούνται να αποφασίσουν, εάν η λύση στο δημοσιονομικό πρόβλημα των συστημάτων υγείας θα είναι να σκοτώσουμε τους καπνιστές ή να εξοντώσουμε τον ξενιστή, όπως κάναμε με τα κουνούπια στην ελονοσία ή τα ποντίκια στη βουβωνική πανώλη. Εάν παραδεχθούμε τη λογική της καπνοβιομηχανίας τότε θα πρέπει, για να είμαστε συνεπείς ως επιστήμονες, να ενισχύσουμε τους πολέμους, να σταματήσουμε τους εμβολιασμούς, να αυξήσουμε τις συνθήκες για τροχαία ατυχήματα, για λήψη ναρκωτικών, για δολοφονίες, αφού αυτά “λύνουν” με δραστικό τρόπο το πρόβλημα του υπερπληθυσμού και των εξόδων στο σύστημα υγείας.

Δ. Η γενικότερη οικονομική συνιστώσα

Η γενικότερη οικονομική συνιστώσα είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά επιχειρήματα της καπνοβιομηχανίας στην εποχή της παγκοσμιοποίησης, ιδιαίτερα στους πολιτικούς που αγωνιούν για την επιβίωση των εθνικών οικονομιών τους (Πίνακας 4). Είναι επιπλέον γνωστό, ότι η χώρα μας αγόρασε αεροπλάνα Μιράζ για την εθνική άμυνα, πληρώνοντας σημαντικό μέρος τους με καπνά.

Πίνακας 4. Οικονομικά οφέλη από τη χρήση καπνού στις ΗΠΑ

- Πάνω από 650.000 Αμερικανοί εργάζονται στο κύκλωμα παραγωγής και εμπορίας καπνού.
- Ο ετήσιος κύκλος εργασιών της καπνοβιομηχανίας των ΗΠΑ είναι 49,7 δισ. \$.
- Το 1995 η αξία των εξαγωγών ήταν 6,6 δισ. \$ και αυτή των εισαγωγών 162 εκατ. \$.
- 1 στα 4 “καπνοδολάρια” εισπράττεται από το κράτος. Αυτό ισοδυναμεί με 15 δισ. \$ ετήσια κρατικά έσοδα.

Όμως ακόμα και αν παραβλέψουμε το ηθικό σκέλος του επιχειρήματος, μια περισσότερη ενδελεχής μελέτη των πραγματικών οικονομικών δεδομένων,¹⁵ θα κατεδείκνυε ότι ο λόγος κόστους/οφέλους για το τσιγάρο δεν ευνοεί την οικονομία.

Το πραγματικό συνολικό κόστος από τον καπνό (Πίνακας 5) ισούται με το άθροισμα του άμεσου κόστους, την άμεση δηλ. οικονομική επίπτωση στο υγειονομικό και προνοιακό σύστημα, του έμμεσου κόστους που αντανάκλα την οικονομική αποτίμηση όλων των διαφυγόντων πόρων που ασκούν ουσιαστική επίπτωση στο οικονομικό σύστημα και του μη απτού κόστους. Σημαντική συνιστώσα σε αυτό το κρυφό κόστος είναι η απώλεια της καταναλωτικής δύναμης αυτού που πέθανε. Ιδιαίτερα όμως για μας τους γιατρούς, το σημαντικότερο μη απτό κόστος έχει να κάνει με την αξία που αποδίδει κανείς στη ζωή, τον πόνο και τα βάσανα του αρρώστου και της οικογένειάς του από την αναπηρία που οφείλεται στο τσιγάρο, και τις συνέπειες του πένθους μετά το θάνατο αγαπημένων προσώπων. Αν και είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν τέτοιοι παράμετροι θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπ' όψιν.

Ενδεικτικά σημειώνουμε ότι οι καπνιστές παίρνουν 6,5 μέρες παραπάνω αναρρωτική άδεια το χρόνο και το τσιγάρο είναι η κυρία αιτία για θανάτους και τραυματισμούς πολιτών από φωτιά στις ΗΠΑ ενώ προκαλεί ζημιές που κοστίζουν 552 εκατ. \$ το χρόνο. Τελικά, το συνολικό κόστος για τις ΗΠΑ υπολογίζεται σε 2,7 \$ ανά πακέτο¹⁶. Όσον αφορά τώρα τους καπνοκαλλιε-

ργητές υπολογίζεται ότι μόνο το 3% κάθε καπνοδολαρίου εισπράττεται από αυτούς.

Η μόνη αντίστοιχη έρευνα για την οικονομική επίπτωση του καπνίσματος στην Ελλάδα έγινε το 1980 από τον Γ. Τούντα. Το κόστος υπολογίστηκε σε 6,7 δισ. δραχμές ή σε επικαιροποιημένες τιμές 1995 σε 176 δισ. δραχμές. Αν και εντυπωσιακά, τα μεγέθη αυτά είναι μόνο ενδεικτικά. Οι υπολογισμοί έγιναν με εξαιρετικά συντηρητικό τρόπο, ενώ η έρευνα ήταν ελλιπής και δεν υπολόγισε σημαντικά έξοδα όπως λ.χ. το κόστος εξωνοσοκομειακής περίθαλψης, το κόστος αποκατάστασης ή το κόστος από το παθητικό κάπνισμα.

Ε. Παραπλάνηση σε θέματα υγείας

Η συστηματική κωλυσιεργία αποτελεί την τελική γραμμή αμύνης της βιομηχανίας. Όσο συγκεντρώνονται συντριπτικά ευρήματα ενάντια στο προϊόν τους, οι καπνοβιομηχανίες απαντούν με τη δημιουργία αμφιβολιών και αντιθέσεων γύρω από τους κινδύνους για την υγεία. Η δημόσια στάση των βιομηχανιών είναι η δήλωση ότι δεν έχουν τα προσόντα να αναφερθούν στις συνέπειες του καπνίσματος στην υγεία, ενώ ταυτόχρονα αυτό ακριβώς κάνουν με στόχο να δημιουργείται σύγχυση και η αίσθηση ότι το θέμα παραμένει ανοικτό προς συζήτηση. Αυτό επιτυγχάνεται με την απόρριψη των υπαρχόντων επιστημονικών δεδομένων ως ανεπαρκών και την απαίτηση για κατάθεση αποδείξεων που να τεκμηριώνουν κατά απόλυτο τρόπο την αιτιώδη σχέση καπνίσματος και νόσου καθώς και τη

Πίνακας 5. Συνολικό κόστος καπνίσματος

Άμεσο κόστος	Έμμεσο κόστος
Κόστος Πρώτων Βοηθειών	Απώλεια παραγωγής λόγω ασθένειας ή θανάτου
Αμοιβή ιατρού και υγειονομικού προσωπικού	Απώλεια μισθών και εσόδων λόγω ασθένειας ή θανάτου
Κόστος φαρμακευτικής περίθαλψης	Κοινωνικές ζημιές, λ.χ. πυρκαγιές από τσιγάρα
Κόστος εργαστηριακών και άλλων εξετάσεων	Απώλεια μεριδίου αγοράς λόγω ασθένειας ή θανάτου
Κόστος ειδικής φροντίδας σε μονάδα νοσηλείας	Χαμένη παραγωγή λόγω παθητικού καπνίσματος
Νοσοκομειακό κόστος (ξενοδοχειακό)	Βλαβερή επίπτωση στο περιβάλλον εργασίας
Κόστος αποκατάστασης	⇒ μειωμένη παραγωγικότητα όλων των εργαζομένων
Κόστος ειδικής φροντίδας στο σπίτι	
Συνολικό κόστος = Άμεσο κόστος + Έμμεσο κόστος + Μη απτό κόστος	
Απτό: Μη απτό κόστος = 1:7,5	

διερεύνηση άλλων αιτιών καρκίνου, με τελικό στόχο τη διατήρηση της αμφιβολίας και των επιφυλάξεων. Οι δηλώσεις τους συχνά διανθίζονται από φράσεις όπως “τίποτα δεν έχει επιστημονικά τεκμηριωθεί”, “δεν υπάρχουν ουσιαστικές κλινικές αποδείξεις” ή “δεν υπάρχει επιστημονικά παραδεκτή αιτιότητα και καταληκτική απόδειξη”. Όμως, παρά τις αμφιβολίες που διατυπώνουν, το γεγονός είναι ότι οι ασφαλιστικές εταιρείες που ανήκουν στις καπνοβιομηχανίες χρεώνουν πολύ περισσότερα ασφάλιστρα στους καπνιστές.

Επέμβαση στο Περιβάλλον

Ως περιβάλλον στις επιδημίες ορίζουμε εκείνες τις ανθυγιεινές συνθήκες που επιτρέπουν στο νοσογόνο παράγοντα να αναπτυχθεί και στον ξενιστή να ευημερήσει. Στην περίπτωση του καπνίσματος διακρίνουμε ένα εσωτερικό ιδιοσυστασιακό περιβάλλον (ικανότητες, κοινωνική δεξιότητα και προσαρμοστικότητα, ψυχολογική ευαλωτότητα) και ένα εξωτερικό περιβάλλον που το αποτελούν άνθρωποι που δημιουργούν συνθήκες εξάπλωσης της σοβαρής αυτής επιδημίας συνεργώντας και εκμεταλλευόμενοι την αδιαμφισβήτητη πολύ σημαντική προσωπική συνιστώσα.

Το άτομο που αρχίζει να καπνίζει, δηλ. ο έφηβος ή νεαρός ενήλικας κατά κύριο λόγο, έχει ένα διαφορετικό εσωτερικό περιβάλλον από αυτόν που δεν θα γίνει κάποτε τακτικός καπνιστής. Όπως και με τις μικροβιακές λοιμώξεις, το τελικό αποτέλεσμα είναι η συνισταμένη αλληλεπίδραση μεταξύ της λοιμογόνου δύναμης του μικροβίου και του επιπέδου λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος του νοσούντα. Χωρίς

να ισχυρίζεται κανείς ότι οι καπνιστές είναι δυσπροσαρμοστικά άτομα, αυτό που φαίνεται από την διεθνή βιβλιογραφία, αλλά και από μια μελέτη (Πίνακας 6) που διεξήγαγε το Ίδρυμα ΘΩΡΑΞ σε συνεργασία με το Παιδοψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής σε 5.600 παιδιά 7-18 ετών σε όλη την Ελλάδα, είναι ότι κύριοι στόχοι και τελικά θύματα της καπνιστικής επιδημίας είναι οι έφηβοι με σχετικά εξασθενημένο “ψυχολογικό ανοσοποιητικό σύστημα”.

Υπάρχουν βέβαια και καπνιστές στους οποίους αυτή η συνήθεια είναι αποτέλεσμα επιλογής, αλλά αυτό δεν αναιρεί την παραπάνω συλλογιστική όπως και η νόσηση ενός απολύτου υγιούς ατόμου από ένα τοξικότατο μικρόβιο δεν ανατρέπει την αντίστοιχη συλλογιστική για τις λοιμώξεις. Το απαιτούμενο για τη νόσηση εξωτερικό περιβάλλον πρέπει να είναι τουλάχιστον αδρανές, αν όχι φιλικό προς το νοσογόνο παράγοντα και τον ξενιστή του. Η καπνοβιομηχανία προκειμένου να εξασφαλίσει την επιτυχία της ως ξενιστής της καπνιστικής επιδημίας, διαπλέκεται κοινωνικά και οικονομικά με όλους τους εταίρους, τις δομές και τις δραστηριότητες της κοινότητας. Καλύπτοντας κάποιες ανάγκες, εξασφαλίζει ασυλία για τη συνέχιση των δραστηριοτήτων της, παρά τη συντριπτική σε βάρος της επιχειρηματολογία που ήδη ανεφέρθη.

Οι πολιτικοί είναι βέβαια ο κατεξοχήν κοινωνικός εταίρος-στόχος λόγω θέσης και ευαισθησίας. Και δεν υπονοώ μόνο το χρηματισμό, όπως έχει δικαστικά αποδειχθεί στις ΗΠΑ. Η οικονομική χορηγία για την εξυπηρέτηση ευγενών ίσως σκοπών, είναι δεσμευτική για τους πολιτικούς εφόσον θα πρέπει να εξηγήσουν στους ψηφοφόρους τους τη διακοπή ενός έργου ως αποτέλε-

Πίνακας 6. Τυχαία στρωματοποιημένη δειγματοληπτική έρευνα σε παιδιά & εφήβους

Διεξαγωγή: Ακαδημαϊκό έτος 1998-99 / Σύνολο δείγματος 5600 παιδιά & έφηβοι

Δημοτικά: 19 Δημοτικά Σχολεία από 12 Περιχές της χώρας = 1700 παιδιά 7-12 ετών

Γυμνάσια - Λύκεια: 29 Γυμνάσια, 19 Γενικά Λύκεια, 8 Τεχνικά Λύκεια, 2 Πολυκλαδικά από 19 Περιχές της χώρας = 3900 έφηβοι 12-18 ετών

Αποτελέσματα:

- Τα 2/3 των εφήβων κάτω από 18 ετών έχουν δοκιμάσει να καπνίσουν
- Το 13% των εφήβων είναι τακτικοί καπνιστές. Το ποσοστό αυτό ανεβαίνει στο 32% στην τελευταία τάξη του Λυκείου
- Πάνω από το 37% των τακτικών καπνιστών είναι βαρείς καπνιστές (>150 τσιγάρα/εβδ.)
- Η μέση Ηλικία Έναρξης είναι για τα αγόρια $12,9 \pm 2,5$ και για τα κορίτσια $13,1 \pm 1,9$
- 18% των εφήβων γίνονται τακτικοί καπνιστές κάθε 2,5 χρόνια

σμα της σύγκρουσής τους με τη βιομηχανία ή να καταφύγουν σε αντιδημοτικά μέτρα όπως η αύξηση της φορολογίας προκειμένου να βρουν άλλους πόρους. Η πολιτική διαπλοκή αποτελεί καίριο τομέα άσκησης αντικαπνιστικής δραστηριότητας με στόχο την άμεση αποκάλυψή της, ώστε να απειλείται με μείζον πολιτικό κόστος κάθε πολιτική συναλλαγή με την καπνοβιομηχανία.

Η διαπλοκή αγγίζει και τον πολίτη τόσο με τον έμμεσο τρόπο που ανέφερα παραπάνω, όσο και με πιο άμεσο. Οι χορηγίες στα σπορ και τις τέχνες είναι ίσως ο αποτελεσματικότερος και ταυτόχρονα λιγότερο προκλητικός τρόπος διαφθοράς των συνειδήσεων των πολιτών, ώστε να μην αντιδρούν στην αυταπάδεια πλέον επικίνδυνη διατήρηση της ιστορικής νομιμότητας του καπνού. Και να μην ξεχνάμε και την ακόμα πιο άμεση “δωροληψία” του πολίτη-επενδυτή στην καπνοβιομηχανία, είτε ως ατόμου είτε ως δικαιούχου παροχών από μια ασφαλιστική εταιρεία ή ταμείο που επενδύει σε αυτήν. Και για να μην θεωρηθεί αυτό ακρότητα, σας αναφέρω το παράδειγμα ανεπτυγμένων χωρών στις οποίες θεσπίστηκαν αμοιβαία κεφάλαια που επενδύουν με ηθικά κριτήρια, όπως η αποφυγή επενδύσεων σε εταιρείες όπλων, καπνοβιομηχανίες, εταιρείες που καταπατούν τα ανθρώπινα ή εργατικά δικαιώματα. Και το πόσο αποτελεσματικό μπορεί να είναι αυτό φαίνεται από την περιβαλλοντική “μόδα” που κατατρέχει πλέον τις βιομηχανίες, μετά από την πίεση που άσκησε σε αυτές η ανάπτυξη των περιβαλλοντικών κινήσεων.

Η επιστημονική κοινότητα στο σύνολό της, αποποιείται επίσης το ρόλο του κοινωνικού ταγού και δεν προχωρεί στη διεπιστημονική και πολύπλευρη καταγγελία του φαινομένου. Πόσο ρόλο άραγε παίζει σε αυτό η σχεδόν καθ’ ολοκληρίαν ενίοτε χρηματοδότηση πανεπιστημίων και επιστημονικών ιδρυμάτων από την καπνοβιομηχανία (π.χ. Γερμανία). Όμως μερίδα της ευθύνης για αυτήν τη συνομοσία σιωπής, την μαφιόζικη omerta γύρω από την εγκληματική δράση της καπνοβιομηχανίας, έχουν και οι γιατροί. Ίσως μάλιστα η ευθύνη τους να είναι και μεγαλύτερη εφόσον, χωρίς την ένοχη σιωπή τους, τίποτα από τα παραπάνω δεν θα μπορούσε να σταθεί. Παρόλη την αποκαλυπτική βιβλιογραφία, η ιατρική κοινότητα αντέδρασε παράδοξα και αντίθετα από τη μακραίωνη παράδοσή της.

Αντί να κηρύξει τον πόλεμο, περιέπεσε, κατά το μάλλον ή ήττον, σε ένα καθεστώς ακινησίας. Οι γιατροί, οι οποίοι σε μεγάλο ποσοστό στη χώρα μας είναι καπνιστές,¹⁷ μοιάζουν να δίνουν μεγαλύτερη βαρύτητα στους μύθους και τη διαστρεβλωμένη αλήθεια, όπως αυτή προβάλλεται από την καπνοβιομηχανία, παρά στα επιστημονικά δεδομένα. Με αυτόν τον τρόπο γίνονται υποχείρια μίας συνθήκης, η οποία αντιβαίνει στην ουσία του ιατρικού επαγγέλματος, που είναι η προάσπιση της υγείας, και τορπιλίζουν οποιαδήποτε ενέργεια για την καταπολέμηση του καπνίσματος. Αντί να εξολοθρεύουν τα κουνούπια, τα περιθάλλουν και ευνοούν τον πολλαπλασιασμό τους στα έλη της αδρανείας τους ή της ενεργητικής τους συμμετοχής στην καπνιστική συνήθεια. Ακόμα και αν το έγκλημά τους μπορεί να θεωρηθεί έγκλημα εξ αμελείας, δεν παύει να είναι σε βαθμό κακουργήματος. Και βέβαια αν αυτό ισχύει για την πλειοψηφία του ιατρικού σώματος, δεν πρέπει να ξεχνάμε και κάποιους οι οποίοι εκ προθέσεως “μόλυναν” τη διεθνή βιβλιογραφία με άρθρα που ενσπείρουν αμφιβολίες για τη βασιμότητα των διαπρεχομένων κινδύνων από το κάπνισμα, εκτελώντας διατεταγμένη υπηρεσία των καπνοβιομηχανιών. Όπως αποκαλύφθηκε στη δίκη ενάντια στην καπνοβιομηχανία στην πολιτεία της Μασαχουσέτης, 13 επιστήμονες πληρώθηκαν πάνω από \$156.000 προκειμένου να αμφισβητήσουν επίσημες αναφορές που υποδείκνυαν ότι το παθητικό κάπνισμα είναι αιτία καρκινογένεσης και υπεύθυνο για το 20% των καρκίνων του πνεύμονος σε μη καπνιστές.

Ευθύνη στη Θεραπεία και την Πρόληψη

Ποια λοιπόν μπορεί και πρέπει να είναι η απάντηση της ιατρικής κοινότητας απέναντι σ’ αυτήν τη μάστιγα η οποία με την έναρξη του επομένου αιώνα θα ευθύνεται για τον 1 στους 3 θανάτους; Η μόνη υπεύθυνη στάση είναι η ενεργός συμμετοχή όλων σε μια αντικαπνιστική πολιτική, σύγχρονη, επιθετική, φιλόδοξη και ευφάνταστη. Μια αντικαπνιστική πολιτική που θα καταγγέλλει τις εγκληματικές και αστικές ευθύνες της καπνοβιομηχανίας και θα αντιμετωπίσει το πρόβλημα ως κυρίως πολιτικο-οικονομικό και όχι μόνο ιατρικό.

Ένα από τα βασικότερα εργαλεία πρέπει να είναι μια ολοκληρωμένη νομοθεσία, η οποία αποτελεί ένα πολύ ισχυρό παράγοντα κοινωνικής αλλαγής. Οι γιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν τις γνώσεις και το

κύρος τους μέχρις ότου η πολιτεία να αντιμετωπίσει τον καπνό ως ένα επικίνδυνο φαρμακευτικό προϊόν με παρενέργειες. Είναι μάλλον παράξενο ότι οι αυστηροί περιορισμοί που αφορούν την χρήση της νικοτίνης σε άλλα προϊόντα για θεραπείες υποκατάστασης, δεν εφαρμόζονται στην περίπτωση του τσιγάρου. Αντίθετα, είναι πολύ δύσκολο να πάρουν άδεια κυκλοφορίας προϊόντα που σκοπεύουν στην προσφορά μιας εναλλακτικής πηγής νικοτίνης σε αυτούς που διαφορετικά λόγω της εξάρτησής τους θα κάπνιζαν. Εξάλλου είναι προκλητικό να διαπιστώνεις ότι νόμοι που σχεδιάστηκαν για την προστασία των καταναλωτών, όπως ο νόμος για τα επικίνδυνα προϊόντα στον Καναδά, έχουν ειδικές εξαιρέσεις όσον αφορά τα προϊόντα καπνού. Έφθασε η ώρα οι κυβερνήσεις, με την πίεση και την καθοδήγηση της ιατρικής κοινότητας, να αντιμετωπίσουν τις ευθύνες τους για τον περιορισμό της χρήσης του καπνού και για τη δημιουργία ολοκληρωμένων προγραμμάτων για τη θεραπεία των χρηστών από την εξάρτηση. Ένα τέτοιο πλαίσιο θα πρέπει να στοχεύει στα ακόλουθα (Πίνακας 7):

1. Μείωση της προσφοράς προϊόντων καπνού με μέτρα που υψώνουν εμπόδια στην πρόσβαση, ιδιαίτερα στους νέους, όπως: α) αύξηση της τιμής των τσιγάρων¹⁸, β) θεσμοθέτηση ορίου ηλικίας για την αγορά τσιγάρων, γ) απαγόρευση των αυτόματων μηχανημάτων πώλησης τσιγάρων, δ) απαγόρευση των μικρών και διαφημιστικών πακέτων.

2. Μείωση της ζήτησης προϊόντων καπνού από τους νέους με μέτρα όπως: α) η κατάδειξη ότι τα προϊόντα καπνού δεν είναι κανονικά ή γενικά αποδεκτά προϊόντα όπως όλα τα άλλα της αγοράς. Ο βαθμός κανονικοποίησης της συνήθειας, ένας εξαιρετικά σημα-

ντικός προγνωστικός παράγοντας για μελλοντικό κάπνισμα, βρέθηκε να είναι πολύ υψηλός σε παιδιά πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης στην Ελλάδα, β) η κατεύθυνση της φυσιολογικής νεανικής επαναστατικότητας προς τη βιομηχανία καπνού. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με εκστρατείες κοινωνικού marketing που να δείχνουν στους νέους ότι γίνονται αντικείμενο εκμετάλλευσης, ότι η βιομηχανία τους αποσπά βίαια την συγκατάθεσή τους (πράγμα εξαιρετικά απεχθές στους νέους) και ότι το κάπνισμα είναι κοινωνικά απαράδεκτο, γ) μηνύματα υγείας για τους εφήβους εστιασμένα στις άμεσες συνέπειες του καπνίσματος, όπως στην κακή αναπνοή, τις ρυτίδες, την κακή φυσική κατάσταση και τη μείωση της σεξουαλικής λειτουργίας, δ) απαγόρευση κάθε άμεσης και έμμεσης διαφήμισης¹⁹ οι οποίες αποτελούν έναν από τους κυριότερους παράγοντες έναρξης του καπνίσματος, ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες που αποτελούν και τον κύριο στόχο τους, εφόσον είναι οι υποψήφιοι αυριανοί καπνιστές²⁰⁻²¹ (Πίνακας 8).

Τα μέτρα αυτά θα σηματοδοτήσουν την αποφασιστικότητα της κοινότητας να αντιμετωπίσει αυτήν την επικίνδυνη και μη αποδεκτή συμπεριφορά. Οι γιατροί θα πρέπει να οργανώσουν ομάδες πίεσης που θα πείσουν τους πολιτικούς ότι η ανθρώπινη ζωή είναι ένα πολυτιμότερο αγαθό από τα οικονομικά οφέλη που προσπορίζει η διακίνηση μιας θανατηφόρας ουσίας. Το δρόμο δείχνει η επιτυχία της ERS που επικεφαλής πολιτών και διαφόρων οργανώσεων πέτυχε την έκδοση οδηγίας από την ΕΕ στις 18-5-98 που επιβάλλει την απαγόρευση εντός μιας 5ετίας κάθε άμεσης και έμμεσης διαφήμισης. Η επιτυχία αυτή υπογραμμίζει, εκτός

Πίνακας 7. Στόχοι αντικαπνιστικής πολιτικής

1. Μείωση της προσφοράς προϊόντων καπνού
2. Μείωση της ζήτησης προϊόντων καπνού
3. Καλύτερη ενημέρωση του αγοραστή
 - 3α. Βελτίωση παροχής πληροφοριών
 - 3β. Σταμάτημα της παραπληροφόρησης
4. Απαγόρευση καπνίσματος σε δημόσιους χώρους
5. Τροποποίηση προϊόντων καπνού
6. Στήριξη χρηστών καπνού
 - 6α. Θεραπεία εξάρτησης
 - 6β. Νομική υποστήριξη για απαίτηση αποζημιώσεων

Πίνακας 8. Απολεσματικότητα απαγόρευσης της διαφήμισης του καπνού

- Νέα Ζηλανδία: Μείωση πωλήσεων τσιγάρων κατά 15,4% το 1991, χωρίς αύξηση της τιμής τους. Η επίπτωση του καπνίσματος μειώθηκε από το 28,6% στο 25,6%.
- Καναδάς: Η ταχύτητα μείωσης της κατανάλωσης καπνού διπλασιάστηκε, μετά την απαγόρευση των διαφημίσεων του το 1989.
- Νορβηγία: Μετά την απαγόρευση των διαφημίσεων καπνού το 1975, η συνολική κατανάλωση μειώθηκε κατά 12%, ενώ οι τακτικοί καπνιστές 16-24 ετών μειώθηκαν το 1996 από 43% σε 29%.

από την ευθύνη, και την δυνατότητα της ιατρικής κοινότητας να επηρεάσει με στόχο την υιοθέτηση πολιτικών στρατηγικών που σώζουν ζωές.

3. Καλύτερη ενημέρωση του αγοραστή. Η νομική έννοια της ενήμερης συγκατάθεσης (informed consent) μεταξύ αγοραστή και πωλητή βασίζεται στο ότι ο καταναλωτής είναι πλήρως ενημερωμένος για τη φύση των κινδύνων που αναλαμβάνει αλλά και το μέγεθος αυτών. Αυτό σημαίνει ότι οι κατασκευαστές προϊόντων καπνού πρέπει να ενημερώσουν τον χρήστη ότι το τσιγάρο όχι μόνο προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα, αλλά και ότι το 90% αυτών που θα τον πάθουν, θα πεθάνουν σε ένα με δυο χρόνια.

Για την ενήμερη συγκατάθεση απαιτείται η βελτίωση στην παροχή πληροφοριών προς τον καταναλωτή και η απαγόρευση της παραπληροφόρησης (Πίνακας 9).

Η βελτίωση στην παροχή πληροφοριών θα επιτευχθεί με: α) πλήρη καταγραφή σε εσώκλειστο φυλλάδιο στο πακέτο όλων των τοξινών, των καρκινογόνων ουσιών και αυτών που προκαλούν εξάρτηση, β) αποτελεσματικές ενημερωτικές εκστρατείες στα ΜΜΕ, γ) αποκάλυψη των απόρρητων πληροφοριών των αρχείων των βιομηχανιών μέσω δικαστικών ερευνών, ώστε να δειχθεί ο πραγματικός στόχος τους που είναι τα παιδιά και δ) καλύτερα προειδοποιητικά μηνύματα στα πακέτα, τα οποία θα εναλλάσσονται, θα αποτελούν εργαλεία για την εκπαίδευση του κοινού και θα τοποθετούνται στην κατάλληλη θέση και θα έχουν το κατάλληλο μέγεθος (20% της επιφανείας).

Το σταμάτημα της παραπληροφόρησης από την καπνοβιομηχανία σημαίνει: α) την απαγόρευση της

έμμεσης διαφήμισης, λ.χ. μέσα από χορηγίες σπορ ή πολιτιστικών εκδηλώσεων, β) απαγόρευση των παραπλανητικών ετικετών όπως "light", "super light" ή "mild", που υπονοούν μικρότερους κινδύνους για τον χρήστη και γ) την απαγόρευση της διαφήμισης στο ίδιο το πακέτο. Τα όμορφα πακέτα υπονοούν ότι το προϊόν που περιέχουν είναι ασφαλές και σχετίζεται με επιθυμητά στυλ ζωής. Είναι λοιπόν αναγκαία η επιβολή ομοιόμορφων πακέτων, χωρίς σχέδια και γραφικά που θα φέρουν μόνο το όνομα της μάρκας, την προειδοποιητική ετικέτα και τα επικίνδυνα συστατικά που περιέχει. Η συγκεκριμένη παρέμβαση είναι καίρια εφόσον το ίδιο το πακέτο είναι η καρδιά του μάρκετινγκ του καπνού. Όλα τα διαφημιστικά μηνύματα συνδέονται άμεσα με το ίδιο το πακέτο. Οι διαφημιστές θεωρούν ότι η συνολική διαφημιστική εντύπωση που προκαλεί το πακέτο ξεπερνά αυτήν του συνόλου των υπολοίπων μέσων διαφήμισης. Το ομοιόμορφο πακέτο υπονοεί εξάλλου ότι το προϊόν αυτό είναι τόσο επικίνδυνο ώστε το κράτος δεν επιτρέπει την πώλησή του σε κανονική συσκευασία, ενώ ταυτόχρονα εμποδίζει τους κατασκευαστές να αποσπάσουν την προσοχή του καταναλωτή από την προειδοποιητική ετικέτα με τη χρήση κάποιων σχεδίων. Τέλος το ομοιόμορφο πακέτο εκμηδενίζει σχεδόν την εισαγόμενη διαφήμιση λ.χ. με ένα περιοδικό από άλλα κράτη χωρίς αντίστοιχη νομοθεσία, αφού σπάει το δεσμό μεταξύ της διαφήμισης και του πακέτου.

• Η παροχή πληροφορίας και η απόκρουση της παραπληροφόρησης μπορεί και πρέπει να γίνει τόσο σε μαζικό επίπεδο (νομοθεσία, καμπάνια) όσο και σε προσωπικό. Αν και η σε ευρεία κλίμακα πληροφόρηση καθορίζεται στη μορφή της από τους επικοινωνιολόγους, έχει ανάγκη το γιατρό για τον καθορισμό του περιεχομένου της. Είναι αυτός που θα παραγάγει το υλικό (επιστημονικά δεδομένα και επιχειρήματα) από το οποίο το marketing θα επιλέξει τα μηνύματά του και η νομοθετική εξουσία θα πεισθεί-πεισθεί να προχωρήσει σε επωφελείς ρυθμίσεις.

Εξίσου σημαντική όμως είναι και η πληροφόρηση σε προσωπικό επίπεδο. Εδώ η συμβολή-ευθύνη του γιατρού είναι αναντικατάστατη. Μια πληροφόρηση που δίνεται μέσα στο πλαίσιο της διαπροσωπικής σχέσης εμπιστοσύνης γιατρού-ασθενούς είναι καταλυτική. Το πλαίσιο εμπιστοσύνης θα επιτρέψει την καλύ-

Πίνακας 9. Μέτρα για την βελτίωση της ενημέρωσης του αγοραστή

I. Βελτίωση στην παροχή πληροφοριών

- Καταγραφή, σε εσώκλειστο φυλλάδιο στο πακέτο, όλων των βλαπτικών ουσιών
- Αποτελεσματικές ενημερωτικές εκστρατείες στα ΜΜΕ
- Καλύτερα προειδοποιητικά μηνύματα στα πακέτα

II. Σταμάτημα της παραπληροφόρησης

- Απαγόρευση της έμμεσης διαφήμισης μέσα από χορηγίες
- Απαγόρευση των παραπλανητικών ετικετών
- Απαγόρευση της διαφήμισης στο ίδιο το πακέτο

τερη και απρόσκοπτη ροή της πληροφόρησης και θα εξασφαλίσει μεγαλύτερη αποδοχή από τον ασθενή. Είναι λοιπόν επιβεβλημένη η ενασχόληση του γιατρού κάθε ειδικότητας, στην καθ' ημέρα του πράξη, με το αν ο ασθενής του καπνίζει και η ανάδειξη του καπνίσματος ως καίριου ζητήματος υγείας όλων των πελατών μας και όχι μόνο των καρδιοπαθών ή των πνευμονολογικών αρρώστων. Μελέτες στις ΗΠΑ, την Μ. Βρετανία και αλλού έδειξαν²² ότι και μόνο η απλή -μη ειδική- συμβουλευτική του γενικού γιατρού έχει αποτελέσματα στην διακοπή του καπνίσματος ή τουλάχιστον στην παραπομπή του καπνιστή στα ειδικά ιατρεία διακοπής του καπνίσματος.

4. Προώθηση της απαγόρευσης καπνίσματος σε δημοσίους χώρους για τον έλεγχο του παθητικού καπνίσματος. Τέτοιες πολιτικές, εκτός από την άμεση επίδραση που έχουν στην προστασία των μη καπνιστών από το παθητικό κάπνισμα, έχουν και μια έμμεση επίδραση και στη συμπεριφορά των ίδιων των καπνιστών. Μελέτες έδειξαν ότι η υιοθέτηση τέτοιων μέτρων, ιδιαίτερα στους εργασιακούς χώρους, μειώνει τη συχνότητα των καπνιστών ή/και την κατανάλωση τσιγάρων, ενώ αυξάνει τις προσπάθειες διακοπής του^{23,24}. Υπολογίζεται ότι οι περιορισμοί καπνίσματος στους χώρους δουλειάς στην Καλιφόρνια, κοστίζει στη βιομηχανία \$ 203.000.000 το χρόνο²⁵. Επιπλέον τα παιδιά βοηθούνται να δουν το κάπνισμα ως μια σχεδόν παράνομη και απαράδεκτη συμπεριφορά και έτσι εμποδίζεται η κανονικοποίησή του. Η αποτελεσματικότητα αυτού του μέτρου καταφαίνεται και από την προπαγάνδα της καπνοβιομηχανίας για την προάσπιση των δικαιωμάτων των καπνιστών.

Η προώθηση πολιτικών ώστε να υπάρχουν περιβάλλοντα ελεύθερα από καπνό πρέπει να τυγχάνουν της ολόθερμης υποστήριξης του ιατρικού σώματος. Πρέπει να παράγουμε όλα εκείνα τα επιστημονικά τεκμηριωμένα δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η εμμονή μας στην καταπολέμηση του παθητικού καπνίσματος δεν είναι μια ακραία υγιεινιστική συμπεριφορά από αυτές που κατά καιρούς αναδύονται στις ΗΠΑ, αλλά μια υπεύθυνη πολιτική πρόληψης νοσημάτων. Και βέβαια μια τέτοια προσπάθεια θα έμενε ημιτελής και εκτεθειμένη στον περὶ γέλο των πολιτών, αν δεν συνοδευτεί με αυστηρότατη επιβολή και τήρηση της απαγόρευσης του καπνίσματος στα νοσοκομεία και τους

άλλους χώρους δουλειάς των γιατρών. Και εδώ η ευθύνη όλων μας είναι πλέον εμφανής.

5. Επιβολή τροποποιήσεων του προϊόντος ώστε να μειωθούν κατά το δυνατόν οι κίνδυνοι με: α) έλεγχο ή αφαίρεση των τοξινών και των εξαρτησιογόνων ουσιών, β) απαγόρευση των πιο επικίνδυνων κατηγοριών προϊόντων και γ) αλλαγές στο προϊόν ώστε να γίνει η έναρξη και η εξάρτηση πιο δύσκολη.

Και στον τομέα αυτό η ανάγκη ερευνητικής συμμετοχής του γιατρού είναι αυταπόδεικτη. Πρέπει αφενός να αναπτύξουμε επωφελείς τροποποιήσεις στο προϊόν για τη μείωση κατά το δυνατόν των επιφερόμενων κινδύνων^{26,27} τους οποίους απαρεγκλίτως θα συνεχίσουμε να επισημαίνουμε στους πολίτες και τους πελάτες μας, και αφετέρου θα πρέπει να ελέγχουμε την επιστημονική βάση των κατά καιρούς προτεινόμενων τροποποιήσεων από την πλευρά της βιομηχανίας, όπως λόγω χάρη στην περίπτωση του BF, ώστε αυτές να μην αποτελούν διαφημιστικά τεχνάσματα ή επιστημονικοφανές άλλοθι.

6. Στήριξη των χρηστών του καπνού. Οι γιατροί θα πρέπει να υποστηρίξουμε τους χρήστες προκειμένου να ξεφύγουν από την εξάρτησή τους αλλά και να απαιτήσουν αποζημιώσεις από την καπνοβιομηχανία της οποίας η εγκληματική δραστηριότητα προκάλεσε σ' αυτούς ζημιά. Οι κυβερνήσεις θα πρέπει να ιεραρχήσουν τη θεραπεία ως πρώτης προτεραιότητας πολιτική. Τα συστήματα υγείας θα πρέπει να προσφέρουν αποτελεσματικές παρεμβάσεις σε όλους τους χρήστες, ανεξάρτητα από το κόστος, την ηλικία και το φύλο^{28,29}. Αυτή η διαδικασία διευκολύνεται από την ενσωμάτωση αυτών των παρεμβάσεων στα γενικότερα προγράμματα κατάχρησης ουσιών, εφόσον όπως έχει δείχθει, η χρήση καπνού έχει όλα τα χαρακτηριστικά για να θεωρηθεί ως κατάχρηση ουσιών αντίστοιχα με το οινόπνευμα ή τα ναρκωτικά³⁰.

Ο σχεδιασμός νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων, η αξιολόγησή τους και η υιοθέτηση των πλέον αποτελεσματικών από αυτές αποτελούν κύριο έργο των γιατρών. Η ενημέρωση από το σύνολο των γιατρών πρέπει να συνοδεύεται με πρόταση παραπομπής σε ειδικά ιατρεία-κέντρα διακοπής του καπνίσματος. Στα κέντρα αυτά παρέχεται ψυχολογική υποστήριξη και καθοδήγηση με τη μορφή ειδικών συμπεριφορικών τεχνικών³¹ και ειδικής συμβουλευτικής, προκειμένου

να ξεπεραστούν εκείνοι οι ψυχολογικοί παράγοντες που ξεκίνησαν τη συνήθεια αλλά και να αντιμετωπισθούν οι ψυχολογικές επιπτώσεις της διακοπής. Παράλληλα χορηγείται και φαρμακευτική υποστήριξη³² για την ανακούφιση από τα στερεητικά συμπτώματα της διακοπής (θεραπείες υποκατάστασης)³³⁻³⁵ και για τον ανταγωνισμό της δράσης της νικοτίνης στον εγκέφαλο (Βουπρόπριον / Zyban)^{36,37}. Με λίγα λόγια η θεραπεία της νικοτινικής εξάρτησης δεν μπορεί παρά να είναι έργο μιας διεπιστημονικής ιατρικής ομάδας.

Όσον αφορά την πρόληψη επισημαίνω ότι, όπως φάνηκε και από τα παραπάνω, τα περισσότερα θεραπευτικά μέτρα έχουν και μια διάσταση προληπτικού μέτρου είτε άμεσα λ.χ. η προστασία από το παθητικό κάπνισμα ή ο περιορισμός της πρόσβασης των νέων στα προϊόντα καπνού, είτε έμμεσα λ.χ. η λήψη νομοθετικών μέτρων ενάντια στο κάπνισμα, δίνοντας το μήνυμα στα παιδιά ότι δεν πρόκειται για μια κανονική και πλήρως αποδεκτή συμπεριφορά.

Όμως δεν υπάρχει αμφιβολία ότι απαιτείται και μια αμιγώς πρωτογενής πρόληψη για το κάπνισμα η οποία, όπως έδειξε και η δική μας έρευνα, θα πρέπει να ξεκινά αρκετά νωρίς, στα πρώτα σχολικά χρόνια. Στόχος μιας τέτοιας προληπτικής προσπάθειας θα πρέπει να είναι, όχι τόσο η παροχή πληροφοριών υγείας που δεν έχουν πολύ συγκεκριμένο νόημα για τις ηλικίες αυτές, αλλά η διαμόρφωση της στάσης τους απέναντι στο κάπνισμα και τους καπνιστές, εφόσον αυτή αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα της μελλοντικής καπνιστικής συμπεριφοράς. Ένας επίσης ευρύτερος στόχος, αλλά το ίδιο απαραίτητος, είναι η ψυχολογική θωράκιση των παιδιών αφού είναι η ευαλωτότητα σε αυτόν τον τομέα την οποία αργότερα θα εκμεταλλευτεί η καπνοβιομηχανία για να αντικαταστήσει τους καταναλωτές που χάνει με καινούργιους.

Ο ρόλος του γιατρού συνίσταται εδώ στην ανάλυση όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου και στην εκπόνηση προγραμμάτων δράσης. Τα αποτελέσματα της έρευνας της ομάδας μας, αποτελούν μια σημαντική για την Ελλάδα βάση τέτοιων δεδομένων με επιδημιολογικά στοιχεία, αλλά και πληροφορίες για το ψυχολογικό προφίλ των καπνιστών και τις διαφορές του από αυτό των μη καπνιστών. Η βάση αυτή δεδομένων επεκτείνεται και τα αποτελέσματά της επιβεβαιώνονται και από άλλες μελέτες. Επόμενο βήμα θα πρέπει να είναι ο καθορισμός, με βάση αυτά τα δεδομένα, των στόχων παρέμβασης και των τρόπων επίτευξής τους.

Η Ιατρική είναι μια επιστήμη με σημαντικές ηθικές υποχρεώσεις απέναντι στα άτομα και τα έθνη. Δεν μπορούμε, συνεπώς, υποκριτικά να αποφεύγουμε να λαμβάνουμε καθαρή θέση απέναντι σε αυτήν την επιδημία καλυπτόμενοι πίσω από ψευδοεπιστημονικές δηλώσεις του τύπου "τίποτα δεν έχει τελεσίδικα αποδειχτεί" ή "το καθήκον ως γιατρού είναι να διεξάγω έρευνα και να δημοσιεύω τα δεδομένα". Τέτοιες θέσεις είναι τόσο επικίνδυνες και παραπλανητικές όσο και η συνειδητή χάλκευση ερευνητικών δεδομένων. Η αποδοκιμασία και απομόνωση των επίορκων επιστημόνων, οι οποίοι εν γνώσει τους εργάζονται ενάντια στην αλήθεια, δεν αρκεί. Είναι ευθύνη του γιατρού να ενημερώσει, να εκπαιδεύσει και να προστατεύσει τους πολίτες. Ευθύνη που δεν μπορεί να απαλλοτριώνεται στο όνομα μιας θέσης όπως η "επιστήμη για την επιστήμη". Ως γιατροί δεν μπορούμε να αποποιηθούμε τον ηγετικό μας ρόλο σε θέματα που άπτονται της ζωής και του θανάτου και τα οποία η ίδια η ουσία του επαγγέλματός μας μάς εμπιστεύεται. Εξάλλου, η ανάληψη του κοινωνικού κόστους από μια επαγγελματική ομάδα είναι κυρίως αυτή που διαφοροποιεί ένα επάγγελμα από ένα λειτούργημα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sweanor DT. Regulation of tobacco and nicotine. In "The tobacco epidemic" from Progress in Respiratory Research Vol. 28, 1997.
2. Peto R, Lopez A et al. Update to 1995 of analyses of mortality from smoking in 15 EU Countries, Oxford University Press, Oxford, 1998
3. Wald N, Hackshaw A Cigarette Smoking: an epidemiological overview, British Medical Bulletin, 1996: 52(1):3-11.
4. Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. BMJ 1994, 309:901-911.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 1997.
6. American Lung Association Fact Sheet: Chronic Ob-

- structive Pulmonary Disease, August 97.
7. Beratis N, Varvarigou A, Makri M, Vagenakis A: Prolactin growth Hormone and insulin-like growth factor-I in newborn children of smoking mothers. *Clinical Endocrin* 1994, 40: 179-85.
 8. CDC. Mortality trends for selected smoking-related cancers and breast cancers: United States, 1950-1990. *MMWR* 1993, 42:857, 863-866.
 9. Fagerstrom KO, Kunze M, Schoberberger JC et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence. *Tob Control* 1996, 5: 52-56.
 10. Leshner A. Understanding Drug Addiction: Implications for Treatment. USA National Institute on Drug Abuse.
 11. Hieda Y, Keyler DE, VanDeVoort JT et al: Immunization of rats reduces nicotine distribution to brain. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999 Apr 143:2, 150-7.
 12. Pierce J, Gilpin E. A historical analysis of tobacco marketing and the uptake of smoking by youth in the United States: 1890-1977. *Health Psychol* 1995, 500-509.
 13. Report to Congress pursuant to the cigarette smoking act 1978: An action oriented research program for discovering and creating the best possible image for Viceroy Cigarettes, Ted Bates Advertising, 1975. Washington DC: Federal Trade commission, 1975. Document AD 11345.
 14. Peto R, Lopez A et al: Mortality from tobacco in developed counties: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992 May 23, 339(8804): 1268-78.
 15. Huber GL, Pandina RJ. The Economics of Tobacco Use. *Progress in Respiratory Research Vol 28: The Tobacco Epidemic* 1997.
 16. Joossens L, Raw M. Are tobacco subsidies a misuse of public funds? *BMJ* 1996, 312: 832-835.
 17. Piha T, Besselink E, Lopez AD. Tobacco and Health. *World Health Stat Q* 1993, 46: 188-194.
 18. Townsend J. The Impact of Price on cigarette consumption: an overview. Reducing smoking through price and other means. London, Department of Health, 1993.
 19. Melihan-Cheinin P, Hirsch A. Effect of smoke-free Environments, Advertising Bans and Price Increase. In "The tobacco epidemic" from *Progress in Respiratory Research Vol 28*, 1997.
 20. Preventing tobacco use among young people: A report of the Surgeon General. Washington DC: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
 21. Evans N, Farkas A, Gilpin E, Berry C, Pierce J. Influence of tobacco marketing and exposure to smokers on adolescent susceptibility to smoking. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:1533-1545.
 22. Russell MAH, Wilson C, Taylor C & Baker CD. Effect of general practitioners' advice against smoking. *BMJ* 1979, 2: 231-235.
 23. Stave GM, Jackson GW. Effect of a total work-site smoking ban on employee smoking and attitudes. *J Occup Med* 1991, 33: 884-890.
 24. Sorensen G, Rigotti N, Rosen A et al. Effects of a work-site non-smoking policy: Evidence for increased cessation. *Am J Public Health* 1991, 81:202-204.
 25. Glantz S, Woodruff TJ, Rosbrook B. Workplace Smoking Ban Reduces Number of Regular Smokers. UCSF News. American Heart Association Annual Meeting, New Orleans, Nov 18, 1992.
 26. Tang J, Morris J, Wald N et al. Mortality in relation to tar yield of cigarettes: a prospective study of four cohorts. *BMJ* 1995, 311: 1530-33.
 27. Pauly JL, Streck RJ, Cummings MK. US patents shed light on Eclipse and future cigarettes. *Tobacco Control* 1995, 4:261-65.
 28. Smoking Cessation Clinical Practice Guideline Panel and Staff. The Agency for Health Care Policy and Research. *JAMA* 1996, 275: 1270-80.
 29. Smoking Cessation Guidelines and their Cost Effectiveness. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 5, Part 1): S1-S38.
 30. Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996, 153(suppl): S1-S31.
 31. Hughes JR. Combining behavioral therapy and pharmacotherapy for smoking cessation: an update. In Onken LS, Blaine JD, Boren JJ eds. *Integrating Behavioral Therapies with Medication in the Treatment of Drug Dependence: NIDA Research Monograph* 1995:92-109. Monograph 150.
 32. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Smoking. *JAMA* January 6. 1999-Vol 281, No 1.
 33. Hays JT, Croghan IT, Offord KP et al. Over-the-counter (OTC) transdermal nicotine patch therapy. *J Addict Dis* 1997, 16: 136.
 34. Fagerstrom KO, Schneider NG, Lunell E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatments for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology* 1993, 111: 271-77.
 35. Blondal T, Franzon M, Westin A. A double-blind rand-

- omized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. Eur Resp J 1997, 62: 453-63.
36. Ferry Lh, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. J Addict Dis 1994, 13: 249.
37. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med 1997, 337: 1195-1202.

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Ι. Θ. Πολίτης, MD, FCCP

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) εξακολουθεί να ελκύει το αμέριστο ενδιαφέρον των πνευμονολόγων, μιας και παραμένει τεράστιο πρόβλημα υγείας ανά τον κόσμο. Η επίπτωση και η θνησιμότητά της εξακολουθούν να αυξάνουν και, στα προηγμένα κράτη, έχει καταστεί σήμερα η 4η συχνότερη αιτία θανάτου¹ και η μόνη από τις συχνές αιτίες θανάτου με θνησιμότητα που αυξάνεται αντί να ελαττώνεται^{2,3}. Στις ΗΠΑ, που 25% περίπου των ενηλίκων εξακολουθούν να καπνίζουν, η νόσος πιστεύεται ότι προσβάλλει το 10% περίπου του πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών⁴, ευθύνεται για το 13% των νοσηλειών⁴ και είναι η κύρια αιτία θανάτου σε πάνω από 100.000 ασθενείς ετησίως³. Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί σύντομη αναφορά σε άρθρα από την πρόσφατη Αγγλική Βιβλιογραφία, που επιλέχθηκαν γιατί πιστεύεται ότι παρουσιάζουν πρακτικό ενδιαφέρον και έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών μας με ΧΑΠ.

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται εξ' ορισμού από ελάττωση της εκπνευστικής ροής των πνευμόνων που παρατηρείται σε χρόνια βρογχίτιδα ή εμφύσημα¹ και που οφείλεται σε ετερογενείς μηχανισμούς, όπως απώλεια της ελαστικότητας των πνευμόνων από την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, χρόνια φλεγμονή και ίνωση στα βρογχιόλια διαμέτρου κάτω των 2mm, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος του βρογχιολίων κλπ.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, βρογχοδιασταλτικά, διάγνωση, παρόξυνση, κάπνισμα, αντιβιοτικά, κορτικοειδή, οξυγονοθεραπεία, μηχανικός αερισμός

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΧΑΠ δεν γίνεται ούτε όσο συχνά ούτε όσο νωρίς επιβάλλεται από τη βαρύτητα και την επίπτωση της νόσου⁵. Η σπιρομέτρηση, μια σχετικά απλή αλλά και ευαίσθητη και πολύ ειδική δοκιμασία, είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της νόσου: Ακόμη και μικρή ελάττωση της σχέσης FEV_1/FVC υποδηλώνει πρώιμο στάδιο της νόσου.

Για τη σωστή αξιοποίησή της, η σπιρομέτρηση προϋποθέτει όχι μόνο

Αλληλογραφία:

Prof. J. Politis, MD, FCCP, Northeastern Ohio Universities College of Medicine, 500 Gypsy Lane, PO Box 240, Youngstown, Ohio 44501-0240.

σωστή επιλογή σπιρομέτρου, αλλά και σωστή εκτέλεση της δοκιμασίας και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της, με βάση τα καθορισμένα κριτήρια⁶.

Σε μια πρόσφατη μελέτη από τη Νέα Ζηλανδία, οι Eaton και συν⁷ εξέτασαν 1012 σπιρογραφήματα από 30 διαφορετικά εργαστήρια οικογενειακών ιατρών και βρήκαν ότι στη μεγάλη τους πλειοψηφία δεν ήταν ούτε αποδεκτά από πλευράς τεχνικής, ούτε αναπαραγώγιμα. Το ποσοστό των αποδεκτών σπιρογραφημάτων ήταν μόνο 12,5% των δοκιμασιών και ανήλθε μόνο στο 33,1% μετά από ειδικό σεμινάριο του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού που ήταν υπεύθυνο για την εκτέλεση των σπιρογραφημάτων. Επί πλέον, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από τον θεράποντα ιατρό κρίθηκε ορθή μόνο σε ποσοστό 33% των ασθενών.

Τα αποτελέσματα αυτά αντικατοπτρίζουν όχι μόνο την πλημμελή κατάρτιση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού αλλά και τη δυσκολία εκτέλεσης της μεθόδου σε ηλικιωμένα κυρίως άτομα με σημαντική ΧΑΠ και εγείρουν ερωτήσεις για τη δυνατότητα αξιοπιστίας ευρείας χρήσης της μεθόδου⁸. Οι ερωτήσεις αυτές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον εν όψει πρόσφατων συστάσεων για ευρεία χρήση της σπιρομέτρησης στην προσπάθεια πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης και έγκαιρης θεραπείας της νόσου⁹. Σε πρόσφατη σύμφωνη γνώμη ειδικών από ACCP και NHLBI αναγνωρίζεται η συχνή δυσκολία εκτέλεσης πραγματικής FVC σε ασθενείς με ΧΑΠ και συνιστάται η χρήση της FEV₆ και της σχέσης FEV₁/FEV₆% ως υποκατάστατου της FVC¹⁰.

Ελπίζεται ότι η ανάπτυξη καινούργιων συμπαγών, ευκολόχρηστων και φθηνών σπιρομέτρων, που έχουν ήδη αρχίσει να διατίθενται στην αγορά, θα οδηγήσει σε ευρεία εφαρμογή της σπιρομέτρησης και σε πιο συχνή και πιο πρώιμη διάγνωση της νόσου. Η πρόκληση για τους Έλληνες πνευμονολόγους είναι η ευαισθητοποίηση των συναδέλφων άλλων ειδικοτήτων στην πρόληψη και πρώιμη διάγνωση της νόσου και η εκπαίδευση του ευρύτερου κοινού στον τρόπο διάγνωσης και τα οφέλη της πρόληψης και διακοπής του καπνίσματος σε πρώιμα στάδια της νόσου. Δεν θα πρέπει τέλος να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι η παρουσία απόφραξης των αεροφόρων, φαίνεται να είναι και δείκτης άλλων σοβαρών παθήσεων, όπως καρκίνου πνεύμονος, στεφανιαίων επεισοδίων και εμφράγματος μυοκαρ-

δίου¹¹ και κατ' επέκταση δείκτης πρώιμης νοσηρότητας και θνητότητας.

Οξεία Παρόξυνση ΧΑΠ

Οξεία παρόξυνση είναι συχνή και σοβαρή επιπλοκή της πορείας της νόσου των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, που συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από επιδείνωση της δύσπνοιας, επιδείνωση του βήχα ή της παραγωγής πτυέλων και απόχρεμψη πυωδών πτυέλων και η διάγνωσή της γίνεται όταν ο ασθενής έχει αναπτύξει τουλάχιστον δύο από τα τρία αυτά συμπτώματα.

Οι Semmungal και συν¹², χρησιμοποιώντας το Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο St. George (SGRQ), ανέφεραν πρόσφατα ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών τους με ΧΑΠ εξαρτάται κυρίως από τη συχνότητα των οξείων παροξύνσεων της νόσου των. Το 87% των ασθενών τους είχαν τουλάχιστον μια οξεία παρόξυνση κατά τη διάρκεια του ενός έτους της μελέτης και ο μέσος αριθμός παροξύνσεων κατά ασθενή ήταν 3 ανά έτος.

Λίγο πιο πριν, οι Connors και συν¹³ είχαν επιστήσει την προσοχή μας στην υψηλή θνητότητα των ασθενών με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ που παρουσιάζονται με κατακράτηση CO₂ και έχουν ανάγκη νοσηλείας: Η θνητότητα της υποομάδας αυτής είναι 11% κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, 20% σε 2 μήνες, 33% σε 3 μήνες, 43% σε 1 έτος και 49% σε 2 έτη.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ

Τα μόνα μέτρα αποδεδειγμένης αξίας για την πρόληψη της παροξύνσεως της ΧΑΠ είναι η διακοπή του καπνίσματος και η τακτική εφαρμογή αντιγριππικού εμβολιασμού.

Οι Nichol και συν.¹⁴ ανέφεραν ότι σε πληθυσμό ατόμων γεροντικής ηλικίας με ΧΑΠ, η εφαρμογή αντιγριππικού εμβολιασμού σχετίζεται με σημαντική ελάττωση των ιατρικών επισκέψεων για αναπνευστικά συμπτώματα, ελάττωση του αριθμού νοσηλείων για γρίπη και πνευμονία και μειωμένη θνητότητα κατά τη διάρκεια έξαρσης των κρουσμάτων γρίπης. Ομάδα μελέτης αντιγριππικού εμβολιασμού ανέφερε πρόσφατα τα αποτελέσματα μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης, που δείχνουν ότι, χορήγηση εμβολίου σε υγιείς

ενήλικες με ζωντανά αδρανοποιημένα στελέχη της γρίπης υπό τη μορφή ρινικού ψεκασμού, είναι και ασφαλής και αποτελεσματική¹⁵.

Ενδείξεις για πιθανή αξία στην πρόληψη παροξύνσεων της ΧΑΠ υπάρχουν και για τη χορήγηση αντιγριπικών παραγόντων όπως η Αμανταδίνη και η Ριμανταδίνη για την πρόληψη γρίπης τύπου Α και πρόσφατα οι αναστολείς της νευραμινιδάσης όπως το Zanamivir για τη θεραπεία αλλά και την πρόληψη της Γρίπης Τύπου Α και Β¹⁶. Ενδείξεις για πιθανό ρόλο τους στην πρόληψη παροξύνσεων υπάρχουν ακόμη για την Πνευμονική Αποκατάσταση και για τη χρήση νεφελοποιημένων κορτικοειδών, ενώ η κάποτε δημοφιλής προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και ο εμβολιασμός έναντι του Πνευμονιοκόκκου δε συνοδεύονται από μείωση της εξάρσεως της νόσου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των ασθενών με οξεία παρόξυνση Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας έγκειται κυρίως στη διακοπή του καπνίσματος, τη χορήγηση οξυγόνου σε κατάλληλες δόσεις, τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, αντιβιοτικών και κορτικοειδών σε αναπνευσιοθεραπεία και σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η θεραπεία των ασθενών στα χρόνια στάδια της νόσου περιλαμβάνει επί πλέον Πνευμονική Αποκατάσταση, κατάλληλη διατροφή, θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με ανεπάρκεια Α₁ Αντιθρυψίνης, θεραπεία τυχόν υποκείμενης πνευμονικής υπέρτασης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, και ενδεχομένως χειρουργική θεραπεία. Ακολουθεί σύντομη αναφορά σε άρθρα σχετικά με τις παραπάνω θεραπευτικές μεθόδους.

Διακοπή Καπνίσματος

Περισσότερο από 90% των περιπτώσεων ΧΑΠ οφείλονται στο κάπνισμα και η διακοπή καπνίσματος είναι η μόνη γνωστή θεραπευτική επέμβαση που αλλάζει τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ¹⁷.

Το κάπνισμα έχει καταστεί η κύρια αιτία θανάτου σε αναπτυσσόμενες χώρες. Σχεδόν 1/5 όλων των θανάτων στις ΗΠΑ μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα. Υπολογίζεται ότι σε παγκόσμια κλίμακα υπάρχουν περί-

που 1,6 δισεκατομμύρια καπνιστές και ότι τουλάχιστον 3 εκατομμύρια θάνατοι κάθε χρόνο οφείλονται στο κάπνισμα. Αν οι σημερινές τάσεις συνεχίσουν, υπολογίζεται ότι σε 25 χρόνια το κάπνισμα θα ευθύνεται για 10 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο¹⁸.

Η φαρμακευτική θεραπεία του καπνίσματος, σημαντικό μέρος της αγωγής για τη διακοπή του καπνίσματος, περιγράφεται διεξοδικά σε μια πρακτική ανασκόπηση του θέματος από τους Hughes και συν. στο περιοδικό JAMA¹⁹.

Η Νικοτίνη ενεργοποιεί ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς στον εγκέφαλο και προκαλεί φυσική και ψυχολογική εξάρτηση των καπνιστών. Στο εμπόριο διατίθενται σήμερα για απεξάρτηση από το κάπνισμα 4 διαφορετικές μορφές υποκατάστασης της νικοτίνης και συγκεκριμένα η τσίχλα νικοτίνης (δόσεις 2mg και 4 mg για βαρύτερους καπνιστές), αυτοκόλλητα νικοτίνης που ο ασθενής "φοράει" για 16-24 ώρες ημερησίως και που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με την τσίχλα νικοτίνης, ρινοκοί ψεκασμοί νικοτίνης για ταχύτερη στάθμη (1-2 εισπνοές κάθε ώρα) και εισπνοές νικοτίνης από του στόματος (με συσκευή που ελευθερώνει νεφελοποιημένη νικοτίνη στη στοματική κοιλότητα). Το ποσοστό των πρώην καπνιστών που εξακολουθούν να μην καπνίζουν 6 μήνες μετά από θεραπεία με σκευάσματα νικοτίνης κυμαίνεται από 15-35% σε διάφορες μελέτες και αναφέρεται σταθερά τουλάχιστον διπλάσιο του ποσοστού των καπνιστών που πήραν placebo. Η επιτροπή CEASE (Collaborative European Anti-Smoking Evaluation) της European Respiratory Society ανακοίνωσε πρόσφατα τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης από 17 ευρωπαϊκές χώρες που δείχνουν ότι αυτοκόλλητα με μεγαλύτερη δόση νικοτίνης (25mg αντί για 15mg) ήταν λίγο πιο αποτελεσματικά στη μακρόχρονη διακοπή καπνίσματος²⁰.

Ακόμη πιο αποτελεσματική για τη διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να είναι η θεραπεία με το αντικαταθλιπτικό φάρμακο Bupropion. Μετά την αρχική ανακοίνωση της αποτελεσματικότητάς του²¹, οι Jorenby και συν. ανακοίνωσαν ότι θεραπεία με Bupropion ή με συνδυασμό Bupropion και αυτοκόλλητων νικοτίνης για τη διακοπή καπνίσματος ήταν πολύ πιο αποτελεσματική από θεραπεία με αυτοκόλλητων νικοτίνης μόνο ή με placebo²². Το ποσοστό των καπνιστών που συνέχισαν να μην καπνίζουν 12 μήνες μετά τη θεραπεία ήταν

15,6% των καπνιστών που πήραν placebo, 16,4% των καπνιστών με αυτοκόλλητα νικοτίνης, 30,3% των καπνιστών που πήραν Burprolion και 35,5% αυτών που πήραν burprolion και αυτοκόλλητα νικοτίνης. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο τελευταίες ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Βρογχοδιασταλτικοί παράγοντες

Η χορήγηση βραγχοδιασταλτικών παραγόντων (Αντιχολινεργικά βραχείας και παρατεταμένης δράσης, β_2 -διεγέρτες βραχείας και παρατεταμένης δράσης και θεοφυλλίνη) στη θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ αποσκοπεί στη βελτίωση της απόφραξης των αεροφόρων, της δύσπνοιας και των άλλων συμπτωμάτων και κατ' επέκταση την ποιότητα της ζωής των ασθενών²³. Θα πρέπει να αναγνωριστεί το γεγονός ότι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να δείξουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τους μετά χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, παρά την έλλειψη βελτίωσης των σπироγραφικών παραμέτρων τους, και ότι η εκτίμηση της απόκρισης στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει, εκτός της σπιρομέτρησης, να περιλαμβάνει και εκτίμηση του βαθμού βελτίωσης των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι βρογχοδιασταλτικοί παράγοντες δε φαίνεται να έχουν μακρόχρονα αποτελέσματα και δεν υπάρχει σημαντική ένδειξη ότι επηρεάζουν τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ²⁴.

Σε πρόσφατο άρθρο στο Chest, οι Mahler και συν.²⁵ υπεστήριξαν ότι η χορήγηση Σαλμετερόλης ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από placebo αλλά και από Ιπρατρόπιο στη βελτίωση της FEV₁ και της δύσπνοιας μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και συνέστησαν τη χρησιμοποίηση της Σαλμετερόλης ως το φάρμακο εκλογής για την αρχική θεραπεία της ΧΑΠ. Η μελέτη αυτή κατακρίθηκε για το γεγονός ότι η δόση Ιπρατρόπιου που χορηγήθηκε ήταν κατώτερη από τη συνηθισμένη στην Ευρώπη δόση²⁶.

Άρθρο από τους Martin και συν. επίσης στο Chest φαίνεται να προβάλλει το Ιπρατρόπιο ως βρογχοδιασταλτικό παράγοντα εκλογής μιάς και βρέθηκε να βελτιώνει σημαντικά τον κορεσμό αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου και την ποιότητα του ύπνου σε ασθενή με σημαντικό βαθμό ΧΑΠ²⁷.

Αντιχολινεργικά ή β -διεγέρτες στην αρχική θεραπεία του ασθενή με ΧΑΠ; Η απάντηση φαίνεται να

είναι "και τα δύο" μιάς και ο τρόπος δράσης τους είναι διαφορετικός και τα αποτελέσματά τους συμπληρωματικά. Ο συνδυασμός σαλβουταμόλης και ιπρατρόπιου σε μικρές σχετικά δόσεις για το καθένα επιτρέπει μεγιστοποίηση της βρογχοδιασταλτικής τους δράσης²⁸ και ενδεχομένως σχετίζεται με ελάττωση των οξείων παροξύνσεων της νόσου²⁹.

Η θεοφυλλίνη χρησιμοποιείται σήμερα λιγότερο από πριν στη θεραπεία της ΧΑΠ, κυρίως λόγω των δυνητικών παρενεργειών της, ιδιαίτερα σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Η θεοφυλλίνη μπορεί να χορηγηθεί σε μικρότερες και κατά συνέπεια ασφαλέστερες δόσεις σε συνδυασμό με β -διεγέρτες³⁰, με αντιχολινεργικά³¹ ή και με τα δύο³², με βελτίωση της βρογχοδιασταλτικής της δράσης και βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών.

Η ασφάλεια της χορήγησης βρογχοδιασταλτικών και ιδιαίτερα β -διεγερτών σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο δεν έχει τεκμηριωθεί. Θεωρητικά, η θετική χρονότροπος δράση των β -αγωνιστών και η υποκαλιαιμία που προκαλούν μαζί με τη δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc³³ εγκυμονούν τον κίνδυνο σημαντικών αρρυθμιών σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ. Οι Cazzola και συν.³⁴ ανέφεραν ότι σε ασθενείς τους με προϋπάρχουσες καρδιακές αρρυθμίες και υποξαιμία, η χορήγηση β -αγωνιστών παρατεταμένης δράσης, και ιδιαίτερα φορμοτερόλης σε υψηλές δόσεις, προκάλεσε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, υπερκοιλιακές και κοιλιακές έκτακτες συστολές και υποκαλιαιμία. Φαίνεται ότι υψηλές δόσεις β -διεγερτών και ιδιαίτερα β -διεγερτών παρατεταμένης δράσεως πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο και υποξαιμία. Χορήγηση σαλμετερόλης ακόμη και σε υψηλές δόσεις φαίνεται να είναι ασφαλής σε άτομα χωρίς ιστορικό υποκείμενης καρδιακής νόσου³⁵.

Καθαρή μορφή R-ισομερούς Σαλβουταμόλης (Levalbuterol) είναι διαθέσιμη στο εμπόριο και λέγεται ότι υπερτερεί της ρακεμικής μορφής Σαλβουταμόλης λόγω της απαλλαγής του S-ισομερούς, αλλά περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να δείξουν αν το σκεύασμα αυτό έχει όντως πλεονεκτήματα³⁶.

Αντιβιοτικά

Λοιμώξεις και ιδιαίτερα βακτηριδιακές λοιμώξεις πιστεύεται ότι είναι η κύρια αιτία οξείων παροξύνσεων της ΧΑΠ. Πρόσφατες μελέτες μας έχουν δώσει περισσότερα στοιχεία για τη συχνότητα και τον τύπο των λοιμώξεων αυτών.

Οι Monso και συν.³⁷ έδειξαν με βρογχοσκόπηση και τη λήψη δειγμάτων με προστατευτική ψήκτρα, βακτηριακό αποικισμό των κατώτερων αεροφόρων οδών σε 25% των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ. Σε ασθενή με παρόξυνση ΧΑΠ, οι ίδιοι ερευνητές απομόνωσαν με τον ίδιο τρόπο βακτηρίδια σε πολύ μεγαλύτερους αριθμούς και σε ποσοστό 52% των ασθενών. Τα βακτηρίδια που απομονώνονται συχνότερα και πιστεύεται ότι είναι τα συνήθη αίτια παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι *Haemophilus Influenza*, *Moraxella catarrhalis* και *Streptococcus pneumoniae*. Επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν υψηλότερη επίπτωση αναπνευστικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΧΑΠ από ότι στο γενικό πληθυσμό, η υπερэкκριση βλέννας και η δυσλειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου, που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα, η μείωση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των ουδετεροφίλων και η έκλυση φλεγμονωδών κυτταροκινών στους πνεύμονες ασθενών με ΧΑΠ, συνηγορούν υπέρ του πρωτεύοντα ρόλου των βακτηριδιακών λοιμώξεων στις παροξύνσεις της νόσου.

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις στην οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ πιστεύεται ότι οφείλονται στα βακτηρίδια που αποικίζουν τον ρινοφάρυγγα ή το βρογχικό δένδρο του εκάστοτε ασθενούς. Όταν η σαπροφυτική αυτή σχέση διαταραχθεί, όπως π.χ. μετά από μια ιογενή λοίμωξη, τα βακτηρίδια καθίστανται παθογόνα και, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν ενεργοποίηση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων, έκλυση πρωτεασών και ριζών οξυγόνου, έκλυση κυτταροκινών και συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων, ενδέχεται να οδηγήσουν σε φαύλο κύκλο με διαιώνιση της λοίμωξης και βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων των αεροφόρων οδών και δομικών πρωτεϊνών του πνευμονικού παρεγχύματος.

Μια νέα πληροφορία όσον αφορά τη βακτηριολογία των αναπνευστικών λοιμώξεων σε ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ είναι η παρατήρηση ότι τα υπεύθυνα βακτηρίδια φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα της ΧΑΠ.

Οι Eller και συν. περιέγραψαν πρόσφατα ότι απομόνωσαν βακτηρίδια στα πτύελα 112 από 211 ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ και, το σημαντικότερο ότι, σε ασθενείς με FEV₁ λιγότερο από 35% της προβλεπόμενης τιμής, οι κύριοι μικροοργανισμοί ήταν αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια, εντεροβακτηριοειδή και ψευδομονάδα³⁸. Σε παρόμοια μελέτη, οι Soter και συν. έδειξαν, με τη χρήση βρογχοσκόπησης και προστατευτικής ψήκτρας, υψηλό ποσοστό απομόνωσης αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων (44%) σε προοπτική μελέτη 50 διασωληνωμένων ασθενών με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ³⁹. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν πιο πρόσφατα οι Miravittles και συν. (40) που έκαναν ποσοτικές καλλιέργειες πτυέλων σε 91 ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ. *Haemophilus Influenzae* ήταν ο κύριος μικροοργανισμός σε ασθενείς που ήταν ακόμη ενεργοί καπνιστές, ενώ σε ασθενείς με FEV₁ λιγότερο του 50% της προβλεπόμενης τιμής απεμόνωσαν πολύ συχνότερα *Haemophilus Influenza* ή *Pseudomonas*. Η σχέση βαρύτητας της ΧΑΠ και βακτηριολογίας των παροξύνσεών της θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην εκλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού.

Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ έχει αμφισβητηθεί παρά την ύπαρξη πειστικών δεδομένων για την αποτελεσματικότητά τους.

Στην κλασική μελέτη των Anthonisen και συν.⁴¹, η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών σε ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ οδήγησε, σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo, σε σημαντικά καλύτερη κλινική απόκριση και συντομότερη αποκατάσταση της πνευμονικής λειτουργίας. Σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση οι Saint και συν.⁴² τόνισαν ότι σε όλες τις σχετικές μελέτες η χορήγηση αντιβιοτικών είχε σταθερά καλύτερα αποτελέσματα συγκρινόμενη με τη χορήγηση placebo.

Διάφοροι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην επιλογή του αντιβιοτικού για τη θεραπεία των ασθενών με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ. Η εξέταση πτυέλων δεν παρέχει κατά κανόνα σημαντική βοήθεια και οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί πιθανολογούνται με βάση τα κλινικά δεδομένα. Οι συστάσεις των Balter και συν.⁴³ παρέχουν χρήσιμες κατευθυντήριες γραμμές, αλλά η τελική εκλογή πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν και άλλους παράγοντες όπως π.χ. τοπικές ή νοσοκο-

μειακές ιδιαιτερότητες, ευκολία χορήγησης του φαρμάκου, τρόπο δράσης του, συγκέντρωση του αντιβιοτικού στους ιστούς, μεταβολισμό κλπ. Με βάση τις συστάσεις των Balter και συν. και τα παραπάνω νεότερα δεδομένα, ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών και με FEV_1 άνω του 50% της προβλεπόμενης τιμής μπορεί να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με Αμπικιλλίνη, Τετρακυκλίνη, ή συνδυασμό Τριμεθοπρίμης και Σουλφαμεθοξαζόλης. Ασθενείς άνω των 65 ετών ή με τιμή FEV_1 λιγότερη του 50% της προβλεπόμενης ή με συχνές οξείες παροξύνσεις θα πρέπει να θεραπεύονται εμπειρικά με κινολόνες, κεφαλοσπορίνες 2ης ή 3ης γενεάς, ή με τις νέες Μακρολίδες.

Κορτικοειδή

Παρά το γεγονός ότι κορτικοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ για 50 περίπου χρόνια, ο ακριβής τους ρόλος στη θεραπεία της νόσου μόλις αρχίζει να διαγράφεται με την πρόσφατη συμπλήρωση εκτεταμένων προοπτικών μελετών στην Ευρώπη και ΗΠΑ.

Ακολουθεί ανασκόπηση των σημερινών δεδομένων για τη χρήση κορτικοειδών: (α) από του στόματος για χρόνια θεραπεία της ΧΑΠ, (β) σε οξεία παρόξυνση της νόσου και (γ) υπό τη μορφή εισπνοών.

Μεταάνάλυση 15 μελετών για τη χρόνια χρήση κορτικοειδών από του στόματος σε ασθενή με σταθερή ΧΑΠ⁴⁴ έδειξε ότι μόνο 10% περίπου των ασθενών με ΧΑΠ δείχνουν βελτίωση της FEV_1 μετά χορήγηση κορτικοειδών. Προς το παρόν, εκτός από βραχύχρονη δοκιμαστική θεραπευτική χορήγηση κορτικοειδών, δεν υπάρχει αποδεκτή μέθοδος για την αναγνώριση της μικρής αυτής υποομάδας ασθενών με ΧΑΠ, που θα απαντήσουν στα κορτικοειδή. Είναι πολύ πιθανόν ότι πρόκειται για ασθενείς με υποκείμενα στοιχεία βρογχικού άσθματος. Οι Chanez και συν. π.χ. παρατήρησαν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων σε βιοψία βρογχικού βλεννογόνου και αυξημένα επίπεδα ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης σε βρογχοκυψελιδική έκπλυση από ασθενείς που έδειξαν ικανοποιητική απάντηση στη χορήγηση πρεδνιζολόνης⁴⁵. Πιο πρόσφατη ανακοίνωση δείχνει ότι ηωσινοφιλία στα πτύελα καπνιστών με ΧΑΠ προοιωνίζει ικανοποιητική απόκριση σε θεραπεία με κορτικοειδή⁴⁶.

Παρά την έλλειψη πειστικών δεδομένων, κορτικοει-

δή χορηγούνται σε υψηλές συνήθως δόσεις στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ. Πολυκεντρική μελέτη από το Department of Veterans Affairs των ΗΠΑ⁴⁷ κατέληξε στα εξής κύρια συμπεράσματα: (α) Θεραπεία με κορτικοειδή σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ σχετίστηκε με κάποια κλινική βελτίωση και ελάττωσε το ποσοστό αποτυχίας της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών κατά 10% σε σύγκριση με placebo, (β) Η FEV_1 βελτιώθηκε πιο σύντομα με τη χρήση κορτικοειδών, (γ) Η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών μειώθηκε κατά 1,2 ημέρες στους ασθενείς που πήραν κορτικοειδή, (δ) Θεραπευτικό σχήμα χορήγησης των κορτικοειδών για 2 εβδομάδες είχε τα ίδια αποτελέσματα με σχήμα χορήγησης για 8 εβδομάδες και (ε) Υπεργλυκαιμία σημαντικού βαθμού παρατηρήθηκε σε 15% των ασθενών με κορτικοειδή.

Παρόμοια Αγγλική μελέτη από τους Davies και συν.⁴⁸ με μικρότερο αριθμό ασθενών έδειξε παρεμφερή αποτελέσματα. Ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ χωρίς αναπνευστική οξέωση είχαν ικανοποιητική απάντηση στη χορήγηση μικρών σχετικά δόσεων πρεδνιζολόνης από του στόματος (30mg) για 2 εβδομάδες.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα αυτά, παρά το γεγονός ότι είναι θετικά, υπολείπονται κατά πολύ των θεαματικών αποτελεσμάτων της χορήγησης κορτικοειδών σε οξεία παρόξυνση ασθενών με Βρογχικό Άσθμα.

Κορτικοειδή υπό μορφή εισπνοών, θεμελιώδη στη χρόνια θεραπεία του βρογχικού άσθματος, χορηγούνται επίσης συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ παρά την έλλειψη δεδομένων για την αποτελεσματικότητά τους. Η πρόσφατη συμπλήρωση 4 εκτεταμένων μελετών επιτρέπει τη διαμόρφωση νέων απόψεων για τον ρόλο των νεφελοποιημένων κορτικοειδών στη θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ. Η πολυκεντρική μελέτη EUROSCOP⁴⁹ εξέτασε τα αποτελέσματα χορήγησης νεφελοποιημένης Budesonide σε ασθενείς με ήπιου βαθμού ΧΑΠ που εξακολούθησαν να καπνίζουν, η μελέτη της πόλης της Κοπεγχάγης⁵⁰ τα αποτελέσματα της χορήγησης εισπνοών budesonide σε καπνιστές με πολύ μικρού βαθμού απόφραξη αεροφόρων ή και φυσιολογική FEV_1 , η μελέτη ISOLDE⁵¹ τα αποτελέσματα της χορήγησης εισπνοών Fluticasone σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού ΧΑΠ και η μελέτη Lung Health Study II⁵² τα απο-

τελέσματα της χορήγησης Budesonide σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού ΧΑΠ.

Το κύριο αποτέλεσμα έκβασης που εξετάστηκε στις παραπάνω μελέτες ήταν ο ρυθμός ελάττωσης της FEV_1 . Καμία από τις 4 μελέτες δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ασθενών με εισπνοές κορτικοειδών και την ομάδα ασθενών με placebo.

Η επίπτωση της χορήγησης κορτικοειδών στον αριθμό παροξύνσεων της νόσου ή στα συμπτώματα των ασθενών δεν εξετάστηκε στη μελέτη EUROSCOPE.

Η μελέτη Copenhagen City Lung Study δεν έδειξε καμία διαφορά ούτε σε άλλες παραμέτρους όπως π.χ. στον αριθμό οξείων παροξύνσεων της νόσου ή στον βαθμό των συμπτωμάτων των ασθενών.

Η μελέτη ISOLDE έδειξε μικρή ελάττωση του αριθμού παροξύνσεων της νόσου και βραδύτερη επιδείνωση της ποιότητας ζωής στους ασθενείς που πήραν κορτικοειδή. Η αξία των θετικών αυτών στοιχείων είναι επί του παρόντος ασαφής.

Η μελέτη Lung Health Study II έδειξε ότι οι ασθενείς που πήραν κορτικοειδή ανέφεραν βελτίωση της δύσπνοιάς τους αλλά όχι του βήχα ή της συρίττουσας αναπνοής, είχαν μικρότερο αριθμό επειγουσών ιατρικών επισκέψεων και νοσηλείων και είχαν σημαντική πτώση στην υπεραντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών μετά από 9 μήνες θεραπείας. Η ελάττωση της υπεραντιδραστικότητας των αεροφόρων οδών ενδέχεται να σχετίζεται με τη βελτίωση της δύσπνοιας και την ελάττωση των οξείων παροξύνσεων της νόσου.

Με βάση τα παραπάνω καινούργια δεδομένα μπορούμε να συμπεράνουμε ότι:

1. Σε γενικές γραμμές, ασθενείς με ΧΑΠ δε δείχνουν σημαντική απόκριση στην χορήγηση κορτικοειδών.

2. Βραχεία χορήγηση κορτικοειδών φαίνεται να έχει όντως θέση στη θεραπεία ασθενών με σημαντική οξεία παρόξυνση της νόσου των.

3. Τα κορτικοειδή σε οποιαδήποτε μορφή και σχήμα χορήγησης δεν επιβραδύνουν τον ρυθμό επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΑΠ.

4. Μακρόχρονη χορήγηση κορτικοειδών είτε από του στόματος είτε υπό μορφή εισπνοών δεν έχει κατά κανόνα θέση στη θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ.

5. Ο ρόλος των εισπνοών κορτικοειδών στη μικρή

υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ, που δείχνουν σημαντική βελτίωση μετά χορήγηση κορτικοειδών από του στόματος είναι αβέβαιος. Δοκιμαστική χορήγηση εισπνοών κορτικοειδών στους ασθενείς αυτούς αποτελεί μια λογική προσέγγιση.

Ο λόγος για τη μεγάλη διαφορά της αποτελεσματικότητας των κορτικοειδών ανάμεσα σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και σε ασθενείς με ΧΑΠ οφείλεται πολύ πιθανόν στο γεγονός ότι η φλεγμονή των αεροφόρων οδών φαίνεται να διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στις δύο αυτές νοσολογικές οντότητες. Τα φλεγμονώδη κύτταρα στις αεροφόρες οδούς των ασθενών με Βρογχικό Άσθμα είναι κατ' εξοχήν ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα CD4 κύτταρα T.

Ηωσινόφιλα παρατηρούνται και στις αεροφόρες οδούς ασθενών με ΧΑΠ, αλλά τα κύρια φλεγμονώδη κύτταρα εδώ είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα. Στις αεροφόρες οδούς ασθενών με ΧΑΠ ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα κυτταροκίνης IL-8, που έχει την ιδιότητα να ελκύει ουδετερόφιλα. Πρόσφατα οι Saetta M και συν⁵³ και Lams και συν⁵⁴ έχουν περιγράψει την παρουσία στις αεροφόρες οδούς ασθενών με ΧΑΠ μεγάλου αριθμού λεμφοκυττάρων CD8, που πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαναδόμηση των αεροφόρων και στην παθογένεση της ΧΑΠ.

Τα κορτικοειδή ελαττώνουν εντυπωσιακά τον αριθμό ηωσινοφίλων στα πτύελα και αναστέλλουν αποτελεσματικά την έκλυση κυτταροκινών από τα λεμφοκύτταρα CD4, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την λειτουργία των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων CD8 ούτε την έκλυση κυτταροκίνης IL-8, διαφορές που πιστεύεται ότι ευθύνονται για τη μεγάλη διαφορά της αποτελεσματικότητάς τους στο Βρογχικό Άσθμα και τη ΧΑΠ.

Οξυγονοθεραπεία

Το οξυγόνο παραμένει το μόνο φάρμακο που μπορεί να παρατείνει τη ζωή ασθενών με ΧΑΠ.

Ο τρόπος χορήγησης του παραμένει ο ίδιος: Κύλινδροι συμπιεσμένου αερίου, Συμπυκνωτές και Συσκευές Υγρού Οξυγόνου.

Διάφορες συσκευές εξοικονόμησης Οξυγόνου για μακρότερη χρήση των φορητών μονάδων, όπως π.χ. καθετήρες με αποθηκευτικό χώρο και συσκευές χορή-

γησης O_2 "κατά ζήτηση" (demand O_2 pulsing devices) έχουν καταστεί πιο δημοφιλείς. Διαπραχειακή χορήγηση οξυγόνου έχει γίνει ευκολότερη με τη τεχνική "mini-τραχειοστομίας"⁵⁵, και γίνεται γενικά καλώς αποδεκτή από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους.

Αν και πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ αναπτύσσουν υποξαιμία μόνο κατά την άσκηση, δεν υπάρχουν μελέτες που να καθορίζουν τον ρόλο χορήγησης οξυγόνου μόνο κατά την διάρκεια άσκησης.

Υποξαιμία κατά την διάρκεια του ύπνου είναι συχνό συμβάν σε ασθενείς με ΧΑΠ ακόμη και αν δεν έχουν υποξαιμία κατά την διάρκεια της ημέρας⁵⁶, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ευεργετικά αποτελέσματα νυχτερινής χορήγησης O_2 στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Μη Επεμβατικός Μηχανισμός Αερισμός

Ο όρος "Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός-Non Invasive Ventilation" αναφέρεται στην εφαρμογή Μηχανικής Υποστήριξης της Αναπνοής χωρίς τη χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα.

Ο ασθενής με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ εμφανίζει κατά κανόνα αύξηση της αντίστασης των αεροφόρων οδών και ελάττωση της εκπνευστικής ροής με αποτέλεσμα να καταφεύγει σε υπερδιάταση των πνευμόνων στην προσπάθεια διατήρησης ικανοποιητικών εκπνευστικών ροών. Η υπερδιάταση αυτή των πνευμόνων οδηγεί σε μηχανική "μειονεκτική θέση" τους αναπνευστικούς μυς και επιστράτευση επικουρικών αναπνευστικών μυών, και, σε συνδυασμό με την απόφραξη των αεροφόρων στην ανάπτυξη ενδογενούς PEEP (auto PEEP) και αύξηση του έργου αναπνοής. Το αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η κόπωση των αναπνευστικών μυών και η εγκατάσταση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP), σε επίπεδα ανάλογα της ενδογενούς PEEP, μέσω μάσκας που εφαρμόζει κλειστά γύρω από τη μύτη ή τη μύτη και το στόμα του ασθενούς, μπορεί να αντιρροπήσει την ενδογενή PEEP και κατά συνέπεια να ελαττώσει το έργο αναπνοής του ασθενούς. Η προσθήκη μηχανικού αερισμού θετικής πίεσης μέσω αναπνευστήρα όγκου ή αναπνευστήρα θετικής πίεσης με δυο επίπεδα πίεσης (bilevel), αποσκοπεί σε περαιτέρω ελάττωση του έργου αναπνοής και βελτίωση της κόπωσης των αναπνευστικών μυών.

Αν και πολλές από τις υπάρχουσες μελέτες δεν είναι συγκριτικές, τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν ισχυρά υπέρ της ευρείας εφαρμογής Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού Θετικής Πίεσης στους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια από παρόξυνση ΧΑΠ. Σε πρόσφατη μετά- ανάλυση των δημοσιευμένων συγκριτικών μελετών οι Keenan και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού ενδείκνυται πράγματι στη θεραπεία ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ, μιάς και φαίνεται να μειώνει τον αριθμό των ασθενών που χρειάζονται διασωλήνωση, τη διάρκεια νοσηλείας τους και τη θνητότητά τους⁵⁷. Σε πρόσφατη θέση ομοφωνίας της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπνευστικής Θεραπείας (American Association for Respiratory Care) συνιστάται η έγκαιρη εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού Θετικής Πίεσης σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ όταν ο ασθενής έχει τουλάχιστον 2 από τα επόμενα κριτήρια: (α) Αναπνευστική Δυσχέρεια με μέσου ή σοβαρού βαθμού Δύσπνοια, (β) $pH < 7.35$ και $PCO_2 > 45\text{mmHg}$ και (γ) συχνότητα αναπνοών $> 25/\text{λεπτό}$ ⁵⁸.

Οι Poronick και συν.⁵⁹ σε πρόσφατη μη συγκριτική μελέτη ανακοίνωσαν υψηλό ποσοστό (74%) επιτυχούς αντιμετώπισης ασθενών με οξεία αναπνευστική Ανεπάρκεια με την εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δεν βρέθηκε να εξαρτάται από τη βαρύτητα της υποξαιμίας ή υπερκαπνίας του ασθενούς, αλλά μπορούσε να προβλεφθεί μετά από 30 λεπτά εφαρμογής της.

Δύο ενδιαφέρουσες πρόσφατες μελέτες αναφέρονται στον πιθανό ρόλο του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στην απεξάρτηση ασθενών από κλασσική μηχανική αναπνοή (weaning).

Οι Nava και συν.⁶⁰ σε τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη από την Ιταλία εφήρμοσαν αποσωλήνωση και Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό στους μισούς από 50 αρρώστους τους με βαρεία ΧΑΠ που δεν ανέχθηκαν weaning μετά από 48 ώρες διασωλήνωσης και Μηχανικής Αναπνοής. Οι άλλοι μισοί ασθενείς αφέθηκαν διασωληνωμένοι και εξακολούθησαν να υποβάλλονται καθημερινά σε προσπάθειες αποδιασωλήνωσης με τον κλασσικό τρόπο. Η εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στους ασθενείς αυτούς

βρέθηκε να μειώνει το χρόνο που μεσολάβησε μέχρι την απεξάρτησή τους από τον αναπνευστήρα, να ελαττώνει το χρόνο παραμονής τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, να μειώνει κατακόρυφα τη συχνότητα ενδοноσοκομειακής πνευμονίας και να βελτιώνει την επιβίωσή τους.

Πιο πρόσφατη παρόμοια μελέτη από τη Γαλλία από τους Girault και συν.⁶¹ δεν έδειξε διαφορά στο χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΘ ή στην επιβίωση ανάμεσα σε ασθενείς που αποσωληνώθηκαν με τον κλασικό τρόπο και σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό σαν μέθοδο weaning, αλλά το ποσοστό επιτυχούς απεξάρτησης από τον αναπνευστήρα και ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την απεξάρτησή τους ήταν σαφώς καλύτερα στους ασθενείς με Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό.

Οι δύο αυτές μελέτες είναι αναμφίβολα εξαιρετικά ενδιαφέρουσες και αν τα αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών αποδειχθούν εξ ίσου εντυπωσιακά, η εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού ενδέχεται να καταστεί χρήσιμη μέθοδος weaning των ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και κλασική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Ο ρόλος του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στο χρόνιο στάδιο ασθενών με βαρεία ΧΑΠ παραμένει σε πολλούς άγνωστος. Πρόσφατη ανακοίνωση σύμφωνης γνώμης ειδικών⁶² υποστηρίζει ότι παρά την έλλειψη ισχυρών δεδομένων ασθενείς με σημαντική κατακράτηση CO₂ και ιδιαίτερα με νυκτερινό αποκορεσμό αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για νυκτερινή εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού. Τα κριτήρια που συνέστησαν για την επιλογή ασθενών περιλαμβάνουν κλινικά συμπτώματα (Κόπωση, Υπερβολική Υπνηλία, Πρωινές Κεφαλαλγίες, Δύσπνοια) και διαταραχές της ανταλλαγής αερίων (PCO₂ 55 mmHg και άνω ή PCO₂ 50-54 mmHg με νυκτερινό αποκορεσμό αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα χαμηλότερα του 88%).

Διατροφή

Απώλεια βάρους είναι συνήθης σε ασθενείς με ΧΑΠ και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη υψηλής θνητότητάς τους⁶³.

Αύξηση βάρους στους ασθενείς αυτούς είναι συχνά εξαιρετικά δύσκολη παρά τη κατάλληλη διατρο-

φή. Οι Schols και συν.⁶⁴ σε πρόσφατη μελέτη τους έδειξαν ότι χορήγηση αναβολικών κορτικοειδών σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ οδήγησε σε αύξηση του βάρους τους, της μυικής μάζας και της μυικής δύναμής τους, και, το σημαντικότερο, σε βελτίωση της επιβίωσής τους. Φαίνεται ότι η αύξηση του βάρους καχεκτικών ασθενών με ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών αυτών.

Χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ έχει βρεθεί να αυξάνει τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) χωρίς να βελτιώνει τη μυική δύναμη ή την ικανότητα άσκησης των ασθενών⁶⁵. Οι Ferreira και συν. ανέφεραν πρόσφατα ότι χορήγηση αναβολικών κορτικοειδών σε ασθενείς με ΧΑΠ οδήγησε σε αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και της περιφέρειας βραχίονα και μηρού, αλλά όχι σε σημαντική βελτίωση της ικανότητας άσκησης⁶⁶.

Ο μηχανισμός απώλειας βάρους σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Αύξηση του έργου αναπνοής ικανή να προκαλέσει αρνητικό θερμιδικό ισοζύγιο ενδέχεται να συμβάλλει στην απώλεια βάρους σε ορισμένους ασθενείς, αλλά δεν φαίνεται να είναι ο κύριος μηχανισμός.

Ο ρόλος των κυτταροκινών στη παθογένεση της απώλειας βάρους σε διάφορες χρόνιες παθήσεις όπως τον καρκίνο, την καρδιακή ανεπάρκεια και τη ΧΑΠ έχει αποτελέσει το αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία χρόνια.

Οι Schols και συν.⁶⁷ ανακοίνωσαν πρόσφατα τη παρουσία χαμηλών επιπέδων Λεπτίνης στον ορό του αίματος ασθενών με εμφύσημα σε σχέση με ασθενείς με Χρόνια Βρογχίτιδα. Οι Takabatake και συν.⁶⁸ ανέφεραν υψηλά επίπεδα κυτταροκίνης TNF-α αλλά φυσιολογικά επίπεδα λεπτίνης στον ορό αίματος ασθενών με ΧΑΠ. Ιστοική υποξία ενδέχεται να ευθύνεται για την έκλυση κυτταροκινών σε ασθενείς με ΧΑΠ, αλλά ο ακριβής τους ρόλος και η πιθανή σχέση τους με τη ρύθμιση λεπτίνης παραμένουν προς το παρόν άγνωστα. Περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε εντελώς καινούργια θεραπευτική αντιμετώπιση της καχεξίας των ασθενών με ΧΑΠ.

Θεραπεία Δυσλειτουργίας Σκελετικών Μυών

Δυσλειτουργία των σκελετικών μυών φαίνεται να είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΑΠ και να συμβάλ-

λει ουσιαστικά στον περιορισμό της δυνατότητας άσκησης των ασθενών αυτών. Η βελτίωση της δυνατότητας άσκησης μετά από πρόγραμμα Πνευμονικής Αποκατάστασης, που όπως είναι γνωστό δεν βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία, ενδέχεται να οφείλεται στη βελτίωση της δυσλειτουργίας των σκελετικών μυών.

Λεπτομερής ανασκόπηση των σημερινών δεδομένων για τις δομικές αλλοιώσεις, τις λειτουργικές διαταραχές και τα πιθανά αίτια δυσλειτουργίας των σκελετικών μυών σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει πρόσφατα δημοσιευθεί από ομάδα ειδικών της American Thoracic Society και της European Respiratory Society⁶⁹. Θεραπευτικές επεμβάσεις που προτείνονται για τη βελτίωση της λειτουργικότητας των σκελετικών μυών περιλαμβάνουν οργανωμένο πρόγραμμα άσκησης, χορήγηση οξυγόνου σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποξαιμία κατά την άσκηση, χορήγηση συμπληρωματικών θρεπτικών συσκευασμάτων σε ασθενείς με απώλεια βάρους, και ενδεχομένως χορήγηση αναβολικών κορτικοστεροειδών σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ.

Πνευμονική Αποκατάσταση

Σε πρόσφατη ανακοίνωση της⁷⁰, η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία ορίζει την Πνευμονική Αποκατάσταση ως "Πολύπλευρο Πρόγραμμα Θεραπείας ασθενών με Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα, που εξατομικεύεται σε κάθε άρρωστο και σχεδιάζεται με σκοπό τη μέγιστη δυνατή φυσική και κοινωνική αποκατάσταση και αυτονομία του".

Ασθενείς με ΧΑΠ ενδέχεται να έχουν διάφορα δευτερογενή προβλήματα, όπως π.χ. δυσλειτουργία των περιφερικών και των αναπνευστικών μυών, διαταραχές θρέψης, καρδιακές επιπλοκές, ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα κ.λ.π., που μπορούν να βελτιωθούν από Πρόγραμμα Αποκατάστασης. Πράγματι η Πνευμονική Αποκατάσταση έχει αποδειχθεί να βελτιώνει τα συμπτώματα των ασθενών, την ικανότητα άσκησης και τη ποιότητα ζωής τους χωρίς βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας τους. Η επιλογή των ασθενών πρέπει να γίνεται με βάση την έκταση των συμπτωμάτων και της αναπηρίας τους και όχι το βαθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας. Όπως σε κάθε πρόγραμμα αποκατάστασης, είναι κεφαλαιώδους σημασίας η σωστή επιλογή ασθενών.

A₁ Αντιθρυψίνη

Ανεπάρκεια του ενζύμου A₁ Αντιθρυψίνη είναι κληρονομική πάθηση που σχετίζεται με την ανάπτυξη πρώιμου εμφυσήματος, χρόνιας ηπατοπάθειας, αγγειακών ανευρυσμάτων και πιθανόν αγγείτιδος. Χαμηλά επίπεδα A₁ Αντιθρυψίνης, που συνήθως παρατηρούνται σε PIZZ ομοζυγώτες, πιστεύεται ότι επιτρέπουν ανεξέλεγκτη πρωτεολυτική δράση της ελαστάσης των λευκοκυττάρων και οδηγούν στην ανάπτυξη εμφυσήματος σε καπνιστές σε νεαρή ηλικία. Η Ανεπάρκεια A₁ Αντιθρυψίνης πιστεύεται ότι ευθύνεται για ποσοστό 2-3% όλων των περιπτώσεων εμφυσήματος. Η πλειονότητα των μη καπνιστών με ανεπάρκεια του ενζύμου δεν αναπτύσσουν αναπνευστικά προβλήματα⁷¹.

Άμεση διακοπή καπνίσματος επιβάλλεται σε όλα τα άτομα με ανεπάρκεια A₁ Αντιθρυψίνης. Διάφορα φάρμακα όπως Tamoxifen και Danazol αυξάνουν τη παραγωγή A₁ Αντιθρυψίνης από τα ηπατοκύτταρα, αλλά όχι σε βαθμό τέτοιο που να έχουν θεραπευτική αξία σε PIZZ ομοζυγώτες. Ενδοφλέβια χορήγηση κεκαθαρωμένης ανθρώπινης A₁ Αντιθρυψίνης ανά 1, 2 ή 4 εβδομάδες φαίνεται να είναι ασφαλής και να έχει θετικά αποτελέσματα. Σε ανακοίνωσή της του περασμένου χρόνου, η ομάδα εργασίας για την έλλειψη A₁ Αντιθρυψίνης του NHLBI των ΗΠΑ ανέφερε μείωση της θνητότητας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία υποκατάστασης με A₁ Αντιθρυψίνη⁷². Πιο πρόσφατα, οι Dirksen και συν. ανέφεραν τα αποτελέσματα της χορήγησης A₁ Αντιθρυψίνης σε Δανούς και Ολλανδούς ασθενείς με διπλή τυφλή μελέτη⁷³. Ετήσιες μετρήσεις της πυκνότητας του πνευμονικού ιστού με αξονική τομογραφία έδειξαν ότι η απώλεια πνευμονικού ιστού ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδοφλέβια χορήγηση A₁ αντιθρυψίνης συγκρινόμενη με εκείνη σε ασθενείς που έλαβαν placebo.

Χειρουργική Θεραπεία

Χειρουργική αφαίρεση πνευμονικού παρεγχύματος για τη θεραπεία του εμφυσήματος έγινε για πρώτη φορά πριν από 40 χρόνια, όταν έγινε αντιληπτό ότι η υπερδιάταση των πνευμόνων ήταν το αποτέλεσμα και όχι η αιτία του εμφυσήματος⁷⁴. Παρά τη βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών, η μέθοδος εγκατελείφθηκε λόγω υψηλής χειρουργικής θνητότητας. Το ενδιαφέ-

ρον για χειρουργική αφαίρεση πνευμονικού ιστού ως θεραπευτικής επέμβασης σε ασθενείς με προχωρημένο εμφύσημα αναζωπυρώθηκε από τους Cooper και συν το 1995⁷⁵. Η μέθοδος, γνωστή τώρα ως "Χειρουργική Ελάττωση του Όγκου των Πνευμόνων" ("Lung Volume Reduction Surgery"-LVRS) έχει ελκύσει το αμέριστο ενδιαφέρον των θωρακοχειρουργών, των πνευμονολόγων αλλά και των ασθενών με ΧΑΠ ανά τον κόσμο και έχει καταστεί σε πολλά κέντρα δημοφιλής, παρά τη μικρή εμπειρία και τα πολλαπλά ερωτήματα που παραμένουν. Μετεγχειρητική βελτίωση της FEV₁ κατά 40-60% έχει περιγραφεί από πολλά κέντρα⁷⁶, αλλά δεν θα πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι τουλάχιστον 20% των ασθενών δεν δείχνουν σημαντική βελτίωση της⁷⁷.

Ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης έχει πρόσφατα αναφερθεί μετά την επέμβαση⁷⁸. Αν και η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης δεν συνοδεύεται από ελάττωση της καρδιακής παροχής στους ασθενείς αυτούς, η μελέτη ξανατονίζει το ότι ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και ασθενείς με ήδη υπάρχουσα σημαντική πνευμονική υπέρταση δεν θα πρέπει να θεωρούνται κατάλληλοι υποψήφιοι για LVRS.

Η ικανότητα άσκησης των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά μετεγχειρητικά⁷⁹, πιστεύεται λόγω βελτίωσης του μέγιστου αερισμού κατά την άσκηση (VO₂) και της σχέσης VD/VT⁸⁰.

Διάφορα κέντρα έχουν ανακοινώσει μετεγχειρητική ελάττωση της χρήσης οξυγόνου, ιδιαίτερα κατά την άσκηση⁸¹ και βελτίωση της δύσπνοιας και της ποιότητας ζωής των ασθενών^{82,83}.

Τα μακρόχρονα αποτελέσματα της μεθόδου μόλις αρχίζουν να αξιολογούνται. Δύο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μετά από σημαντική βελτίωση της FEV₁ τους πρώτους 6 μήνες μετά την επέμβαση, παρατηρήθηκε επιτάχυνση του ρυθμού ελάττωσης της FEV₁^{84,85}. Η συχνότητα, η παθογένεση και η διάρκεια του φαινομένου αυτού παραμένουν εν πολλοίς αδιευκρίνιστα.

Όπως αναμένεται από το γεγονός ότι η μέθοδος έγκειται σε χειρουργική αφαίρεση τμημάτων πνεύμονος, τα ευεργετικά αποτελέσματα της φαίνεται να οφείλονται σε βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων. Μείωση των πνευμονικών όγκων και ιδιαίτερα του Υπολειπόμενου Όγκου παρατηρείται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Οι Fessler και Permutt⁸⁶ ανέ-

φεραν ότι ο λόγος RV/TLC ήταν πιο αξιόλογος προγνωστικός δείκτης μετεγχειρητικής βελτίωσης. Οι Sciruba και συν.⁸⁷ έχουν δείξει ότι ο κύριος λόγος της μετεγχειρητικής βελτίωσης των εκπνευστικών ροών στους ασθενείς αυτούς είναι η βελτίωση της elastic recoil των πνευμόνων, βελτίωση που φαίνεται να εξακολουθεί και 2 έτη μετά την εγχείρηση⁸⁵.

Η ελάττωση της υπερδιάτασης των πνευμόνων και η βελτίωση της απόφραξης των αεροφόρων οδηγούν σε βελτίωση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών και ελάττωση του έργου αναπνοής. Οι Lando και συν.⁸⁸ έκαναν σε απλές ακτινογραφίες θώρακος μετρήσεις του διαφράγματος ασθενών πριν και 3 & 6 μήνες μετά LVRS και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς ανέπτυξαν μετεγχειρητικά σημαντική επιμήκυνση του διαφράγματος.

Επακριβή κριτήρια για την επιλογή ασθενών για LVRS δεν έχουν ακόμα καθοριστεί. Ασθενείς με κύρια εντόπιση του εμφύσηματος στους άνω λοβούς έχουν κατά κανόνα καλύτερα μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Ενδιαφέρονσα μελέτη από τους Ingenito και συν.⁸⁹ δείχνει ότι η προεγχειρητική εισπνευστική πνευμονική αντίσταση ήταν ευαίσθητος δείκτης της μετεγχειρητικής βελτίωσης της FEV₁. Συγκεκριμένα, υψηλές εισπνευστικές αντιστάσεις πνεύμονος που υποδηλώνουν κυρίως νόσο των αεροφόρων βρέθηκαν να σχετίζονται με μη σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση της FEV₁, ενώ αντίθετα ασθενείς με χαμηλότερες τιμές εισπνευστικής αντίστασης είχαν καλύτερη μετεγχειρητική βελτίωση της FEV₁.

Παρά το ότι η χειρουργική αυτή επέμβαση φαίνεται να υπόσχεται πολλά, δεν μπορούμε με τα σημερινά δεδομένα να υποστηρίξουμε ότι αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας ασθενών με βαρεία Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.

Η μεταμόσχευση πνεύμονος παραμένει η τελευταία επιλογή σε ιδιαίτερα νέα άτομα με βαρεία ΧΑΠ. Διεθνείς οδηγίες για την επιλογή ασθενών για μεταμόσχευση πνεύμονος έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα⁹⁰.

Ειδικά κριτήρια για ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν: FEV₁ < 25% χωρίς αναστρεψιμότητα, και / ή PCO₂ > 55 mmHg και / ή επιδεινούμενη Πνευμονική Υπέρταση. Προτίμηση πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με υψηλό PCO₂ και ταχέως επιδεινούμενη πνευμονική λειτουργία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1995, 152: 577-620.
2. Sutherland JE et al. Proportionate mortality trends. *JAMA* 1990, 264: 3178-3184.
3. Ventura SJ et al. Births and Deaths: United States 1996 Monthly Vital Statistics Report Vol 46, No 1, Suppl 2. National Center for Health Statistics, 1997.
4. Feinleib M et al. Trends in COPD mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140: 59-518.
5. Petty TL. A New National Strategy for COPD. *J Respir Dis* 1997, 18(4): 365-369.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1107-1136.
7. Eaton T et al. Spirometry in Primary Care Practice *Chest* 1999, 116: 416-423.
8. Hankinson JL. Office Spirometry. Does your quality render it impractical? *Chest* 1999, 116: 276-277.
9. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases: The National Lung Health Education Program (NHLEP) *Chest* 1998, 113 (suppl): 1235-1555.
10. Ferguson GT et al. Office spirometry for lung health in adults: a report of the ACCP/NHLBI consensus conference for the National Lung Health Education Program (draft) March 1999.
11. Gross NJ: Practical lessons from the Lung Health Study. *J Respir Dis* 1995, 16: 162-169.
12. Semmungal TAR et al. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1418-1422.
13. Connors AF et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 959-967.
14. Nichol KL et al. Relation Between Influenza Vaccination and Outpatient Visits, Hospitalization and Mortality in Elderly Persons with Chronic Lung Disease. *Ann Intern Med* 1999, 130: 397-403.
15. Nichol KL et al. Effectiveness of Live, Attenuated Intranasal Influenza Virus Vaccine in Healthy, Working Adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 282: 137-144.
16. Monto AS et al. Zanamivir in the Prevention of Influenza Among Healthy Adults. *JAMA* 1999, 282: 31-35.
17. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction *Br Med J* 1977, 1645-1648.
18. Bergen AW, Caporaso N: Cigarette Smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 1365-1375.
19. Hughes JR et al. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Smoking 1999, 281: 72-76.
20. Tonnesen P et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur. Respir. J* 1999, 13: 238-246.
21. Hurt RD et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *NEJM* 1997, 337: 1195-1202.
22. Jorenby DE et al. A controlled trial of sustained release Bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med* 1999, 340: 685-691.
23. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Ann J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1283-1289.
24. Celli B, Snider Gil et al. ATS Statement: Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995, 152: 577-120.
25. Mahler DA et al. Efficacy of Salmeterol Xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999, 115: 957-965.
26. Petty TL. Apples and Oranges. *Chest* 1999, 116: 1137-1138.
27. Martin RJ et al. Effect of Ipratropium Bromide Treatment on Oxygen Saturation and Sleep Quality in COPD. *Chest* 1999, 115: 1338-1345.
28. Dorinsky PM et al. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999, 115: 966-971.
29. Friedman M et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999, 115: 636-641.
30. Guyatt GH et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1987, 137: 1069-1074.
31. Tsukino M et al. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable COPD. *Thorax* 1998, 53: 269-273.
32. Karpel JP et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994, 105: 1089-1094.
33. Brenner P et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxemia. *Thorax* 1992, 47: 814-817.

34. Cazzola M et al. Cardiac effects of Formoterol and Salmeterol in Patients Suffering from COPD with Pre-existing Cardiac Arrhythmias and Hypoxemia. *Chest* 1998, 114: 411-415.
35. Tranfa CME et al. Short-term Cardiovascular Effects of Salmeterol. *Chest* 1998, 113:1272-1276.
36. Jenne JW. The debate on S-enantiomers of b-agonists: Tempest in a teapot or gathering storm? *N Allergy Clin Immunol* 1998, 102: 893-895.
37. Monso E et al. Bacterial infection in COPD. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995, 152: 1316-1320.
38. Eller J et al. Infective exacerbations: Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998, 113: 1542-1548.
39. Soler N et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of COPD requiring Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1498-1505.
40. Miravittles et al. Relationship between bacterial flora in sputum and Functional Impairment in Patients with Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 1999, 116:40-46.
41. Anthonisen NR et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Ann Intern Med* 1987, 106: 196-204.
42. Saint S et al. Antibiotics in COPD exacerbations: A meta analysis. *JAMA* 1995, 273: 957-960.
43. Balter MS et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis. *Can Med Assoc J* 1994, 151(10 suppl): 5-23.
44. Callahan CM et al. Oral corticosteroid therapy for patients with stable COPD: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1991, 114: 216-223.
45. Chanez P et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1529-34.
46. Pizzichini E et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1511-1517.
47. Niewoehner DE et al. Effect of Systemic Glucocorticoids in exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 1999, 340: 1941-1947.
48. Davies L et al. Oral corticosteroids in patients admitted to Hospital with exacerbation of COPD: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999, 354: 456-460.
49. Pauwels RA et al. Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. *NEJM* 1999, 340: 1948-1953.
50. Vestbo J et al. Copenhagen City Lung Study.
51. Calvelrey PMA et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: A 524.
52. Lung Health Study II. Preliminary results. ACCP Meeting, Chicago, November 1999.
53. Saetta M et al. CD8 T-Lymphocytes in Peripheral Airway of smokers with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 822-836.
54. Lams BEA et al. Immunopathology of the small airways submucosa in smokers with and without COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1518-1523.
55. Lipkin A et al. Otolaryngologist's role in transtracheal oxygen therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996, 115: 447-453.
56. Levi-Valensi P et al. Sleep related oxygen desaturation and daytime pulmonary hemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992, 5: 301-307.
57. Keenan SP et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997, 25: 1685-1692.
58. Bach JR et al. Consensus Conference: Noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Care* 1997, 42: 361-3.
59. Poponick J M et al. Use of Ventilatory Support System (BiPAP) for Acute Respiratory Failure in the Emergency Department. *Chest* 1999, 116:166-171.
60. Nava S et al. Noninvasive Mechanical Ventilation in Weaning of patients with Respiratory Failure due to COPD. *Ann Intern Med* 1998, 128:721-728.
61. Girault C et al. Noninvasive Ventilation as a Systematic Extubation and Weaning Technique in Acute-on-Chronic Respiratory Failure. *Am J. Respir. Crit.Care Med*. 1999, 160: 86-92.
62. Clinical Indications for Non Invasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD and Nocturnal Hypoventilation-A Consensus Conference Report. *Chest* 1999, 116: 521-534.
63. Cray-Donald K et al. Nutritional Status and mortality in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 961-966.
64. Schols AMWS et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1791-1797.
65. Burder L et al. Administration of growth hormone to underweight patients with COPD: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*

- 1997, 156: 1800-1806.
66. Ferreira IM et al. The influence of a 6 months of oral anabolic steroids on Body Mass and Respiratory Muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998, 114: 19-28.
 67. Schols AMWJ et al. Plasma Leptin is Related to Proinflammatory Status and Dietary Intake in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 1220-1226.
 68. Takabatake N et al. Circulating Leptin in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1215-1219.
 69. Skeletal Muscle Dysfunction in COPD. A Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, 159: S1-S40.
 70. Pulmonary Rehabilitation-1999. The Official Statement of ATS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1666-1682.
 71. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical Features and prognosis of life time non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998, 53:265-268.
 72. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of α 1 antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 49-59.
 73. Dirksen A et al. A randomized clinical trial of α 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 1468-1472.
 74. Brantigan O et al. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959, 39: 194-202.
 75. Cooper J D et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 109: 106-119.
 76. Cooper JD, Lefrak SS. Lung-reduction surgery: 5 years on. *Lancet* 1999, 353 (suppl): 26-27.
 77. Fessler HA, Wise RA. Lung Volume Reduction Surgery. Is Less Really More? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, 159: 1031-1035.
 78. Weg IL et al. Development of Pulmonary Hypertension after LVRS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 552-556.
 79. Sciruba F et al. Six-minute walk testing. *Sem Respir Crit Care Med* 1998, 19: 383-392.
 80. Ferguson G et al. Improved exercise performance following LVRS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, 157: 1195-1203.
 81. Utz J et al. LVRS for emphysema. Out on a limbo without a NETT. *Mayo Clin Proc*. 1998, 73: 552-566.
 82. Anderson K et al. Comparison of two quality of life measures in patients undergoing lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157(Suppl): A 749.
 83. Moy M et al. Quality of life domains of physical activity remain improved at greater than 9 months following LVRS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157 (Suppl): A 496.
 84. Brenner M et al. Rate of FEV₁ change following LVRS. *Chest* 1998, 113: 652-659.
 85. Gelb AF et al. Serial Lung Function and elastic recoil 2 years after LVRS. *Chest* 1998, 113:1497-150.
 86. Fessler HE, Permutt HS. Lung Volume Reduction Surgery and Airflow Limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 715-722.
 87. Sciruba EC et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N. Engl. J Med* 1996, 334: 1095-1099.
 88. Lando Y et al. Effect of LVRS in diaphragm length in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 796-805.
 89. Ingenito EP et al. Relation between preoperative inspiratory lung resistance and the outcome of LVRS for emphysema. *N Engl J Med* 1998, 338: 1181-1185.
 90. Maurer J et al. International Guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998, 17: 703-709.

Adhesion molecules and lung disease

K. Charalambopoulos^{1,2}
G. Karachalios²

¹Dept. of Physiology, Clinical Unit, University of Ioannina, Greece, ²3rd Dept. of Medicine, Charing Cross Hospital, Athens, Greece.

SUMMARY: Hereby we review the role of some adhesion molecules, mainly among integrins and immunoglobulin superfamily members in patients with asthma, acute lung injury or pulmonary infections. Furthermore, we discuss the role of leukocyte adhesion molecules in lung and airways related to the above diseases. We briefly give scientific knowledge for what is known about the expression of adhesion molecules on various resident and migratory lung cells. *Pneumon 2000, 13 (1): 50-56*

INTRODUCTION

In multicellular organisms, the development of adhesion bonds either among cells or among cells and components of the extracellular matrix, is a crucial process. That's why it plays a main role both at the early stage of tissue consistence and later on. This happens because this adhesive process is directly related to the differentiation, architecture and normal tissue development. The extracellular matrix consists of different proteins and various polysaccharide molecules. These include collagens, laminins, fibronectins, vitronectins and proteoglycans. The interactions either among cells or among cells and substratum are mediated by some molecules, which are named adhesion molecules¹⁻³. Nowadays, the ways that cells dissociate, migrate, arrest and reassociate with other cells are basic sections in biology and physiology. Under this approach, the histological formation and function of specific cell-cell or cell-matrix functions appears very interesting.

The lung is a complex organ composed of more than twenty distinct types of cells. In addition to resident cells, the normal lung contains several types of migratory cells, principally leukocytes. Each type of cell present in the lung expresses a distinct repertoire of adhesion molecules and the repertoire of each cell type can be dramatically altered during development and in response to injury and disease. Because of this cellular complexity and the relatively recent identification of many of the known adhesion molecules, it should not be surprising that most of the details of the roles that specific adhesion molecules play in the development and progression of lung diseases remain to be elucidated. Over the

Λέξεις κλειδιά: Μόρια προσκόλλησης, άσθμα, οξεία πνευμονική βλάβη, λοιμώξεις αναπνευστικού

Αλληλογραφία:
Κων/νος Χαραλαμπίδης, Βουκουρεστίου 42,
106 73 Αθήνα.

past few years, information has begun to emerge on the expression of adhesion molecules on resident and migratory cells in the normal lung. A few descriptive studies have also identified changes in adhesion molecules in selected diseases of the lungs and airways. Very few experimental data are available directly addressing the functional significance of adhesion molecules expression in the lung. For this reason we briefly review what is known about expression of adhesion molecules on various resident and migratory lung cells. The discussion will be restricted to the three families of adhesion molecules that have been most intensively studied in the lung: the integrins, the immunoglobulin superfamily members and the selectins^{1,4,5}.

II. ADHESION MOLECULES ON RESIDENT LUNG CELLS

Ila. Conducting airways

The conducting airways epithelium of the lungs is a pseudostratified columnar epithelium that is principally composed of ciliated cells, non-ciliated secretory cells and basal cells⁶. The expression of adhesion molecules is greatest in the basal cells of healthy human airways. These cells express at least five members of the integrin family^{7,8}. The $\alpha_6\beta_4$ integrin is restricted to the basal surface of the hemidesmosomes that anchor these cells to the underlying basement membrane. Of the β_1 integrin subfamily, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_9\beta_1$ integrins are all diffusely ex-

pressed around the surface at these cells, consistent with the suggested role for these molecules in cell-cell interactions between adjacent epithelial cells. These three integrins are also expressed on the surface of ciliated and secretory cells though at extremely lower levels. The $\alpha_v\beta_5$ integrin is also expressed on basal cells in healthy adult airways. Each of these adhesion molecules can recognise components of the extracellular matrix as ligands⁹. Airway epithelial cells also express ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), a member of the immunoglobulin family which binds as ligand for the β_2 integrins expressed on leukocytes, and E-cadherin (epithelial cadherin) which interacts in cell-cell homotypic attachment and serves as a ligand for the $\alpha_E\beta_7$ Integrin that is expressed on T lymphocytes^{10,11}. ICAM-1 is expressed principally on basal cells, whereas E-cadherin is expressed at the lateral margins of all airway epithelial cells. During airway development and in response to injury and inflammation, airway epithelial cells can be induced to express one other integrin, $\alpha_v\beta_6$, which is a receptor for fibronectin and tenascin¹².

Ilb. Airway smooth muscle

Airway smooth muscle cells express several members of the integrin family, such as $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_8\beta_1$, $\alpha_9\beta_1$ and $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ (table 1). The specific roles these integrins play in contraction and/or proliferation of airway smooth muscle cells have not yet been examined¹³. However, the proliferative response of vascular

Table 1. Integrins on airway smooth muscle cells.

Integrin	Ligand(s)	Muscle specific function
$\alpha_1\beta_1$	Collagen	?
$\alpha_2\beta_1$	Collagen, laminin	?
	? $\alpha_3\beta_1$, tenascin	
$\alpha_3\beta_1$	Collagen, fibronectin	?
	laminin-5, ? $\alpha_2\beta_1$	
$\alpha_6\beta_1$	Laminin	?
$\alpha_8\beta_1$	Fibronectin, vitronectin	?
$\alpha_9\beta_1$	Tenascin	?
$\alpha_v\beta_3$	Fibronectin, vitronectin, thrombospondin tenascin	?
	denaturated collagen, osteopontin, fibrinogen	
$\alpha_v\beta_5$	Vitronectin	?

smooth muscle to stretch has been clearly shown to require the participation of integrins. Since airway smooth muscle cells have also been shown to proliferate in response to stretch, it is likely that integrins are at least participants in the regulation of airway smooth muscle proliferation. Airway smooth muscle cells can be induced to express both ICAM-1 and VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), and these molecules may mediate interactions between smooth muscle and leukocytes during inflammation¹⁴.

IIc. Glandular and alveolar epithelial cells

Airway submucosal glands are primarily composed of two cell types: Mucous cells that produce the bulk of the mucous glycoproteins present in human airways and serous cells that secrete a variety of protein constituents of the airway lining fluid¹⁵. It has been shown that serous cells require components of the extracellular matrix for full expression of their secretory phenotype. This effect of the matrix is clearly mediated by integrins since secretory differentiation can be inhibited by anti-integrin antibodies⁹.

Surprisingly, little is known about the distribution of adhesion molecules in the normal healthy alveolar epithelium¹². These cells probably express $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ and at least one α_v integrin. Also, they can be induced to express $\alpha_v\beta_6$ integrin during development and in response to injury and inflammation¹⁶. Integrin $\alpha_8\beta_1$ is intensely expressed in healthy alveoli, but the distribu-

tion of expression suggests that this integrin is principally in alveolar myofibroblasts rather than epithelial cells. Table 2 shows integrins and their ligands expressed on airway epithelial cells.

III. ROLES OF ADHESION MOLECULES ON RESIDENT LUNG CELLS IN LUNG DISEASE

IIIa. Airway diseases

Patients with asthma have extensive remodeling of the airway wall. Anatomic abnormalities seen in asthma include deposition of excess extracellular matrix beneath the airway epithelium, hyperplasia of epithelial secretory cells, hypertrophy of submucosal glands, and an increase in the mass of airway smooth muscle. Some of these abnormalities are also seen in other chronic airway diseases such as chronic bronchitis and cystic fibrosis¹⁷. All these anatomic changes are likely to involve signals from adhesion molecules present on resident airway cells. Signals initiated by integrins have been shown to be capable of inducing cellular proliferation and altering secretory cell phenotype in a number of experimental systems. Integrins could express on resident cells, as a result of changes in the activation state of constitutively expressed integrins or because of signals resulting from a change in the composition of the extracellular matrix present in the airway wall. It is likely that all three of these pathways work in parallel. The

Table 2. Integrins on airway epithelial cells.

	Ligand(s)	Function(s)
Constitutively expressed		
$\alpha_2\beta_1$	Collagen, laminin,? $\alpha_3\beta_1$, tenascin,	Basement membrane attachment, cell-cell attachment, branching morphogenesis (echovirus receptor)
$\alpha_3\beta_1$	Collagen, fibronectin, laminin-5,? $\alpha_2\beta_1$	Similar to $\alpha_2\beta_1$ (but not an echovirus receptor)
$\alpha_6\beta_4$	Laminin	Critical component of hemidesmosomes-basement membrane attachment?
$\alpha_9\beta_1$	Tenascin	Cell-cell attachment?
$\alpha_v\beta_5$	Vitronectin	Unknown (adenovirus receptor)
Inducible		
$\alpha_v\beta_6$	Fibronectin, tenascin	Cell spreading, migration, proliferation
$\alpha_5\beta_1$	Fibronectin	Cell spreading, stable adhesion to provisional matrix

airway wall in patients with asthma includes an excess of type III collagen, tenascin and fibronectin. At least one integrin, $\alpha_v\beta_6$, that is not generally expressed on airway epithelial cells in healthy adult airways, is commonly expressed on epithelial cells of patients with asthma or chronic bronchitis¹⁶. This integrin is a receptor for fibronectin and tenascin and contribute to epithelial cell proliferation. Thus, it is biologically plausible that both, the alteration in extracellular matrix and the alteration in integrin expression seen in chronic airway diseases, contribute to the hyperplasia of secretory cells in the glands and/or surface epithelium.

IIIb. Acute lung injury

Bacterial sepsis, toxic gas inhalation, narcotics, acute pancreatitis and hypovolemic shock as well as other causes, can all produce a pattern of diffuse lung injury that has been called adult respiratory distress syndrome (ARDS)¹⁸. This syndrome is characterized by injury to alveolar type I cells and proliferation of alveolar type II cells that subsequently spread and differentiate into type I cells, a process that is critical to restoration of a functioning gas exchange unit. Soon after the acute injury, the alveolus is flooded with protein-containing fluid, and during the repair phase the alveolar fluid is rich in extracellular matrix proteins including fibronectin and tenascin. Alveolar epithelial cells do not normally express the integrin $\alpha_v\beta_6$, but expression is dramatically and selectively induced in alveolar type II cells within a few hours of injury in animal models of ARDS¹⁶.

IIIc. Pulmonary infections

A number of microorganisms utilize host cell adhesion receptors for attachment and infection¹⁹. In the lung, both integrins and immunoglobulin family members are probably important in this regard. At least three viruses that infect the respiratory tract infect airway cells in this fashion. Rhinoviruses, the most frequent causative agent in the common cold, infect host cells by attaching to the immunoglobulin family member ICAM-1. Experimental infection with rhinovirus is known that can induce airway hyperresponsiveness, a central feature of asthma, suggesting a role for this viral infection in lung disease. Chronic diseases of the airway, in particular asthma, are associated with increased expression

of ICAM-1 on the airway epithelium, suggesting a possible mechanism for virus-induced exacerbations of these diseases. Echoviruses have also been implicated in respiratory infections. These viruses utilize an integrin, $\alpha_2\beta_1$, to infect mammalian cells and $\alpha_2\beta_1$ is constitutively expressed at high level on the normal airway epithelium. Adenoviruses cause infections of the lungs and airways and have been implicated as causative agents of chronic bronchitis. Several adenoviruses utilize α_v integrins for infection of mammalian cells, an effect that has been most clearly demonstrated for $\alpha_v\beta_5$ integrin²⁰. Since α_v integrins are not normally present on the luminal surface of the intact airway epithelium, efficient infection with these viruses may require prior injury or inflammation. These findings are relevant not only to spontaneous infection with adenoviruses, but also to the possible use of adenovirus vectors for pulmonary gene therapy. Recent evidence suggests that efficient transfer of genes contained in adenovirus vectors is greatly facilitated by mechanical injury to the epithelium, an effect that is most likely explained by the constitutive expression of $\alpha_v\beta_5$ on basal cells, but not on the cells that are normally in contact with the airway lumen.

Another pulmonary pathogen that utilizes host cell adhesion receptors is pneumocystis carinii, a common cause of pneumonia in immunosuppressed patients. The attachment of pneumocystis to alveolar epithelial cells requires the presence of either fibronectin or vitronectin. These proteins apparently serve as bridges between specific binding proteins present on the surface of the organism itself and integrins present on the alveolar epithelium. Antibodies directed against integrins or against fibronectin or vitronectin can inhibit both attachment of the organism and the subsequent cytotoxic effect of the organism on the epithelial cells.

IV. THE ROLE OF LEUKOCYTE ADHESION MOLECULES IN LUNG AND AIRWAYS

The lung and airways are populated by a large numbers of leukocytes that help defend against infection and play crucial role in the pathogenesis of a wide variety of diseases, including asthma, acute lung injury, emphysema and pulmonary fibrosis. The recruitment

of leukocytes into the lung and airways clearly involves many of the same selectin and integrin mediated events as occur during recruitment of leukocytes into other organs. However, there are some aspects of leukocyte recruitment into the lung that are unique. The lung differs from all other organs in that it is supplied by both the high pressure systemic circulation and the low pressure pulmonary circulation. Many pulmonary capillaries are narrower than spherical neutrophils, forcing neutrophils to deform in order to transit the pulmonary circulation. Whereas neutrophils leave the systemic circulation primarily by transmigrating across postcapillary venules, neutrophils in the pulmonary circulation can emigrate efficiently through the capillary wall itself. The pulmonary circulation also features a large pool of marginated leukocytes. The mechanisms that allow these cells to remain associated with the luminal surface of the endothelium are not known. There is also evidence that the lung contains populations of lymphocytes with distinctive adhesion molecule repertoires. The lung can be divided into many anatomically and functionally distinct compartments, including the interstitium, the alveolar spaces, the epithelium and lamina propria of the airways and various lung associated lymphoid tissues, each of which has different populations of lymphocytes. T lymphocytes recovered from the epithelial lining fluid of the alveoli and airways by bronchoalveolar lavage express a different repertoire of integrins than do T lymphocytes in other tissues. A large fraction of these T cells express integrin $\alpha_E\beta_7$, a receptor for the epithelial cell surface molecule E-cadherin, indicating that these cells may have specialized interactions with the epithelium¹⁵. Although the immune systems of the gut and lung have some striking similarities, the mucosal addressin (MadCAM-1, mucosal addressin cell adhesion molecule-1) is expressed in the gut but not in the lung, indicating that lymphocytes probably use different combinations of adhesion molecules to migrate into these two organs.

IVa. Asthma

Airway inflammation is a hallmark of asthma. While asthma is still poorly understood, a substantial body of evidence suggests that T cells, eosinophils, mast cells, and perhaps other types of airway leukocytes do play a

critical role in the pathogenesis of this disease²¹. There is now substantial interest in defining the roles of leukocyte adhesion molecules and their ligands in asthma. Two major approaches have been taken to the problem. First, several studies have examined the expression of leukocyte adhesion molecules and their ligands in human subjects with asthma²². Second, the effects of anti-adhesion molecule antibodies have been analyzed in animal models that reproduce certain features of asthma.

These studies indicate that the influx of leukocytes into the airway is likely be mediated, at least in part, by changes in the expression of adhesion molecules important in leukocyte-endothelium interactions. More remarkably, animal studies suggest that leukocyte adhesion molecules have other functions crucial for the development of asthma and that adhesion molecule agonists may be useful for the treatment of this disease.

In some studies, subjects with stable mild asthma have been compared with subjects without asthma, while others examined subjects with exacerbations induced by administration of allergen or by withdrawal of corticosteroid therapy. Because of the nature of these studies, most of them involve small numbers of subjects and this may partially account for apparent inconsistencies among them. For example, one report indicates that the expression of ICAM-1 and E-selectin is increased on airway wall endothelium from subjects with intrinsic (non allergic) asthma, whereas subjects with extrinsic (allergic) asthma and control subjects without asthma did not differ in their expression of these molecules. Controversely, other studies indicate that ICAM-1 and E-selectin expression are increased only on endothelium from subjects with extrinsic asthma. By 6 h after bronchoscopic instillation of antigen into airway segments, there are increased numbers of neutrophils, eosinophils cells and T cells in the airway wall. This coincides with increases in airway wall endothelial cell ICAM-1 and E-selectin expression. Levels of soluble ICAM-1 and E-selectin in the blood and in bronchoalveolar lavage fluid are elevated in asthma²³. Some studies find elevations present only during exacerbations, whereas other detect elevations even in stable asthma as compared with non-asthmatic controls. Some studies have found higher levels of ICAM-1 expression in

airway endothelium from subjects with asthma, while others have not detected a difference. Much less is known about the expression and function of leukocyte adhesion molecules in asthma. There is evidence of activation of circulating leukocytes in asthma, but it is not known whether integrins and other adhesion molecules are affected. While the level of expression of LFA-1 on blood T cells is similar in asthmatics and non-asthmatics, T cell expression of the LFA-1 ligand ICAM-1 may be increased in asthma. Of note is the fact that this increase is apparently limited to asthmatics who had bronchoconstriction both early (1 h) and late (3h-10h) after allergen challenge; asthmatics who had only an early response had normal T cell ICAM-1 expression. It is not clear yet whether the increase in T cell ICAM-1 expression is merely serving as a marker of increased T cell activation, or whether ICAM-1 mediated T cell interactions may actually be important in triggering the late asthmatic response.

IVb. Acute lung injury

Acute lung injury is accompanied by an influx of neutrophils and other leukocytes into the interstitium and the alveoli and these inflammatory cells clearly play a major role in initiating tissue damage²⁴. In humans, acute lung injury often results in profound abnormalities in gas exchange (adult respiratory distress syndrome, ARDS). Because these patients are critically ill, and lung tissue is generally unobtainable, studies of adhesion molecule expression have been somewhat limited. Analyses of blood samples from at risk patients who went on to develop ARDS revealed an increase in neutrophil expression of $\alpha_M\beta_2$ integrin (Mac-1) and a decrease in soluble L-selectin, compared with other at risk patients who did not develop ARDS or with healthy control subjects. These data suggest that changes in adhesion molecule function may be important in the development of ARDS, a suggestion which is reinforced by a much more extensive collection of animal studies.

Many different animal models have been used to study the role of selectins and integrins, and their ligands, in the pathogenesis of acute lung injury. In most of these models, lung injury is dependent upon the activity of neutrophils. The results of these studies have several important implications, and namely:

- Mechanisms of neutrophil recruitment into the lung are often different from mechanisms involved in recruitment to other organs. While neutrophil migration into other tissues is commonly found to be largely dependent on β_2 integrins, migration into the lung parenchyma is often relatively (or even completely) β_2 integrin independent. These experimental data are supported by the observation that patients with β_2 integrin deficiency (leukocyte adhesion deficiency, LAD) rarely have neutrophil extravasation except in the lung²⁵.

- Different adhesion molecule combinations are important in different types of lung injury. Many adhesion molecules have been shown to play a role in one or more models of acute lung injury. However, it is clear that the importance of specific molecules differs considerably in different models. For example, the influx of neutrophils into rabbit lung following instillation of *E. Coli* endotoxin is mostly dependent on β_2 integrins, whereas neutrophil influx triggered by instillation of *s. pneumoniae* or hydrochloric acid is largely β_2 independent. The role of specific selectins also differs in different model systems.

- Adhesion molecule antagonists often prevent physiologic changes that accompany acute lung injury. Many studies have measured the effect of adhesion molecule antagonists on physiologic parameters such as lung vascular permeability and gas exchange. In various models, antibodies against selectins or integrins have been shown to attenuate physiologic abnormalities. While these changes correlate with a reduction in lung leukosequestration, this is not always the case. For example, in lung injury induced by intestinal ischemia and reperfusion, antibodies against p-selectin or integrin $\alpha_M\beta_2$ (Mac-1) block changes in lung vascular permeability without altering the sequestration of neutrophils in the lung. In some cases, adhesion molecules administered intratracheally can attenuate lung injury. For example, lung injury induced by intrapulmonary deposition of IgG immune complexes is inhibited by intratracheal anti-aM antibody, but is unaffected by the same antibody given intravenously. In this case, the antibody apparently acts to prevent the induction of macrophage TNF α (tumor necrosis factor alpha) production and the subsequent induction of ICAM-1 and recruitment of neutrophils and other leukocytes into the lung. These

findings again highlight the importance of these adhesion molecules both in leukocyte recruitment and in the

function of leukocytes after migration into the lung.

REFERENCES

1. Hynes RQ. Integrins: Versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69:11-25.
2. Eidelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules: Implications for a molecular histology. *Annu Rev Biochem* 1991, 60:155-161.
3. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as morphogenetic regulator. *Science*, 1991, 251:1451-1459.
4. Hunkapiller TH, Hood L. Diversity of the immunoglobulin superfamily. *Adv Immunol* 1989, 44:1-63.
5. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, et al. Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell* 1991, 67:233.
6. Davidson JM. Biochemistry and turnover of lung interstitium. *Eur Resp J* 1990, 3(9):1048-1063.
7. Abraham MWM, Sienkiewicz MW, Ahmed A, et al. α_4 -integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep. *J Clin Invest* 1994, 94:776-187.
8. Damjanovich L, Albelda SM, Meffe SA, et al. Distribution of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992, 6(2):197-206.
9. Damsky CH, Werb Z. Signal transduction by integrin receptors for extracellular matrix: Cooperative processing of extracellular information. *Curr Opin Cell Biol* 1992, 4(5):772-781.
10. Bacnato G, Gulli S, Altavilla P, et al. Circulating adhesion molecules in bronchial asthma. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1998, 8(2):105-108.
11. Takeichi M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993, 5, 806-812.
12. Erikson HP. Tenascin C, tenascin-R and tenascin-a family of talented proteins in search of functions. *Curr Opin Cell Biol* 1993, 5:869-876.
13. Panettieri RA. Cellular and molecular mechanisms regulating airway smooth muscle proliferation and cell adhesion molecules expression. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158(3):33-40.
14. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990, 60:577.
15. Erle DJ, Brown T, Christian D, et al. Lung epithelial lining fluid T cell subsets defined by distinct patterns of β_7 and β_1 integrin expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994, 10:237-244.
16. Breus JM, Gallo J, DE-Lisser HM, et al. Expression of the β_6 integrin in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling. *J Cell Sci* 1995, 108:2241-2251.
17. Grubb BR, Rickles RJ, Ye H, et al. Inefficient gene transfer by adenovirus vector to cystic fibrosis airways epithelia of mice and humans. *Nature* 1994, 371:802-804.
18. Rostagno C, Felici M, Gensimn GF. Hemostatic vascular interactions in the pathogenesis and the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Ann Hal Med Int* 1994, 9(4):236-242.
19. Mullican MS, Varorciyan AA, Warner RL. Compartmentalized roles for leukocytic adhesion molecules in lung inflammatory injury. *J Immunol* 1995, 154:1350-1363.
20. Wickham TJ, Filardo EJ, Cheresch DA, et al. GR. Integrin $\alpha_v\beta_5$ selectively promotes adenovirus mediated cell membrane permeabilization. *J Cell Biol* 1994, 127:257264.
21. Lazarus SC. Inflammation, inflammatory mediators, and mediator antagonists in asthma. *J Clin Pharmacol* 1998, 38(7):577-582.
22. Schleimer RP, Bochner BS. The role of adhesion molecules in allergic inflammation and their suitability as targets of antiallergic therapy. *Clin Exp Allergy* 1998, suppl 3:15-23.
23. Stanciv LA, Djukanovic R. The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma. *Eur Resp J* 1998, 11(4):949-957.
24. Lesur O, Arsalane K, Lane D. Lung alveolar epithelial cell migration in vitro: modulators and regulation processes. *Am J Physiol* 1996, 270(3):311-319.
25. Etzioni A, Frudman M, Pollak S, et al. Recurrent severe infections caused by a novel leukocyte adhesion deficiency. *N Engl J Med* 1992, 327:1787-1792.

Ο βήχας στο άσθμα

Χ. Μπιτσάκου

Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια 4ης Πνευμονολογικής
Κλινικής ΝΝΘΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Το άσθμα θεωρείται συχνή αιτία χρόνιου βήχα ειδικά στα παιδιά. Ο βήχας που οφείλεται στο άσθμα μπορεί να αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου ή να συνοδεύεται από δύσπνοια και συριγμό. Αν αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα χαρακτηρίζεται σαν βήχας ισοδύναμος άσθματος. Οι πιθανοί μηχανισμοί του ασθματικού βήχα είναι η φλεγμονή που εντοπίζεται κυρίως στους κεντρικούς αεραγωγούς, ο βρογχόσπασμος και η αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων του βήχα. Η διάγνωση του άσθματος σε περίπτωση βήχα ισοδύναμου άσθματος δεν είναι εύκολη και οι δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης βοηθούν σημαντικά, ειδικά όταν η σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή δεν είναι ενδεικτικές. Ο βήχας στο άσθμα αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως και το κλασσικό άσθμα, ενώ η χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα θεωρείται απαραίτητη μερικές φορές για τον έλεγχο του βήχα. Η βελτίωση του βήχα με αντιασθματική αγωγή είναι ασφαλές κριτήριο για τη διάγνωση του άσθματος. *Πνεύμων 2000, 13 (1): 57-63*

Λέξεις κλειδιά: βήχας, άσθμα

Αλληλογραφία:
Χάρη Μπιτσάκου, Λάμπρου Κατσώνη 23, Κηφισιά,
Τ.Κ. 14561, Τηλ. 8088229, 7785361.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΒΗΧΑ

Ο βήχας είναι κοινό σύμπτωμα που απασχολεί το 10% των ασθενών που απευθύνονται σε γενικό γιατρό, αποτελεί δε την 5η κατά σειρά αιτία αίτησης ιατρικής συμβουλής σε εξωνοσοκομειακή βάση¹.

Ως χρόνιος χαρακτηρίζεται ο βήχας ο οποίος επιμένει τουλάχιστον για 3 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ η συχνότητα του άσθματος είναι υπολογίσιμη, πολύ συχνά μπαίνει η διάγνωση της οξείας βρογχίτιδας ή της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού. Σε ερωτηματολόγιο που ταχυδρομήθηκε σε γενικούς γιατρούς της περιοχής του Ανατολικού Λονδίνου² σχετικά με το είδος της θεραπείας που συστήνουν σε περίπτωση χρόνιου βήχα, μόνο το 10% των γιατρών ανέφερε ότι ουδέποτε συνταγογράφησε για τέτοιο βήχα. Περίπου το 70% χορηγούσε αντιβιοτικά και/ή βρογχοδιασταλτικά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Εισπνεόμενα στεροειδή και χρωμογλυκίνη συστήνονταν από το 30% των γιατρών σε παιδιά και από το 60% σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες.

Το άσθμα παλαιότερα αναφερόταν ως η δεύτερη κατά σειρά αιτία χρόνιου βήχα στους ενήλικες και η πρώτη στα παιδιά. Πρόσφατη μελέτη, δημοσιευμένη το 1996, ανακατατάσσει τις αιτίες του βήχα και το άσθμα θεωρείται υπεύθυνο στο 14% των περιπτώσεων¹.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η κατάταξη των αιτιών του χρόνιου βήχα, από βιβλιογραφικές αναφορές σε διάφορες χρονιές.

ΑΙΤΙΕΣ	1981	1990	1993	1996
Οπισθορινική έκκριση	47%	53%	87%	38%
Άσθμα	43%	31 %	29%	14%
ΓΟΠ	10%	27%	11%	40%
Χρόνια Βρογχίτιδα	12%	7%	0%	
Βρογχιεκτασίες	0%	5%	0%	4%
Διάφορα	6%	7%	4%	
Περισσότερες από μία αιτίες	18%	24%	29%	72%

ΓΟΠ: Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Όμως το άσθμα είναι πιθανό σε ασθενείς με επιμένουσα συμπτωματολογία και η ανακριβής διάγνωση έχει ως αποτέλεσμα τη συνταγογράφηση κυρίως αντιβιοτικών ενώ χρειάζονται βρογχοδιασταλτικά και κορτικοστεροειδή.

Η κλασική τριάδα συμπτωμάτων στο άσθμα είναι ο συριγμός στο 35%, η χρόνια δύσπνοια στο 29% και ο βήχας στο 24% των πασχόντων³.

Οι θεράποντες γιατροί ανησυχούν κατά σειρά για τη δύσπνοια ή το συριγμό και τελευταία για το βήχα, ενώ τους ασθενείς τους απασχολεί ο βήχας αμέσως μετά τη δύσπνοια γιατί τον θεωρούν πολύ ενοχλητικό ιδιαίτερα όταν συμβαίνει τη νύχτα.

Ο βήχας μπορεί να είναι το κύριο και μερικές φορές το μοναδικό σύμπτωμα του άσθματος, είναι κυρίως νυκτερινός ή μετά από άσκηση και συνήθως ξηρός και επίμονος. Μπορεί όμως να είναι παραγωγικός όταν το άσθμα είναι χρόνιο και ανεπαρκώς ελεγχόμενο. Η απόγχεμψη τότε είναι συνήθως λευκωπή ενώ μεγάλος αριθμός ηωσινοφίλων μπορεί να την κάνει κίτρινη. Αυτό συχνά οδηγεί στη διάγνωση της μικροβιακής λοίμωξης, όμως η λήψη ιστορικού επιβεβαιώνει ότι προηγείται ο βρογχόσπασμος και ακολουθεί η κίτρινη

απόγχεμψη. Ο βρογχόσπασμος προκαλεί κατακράτηση εκκρίσεων που στη συνέχεια επιμολύνονται ή διηθούνται από ηωσινόφιλα. Όταν το οξύ επεισόδιο υποχωρήσει, τότε οι εκκρίσεις αποβάλλονται και η εκτίμηση ότι αυτό οφείλεται σε μικροβιακή λοίμωξη είναι τις περισσότερες φορές λανθασμένη.

Από διερεύνηση 193 περιστατικών χρόνιου βήχα, μπήκε η διάγνωση του άσθματος σε 63 ασθενείς. Από αυτούς το 73% είχε ξηρό βήχα και το 44% έβηχε συνήθως τη νύχτα. Στο 22% η συμπτωματολογία εκλυόταν μετά από λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ενώ συριγμός ακουγόταν μόνο στο 4%⁴.

Από 187 ασθενείς με διαγνωσμένο άσθμα ο βήχας στο 41.7% προκαλούσε επιδείνωση του άσθματος και στο 29.9% ανακούφιση από τα συμπτώματα⁵. Η ανακούφιση στις περισσότερες περιπτώσεις σχετιζόταν με αποβολή πτυέλων. Ο βήχας και η βαθειά εισπνοή διεγείρουν τους βραδέως προσαρμοζόμενους τασεοϋποδοχείς (slowly adapting stretch receptors), με αποτέλεσμα βρογχοδιαστολή και τους υποδοχείς των C ινών και τους ταχέως προσαρμοζόμενους υποδοχείς (rapidly adapting receptors - RARs) με αποτέλεσμα βρογχόσπασμο. Κατά συνέπεια ο βήχας θα μπορούσε να προκαλεί ή βρογχοδιαστολή ή βρογχόσπασμο, ανάλογα με τη σχετική διέγερση αυτών των τύπων των υποδοχέων.

Σε μελέτη σχετικά με την επίπτωση του άσθματος και των αναπνευστικών συμπτωμάτων στην Αθήνα και σε ηλικίες από 20-44 ετών⁶ αναφέρεται αφύπνιση από βήχα στο 16.6% των ανδρών και στο 18.9% των γυναικών. Τα ποσοστά αυτά είναι χαμηλότερα από αυτά που καταγράφησαν στην Ιταλία (29.4%) και στη Σουηδία (25.4%) και, χωρίς να εκφράζουν και το ποσοστό του άσθματος, είναι ενδεικτικά της συχνότητας εμφάνισης του βήχα και της πιθανής παραγνώρισής του. Τελικά ο χρόνιος βήχας συνδέεται με το άσθμα σε τρεις κλινικές μορφές⁷. Συγκεκριμένα:

1) Προεξάρχον σύμπτωμα, όταν η διάγνωση του άσθματος είναι σαφής από τα συμπτώματα και από την ύπαρξη αποφρακτικού συνδρόμου με ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή.

2) Ως βήχας ισοδύναμο άσθματος, οπότε η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την ύπαρξη θετικής δοκιμασίας προκλήσεως με ισταμίνη ή μεταχολίνη ή με την ανταπόκριση στην αγωγή.

3) Χρόνιος βήχας που δεν ελέγχεται ικανοποιητικά, παρά τον καλό έλεγχο του άσθματος.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΗΧΑ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

Το επιθήλιο του λάρυγγα της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων έχει αισθητική νευρώση που είναι υπεύθυνη για το βήχα. Οι δύο κύριες κατηγορίες υποδοχέων είναι οι RARs και οι υποδοχείς των C ινών. Και οι δύο απαντούν σε πλήθος μηχανικών και χημικών ερεθισμών. Οι RARs θεωρούνται το κύριο αισθητικό σύμπλεγμα που είναι υπεύθυνο για το βήχα και από μελέτες προτείνεται ότι η ενεργοποίηση των ινών C αναστέλλει το βήχα μέσα από κεντρικό μηχανισμό. Παράλληλα, ταχυκινίνες που απελευθερώνονται από τις ίνες C διεγείρουν τους RARs επιτείνοντας το βήχα. Η υπόθεση ότι οι ίνες C ευθύνονται για το βήχα βασίστηκε στη χρήση της καψαϊσίνης για την πρόκλησή του. Η καψαϊσίνη όμως διεγείρει τις ίνες C αλλά φαίνεται ότι προκαλεί διέγερση και των RARs είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω του βρογχοσπάσμου. Η ένταση και το είδος του βήχα εξαρτώνται από την εντόπιση των ερεθιζόμενων υποδοχέων και από τον σχετικό ερεθισμό των RARs και των ινών C.

Η φλεγμονή των αεραγωγών είναι χαρακτηριστική του άσθματος με τα ηωσινόφιλα και τα μαστοκύτταρα να παίζουν κεντρικό ρόλο. Συστατικά των ηωσινοφίλων είναι κυτταροτοξικά και προκαλούν καταστροφή και απόπτωση του επιθηλίου των βρόγχων και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Μεσολαβητές που εκλύονται από τα ηωσινόφιλα, όπως τα λευκοτριένια και ο PAF προκαλούν βρογχόσπασμο, αυξάνουν δε τη διαπερατότητα των αγγείων και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Ηωσινόφιλα στα πτύελα έχουν παρατηρηθεί τόσο σε ασθενείς με βήχα ισοδύναμο άσθματος όσο και σε άλλους με κλασσικό άσθμα. Ο Niimi και συν.⁸ μέτρησαν τα επίπεδα της κατιονικής πρωτεΐνης των ηωσινοφίλων (ECP) στον ορό, τα ηωσινόφιλα στο BAL και στις βρογχικές βιοψίες σε 14 ασθενείς με βήχα ισοδύναμο άσθματος, 21 με κλασσικό άσθμα και 7 υγιείς μάρτυρες. Ο έλεγχος αναπνευστικής λειτουργίας και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα ήσαν παρόμοια στις δύο ομάδες των ασθματικών. Ο αριθμός των ηωσινοφίλων στις βιοψίες στο BAL καθώς και η ECP ήσαν

σημαντικά αυξημένα τόσο στο κλασσικό άσθμα, όσο και στο βήχα ισοδύναμο άσθματος σε σχέση με τους μάρτυρες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις δύο κατηγορίες των ασθενών. Με αυτή τη μελέτη επιβεβαιώθηκε ο ρόλος της ηωσινοφιλικής φλεγμονής στο βήχα ισοδύναμο άσθματος και έμμεσα η χρησιμότητα αντιφλεγμονώδους αγωγής.

Η σχέση ανάμεσα στο βαθμό και το είδος της φλεγμονής και στα συμπτώματα είναι πεδίο έρευνας και προβληματισμού. Το άσθμα είναι συμπτωματική νόσος και τα συμπτώματα είναι αυτά που απασχολούν τους ασθενείς. Όμως συχνά υπάρχει αναντιστοιχία ανάμεσα στο βαθμό της απόφραξης και στα περιγραφόμενα συμπτώματα, γεγονός που κατατάσσει τους ασθματικούς σε όσους "δεν αντιλαμβάνονται" το βαθμό της απόφραξης και σε όσους τον "υπερεκτιμούν". Υπάρχουν ενδείξεις ότι το είδος των συμπτωμάτων ποικίλλει ανάλογα με τους παράγοντες που τα προκαλούν. Έτσι, όταν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας πρόκλησης προκαλείται στένωση των αεραγωγών, αυτό ο ασθενής θα το αντιληφθεί ως σφίξιμο στο στήθος ή ως συριγμό, ενώ αν ερεθισθούν απολήξεις κεντρομόλων νευρών θα προκληθεί βήχας. Φαίνεται ότι οι υποδοχείς του βήχα ερεθίζονται από τους μεσολαβητές της φλεγμονής αλλά δεν είναι γνωστό το γιατί λείπει ο συριγμός.

Ο O'Connell και συν.⁹ υπέθεσαν ότι όσοι ασθματικοί έχουν ως κύριο σύμπτωμα το βήχα, πιθανά παρουσιάζουν φλεγμονή στους μεγάλους αεραγωγούς όπου εντοπίζονται και οι υποδοχείς του βήχα. Παρόμοια άποψη διατύπωσε και η Woolcock¹⁰. Εκτός από την εντόπιση της φλεγμονής σε αυτούς τους αρρώστους και την ανάγκη βιοψιών σε κεντροκότερους αεραγωγούς (τραχεία, κυρία τρόπιδα, στελεχιαίους), πρέπει να διερευνηθεί και ο ρόλος μεσολαβητών του βήχα, όπως της προσταγλανδίνης E₂ και νευροπεπτιδίων που εκκρίνονται από τα ηωσινόφιλα.

Ο Gibson και συν.¹¹ ανακοίνωσαν περιπτώσεις ασθενών με χρόνιο βήχα, φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων και φυσιολογική βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Αυτοί οι άρρωστοι παρουσίαζαν αύξηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα όπως και οι πάσχοντες από "κλασσικό" άσθμα. Μετά από θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ο βήχας βελτιώθηκε σημαντικά. Οι άρρωστοι αυτοί χαρακτηρίστηκαν

από τον Gibson ως "ηωσινοφιλική βρογχίτιδα χωρίς άσθμα". Η παρουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στον ισοδύναμο άσθματος βήχα και όχι στην ηωσινοφιλική βρογχίτιδα είναι δύσκολο να ερμηνευθεί, δεδομένου ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή είναι χαρακτηριστική του άσθματος και της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Πιθανά θα μπορούσε να αποδοθεί: 1) Στο βαθμό της φλεγμονής, 2) στο βαθμό της ενεργοποίησης των ηωσινοφίλων, 3) στην εντόπιση της φλεγμονής.

Ο μηχανισμός του βήχα στο άσθμα έχει επίσης συζητηθεί σε σχέση με την απόφραξη των αεραγωγών και με την υπόθεση ότι ο βρογχόσπασμος ερεθίζει τους υποδοχείς του βήχα. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από την αποτελεσματικότητα των βρογχοδιασταλτικών. Ο Mc Fadden και συν¹² είχαν παλαιότερα περιγράψει ομάδα ασθματικών στους οποίους ο βήχας ήταν το κυρίαρχο σύμπτωμα. Λειτουργικά παρουσίαζαν στένωση των κεντρικών αεραγωγών ενώ, σε ασθματικούς με κυρίαρχο σύμπτωμα τη δύσπνοια, κυριαρχούσε απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών. Ο Teeter¹³ προσπάθησε να βρεί τη σχέση ανάμεσα στα συμπτώματα και στο βαθμό της απόφραξης όπως εκφράζεται από την FEV₁ και την PEF. Όσον αφορά το βήχα παρατηρήθηκε σε κάθε επίπεδο της FEV₁ και της PEF. Μετά την αγωγή αναφέρθηκε υποκειμενική βελτίωση χωρίς αντίστοιχη βελτίωση της απόφραξης, ενώ το μόνο σύμπτωμα που ήταν ενδεικτικό της απόφραξης ήταν ο συριγμός.

Άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν την ύπαρξη απόφραξης σε κάποιο επίπεδο, ενώ μετά από δοκιμασία πρόκλησης, η απόφραξη παρατηρείται και κεντρικά και περιφερικά.

Συμπερασματικά, δεν είναι βέβαιο αν η εντόπιση της απόφραξης ή ο βαθμός της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας συνδέεται αιτιολογικά με την εμφάνιση των συμπτωμάτων του άσθματος. Μεγαλύτερη ευαισθησία των υποδοχέων του βήχα θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός μηχανισμός, αλλά αυτό το θέμα παραμένει αμφιλεγόμενο.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΟ ΒΗΧΑ

Σε μερικές περιπτώσεις ο βήχας συνοδεύεται από απόφραξη των αεραγωγών με ανταπόκριση στη βρογ-

χοδιαστολή, που διαπιστώνεται στη σπιρομέτρηση. Αύξηση της FEV₁ > 12% και σε απόλυτη τιμή πάνω από 200 ml συνιστά ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή. Σε άλλους η σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική, αλλά η χαρακτηρίζουσα το άσθμα βρογχική υπεραντιδραστικότητα αποκαλύπτεται με δοκιμασία πρόκλησης (συνήθως μεταχολίνης).

Σε μελέτη από την Ταϊλάνδη¹⁴ έγινε μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (BHR) με μεταχολίνη σε πάσχοντες από χρόνιο βήχα. Η BHR διακρίθηκε σε 3 βαθμούς, ήπια (PC20 16-25mg/ml), μέσου βαθμού (PC20 8-16 mg/ml) και σοβαρή (PC20 < 8 mg/ml). Η σοβαρή βρογχική υπεραντιδραστικότητα φάνηκε ειδική για τη διάγνωση του άσθματος.

Παρ' όλα αυτά, σε ασθενή με επιμένοντα βήχα, η παρουσία αναστρέψιμης απόφραξης των αεραγωγών ή θετική δοκιμασία μεταχολίνης δεν είναι πάντοτε απόδειξη άσθματος. Σε μελέτη¹⁵ που αξιολόγησε την χρησιμότητα της σπιρομέτρησης προ και μετά βρογχοδιαστολή, η δοκιμασία αποδείχθηκε ψευδώς θετική στο 33% των εξεταζομένων, ενώ η πρόκληση με μεταχολίνη έδωσε ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο 22%. Εξάλλου, η δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη μπορεί να είναι θετική και σε αλλεργική ρινίτιδα, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της μεθόδου φθάνουν το 5%. Σύμφωνα με τον Irwin¹⁵, ανεξάρτητα από την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών πρόκλησης, η δοκιμασία επιβεβαιώνεται όταν ακολουθείται από απάντηση στην αγωγή. Μετά από 1 εβδομάδα εισπνεομένων β2 διεγερτών, μόνον ο οφειλόμενος σε άσθμα βήχας παρουσιάζει σημαντική βελτίωση. Ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στη διερεύνηση του χρόνιου βήχα είναι η μέτρηση της PEF. Οι διεθνείς θέσεις ομοφωνίας αναφέρουν ότι διακύμανση της PEF > 15% έστω και για 1 ημέρα θεωρείται ενδεικτική άσθματος, ενώ δεν είναι γνωστό πόσες ημέρες παθολογικής διακύμανσης της PEF απαιτούνται για τον ακριβή χαρακτηρισμό του άσθματος. Συνήθως η διακύμανση της ροής (DPV) προκύπτει από τον τύπο:

$$DPV = (\text{υψηλότερη τιμή} - \text{χαμηλότερη τιμή}) / \text{μέση τιμή} \times 100.$$

Σε πρόσφατη μελέτη¹⁶, μελετήθηκαν 182 ασθενείς ηλικίας 18-75 ετών οι οποίοι εμφάνιζαν χρόνιο βήχα. Κράτησαν ημερήσια καταγραφή της PEF επί 15 ημέρες. Η διάγνωση του άσθματος βασίστηκε στη συμπτω-

ματολογία κατά το τελευταίο έτος (συμπτώματα για διάστημα > 3 εβδομάδων), στη σπιρομέτρηση και στην ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή (> 9%) καθώς και στη δοκιμασία μεταχολίνης (PD20 > 15.6 μ mol). Η πιθανότητα διάγνωσης άσθματος ήταν αυξημένη επί διακύμανσης της ροής 15% για 4 ημέρες ή 20% για 3 ημέρες. Οι άνδρες παρουσίασαν μικρότερη διακύμανση της ροής και απαιτήθηκε μεγαλύτερος αριθμός ημερών με αυξημένη διακύμανση προκειμένου να διαγνωσθεί με ακρίβεια το άσθμα. Συνολικά διαγνώσθηκε άσθμα στο 39% των ασθενών και ΧΑΠ στο 7%¹⁷.

Οι ασθενείς με βήχα και άσθμα παρουσιάζουν συνήθως μεγαλύτερο αριθμό ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα.

Οι Garney και συν.¹⁸ μελέτησαν 30 ασθενείς με χρόνιο βήχα και τους συνέκριναν με 20 ασυμπτωματικούς ενήλικες. Έγινε μέτρηση της υπεραντιδραστικότητας των ανώτερων αεραγωγών, δοκιμασίες προκλήσεως με ισταμίνη, και καμπύλες ροής-όγκου. Σε προκλητά πτύελα μετρήθηκαν ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα και μακροφάγα. Βρογχική υπεραντιδραστικότητα βρέθηκε στο 23% των ασθενών με χρόνιο βήχα και σε κανέναν από την ομάδα ελέγχου. Ηωσινόφιλα παρατηρήθηκαν στο 50% των συμπτωματικών και στο 19% των φυσιολογικών εξετασθέντων, όμως η πλειοψηφία αυτών που είχαν ηωσινόφιλα στα πτύελα δεν είχαν βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η λήψη θεραπευτικών μέτρων για μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, είχε ως αποτέλεσμα διακοπή του βήχα.

Σε μελέτη από τους Wright και συν.¹⁹ φάνηκε ότι παιδιά με επανειλημμένα επεισόδια βήχα χωρίς συριγμό δεν διέφεραν από ασυμπτωματικά παιδιά στά επίπεδα της IgE, στα δερματικά τεστ, στην εκπνευστική ροή και στη μείωσή της μετά από πρόκληση με ψυχρό αέρα. Αντίθετα, παιδιά με χρόνιο βήχα και συριγμό είχαν μεγαλύτερη αναπνευστική νοσηρότητα και αποπία, μικρότερη εκπνευστική ροή και μεγαλύτερη μείωση της εκπνευστικής ροής μετά από πρόκληση σε σχέση με τα ασυμπτωματικά παιδιά. Το κάπνισμα των γονιών ήταν κύριος παράγων κινδύνου για τον χρόνιο βήχα χωρίς συριγμό, ενώ τα παιδιά που έβηχαν και ανέφεραν συριγμό ήσαν κυρίως αγόρια με ιστορικό επανειλημμένων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού σε βρεφική ηλικία και αποπίας από την πλευρά της μητέρας τους.

Εμμονή του βήχα σε μεγαλύτερη ηλικία συνδυάζεται με εύρεση δεικτών αλλεργίας. Από τους έχοντες βήχα ισοδύναμο άσθματος, ένα ποσοστό περίπου 20% εμφανίζει τελικά κλασσικό άσθμα, στο 30% η συμπτωματολογία υποχωρεί χωρίς αγωγή ενώ οι υπόλοιποι συνεχίζουν να έχουν βήχα ισοδύναμο άσθματος²⁰.

Ο Seeag και συν.²¹ προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα αν όλα τα παιδιά με χρόνια βήχα και συριγμό έχουν άσθμα. Μελέτησαν 81 παιδιά με αδιάγνωστο χρόνια βήχα. Η διάγνωση του άσθματος μπήκε με τα παρακάτω κριτήρια:

1) Συριγμός συνεχής ή κατά διαστήματα εμφανιζόμενος με ή χωρίς βήχα, 2) παρόξυνση του βήχα και του συριγμού μετά από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, άσκηση ή έκθεση σε αλλεργιογόνα και 3) καλή απάντηση σε αντιασματική αγωγή. Από το σύνολο των παιδιών, μόνο 14 πληρούσαν τα κριτήρια του άσθματος, ενώ τα 34 κατηγοριοποιήθηκαν ως "παιδιατρική χρόνια βρογχίτιδα". Στην ομάδα αυτή η συχνότητα εκζέματος και οικογενειακού ιστορικού άσθματος ήταν χαμηλή, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση άσχημη, ενώ είχαν συχνά ιστορικό εισαγωγών στο νοσοκομείο στη βρεφική ηλικία λόγω πνευμονιών.

ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ, ΒΗΧΑΣ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Ανάμεσα στις αιτίες του χρόνιου βήχα αναφέρεται η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) η οποία αποτελεί συνήθη αλλά συχνά παραγνωρισμένη αιτία έναρξης ή παρόξυνσης του άσθματος. Η επίπτωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης στους ασθματικούς κυμαίνεται από 34 έως 89%²². Ο οισοφάγος και το βρογχικό δένδρο μοιράζονται κοινή εμβρυική προέλευση και αυτόνομη νευρώση. Η σύνδεση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης με βήχα και άσθμα γίνεται με τρεις μηχανισμούς:

1) Αντανάκλαστικά, μέσω του πνευμονογαστρικού, οξύ στον οισοφάγο προκαλεί βρογχόσπασμο και αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Παρασυμπαθητικολυτικές δόσεις ατροπίνης ενδοφλέβια καταργούν την παραπάνω απάντηση επιβεβαιώνοντας την σημασία του αντανάκλαστικού.

2) Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα αυξάνεται όταν γίνεται αναγωγή όξινου περιεχομένου. Η απαι-

τούμενη δόση της μεταχολίνης για μείωση της FEV₁ κατά 20% είναι σημαντικά χαμηλότερη. Και πάλι η χορήγηση ατροπίνης καταργούσε την αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας επιβεβαιώνοντας το ρόλο του χολινεργικού αντανακλαστικού μέσω του οποίου προκαλείται αύξηση της βρογχοκινητικής απάντησης σε διάφορα ερεθίσματα.

3) Ο τρίτος μηχανισμός είναι οι μικροεισροφήσεις. Επεισόδια μικροεισροφήσεων σχετίζονται με επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Φαίνεται ότι οι μικροεισροφήσεις επιτείνουν το βρογχόσπασμο που προκαλείται από την ύπαρξη όξινου περιεχομένου στον οισοφάγο.

Αντίστροφα, έχει διατυπωθεί το ερώτημα αν η ύπαρξη άσθματος προδιαθέτει σε εμφάνιση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Φυσιολογικά η ενδοκοιλιακή πίεση είναι μεγαλύτερη από την υπεζωκοτική. Με την απόφραξη των αεραγωγών, η υπεζωκοτική πίεση γίνεται περισσότερο αρνητική και η διαφορά πίεσης μεγαλύτερη γεγονός που διευκολύνει την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Τα βρογχοδιασταλτικά, κυρίως η θεοφυλλίνη και οι β₂ διεγέρτες από το στόμα, πιθανολογείται ότι προκαλούν χάλαση στον κατώτερο σφιγκτήρα του οισοφάγου. Εμφάνιση λοιπόν γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης απότοκος των θεραπευτικών μέτρων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση του βήχα. Το ιστορικό σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει στη σωστή διάγνωση, ενώ η μέτρηση του pH του οισοφάγου είναι η εξέταση που την επιβεβαιώνει.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΒΗΧΑ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

Η θεραπεία για τον βήχα που οφείλεται στο άσθμα, καθώς και για τον ισοδύναμο του άσθματος βήχα, είναι η κλασσική θεραπεία του άσθματος, όπως περιγράφεται στις διεθνείς θέσεις ομοφωνίας. Χρησιμοποιούνται εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά και/ή εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Αν χρειάζεται, μπορεί να χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή από το στόμα, επί 1-2 εβδομάδες με εξαιρετικά αποτελέσματα²³. Σε μία μελέτη²⁴ χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή από το στόμα σε 10 ασθενείς με βήχα ισοδύναμο άσθματος. Όλοι ήταν ελεύθεροι βήχα για τους 28 επόμενους μήνες της παρακολούθησης. Η θεραπεία συμπληρώνεται συνήθως από χορήγηση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών.

Το nedocromil sodium δρώ και στο μηχανισμό του βήχα μέσα από την απόφραξη των διαύλων χλωρίου (Barnes και συν., 1995). Η εισροή ιόντων χλωρίου στα κύτταρα προκαλεί αύξηση του φορτίου της κυτταρικής μεμβράνης που χρειάζεται για την είσοδο ιόντων ασβεστίου. Η αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου αποτελεί το πρώτο βήμα για την ενεργοποίηση και την έκκριση μεσολαβητών της φλεγμονής από τα κύτταρα.

Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο πιθανά δρώ και στο βήχα του άσθματος με τους παρακάτω μηχανισμούς: 1) Διακόπτοντας το φυγόκεντρο σκέλος του αντανακλαστικού του βήχα ή 2) μειώνοντας τη διέγερση των υποδοχέων του βήχα, μεταβάλλοντας έτσι τη βλεννοκροσσική κάθαρση.

Αναμένεται τέλος, να εξετασθεί η δράση των ουσιών που αναστέλλουν τα λευκοτριένια στον έλεγχο του ασθματικού βήχα.

SUMMARY

Cough in Asthma

Bitsakou Ch.

Asthma is generally reported as a frequent cause of chronic cough especially in children. Cough due to asthma is commonly accompanied by wheezing or dyspnea but it can be the sole manifestation of asthma (cough variant asthma). The possible mechanisms for the asthmatic cough is inflammation mainly localized at the central airways, bronchoconstriction or increased sensitivity of the cough receptors.

The diagnosis of asthma in case of cough variant asthma is not always easy and the bronchial provocation test is of great value especially when spirometry and reversibility tests are negative. The asth-

matic cough is treated just like classic asthma and the use of per os steroids is sometimes necessary. The response of cough to the antiasthmatic treatment is a safe criterion for the diagnosis of asthma. Pneumon 2000, 13 (1): 57-63

Key words: *Asthma, cough*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Weinberger S. Evaluation of chronic cough. Up to date on pulmonology, 1998.
- Piccio A, Hubbard M, Sturdy P, Naish J, McKenzie S. Prescribing for persistent cough in children. *Respir Med* 1998, 92:638-641.
- Fanta C, Fletcher S. Diagnosis of asthma: Overview of the primary care approach. Up to date on Asthma 1998
- Orejas G, Pascual P, Alzueta A, Bueno E. Cough variant asthma. Clinical and functional characteristics. *Arch Bronconeumol* 1998, 34:232-67.
- Young S, Bitsakou H, Caric D, McHardy R. Coughing can relieve or exacerbate symptoms in asthmatic patients. *Respir Med* 1991, 85: 7-127.
- Papageorgiou N, Gaga M, Marossis K, Reppas C, Avarlis P, Kyriakou M, Tsipra S, Zeibecoglou K, Tracopoulos G. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Athens, Greece. *Respir Med* 1997, 91:83-887.
- Barnes P, Holgate S, Laitinen L. Pauwells. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedochromil sodium. *Clinical and Experimental Allergy* 1995, 25:771-787.
- Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998, 11:1064-1069.
- O'Connell E, Rojas A, Sachs M. Cough-type asthma: A review. *Ann Allergy* 1991, 66:278-285.
- Woolcock AJ. How does inflammation cause symptoms? *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:S21-S22.
- Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995, 25:127-132.
- McFadden ER, Kiser R, Degroot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973, 288:221-225.
- Teeter J, Bleecker E. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998, 113:272-277.
- Wongtim S, Mogmeud S, Limthongkul S. The role of metacholine inhalation challenge in adult patients presenting with chronic cough. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1997, 15:9-14.
- Irwin R, Curley F, French C. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Resp Dis* 1990, 141:640-647.
- Thiaden H, De Bock G, Dekker F, Huysman J, Springer M, Postma D. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. *Eur Respir J* 1998, 12:842-847.
- Thiaden H, De Bock G, Dekker F, Huysman J, Springer M, Postma D. Identifying asthma and COPD in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998, 316:1286-1290.
- Carney IK, Gibson PG, Murree - Allen K, Saltos N, Olson LG. A systematic evaluation of mechanisms of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:211-216.
- Wright A, Holberg C, Morgan W, Taussig L, Halonen M, Martinez F. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:1259-1265.
- Iwanaga T, Inuzuka S, Takahashi N. Cough variant asthma among patients with chronic persistent cough and its clinical outcome *Arerugi* 1998, 47:457-461.
- Seear M, Wensley D. Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma? *Eur Respir J* 1997, 10:342-345.
- Harding S, Richter J. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997, 111:1389-1402.
- Weinberger S. Treatment of cough. Up to date on pulmonology. 1998.
- Cheriyen S, Greenberger P, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. *Ann Allergy* 1994, 73:478-482.

Γενετικές αλλοιώσεις στη σαρκοείδωση

Δ.Α. Βασιλάκης¹
Γ. Σουρβίνος²
Ι.Κ. Γιωτάκη¹
Δ.Α. Σπαντίδης²
Ν.Μ. Σιαφάκας¹
Δ. Μπούρος¹

¹Πνευμονολογική Κλινική και ²Εργαστήριο Ιολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Λέξεις κλειδιά: Σαρκοείδωση, Αστάθεια Μικροδορυφορικού DNA, Απώλεια Ετεροζυγωτίας, RCR, Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Αλληλογραφία:
Μπούρος Δημοσθένης, Αναπληρωτής Καθηγητής
Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Κρήτης, 711 10, Ηράκλειο, Κρήτη, Τηλ. 081 392
740, Fax: 081 542 650, Email: bouros@med.
uch.gr

Η εργασία παρελήφθη στις 10/9/1999 και εγκρί-
θηκε προς δημοσίευση στις 7/3/2000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η σαρκοείδωση είναι μια χρόνια, πολυοργανική, φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Γενετικές αλλοιώσεις σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA έχουν περιγραφεί τόσο σε κακοήθειες όσο και σε καλοήθειες νόσους του πνεύμονα. Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε την επίπτωση των γενετικών αλλοιώσεων που αφορούσαν στο φαινόμενο της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA (MA) και της απώλειας της ετεροζυγωτίας (AE) σε πτύελα 30 ασθενών με σαρκοείδωση, χρησιμοποιώντας δείκτες μικροδορυφορικού DNA που εντοπίζονται σε διάφορους χρωμοσωμικούς βραχίονες. Σαν ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από 30 υγιή άτομα. Γενετικές αλλοιώσεις, είτε MA είτε AE, ανιχνεύθηκαν σε 14 ασθενείς (47%). Έξι ασθενείς (20%) εμφάνισαν MA ενώ 9 εμφάνισαν AE (30%) σε ένα τουλάχιστον δείκτη μικροδορυφορικού DNA. Ένας ασθενής εμφάνισε MA σε δύο δείκτες. Τρεις ασθενείς (10%) εμφάνισαν AE σε περισσότερους από έναν δείκτες. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε πλήρης απάλειψη του χρωμοσωμικού βραχίονα 17q11.2-q21. Κανένα από τα δείγματα των ατόμων της ομάδας ελέγχου δεν εμφάνισε γενετικές αλλοιώσεις κατά τον έλεγχο με τους παραπάνω γενετικούς δείκτες. Δεν ανιχνεύθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των γενετικών ανωμαλιών που ανιχνεύτηκαν και κλινικών παραμέτρων όπως ηλικία, διάρκεια νόσου, διαταραχές αερίων αίματος και σπироμετρικά δεδομένα των ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι η MA αποτελεί ανιχνεύσιμο φαινόμενο στη σαρκοείδωση ενώ δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Η παρουσία δυνητικών ογκοκατασταλτικών γονιδίων υποδηλώνεται από την επίπτωση του φαινομένου της AE, που πιθανόν σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια της νόσου. Προκειμένου να ελεγχθεί η προγνωστική σημασία της MA και AE στην πιθανή ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. *Πνεύμων 2000, 13 (1): 64-72*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σαρκοείδωση, χρόνια πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας, χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση Τ-λεμφοκυττάρων, μονοπύρηνων φαγοκυττάρων, καθώς και μη τυροειδοποιημένων επιθηλιοειδών κοκκιοκυττάρων. Αν και μπορεί να προσβληθούν διάφορα συστήματα, το όργανο που προσβάλλεται συχνότερα είναι ο πνεύμονας¹. Πλήθος λοιμογόνων και μη παραγόντων έχουν ενοχοποιηθεί για την αιτιολογία της νόσου², αλλά δεν έχει αποδειχθεί η υπαιτιότητα κάποιου συγκεκριμένου παράγοντα. Σε αντίθεση με άλλες νόσους που προσβάλλουν τον πνεύμονα, η σαρκοείδωση φαίνεται να είναι συχνότερη σε μη καπνιστές. Παρά το γεγονός αυτό, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σαρκοείδωση αυξημένη επίπτωση ανάπτυξης κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου πνεύμονα³⁻⁵. Αν και έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές κλινικές μελέτες για τη σαρκοείδωση, η μοριακή βιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη.

Το μικροδορυφορικό DNA αποτελείται από μικρές αλληλουχίες νουκλεοτιδίων που βρίσκονται διασκορπισμένες στο ανθρώπινο γονιδίωμα των ευκαρυωτικών κυττάρων^{6,7}. Η αστάθεια των επαναλαμβανόμενων αυτών αλληλουχιών DNA ή αλλιώς μικροδορυφορική αστάθεια (ΜΑ), έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων, μια διαταραχή στην οποία ενέχονται οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης DNA⁸. Η ύπαρξη ΜΑ έχει διαπιστωθεί σε κακοήθειες διαφόρων συστημάτων καθώς και σε καρκινώματα του πνεύμονα⁹⁻¹³. Η ανίχνευση νέων ογκοκατασταλτικών γονιδίων (ΟΚΓ) παρέχει πληροφορίες για τη μοριακή βάση της ανάπτυξης του καρκίνου. Η απενεργοποίηση των ΟΚΓ παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Σήμερα η ανίχνευση της απώλειας ετεροζυγωτίας (ΑΕ), με τη χρήση υψηλά πολυμορφικών δεικτών μικροδορυφορικού DNA, είναι η πιο συχνή μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό θέσεων στο γονιδίωμα με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υποψηφίων ΟΚΓ¹³.

Η παρούσα εργασία σχεδιάστηκε με σκοπό να μελετήσει τις γενετικές αλλοιώσεις σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA, σε ασθενείς με σαρκοείδωση, κάτι που θα μπορούσε να αποτελεί μέρος της πολύπλοκης γενετικής βάσης της νόσου. Απ' όσο γνωρίζουμε, αυτή η εργασία αποτελεί την πρώτη γενετική μελέτη τέτοιου

είδους, σε ασθενείς με σαρκοείδωση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς με συμβατή κλινική εικόνα και ιστολογική επιβεβαίωση σαρκοείδωσης. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν συνυπάρχουσες χρόνιες νόσοι, λοιμώξεις πνεύμονα ή κακοήθειες. Η μέση ηλικία ήταν 53 έτη (ηλικιακό εύρος: 24-66 έτη). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν, στο πλαίσιο ελέγχου για τη νόσο τους, μεταξύ άλλων και σε σπироμέτρηση και μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 1.

Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 30 υγιή άτομα με ηλικία, φύλο και καπνιστικές συνήθειες συγκρίσιμες (χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά) με αυτές των ασθενών, χωρίς κλινική, φυσική ή εργαστηριακή ένδειξη νόσου. Αυτοί παρουσίαζαν φυσιολογική κλινική εξέταση, φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος καθώς και σπироμετρικά δεδομένα εντός των φυσιολογικών ορίων (Πίνακας 1). Δείγματα πρωινών πτυέλων και περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν και από τις δύο ομάδες. Τα δείγματα πτυέλων θεωρήθηκαν επαρκή, όταν κατά την κυτταρολογική εξέταση (με μεγέθυνση x 100) τα επιθηλιακά κύτταρα ήταν λιγότερα από 10/κ.ο.π.¹⁴.

Μέθοδος

Δείγματα και εκχύλιση DNA

Από το περιφερικό αίμα των ασθενών έγινε εξαγωγή DNA με τη Μέθοδο Nucleon Kit (Scot Lab) ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Από το κυτταρολογικό υλικό (πτύελα) έγινε εξαγωγή DNA με την τυποποιημένη κλασική Μέθοδο Βρασμού (boiling method) και χρήση ιζήματος αιθανόλης. Τα δείγματα DNA φυλάσσονταν αρχικά σε θερμοκρασία 4°C μέχρι να γίνει η αντίδραση της PCR (polymerase-chain-reaction: αλυσιδωτή αντίδραση με πολυμεράση).

Έλεγχος ΜΑ και ΑΕ

Δέκα μικροδορυφορικοί δείκτες, που εντοπίζονται

Πίνακας 1. Μέσες τιμές ($\pm$ SD) κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων στην ομάδα των ασθενών με σαρκοείδωση και την ομάδα ελέγχου.

	Ασθενείς με σαρκοείδωση	Ομάδα ελέγχου
Αριθμός	30	30
Άνδρες/Γυναίκες	10/20	14/16
Ηλικία: median (έτη)	53	60
Εύρος (έτη)	24-66	22-64
Κάπνισμα (n, πακέτα/έτη)	6, 24 $\pm$ 8	13, 34 $\pm$ 33
Διάρκεια νόσου (έτη)	4.3 $\pm$ 1.8	-
Σπироμέτρηση		
FEV ₁ (% προβλ.)	75.8 $\pm$ 5	93.9 $\pm$ 2.4
FVC (% προβλ.)	88.2 $\pm$ 3.5	90.5 $\pm$ 4.7
FEV ₁ /FVC (%)	82.3 $\pm$ 2.5	80.6 $\pm$ 7.3
Αέρια αίματος, σε ηρεμία (FiO ₂ :21%)		
PaO ₂ (mm Hg)	79.5 $\pm$ 7.9	-
PaCO ₂ (mm Hg)	39.4 $\pm$ 3.4	-
pH	7.39 $\pm$ 0.05	-

σε διάφορους χρωμοσωμικούς βραχίονες (Πίνακας 2), χρησιμοποιήθηκαν για να αποκαλύψουν MA ή/και AE. Αυτοί ήταν οι: THRA1, D17S579, D17S855, D17S250, ANK1, D9S59, D9S290, HXB, D8S133 και D8S137¹⁵. Οι χρωμοσωμικές περιοχές που αξιολογήθηκαν ως προς την επίπτωση MA ή/και AE ήταν οι: 8p, 17q, 9p και 9q (Πίνακας 2). Η επιλογή των χρωμοσωμικών αυτών περιοχών βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν σε καρκίνο πνεύμονα¹² ή καλοήθεις πνευμονικές παθήσεις όπως η ΧΑΠ¹⁶.

Η τεχνική PCR¹⁷ εφαρμόστηκε σε 12,5 μ l όγκου αντίδρασης, ο οποίος περιείχε 100 mg γονιδιώματος DNA, 500 μ M dNTPs, 10 pmol από κάθε ολιγονουκλεοτίδιο, 1,25 μ l από 10x Buffer (670mM Tris-HCl pH: B,5, 166mM θειικού αμμωνίου), 67 mM χλωριούχου μαγνησίου, 1,7 mg/ml λευκωματίνη βόιου ορού, 100 mM β -μερκαπτοαιθανόλη και 1% (W/V) (TRITON-X-100) και 0,3 Taq-DNA πολυμεράση.

Το μίγμα της αντίδρασης PCR αποδιατάχτηκε για 5 λεπτά στους 95° C και το DNA που ελήφθη στη συνέχεια ενισχύθηκε για 28 κύκλους αντίδρασης, αποτελούμενα από 3 στάδια, στους 95° C, 58-60° C και 72° C για κάθε στάδιο. Στη συνέχεια ηλεκτροφορήθηκαν 5 μ l από το προϊόν της PCR σε 10% gel πολυακρυλαμίδου.

Στο ηλεκτροφορητικό μοντέλο των δεικτών μικρο-

δορυφορικού DNA που ενισχύθηκαν, ως MA καταγράφηκε κάθε μεταβολή στην κινητικότητα ενός ή και των δύο αλληλομόρφων (ή και η εμφάνιση πρόσθετων), του δείγματος DNA πτυέλων, σε σχέση με το αντίστοιχο DNA αίματος (φυσιολογικό). Η εμφάνιση επιπρόσθετων αλληλομόρφων εξηγείται ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων σχετικών με το μήκος του μικροδορυφορικού DNA, που περιορίζεται μόνο σε έναν κυτταρικό υποπληθυσμό του παθολογικού ιστού, δημιουργώντας νέους κυτταρικούς κλώνους. Έτσι, κατά την ανάλυση του μικροδορυφορικού DNA, όπως αυτό προκύπτει από την εκχύλισή του από τους ιστούς, μπορεί να παρατηρήσει κανείς αλληλόμορφα από τα προσβεβλημένα και μη προσβεβλημένα μικροδορυφορικά DNA. Τα gel πολυακρυλαμίδου σαρώθηκαν, και η φωτεινότητα των ζωνών που αντιστοιχούσαν στα αλλήλια μικροδορυφορικού DNA ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας UVP σύστημα ανάλυσης εικόνων. Σαν AE θεωρήθηκε η μείωση της έντασης ενός αλληλόμορφου σε σχέση με το άλλο κατά 50% ή περισσότερο, όπως προέκυψε από τη σύγκριση DNA μεταξύ πτυέλων και αίματος. Η ανάλυση των θετικών για MA/AE επαναλήφθηκε δύο φορές με επιτυχή αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων.

Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας.

Πίνακας 2. Απώλεια ετεροζυγωτίας και μικροδορυφορική αστάθεια στη σαρκοείδωση

Ασθενής No	THRA1 17q12	D17 S 855 17q21	D17 S 579 17q21	D17 S 250 17q11.2	ANK 1 8p21.1-p11.2	D9 S 59 9q31-q33	D9 S 290 9q32-q34.1	D8 S 133 8p21.3-q11.1	D8 S 137 8p21.3-q11.1	HXB 9q32-q34
1	E	E	E	E	E	E	-	E	E	E
2	E	-	-	E	-	E	E	E	E	E
3	E	-	E	E	-	E	E	E	E	E
4	E	E	E	E	E	MA	E	E	E	E
5	E	E	E	E	O	E	E	-	E	E
6	E	-	-	E,	E	E	E	E	E	E
7	E	-	-	E	E	E	E	E	E	O
8	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
9	E	E	E	O	E	E	AE	E	E	E'
10	E	E	E	E	E	E	E	E	E	AE
11	E	-	-	-	-	E	AE	MA	E	-
12	E	E	E	E	O	E	E	E	E	E.
13	E	E	E	E	MA	O	E	E	E	E
14	E	E	E	E	E	E	E	-	E	E
15	E	MA	E	E	E	O	E	E	E	E
16	MA	E	E	-	MA	E	E	E	E	E
17	E	E	E	-	E	O	E	E	E	O
18	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
19	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
20	E	E	E	E	E	E	E	-	-	E
21	E	E	AE	E	AE	E	E	E	E	E
22	E	E	E	E	E	AE	E	E	AE	E
23	E	E	E	E	'E	E	E	E	E	-
24	E	E	E	E	AE	O	E	E	E	E
25	E	E	E	E	E	E	E'	E	E	E
26	E	E	E	E	E	E	E	E	MA	E
27	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
28	AE	E	E	E	E	E	E	E	O	E
29	AE	AE	AE	AE	E	AE	E	E	E	E
30	AE	E	E	E	AE	E	E	E	E	E

Συντμήσεις: AE: Απώλεια Ετεροζυγωτίας, MA: Μικροδορυφορική Αστάθεια, E: Ετερόζυγο, O: Ομόζυγο, -: δεν υπάρχει αποτέλεσμα

Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές παρατηρήσεις των στοιχείων των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας αναλύθηκαν με την δοκιμασία student t-test και Mann-Whitney. Οι συσχετίσεις με την διάρκεια και τη βαρύτητα έγιναν με μοντέλα πολλαπλής γραμμικής ή λογαριθμικής αλληλοσυσχέτισης. Τέλος, οι πίνακες των ποιοτικών παρατηρήσεων αναλύθηκαν με τη μέθοδο της δοκιμασίας Excel. Κάθε τιμή του $p < 0.05$, θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ηλεκτροφορητική εικόνα δειγμάτων πτυέλων συγκρίθηκε με αυτήν του αντίστοιχου περιφερικού αίματος χρησιμοποιώντας 10 πολυμορφικούς δείκτες μικροδορυφορικού DNA, για 30 σαρκοειδικούς και 30 υγιείς μάρτυρες. Βρέθηκε ότι 14 (47%) των σαρκοειδικών εμφάνισαν γενετικές αποκλίσεις, είτε MA είτε AE. Έξι ασθενείς με σαρκοείδωση (20%) εμφάνισαν αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA σε τουλάχιστον έναν δείκτη. Ο δείκτης που εμφάνισε συχνότερα MA

ήταν ο ANK1 (33%), στο χρωμόσωμα 9p. Σε ένα από τα δείγματα εμφανίστηκε MA σε δύο δείκτες μικροδορυφορικού DNA. Εννέα (30%) δείγματα εμφάνισαν AE σε τουλάχιστον έναν δείκτη. Ο πιο συχνός δείκτης AE ήταν ο THRA1 (33%) στο χρωμόσωμα 17q. Παρόμοια υψηλή AE (33%) βρέθηκε επίσης με το δείκτη ANK1 στο χρωμόσωμα 9p. Τέσσερις (13%) ασθενείς εμφάνισαν AE σε περισσότερους από έναν δείκτες (Πίνακας 2). Ένας από τους ασθενείς εμφάνισε πλήρη απάλειψη του χρωμοσωμικού σκέλους 17q11.2-q21, πιθανόν σαν αποτέλεσμα μιτωτικού ανασυνδυασμού. Συχνές περιοχές στις οποίες βρέθηκε απώλεια αλληλομόρφων ήταν οι: 9q (16%) και 17q (16%).

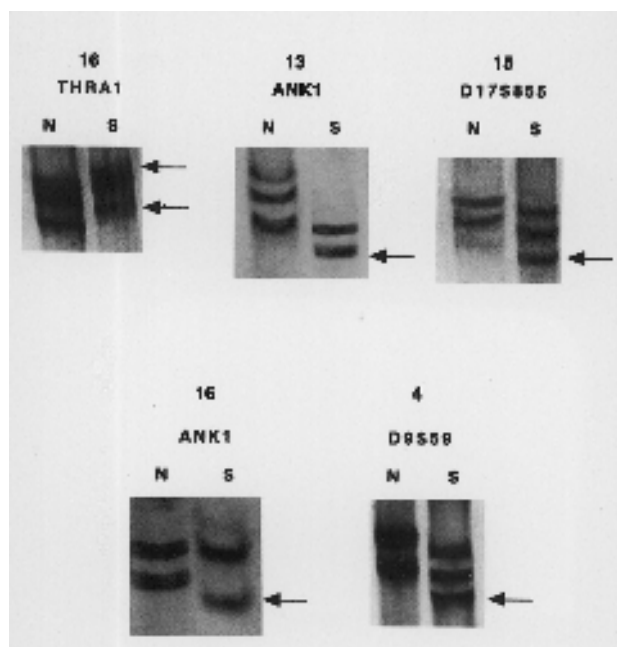
Ο έλεγχος με τους παραπάνω δείκτες μικροδορυφορικού DNA στα δείγματα πτυέλων της ομάδας ελέγχου δεν ανέδειξε περιοχές με MA ή AE. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα δειγμάτων με MA και AE φαίνονται στις Εικόνες 1 και 2 αντιστοίχως.

Οι δύο υποομάδες των ασθενών με σαρκοείδωση, θετικοί και αρνητικοί για MA ή/και AE, συγκρίθηκαν

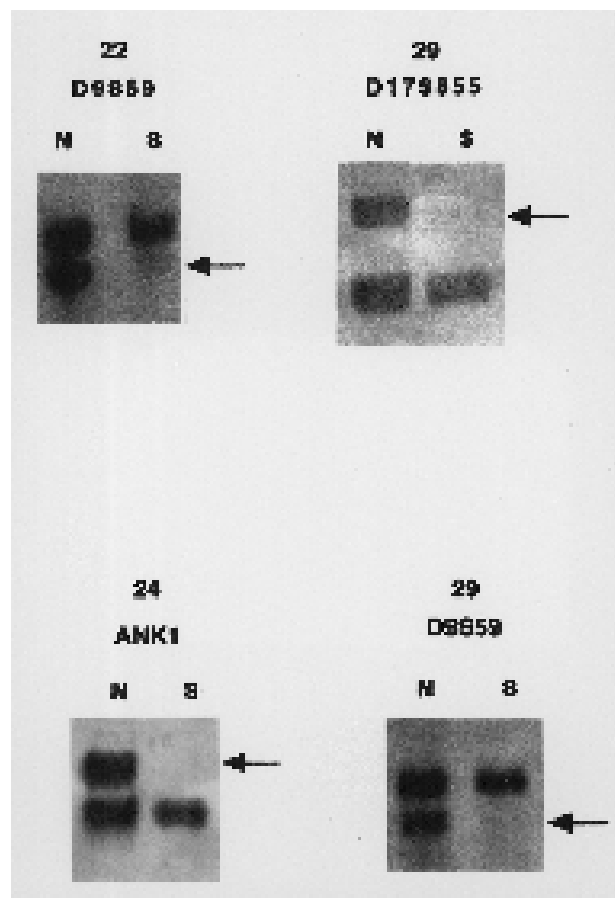
μεταξύ τους (Πίνακας 3). Από την σύγκριση δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, όσον αφορά στη μέση ηλικία, τη χρονική διάρκεια της νόσου, τις καπνιστικές συνήθειες, τα αέρια αίματος και τις σπυρομετρικές παραμέτρους των ασθενών (Πίνακας 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην εργασία αυτή μελετήσαμε τις γενετικές αλλαγές σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA σε 30 ασθενείς με σαρκοείδωση. Ανιχνεύσαμε δύο τύπους γενετικών αλλοιώσεων, την MA που αντανακλά αυξημένο ρυθμό μεταλλαξογένεσης, που εντοπίστηκε στο 20% των δειγμάτων και την AE, που είναι ενδεικτική της



Εικόνα 1. Αντιπροσωπευτικές ηλεκτροφορητικές εικόνες σε ασθενείς με MA. Τα βέλη παρουσιάζουν τις μεταβολές στην κινητικότητα των αλληλίων. (Οι αριθμοί πάνω από το γενετικό δείκτη αντιστοιχούν στον ασθενή). N= φυσιολογικό DNA αίματος (Normal), S= πτυέλων DNA (Sputum).



Εικόνα 2. Αντιπροσωπευτικές ηλεκτροφορητικές εικόνες σε ασθενείς με AE. Τα βέλη παρουσιάζουν τη μείωση στην ένταση των αλληλίων. (Οι αριθμοί πάνω από το γενετικό δείκτη αντιστοιχούν στον ασθενή). N= φυσιολογικό DNA αίματος (Normal), S= DNA πτυέλων (Sputum).

Πίνακας 3. Συσχέτιση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, σε ασθενείς με σαρκοείδωση, με/χωρίς Μικροδορυφορική Αστάθεια (MA), καθώς και με/χωρίς Απώλεια Ετεροζυγωτίας (AE) (μέσες τιμές $\pm$ SD)

	Ασθενείς με Σαρκοείδωση		Στατιστικά σημαντικό
	MA, AE Θετικοί	MA, AE Αρνητικοί	
Αριθμός	14	16	-
Ηλικία (έτη)	53 $\pm$ 6.1	54 $\pm$ 8	ΜΣΣ
Κάπνισμα (πακέτα/έτη)	6.1 $\pm$ 7	5.9 $\pm$ 8	ΜΣΣ
Διάρκεια νόσου (έτη)	4.7 $\pm$ 5.1	4.4 $\pm$ 4.0	ΜΣΣ
FEV ₁ (% προβλ.)	75.4 $\pm$ 4.6	73.4 $\pm$ 5.4	ΜΣΣ
FVC (% προβλ.)	89.8 $\pm$ 5.7	88.2 $\pm$ 6.6	ΜΣΣ
FEV ₁ /FVC (%)	82 $\pm$ 5.8	80.4 $\pm$ 7.6	ΜΣΣ
PaO ₂ (mm Hg)	80.0 $\pm$ 6.9	79.6 $\pm$ 8.2	ΜΣΣ
PaCO ₂ (mm Hg)	38 $\pm$ 12.1	39.8 $\pm$ 9.9	ΜΣΣ
pH	7.39 $\pm$ 0.06	7.39 $\pm$ 0.04	ΜΣΣ

Συντμήσεις: ΜΣΣ= Μη Στατιστικά Σημαντικό

ανεύρεσης της θέσης πιθανών ογκοκατασταλτικών γονιδίων, που εντοπίστηκε στο 30% των δειγμάτων. Γενετικές αποκλίσεις όπως η MA έχουν ανιχνευθεί σε όλους σχεδόν τους ανθρώπινους όγκους⁹⁻¹³ καθώς και σε καλοήθεις διαταραχές, όπως στην αθηροσκληρόση¹⁸ και στο περύγιο του οφθαλμού¹⁹, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτές οι ασθένειες έχουν παρόμοιο μηχανισμό με τις νεοπλασίες και ίσως θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως καλοήθεις νεοπλασματικές καταστάσεις. Η σαρκοείδωση θεωρείται καλοήθης βλάβη, παρά ταύτα υπάρχουν δεδομένα που δηλώνουν αυξημένη προδιάθεση σε αυτούς τους ασθενείς για ανάπτυξη καρκίνου³⁻⁵. Η επαναλαμβανόμενη μονάδα όλων των δεικτών μικροδορυφορικού DNA που χρησιμοποιήσαμε σ' αυτή τη μελέτη είναι ένα δινουκλεοτίδιο. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η αναλογία αυθορμητών αλλαγών σε βραχείς τυχαίες αλληλουχίες 6 βάσεων, είναι 3 φορές υψηλότερη από εκείνη που συμβαίνει σε αλληλουχίες 2 βάσεων²⁰. Επιπλέον, η αναλογία αυθορμητών μεταλλάξεων που συμβαίνει σε τρι- και τετρανουκλεοτιδικές αλληλουχίες μικροδορυφορικού DNA μπορεί να είναι 50πλάσια από αυτήν των δινουκλεοτιδικών μικροδορυφορικών DNA^{21,22}. Για τους παραπάνω λόγους τα δύο συστήματα μικροδορυφορικού DNA (δινουκλεοτιδικά έναντι τρι- και τετρανουκλεοτιδικά) δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα, και τα δινουκλεοτίδια φαίνεται να αποτελούν πιο χρήσιμους δείκτες ελέγχου της γενετικής αστάθειας.

Στη μελέτη μας ωστόσο, χρησιμοποιώντας δινουκλεοτίδια, ενέχεται ο φόβος της υποεκτίμησης της πραγματικής συχνότητας της γονιδιακής αστάθειας. Παρά το ότι ο αριθμός των δειγμάτων της μελέτης είναι αρκετά μικρός, ανιχνεύσαμε μία αξιοσημείωτη επίπτωση της MA. Τα πτύελα εν τούτοις περιέχουν αρκετή ποσότητα φυσιολογικού DNA, που μπορεί να μειώσει το σήμα του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου και να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα¹⁶, οδηγώντας και πάλι σε υποεκτίμηση των αποτελεσμάτων. Εξετάζοντας τα δείγματα με επιπλέον δείκτες, θα μπορούσαν να αυξηθούν τα ποσοστά των αποτελεσμάτων μας.

Στη μελέτη αυτή ανιχνεύσαμε την παρουσία ενός άλλου βασικού δείκτη κακοήθειας και συγκεκριμένα, την επίπτωση της AE στα κύτταρα πτυέλων των σαρκοειδικών. Η AE παρατηρείται σε νεοπλασματικά κύτταρα ή σε προκαρκινικά κύτταρα όπου και σημαίνει εξέλιξη προς κακοήθεια. Το γεγονός αυτό στηρίζει την υπόθεση ότι μπορεί να υπάρχουν μεταλλαγμένα κύτταρα στο σαρκοειδικό ιστό. Σύμφωνα με τον Knudson και τη θεωρία "των δύο χτυπημάτων"²³ το φαινόμενο της AE σχετίζεται με την παρουσία ΟΚΓ που αφορούν στη νόσο. Σημαντική επίπτωση της AE βρέθηκε στο 17q11.2-q21 γεγονός που δείχνει ότι σημαντικά ΟΚΓ για την ανάπτυξη της σαρκοείδωσης βρίσκονται σ' αυτήν την χρωμοσωμική περιοχή. Απαλείψεις στο σέλος 17q συχνά συναντάμε σε πλήθος νεοπλασιών. Μεταξύ αυτών είναι οι όγκοι των ωοθηκών (με τους δεί-

κτες THRA1 και D17S75)²⁴, όγκοι οισοφάγου, μεταξύ των δεικτών C117-316 και C117-710²⁵, όγκοι του λάρυγγα μεταξύ των D17S250 και D17S579²⁶, μη μικροκυτταρικούς καρκίνους πνεύμονα²⁷ καθώς και τον καρκίνο του προστάτη²⁸. Όλοι σχετίζονται με διαγραφή στο 17q κοντά στην περιοχή του γονιδίου BRCA1. Το γεγονός ότι υπάρχει ευρύ φάσμα των καρκίνων του ανθρώπου που υπόκεινται σε αλλαγές του πιθανού ΟΚΓ στο 17q, δείχνει ότι ο ρόλος των γονιδίων αυτών στην ανάπτυξη νεοπλασίας είναι σημαντικός. Απαιτείται λεπτομερής χαρτογράφηση της περιοχής προκειμένου να επισημανθεί η ακριβής περιοχή εντόπισης των πιθανών ΟΚΓ και του ρόλου τους στην παθογένεια της νόσου.

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση στην παθογένεια της σαρκοείδωσης²⁹⁻³¹. Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν την άποψη ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να προδιαθέτουν σε αυτή τη διαταραχή ή να ευθύνονται για την κλινική έκφραση της νόσου. Το γεγονός ότι μονοζυγώτες δίδυμοι, εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα από ότι διζυγώτες, να έχουν και οι δυο τη νόσο, υποστηρίζει ισχυρά τη γενετική συνιστώσα της νόσου³⁰. Η απουσία ενός συγκεκριμένου γενετικού παράγοντα υποδηλώνει ότι η ευαισθησία προς τη σαρκοείδωση είναι μάλλον πολυγονδιακή και σχετίζεται πιθανόν με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.

Το κάπνισμα εντούτοις δεν φαίνεται να σχετίζεται με τις παραπάνω γενετικές διαταραχές αφού οι καπνιστές μεταξύ των σαρκοειδικών δεν φαίνεται να εκφράζουν MA ή AE σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους

μη καπνιστές. Επιπλέον δεδομένα που στηρίζουν αυτή την παρατήρηση, δίνονται από προηγούμενη μελέτη, όπου διαπιστώσαμε ότι MA ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ αλλά όχι σε αντίστοιχο πληθυσμό καπνιστών χωρίς ΧΑΠ³².

Με σκοπό να εκτιμήσουμε εάν η MA ή AE αποτελούν δείκτες βαρύτητας της σαρκοειδωσης συγκρίναμε τις δύο κατηγορίες σαρκοειδικών: MA ή/και AE θετικούς και MA/AE αρνητικούς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο κατηγοριών όσον αφορά σε παραμέτρους όπως: διάρκεια της νόσου, καπνιστικές συνήθειες, αέρια αίματος, έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας (Πίνακας 3). Αυτό δείχνει ότι η MA και AE πιθανότατα δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου. Η ακριβής σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει να διευκρινισθεί διότι λείπει η σαφής πληροφορία της γενετικής βάσης της νόσου. Παρά ταύτα υποθέτουμε ότι το σχετικά υψηλό ποσοστό μετάλλαξης στη σαρκοείδωση, όπως αυτό δηλώνεται από την αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών, υποδηλώνει μια αποσταθεροποίηση του γονιδιώματος που μπορεί να επηρεάζει άλλα γονίδια, οδηγώντας σε απορύθμιση των κυττάρων που περιέχουν τις μεταλλάξεις.

Συμπερασματικά, η MA και AE είναι φαινόμενα ανιχνεύσιμα στη σαρκοείδωση και πιθανόν ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με σκοπό να αξιολογηθεί η κλινική σημασία και η προγνωστική αξία αυτών των γενετικών αλλαγών καθώς και η μοριακή βάση της νόσου.

SUMMARY

Genetic alterations in sarcoidosis

Vasilakis D.A., Sourvinos G., Giotaki I.K., Spantidos D.A., Siafakas N.M., Bouros D.

Sarcoidosis is a chronic, multiorgan inflammatory disease of unknown etiology. Genetic alterations in the microsatellite level have been described in benign and malignant diseases of the lung. In the present study we investigated the incidence of Microsatellite Instability (MSI) and Loss of Heterozygosity (LOH) in sputum cytological specimens from 30 patients with sarcoidosis, using 10 highly polymorphic microsatellite markers located at several chromosomal arms. Specimens from 30 healthy, matched subjects were used as a control group. Our results showed that 14 (47%) sarcoidosis patients showed genetic alterations, either MSI or LOH. Six (20%) patients exhibited MSI and 9 (30%) exhibited LOH in at least one microsatellite marker. One of the patients exhibited MSI in two micro-

*satellite markers and 3 (10%) showed LOH in more than one marker. One patient showed complete deletion of the chromosomal arm 17q11.2-q21. None of the healthy subjects exhibited any genetic alteration in the studied markers. No correlation was found between the genetic alterations detected and age, disease duration, blood gases or spirometric parameters of the patients. Our findings suggest that MSI is a detectable phenomenon in sarcoidosis and seems not to be related with the severity of the disease. The detection of LOH indicates the presence of putative tumor-suppressor genes at loci examined, which may play an important role in the aetiopathogenesis of sarcoidosis. Further studies are needed to detect a possible prognostic value of our findings in lung cancer development. **Pneumon 2000, 13 (1): 64-72***

Key words: Sarcoidosis, Microsatellite instability (MSI), Loss of Heterozygosity (LOH), Interstitial lung disease.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bouros, D, Psathakis K, Siafakas N. Quality of life in diffuse interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 1997, 7:66-70.
2. Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:1142-1148.
3. Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y, Iwai K, Tachibana T. Excess death of lung cancer among sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1991, 8:51-55.
4. Reich JM, Mullooly JP, Johnson RE. Linkage analysis of malignancy associated sarcoidosis. *Chest* 1995, 107:605-613.
5. Brinker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumors in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974, 29:247-251.
6. Valdes AM, Slatkin M, Freimer NB. Allele frequencies at microsatellite loci: the stepwise mutation model revisited. *Genetics* 1993, 133:737-749.
7. Charlesworth B, Sniegowski P, Stephan W. The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes. *Nature* 1994, 371:215-220.
8. Loeb LA. Microsatellite instability: Marker of a mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 1994, 54:5059-5063.
9. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993, 260:812-816.
10. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shihata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993, 363:558-561.
11. Field JK, Kiaris H, Howard P, Vaughan ED, Spandidos DA, Jones AS. Microsatellite instability in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1995, 71:1065-1069.
12. Froudarakis ME, Sourvinos G, Fournel P, Bouros D, Vergnon JM, Spandidos DA, Siafakas NM. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomes 9 and 17 in non-small cell lung cancer. *Chest* 1998, 113:1091-1094.
13. Sourvinos G, Kiaris H, Tsikkinis A, Vassilaros S, Spandidos DA. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in primary breast tumours. *Tumour Biol* 1997, 18:157-66.
14. Flournoy DJ. Sputum specimen quality. *Chest* 1994, 106:1930.
15. Bocker T, Diermann J, Friedl W, Gebert J, Holinski-Feder E, Kamer-Hanusch J, von Knebel-Doeberitz M, Koelble K, Moeslein G, Schackert HK, Wirtz HC, Fishel R, Ruschoff J. Microsatellite instability analysis: a multicenter study for reliability and quality control. *Cancer Res* 1997, 57:4739-4743.
16. Spandidos DA, Ergazaki M, Hatzistamou J, Kiaris H, Tzo EG, Siafakas NM. Microsatellite instability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Rep* 1996, 3:489-491.
17. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988, 239:487-491.
18. Spandidos DA, Ergazaki M, Arvanitis D, Kiaris H. Microsatellite instability in human atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Communication* 1996, 220:137-140.

19. Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsamprakakis J. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol* 1997, 81:493-496.
20. Eshleman JR, Markowitz SD, Donover PS, Lang EZ, Lutterbaugh JD, Li GM, Longley M, Modrich P, Veigl ML, Sedwick WD. Diverse hypermutability of multiple expressed sequence motifs present in a cancer with microsatellite instability. *Oncogene* 1996, 12:1425-1432.
21. Jeffreys AJ, Royle NJ, Wilson V, Wong Z. Spontaneous mutation rates to new length alleles at tandem-repetitive hypervariable loci in human DNA. *Nature* 1988, 332:278-281.
22. Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, Vignal A, Morissette J, Millasseau P, Vaysseix G, Lathrop M. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992, 359:794-801.
23. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 1971, USA 68:820-3.
24. Godwin AK, Vanderveer L, Schultz DC, Lynch HT. A common region on chromosome 17 in both sporadic and familial epithelial ovarian tumors distal to BRCA1. *Am J Hum Genet* 1993, 55:666-7.
25. Mori T, Aoki T, Matsubara T, Iida F, XiQun D, Nishihira T, Mori S, Nakamura Y. Frequent loss of heterozygosity in the region including BRCA1 on chromosome 17q in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Cancer Res* 1994, 54:1638-40.
26. Kiaris H, Spanakis N, Ergazaki M, Sourvinos G, Spandidos DA. Loss of heterozygosity at 9p and 17q in human laryngeal tumors. *Cancer Lett* 1995, 97:129-34.
27. Fong KM, Kida Y, Zimmerman PV, Ikenaga M, Smith PT. Loss of heterozygosity frequently affects chromosome 17q in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1995, 55:4268-72.
28. Gao X, Zacharek A, Salkowski A, Grignon DJ, Sakr W, Porter AT, Honn KV. Loss of heterozygosity of the BRCA1 and other loci on chromosome 17q in human prostate cancer. *Cancer Res* 1995, 55:1002-5.
29. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974, 110:774-802.
30. Harrington DW, Major M, Rybicki B. Familial sarcoidosis: analysis of 91 families. *Sarcoidosis* 1994, 11:240-243.
31. Stirling RG, Culligan P, Du Bois RM. Sarcoidosis. In: *Interstitial lung disease*. Schwartz M, King T, eds, 1998, Decker Publishing, Ontario, CA.
32. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, Spandidos D. Microsatellite DNA instability in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1999, 116:47-51.

Επιδημιολογικοί και κλινικοί χαρακτήρες της φυματίωσης σε μετανάστες στη Βόρεια Ελλάδα κατά την περίοδο 1988-97

Θ. Κ. Κωνσταντινίδης¹
Π. Χριστάκης²
Β. Τσάρα²
Α. Καπετανγιώργης²
Β. Χ. Κατσουγιαννόπουλος¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ.,
Θεσσαλονίκη, ²Β' Πνευμονολογική Κλινική Γ.Π.Ν.Θ.
"Γ. Παπανικολάου", Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: Φυματίωση, επιδημιολογία, νοσηρότητα, μετανάστες

Αλληλογραφία:
Θ. Κωνσταντινίδης, Εργαστήριο Υγιεινής, Τμήματος Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 54 006 Θεσσαλονίκη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Από τα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας επισημάνθηκε αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της φυματίωσης ανά την υφήλιο. Ένας από τους παράγοντες που ενοχοποιήθηκαν ιδιαίτερα για τις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες είναι η μετανάστευση. Στην Ελλάδα διακρίνεται στασιμότητα και στη συνέχεια ήπια αύξηση των τιμών των επιδημιολογικών δεικτών της φυματίωσης από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και μετά, χρονική περίοδο κατά την οποία εμφανίζεται έντονα το φαινόμενο της μετανάστευσης προς τη χώρα μας. Στην παρούσα μελέτη, ερευνήθηκαν τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά 720 ασθενών με φυματίωση στη Βόρεια Ελλάδα, από τους οποίους οι 79 ήταν μετανάστες (κυρίως Έλληνες από χώρες της πρώην Ε.Σ.Σ.Δ.). Επισημάνθηκε στατιστικά σημαντική ανοδική τάση, στη διαχρονική πορεία της αναλογίας των μεταναστών στο σύνολο των ασθενών. Το ηλικιακό πρότυπο των μεταναστών ασθενών παρουσιάζει υπεροχή στις σχετικά νεαρές ηλικίες (20-40 ετών), συγκριτικά με τους γηγενείς, ενώ το αντίστροφο παρατηρείται στα περιστατικά άνω των 50 ετών. Διαφορές στατιστικά σημαντικές με τιμές σαφώς υψηλότερες για τους μετανάστες παρατηρούνται στις αναλογίες θετικότητας των άμεσων παρασκευασμάτων με αντιφορμίνη, καθώς και των καλλιιεργειών, στην παρουσία ινωδών στοιχείων στην ακτινογραφία θώρακα (παρά το νεαρότερο της ηλικίας των μεταναστών ασθενών) και στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό φυματίωσης. Από τη μελέτη των συνυπαρχουσών παθήσεων φάνηκε ότι τόσο η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια όσο και η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης υπερεξοφούν στους γηγενείς. *Πνεύμων 2000, 13 (1): 73-83*

Η εργασία παρελήφθη στις 23/9/1998 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 7/3/2000.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας καταγράφηκε ήπια αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της φυματίωσης ανά την υφήλιο, μετά από πτωτική πορεία δεκαετιών, με πρώτη επισήμανση στις ΗΠΑ το 1985¹. Αρκετοί παράγοντες ενοχοποιήθηκαν για την αύξηση αυτήν, όπως η γήρανση του πληθυσμού, η αύξηση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων, η εμφάνιση του AIDS, το κύμα των παράνομων κυρίως μεταναστών από χώρες με υψηλή διασπορά του νοσήματος σε βιομηχανικά αναπτυσσόμενες χώρες κ.ά.²⁻⁶. Στην Ελλάδα εμφανίστηκε επίσης, μετά από πολύχρονη φθίνουσα τάση, στασιμότητα και στη συνέχεια ήπια αύξηση των τιμών των επιδημιολογικών δεικτών της φυματίωσης στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και στις αρχές της δεκαετίας του 1990⁷⁻⁹. Κατά τη διάρκεια της ίδιας χρονικής περιόδου εμφανίζεται έντονα στη Βόρεια Ελλάδα το φαινόμενο μετανάστευσης (νόμιμης και μη), από χώρες υψηλής διασποράς της φυματίωσης. Η συσχέτιση των δύο φαινομένων δεν μπορεί να τεκμηριωθεί αιτιολογικά, λόγω των ασυνεπειών στην καταγραφή τόσο των μεταναστών, όσο και της φυματίωσης. Από τη σκοπιά της Δημόσιας Υγείας και της Κοινωνικής Ιατρικής, ενδιαφέρον έχει να μελετηθεί το πρότυπο των χαρακτήρων του νοσήματος στους μετανάστες, αλλά και το πρότυπο των κοινωνικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών των μεταναστών που νοσούν από φυματίωση.

ΣΚΟΠΟΣ

Μελετήθηκαν οι επιδημιολογικοί, κλινικοί και εργαστηριακοί χαρακτήρες της φυματίωσης σε μετανάστες και γηγενείς στη Βόρεια Ελλάδα κατά τη χρονική περίοδο 1988-97, που ήταν έντονο το φαινόμενο της μετανάστευσης στη Βόρεια Ελλάδα, με σκοπό τον προσδιορισμό των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών τόσο σε κλινικό και εργαστηριακό επίπεδο όσο, και στα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν τα περιστατικά στα οποία τέθηκε η διάγνωση φυματίωσης στη Β' Πνευμονολογική Κλινική του Γ.Π.Ν.Θ. "Γ. Παπανικολάου",

στην οποία προσέρχονται ασθενείς, τυχαία, κατά τις ημέρες γενικής εφημερίας του Νοσοκομείου ή μετά από προσυνεννόηση στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία. Από την 01.01.1988 μέχρι την 31.06.1997 καταχωρήθηκαν 720 ασθενείς στο αρχείο της Κλινικής ως πάσχοντες από ενεργό πνευμονική φυματίωση, οι οποίοι είτε νοσηλεύθηκαν, είτε παρακολούθηθηκαν από το Εξωτερικό Ιατρείο Φυματίωσης.

Με βάση τα στοιχεία του ατομικού ιατρικού φακέλου καταγράφηκαν κλινικές και παρακλινικές πληροφορίες. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν για όλους τους ασθενείς με τη δημιουργία μιάς ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων και στη συνέχεια έγινε ανάλυση παραγόντων με υπολογισμό των εκτιμώμενων αναλογιών επικινδυνότητας (odds ratio - OR) και των 95% ορίων εμπιστοσύνης τους (95% confidence intervals - 95%CI), ως προς την παρουσία ή απουσία του χαρακτηριστικού μετανάστευση. Υπολογίστηκαν δηλαδή οι αναλογίες των διαφορών χαρακτηριστικών στους μετανάστες συγκριτικά με τους γηγενείς και εφαρμόστηκαν οι ενδεδειγμένες βιοστατιστικές δοκιμασίες για τον έλεγχο υποθέσεων. Για τη διαπίστωση της στατιστικής σημαντικότητας των διαχρονικών ροπών των αναλογιών των διαφορών χαρακτηριστικών σε γηγενείς και μετανάστες, εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ^2 για γραμμικές τάσεις (chi-square test, Mantel-Haenszel procedure for linear trends). Επίσης εφαρμόστηκαν μοντέλα λογιστικής συσχέτισης (logistic regression) με ανεξάρτητη μεταβλητή την παρουσία ή απουσία του χαρακτηριστικού μετανάστευση. Με τη μέθοδο αυτήν ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές που βρέθηκαν διαφορετικές στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων στην ανάλυση μεμονωμένων παραγόντων (univariate analysis), παρουσιάζουν συνεπιρροές μεταξύ τους, όπως διαπιστώνεται με την εφαρμογή της πολυμεταβλητής ανάλυσης (multivariate analysis)^{10,11}.

Η ηλεκτρονική καταγραφή των δεδομένων έγινε με τη χρήση του πακέτου επεξεργασίας φύλλων εργασίας EXCEL ver. 7.0 [©1996, Microsoft Corp.] και η εφαρμογή των βιοστατιστικών δοκιμασιών που προαναφέρθηκαν έγινε με τη χρήση των πακέτων SPSS for Windows95 rel. 8.0 [©1998, SPSS Inc.] και StatCalc του EpiInfo ver. 6.04b [©1997, CDC and WHO]. Το ίδιο λογισμικό χρησιμοποιήθηκε και για την κατάσταση

των πινάκων και την παραγωγή των γραφικών απεικονίσεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο συνολικός αριθμός των προσερχομένων στην Κλινική κάθε χρόνο, κατά φύλο, παρουσίαζε διακυμάνσεις, η μεγαλύτερη όμως προσέλευση εμφανιζόταν κατά τα έτη 1991 και 1992. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν ουσιαστικά κατά την περίοδο της μελέτης και δεν τεκμηριώθηκε στατιστική σημαντικότητα στον έλεγχο των ροών των αναλογιών ούτε ως προς το φύλο, το μέγεθος της οικογένειας και την οικογενειακή κατάσταση των ασθενών με φυματίωση, ούτε ως προς το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών, που μετρήθηκε ως έτη σπουδών. Οι καπνιστικές συνήθειες και η υπερβάλλουσα χρήση αλκοόλ (πάνω από 2 ποτήρια κρασί την ημέρα) ήταν ταυτόσημες σε γηγενείς και μετανάστες (κάπνισμα: 64,3% και 66,0% και αλκοόλ: 30,0% και 30,4% αντίστοιχα).

Βρέθηκε όμως σαφώς ανοδική τάση, στατιστικά σημαντική, στη διαχρονική πορεία της αναλογίας των μεταναστών στο σύνολο των ασθενών που κατά χρονική περίοδο προσήλθαν στην Κλινική, όπως φαίνεται στον Πίνακα I. Στην περίοδο 1988-90 ήταν ανύπαρκτη η παρουσία μεταναστών ανάμεσα στους ασθενείς που

προσέρχονταν και νοσούσαν από ενεργό φυματίωση αναπνευστικού, ενώ στην τετραετία 1994-97, το 23.2% των ασθενών ήταν μετανάστες κυρίως από χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης.

Το ηλικιακό πρότυπο των μεταναστών ασθενών παρουσιάζει υπεροχή στις σχετικά νεαρές ηλικίες (20-40 ετών), συγκριτικά με τους γηγενείς, ενώ το αντίστροφο παρατηρείται στα περιστατικά άνω των 50 ετών (Σχήμα 1). Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,001$) και παραμένει και μετά την εφαρμογή της λογιστικής συσχέτισης ($p<0,01$).

Διαφορές στατιστικά σημαντικές με τιμές σαφώς υψηλότερες για τους μετανάστες παρατηρούνται στις αναλογίες θετικότητας των άμεσων παρασκευασμάτων με αντιφορμίνη, καθώς και των καλλιεργείων (Πίνακας II, Πίνακας III). Στατιστικά σημαντική βρέθηκε η διαφορά των αναλογιών των θετικών καλλιεργείων μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών και μετά την εφαρμογή της λογιστικής συσχέτισης.

Η αναλογία της παρουσίας ινωδών στοιχείων στις ακτινογραφίες θώρακα, διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο υποομάδων των ασθενών με ενεργό φυματίωση που ελέγχθηκαν και υπερείχε σαφώς στους μετανάστες, παρά το νεαρότερο της ηλικίας τους συγκριτικά με τους γηγενείς ασθενείς (Πίνακας IV).

Η παρουσία λεμφαδένων βρέθηκε συχνότερη στους γηγενείς, σε ποσοστό 31,3%, ενώ στους μετανάστες

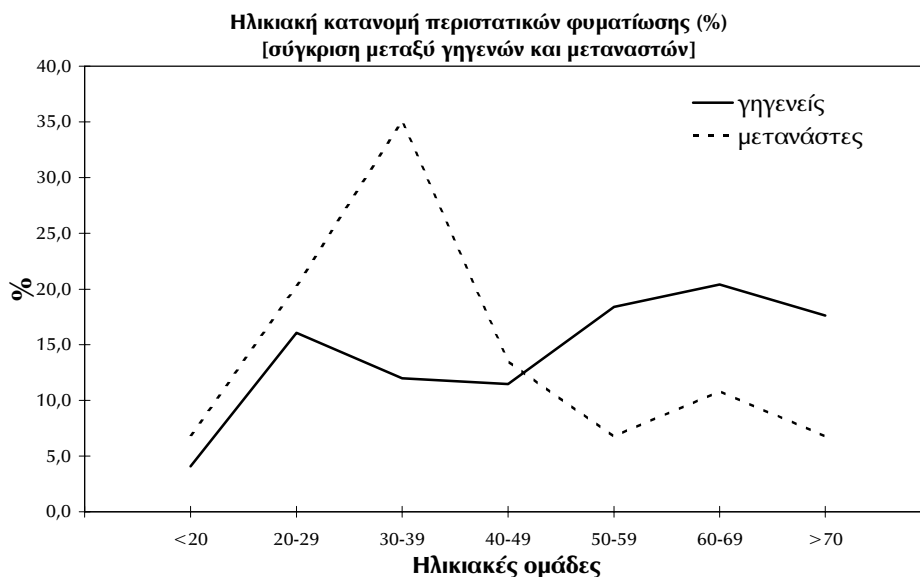
Πίνακας I. Διαχρονική τάση της αναλογίας μεταναστών προς γηγενείς ασθενείς με φυματίωση που προσήλθαν στη Β' Πνευμονολογική Κλινική του Γ.Π.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου.

Χρονική περίοδος	Γηγενείς	Μετανάστες	% (Μετ.)	OR 95%(CI)	χ^2_{MH} $p<0,001$
1988-90	220	1	0,5	1,00 (ref.)	
1991-93	249	26	9,5	22,97 (3,70 - 945,98)	
1994-97	172	52	23,2	66,51 (11,12 - 2688,78)	
ΣΥΝΟΛΟ	641	79			

Πίνακας II. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς τη θετικότητα των άμεσων παρασκευασμάτων πτυέλων.

Αντιφορμίνη

	APN. (-)	ΘΕΤ. (+)	%	OR 95%(CI)	χ^2 $p<0,05$
γγεγενείς	220	54	19,7	1,00 (ref.)	
μετανάστες	43	21	32,8	1,99 (1,09 - 3,63)	



Σχήμα 1. Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών με φυματίωση, εκφρασμένη επί τοις εκατό για κάθε ηλικιακή ομάδα, ως προς το σύνολο των γηγενών ασθενών (συνεχής γραμμή) και των μεταναστών ασθενών (διακεκομμένη γραμμή).

Πίνακας III. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς τη θετικότητα των καλλιιεργειών πτυέλων.

Καλλιέργεια

	APN. (-)	ΘΕΤ. (+)	%	OR 95%(CI)	χ^2 p<0,001
γγεγενείς	186	109	36,9	1,00 (ref.)	
μετανάστες	23	39	62,9	2,89 (1,64 - 5,10)	

ήταν 24,1%, παρά το νεαρότερο της ηλικίας των δεύτερων, αλλά η διαφορά μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας V).

Από την ανάλυση των δεδομένων του ιατρικού ιστορικού που καταγράφηκε, προέκυψε επίσης ότι το ιστορικό φυματίωσης ήταν συχνότερο στους μετανάστες συγκριτικά με τους γηγενείς. Ατομικό ιστορικό φυματίωσης είχε το 47,4% των μεταναστών και οικογενεια-

κό ιστορικό φυματίωσης είχε το 50,0% (ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τους γηγενείς ήταν 35,2% και 20,2%). Για τα δύο αυτά χαρακτηριστικά, μετά την εφαρμογή της πολλαπλής συσχέτισης, παρέμεινε στατιστικά σημαντική η διαφορά των αναλογιών για το οικογενειακό ιστορικό.

Από τη μελέτη των συνυπαρχουσών παθήσεων φάνηκε ότι στους ασθενείς με φυματίωση, υπερτερούν

Πίνακας IV. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς την παρουσία ινωδών στοιχείων στην ακτινογραφία θώρακα.

Ινώδη στοιχεία

	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2 p<0,001
γγεγενείς	400	241	37,6	1,00 (ref.)	
μετανάστες	24	55	69,6	3,80 (2,23 - 6,51)	

Πίνακας V. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς την παρουσία λεμφαδένων.

Λεμφαδένες

	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2
γγεγενείς	241	110	31,3	1,00 (ref.)	NS
μετανάστες	44	14	24,1	0,70 (0,37 - 1,32)	

Πίνακας VI. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς το ατομικό ιστορικό φυματίωσης.

Ατομικό Ιστορικό Φυματίωσης

	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2
γγεγενείς	273	148	35,2	1,00 (ref.)	$p < 0,05$
μετανάστες	41	37	47,4	1,66 (1,02 - 2,71)	

Πίνακας VII. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς το ατομικό ιστορικό φυματίωσης.

Οικογενειακό Ιστορικό Φυματίωσης

	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2
γγεγενείς	198	50	20,2	1,00 (ref.)	$p < 0,001$
μετανάστες	14	14	50,0	3,96 (1,77 - 8,84)	

στους γηγενείς, η αναπνευστική ανεπάρκεια (4,5% στους γηγενείς, 0,0% στους μετανάστες, Πίνακας VIII), ο σακχαρώδης διαβήτης (9,3% στους γηγενείς, 2,6% στους μετανάστες, Πίνακας IX) και η υπέρταση (7,8% στους γηγενείς, 1,3% στους μετανάστες, Πίνακας X).

Ως πιθανή ερμηνεία των ανωτέρω θεωρήθηκε το νεαρότερο της ηλικίας των μεταναστών ασθενών, αφού άλλωστε η εφαρμογή μοντέλου λογιστικής συσχέτισης έδειξε την ισχυρή συνεπιρροή μεταξύ της παρουσίας των παραπάνω νοσημάτων και της ηλικίας των ασθενών.

Πίνακας VIII. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς την παρουσία συνυπαρχουσών παθήσεων (αναπνευστική ανεπάρκεια).

Συνυπάρχουσες παθήσεις: αναπνευστική ανεπάρκεια

	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	Fisher
γγεγενείς	402	19	4,5	1,00 (ref.)	$p < 0,05$
μετανάστες	78	0	0,0	0,00 (0,00 - 1,00)	

Πίνακας IX. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς την παρουσία συνυπαρχουσών παθήσεων (σακχαρώδης διαβήτης).

Συνυπάρχουσες παθήσεις: σακχαρώδης διαβήτης

	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2
γγεγενείς	382	39	9,3	1,00 (ref.)	$p < 0,05$
μετανάστες	76	2	2,6	0,25 (0,06 - 1,00)	

νών.

Τέλος, δεν επισημάνθηκαν ουσιώδεις διαφορές στη συμπτωματολογία προσέλευσης μεταξύ των γηγενών και μεταναστών ασθενών με φυματίωση. Ως πρώτο σύμπτωμα προσέλευσης η αιμόπτυση συναντάται στο 23,0% των γηγενών και στο 24,4% των μεταναστών, η αυξημένη απόχρεμψη στο 17,1% και 25,6% αντίστοιχα, η απώλεια βάρους στο 23,5% και 20,5%, η δύσπνοια στο 15,9% και 14,1%, η καταβολή στο 24,2% και 15,4%, ο πυρετός στο 42,3% και 52,6%, οι αρθραλγίες στο 6,2% και 5,1% αντίστοιχα για γηγενείς και μετανάστες. Για όλες τις παραπάνω τιμές δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων. Στατιστική σημαντικότητα τεκμηριώθηκε μόνο για τις εφιδρώσεις που είναι διπλάσιες σε αναλογία στους μετανάστες συγκριτικά με τους γηγενείς (Πίνακας XI) και για τον ξηρό βήχα, ως πρώτο σύμπτωμα προσέλευσης, που βρέθηκε επίσης συχνότερο στους μετανάστες συγκριτικά με τους γηγενείς ασθενείς με ενεργό

φυματίωση (Πίνακας XII).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φυματίωση είναι γνωστό ότι είναι κοινωνικό νόσημα και οι διακυμάνσεις στην θνησιμότητά της συνδέθηκαν στο παρελθόν με μετακινήσεις πληθυσμών, ιδιαίτερα κατά τη βιομηχανική επανάσταση^{12,13}. Αλλωστε, οι κοινωνικές και οικονομικές ανισότητες στην υγεία, ισχύουν και για την περίπτωση της φυματίωσης¹⁴⁻¹⁶. Η επίπτωση και η θνησιμότητα της φυματίωσης ακολουθήσε γενικά πτωτική πορεία στις αναπτυγμένες βιομηχανικά χώρες κατά τον τελευταίο αιώνα, ως αποτέλεσμα της βελτίωσης των χωροβιονομικών συνθηκών και της βελτίωσης της διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης του νοσήματος. Το πρότυπο αυτό εμφανίστηκε και στη χώρα μας, με μείωση των τιμών των επιδημιολογικών δεικτών της φυματίωσης, στο πλαίσιο του φαινομένου της επιδημιολογικής μετάβασης

Πίνακας X. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς την παρουσία συνυπαρχουσών παθήσεων (υπέρταση).

Συνυπάρχουσες παθήσεις: υπέρταση					
	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2 p<0,05
γγεγενείς	388	33	7,8	1,00 (ref.)	
μετανάστες	77	1	1,3	0,15 (0,02 - 1,00)	

Πίνακας XI. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς την συμπτωματολογία προσέλευσης (εφιδρώσεις).

Συμπτωματολογία προσέλευσης: εφιδρώσεις					
	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2 p<0,01
γγεγενείς	367	54	12,8	1,00 (ref.)	
μετανάστες	59	19	24,4	2,19 (1,21 - 3,95)	

Πίνακας XII. Σύγκριση μεταξύ μεταναστών και γηγενών ασθενών με φυματίωση ως προς την συμπτωματολογία προσέλευσης (ξηρός βήχας).

Συμπτωματολογία προσέλευσης: ξηρός βήχας					
	Απουσία	Παρουσία	%	OR 95%(CI)	χ^2 p<0,001
γγεγενείς	292	129	30,6	1,00 (ref.)	
μετανάστες	38	40	51,3	2,38 (1,46 - 3,89)	

(epidemiological transition)¹⁷.

Έχει κατ' επανάληψη επισημανθεί ο ρόλος των μεταναστών και των προσφύγων, αλλά και κοινωνικών μειονοτήτων γενικότερα, στη διασπορά της φυματίωσης στις αναπτυγμένες, κατά το βιομηχανικό πρότυπο, κοινωνίες¹⁸⁻²⁴. Ιδιαίτερα μελετήθηκε ο ρόλος της μετανάστευσης, όταν από τα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας καταγράφηκε αύξηση της νοσηρότητας της φυματίωσης στις ΗΠΑ. Ακολούθως επισημάνθηκε η αύξηση αυτή τόσο στη νοσηρότητα, όσο και στη θνησιμότητα της φυματίωσης στις περισσότερες χώρες της υφελίου και παραμένει ακόμα πρόβλημα που απασχολεί τη Δημόσια Υγεία²⁵⁻³¹.

Συνήθως δεν είναι γνωστά τα πληθυσμιακά δεδομένα της ομάδας των μεταναστών, οπότε δεν είναι ευχερής, για την εκτίμηση επιδημιολογικών δεικτών, η αναγωγή σε πληθυσμό αναφοράς κατά περίπτωση. Για το λόγο αυτό, ενώ δεν είναι πάντα εφικτό να εκτιμηθεί η επίπτωση της φυματίωσης στους μετανάστες, λόγω αδυναμιών στον υπολογισμό των πληθυσμιακών δεδομένων, μπορεί ωστόσο, για την περιγραφή της έντασης του προβλήματος, να χρησιμοποιηθεί η εκατοστιαία αναλογία των μεταναστών στο σύνολο των περιστατικών φυματίωσης. Η έννοια αυτή αντιστοιχεί στο μέγεθος της συμμετοχής των μεταναστών στη διασπορά της φυματίωσης σε μία χώρα και εξαρτάται από το μέγεθος της πληθυσμιακής ομάδας των μεταναστών στη χώρα αυτή. Τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται ευρέως, από σχεδόν μηδενικές τιμές, μέχρι και 62% για τα δεδομένα μέχρι το 1995 σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες^{22,23,25}.

Όπως είναι λογικό το ποσοστό των μεταναστών, στο σύνολο των περιστατικών με ενεργό φυματίωση, σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος της παρουσίας των μεταναστών στην κάθε χώρα, που όμως δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί πάντοτε, αφού το μέγεθος της πληθυσμιακής ομάδας των παράνομων μεταναστών ποικίλλει από κράτος σε κράτος. Η όποια σύγκριση της νοσηρότητας μεταξύ των δύο υποομάδων θα έπρεπε να γίνει με χρήση τεχνικών προτύπωσης (standardization procedures), ώστε να γίνει διόρθωση των τιμών ως προς την ηλικιακή δομή των υποπληθυσμών. Να επισημανθεί επίσης ότι, για την πληθυσμιακή ομάδα των μεταναστών, είναι δυσχερής η προσπελασιμότητα στις υπηρεσίες φροντίδας υγείας της χώρας κατοικίας τους. Αλλωστε, για τους παράνομους μετανάστες, ακόμα και

ο ρόλος των υπηρεσιών ιατρικής της εργασίας είναι ασήμαντος στην ανακάλυψη των περιστατικών ενεργού φυματίωσης, αφού συνήθως δεν φαίνονται στους καταλόγους εργαζομένων των επιχειρήσεων.

Οι παράνομοι κυρίως μετανάστες, στην περίπτωση που νοσήσουν από φυματίωση, δεν είναι αναμενόμενο να προσέλθουν σε κρατικές υπηρεσίες φροντίδας υγείας, ούτε θα έχουν την οικονομική ευχέρεια να νοσηλευθούν από ιδιώτες γιατρούς και άρα θα αποτελέσουν εστίες διασποράς του νοσήματος για ολόκληρη την κοινωνία. Έτσι η κοινωνία πληρώνει ένα πρόσθετο κόστος, που θα έπρεπε να συνυπολογισθεί στα πιθανά οικονομικά οφέλη της φθηνής μαύρης εργασίας των παράνομων μεταναστών. Αλλά και από το υλικό της παρούσας μελέτης θα πρέπει να θεωρηθεί ότι ελλείπουν περιστατικά φυματίωσης τα οποία, εάν υφίσταντο, θα αφορούσαν παράνομους μετανάστες. Αυτό σημαίνει ότι και στην παρούσα μελέτη γίνεται μία υποεκτίμηση της συμμετοχής των μεταναστών στο σύνολο των ασθενών με φυματίωση. Ωστόσο, με βάση την υπόθεση που συζητάται, θα μπορούσε να εμφανισθεί αύξηση των περιστατικών φυματίωσης στους γηγενείς λόγω της διασποράς του νοσήματος από παράνομους μετανάστες, οι οποίοι όμως δεν θα είχαν καταγραφεί διόλου. Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται ενδεχόμενα στα δεδομένα της Ελλάδας, λόγω άλλωστε του γνωστού προβλήματος των παράνομα εργαζομένων αλλοδαπών, αλλά και των ελλειπών καταγραφών των περιστατικών φυματίωσης. Η υπόθεση αυτή θα μπορούσε να ερμηνεύσει τις επιδημιολογικές επισημάνσεις ότι στην Ελλάδα διακρίνεται στασιμότητα και στη συνέχεια ήπια αύξηση των τιμών των επιδημιολογικών δεικτών της φυματίωσης στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και στις αρχές της δεκαετίας του 1990, τόσο στη νοσηρότητα, όσον και στη θνησιμότητα του νοσήματος⁷⁻⁹. Οι εποχιακοί μετανάστες από την Αλβανία, σε αγροτικές περιοχές της Βόρειας Ελλάδας κυρίως, είναι πιθανό να επανεισάγουν στη χώρα τους τη φυματίωση, αφού συνήθως εργάζονται για μικρά χρονικά διαστήματα κυρίως σε αγροτικές εποχιακές εργασίες και στη συνέχεια, επιστρέφουν στην πατρίδα τους. Αλλωστε η προσπελασιμότητα υπηρεσιών φροντίδας υγείας από παράνομους προσωρινούς μετανάστες είναι εξαιρετικά χαμηλή, ιδιαίτερα για παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να διαλάβουν και υποκλινικά.

Πρόσθετο ζήτημα που οδηγεί σε εισαγόμενη φυματίωση στην Ελλάδα, είναι το γεγονός ότι η χώρα μας περιτριγυρίζεται από χώρες υψηλής διασποράς του νοσήματος, από όπου προέρχεται η πλειονότητα των μεταναστών (οικονομικοί πρόσφυγες), ήδη από τα τελευταία χρόνια της προηγούμενης δεκαετίας.

Όπως είναι γνωστό από πολλές παλαιότερες, αλλά και πρόσφατες μελέτες³², ο πόλεμος διαδραματίζει επιβαρυντικό ρόλο στην αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης. Ως κύρια ερμηνεία του φαινομένου, θεωρείται η δραματική επιδείνωση των χωροβιωματικών συνθηκών κατά τη διάρκεια των εχθροπραξιών, αλλά και οι υστερήσεις της λειτουργίας των συστημάτων παροχής φροντίδας υγείας για το γενικό πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια ενός πολέμου ωστόσο, σημαντικός αριθμός πολιτών (και ένστολων πολιτών άλλωστε) μετακινείται με συνθήκες διαβίωσης προσφύγων. Αναμενόμενη είναι λοιπόν η συνεπιρροή των χαρακτηριστικών πόλεμος και προσφυγικές συνθήκες διαβίωσης, χωρίς να έχει συζητηθεί βιβλιογραφικά η επιμέρους επίδρασή τους στην αύξηση της επίπτωσης των λοιμωδών νοσημάτων.

Υπό το πρίσμα των παραπάνω επισημάνσεων, για την αύξηση της νοσηρότητας της φυματίωσης στη Βόρεια Ελλάδα ιδιαίτερα, δεν είναι άμοιρες ευθυνών τόσο οι δραματικές πολιτικές εξελίξεις στην Αλβανία, που κατέληξαν σε ανατροπή του προηγούμενου καθεστώτος και οι οποίες οδήγησαν άλλωστε σε κατάσταση αδυναμίας λειτουργίας και των υπηρεσιών φροντίδας υγείας της γειτονικής χώρας, όσον και ο πρόσφατος πόλεμος στη Γιουγκοσλαβία που οδήγησε στο διαμελισμό της, με πολυπληθείς μετακινήσεις πληθυσμών. Σχετική επιδημιολογική μελέτη διαπίστωσε την αύξηση της θνησιμότητας του συνόλου των λοιμωδών νοσημάτων στη Γιουγκοσλαβία κατά τη διάρκεια του πολέμου³³.

Στο υλικό της παρούσας μελέτης, συμπεριλήφθηκαν ελάχιστα περιστατικά όλων των παραπάνω ομάδων μεταναστών, που είναι παράνομοι και εποχιακοί μετανάστες και δεν αναμένεται να προσέλθουν σε κρατικές υπηρεσίες φροντίδας υγείας της χώρας μας. Αντίθετα, εντοπίστηκαν δύο περιστατικά με φυματίωση που αφορούσαν εργοδότες παράνομα εργαζόμενων μεταναστών. Οι επισημάνσεις αυτές συνάδουν με την υπόθεση που αναπτύχθηκε παραπάνω, δηλαδή της

αύξησης της επίπτωσης της φυματίωσης σε γηγενείς, από εστίες μεταναστών, χωρίς την αντίστοιχη καταγραφή περιστατικών εισαγόμενης φυματίωσης. Επομένως, ο υπολογισμός της επίπτωσης της φυματίωσης, με οποιαδήποτε μέθοδο, παραβλέπει τα περιστατικά αυτά και συνεπώς εμπεριέχει υποεκτίμηση του προβλήματος.

Ωστόσο, επιβάλλεται να επισημανθεί ότι για το υλικό που μελετήθηκε, η διαχρονική τάση του συνολικού αριθμού των προσερχομένων ασθενών στην Κλινική κατά έτος, παρουσιάζει αυξητική καμπή κατά τα έτη 1991 και 1992. Το πρότυπο αυτό είναι ταυτόσημο με το αντίστοιχο της νοσηρότητας και της θνησιμότητας της οφειλόμενης στη φυματίωση για το σύνολο της ελληνικής επικράτειας, με βάση τις καταγραφές των νοσηλευθέντων και τις πιστοποιήσεις αιτιών θανάτου⁹.

Ως προς την ηλικιακή δομή, η πλειονότητα των περιστατικών με φυματίωση της παρούσας μελέτης ήταν μετανάστες που ανήκαν στις ηλικίες 20-40 ετών (κυρίως Έλληνες από χώρες της πρώην Ε.Σ.Σ.Δ.). Αυτής άλλωστε της ηλικιακής ομάδας είναι και η πλειονότητα των μεταναστών, παρότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα πληθυσμιακά δεδομένα.

Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι, στους μετανάστες παρατηρείται αυξημένη κατά ηλικία επίπτωση της φυματίωσης στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, όπως είναι γνωστό από μελέτες που προέρχονται από την καταγραφή των περιστατικών φυματίωσης από τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας της Ελβετίας²⁷. Στις σχετικές δημοσιεύσεις επισημαίνεται σταθερότητα των ειδικών κατά ηλικία συντελεστών νοσηρότητας για τους γηγενείς, ενώ για τους μετανάστες επισημαίνεται διαχρονική αύξηση τόσο στις ηλικίες 20-35 ετών, όσο και στις άνω των 60 ετών, για τη χρονική περίοδο 1988-1990. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν προς τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, όσον αφορά το ηλικιακό πρότυπο της νοσηρότητας της φυματίωσης στους μετανάστες.

Η ανάλυση των συνυπαρχουσών παθήσεων, έδειξε αυξημένη παρουσία νοσημάτων που συναντώνται σε μεγάλες σχετικά ηλικίες, στις οποίες δεν υπήρχαν περιστατικά μεταναστών. Βρέθηκε ένα μόνο περιστατικό με AIDS και αυτό αφορούσε σε γηγενή ασθενή. Στην Ελλάδα, όπως άλλωστε και στις άλλες αναπτυγμένες βιομηχανικά χώρες, αλλά και τις χώρες πρώην

κεντρικά σχεδιαζόμενης οικονομίας, το πρόβλημα της σχετιζόμενης με το AIDS φυματίωσης (AIDS related tuberculosis) είναι σχετικά περιορισμένο^{5,27,28}, σε αντίθεση με αναπτυσσόμενες χώρες της Ασίας, αλλά κυρίως στο κάτω από τη Σαχάρα τμήμα της Αφρικής¹⁹. Μετανάστες από τις περιοχές αυτές θα μπορούσαν να ανήκουν στην ομάδα των περιστατικών σχετιζόμενης με το AIDS φυματίωσης, που όμως είναι ελάχιστοι στη χώρα μας και πρακτικά ανύπαρκτοι στο υλικό της παρούσας μελέτης.

Στα περιστατικά μεταναστών με φυματίωση της παρούσας μελέτης, φάνηκε ότι συναντάται συχνότερα το μυκοβακτηρίδιο στα πτύελα, τόσο στα άμεσα παρασκευάσματα με αντιφορμίνη, όσον και στις καλλιέργειες. Μάλιστα δε, η εφαρμογή μοντέλων πολλαπλής λογιστικής συσχέτισης, έδειξε ότι το χαρακτηριστικό θετικότητα καλλιεργιών πτυέλων είναι ανεξαρτήτως σχετιζόμενο (independently correlated) με το χαρακτηριστικό μετανάστευση. Η φυματίωση επομένως συναντάται σε πλέον παραμελημένες μορφές στους μετανάστες. Συμπεράσματα άλλων ερευνών, επισημαίνουν ότι η ανθεκτικότητα των μυκοβακτηριδίων είναι υψηλότερη στους μετανάστες και στις μειονότητες γενικότερα³².

Η προέλευση των μεταναστών, το κοινωνικο-οικονομικό τους επίπεδο, αλλά και οι συνθήκες διαβίωσης και εργασίας στη νέα προσωρινή ή μόνιμη πατρίδα τους, ευνοούν τη συχνότερη εμφάνιση φυματίωσης στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του νοσήματος είναι παρεμφερή στις δύο

υποομάδες, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, επειδή όμως οι μετανάστες είναι γενικά νεαρότερης ηλικίας, αναμενόμενο είναι ότι πάσχουν λιγότερο από άλλα συνοδά νοσήματα. Στους μετανάστες επίσης είναι πλέον επιβαρυνμένο το οικογενειακό περιβάλλον και η φυματίωση ανακαλύπτεται σε πλέον παραμελημένη μορφή, με παρουσία ινωδών στοιχείων ακόμα και σε νεαρή ηλικία.

Αλλωστε, πολλά περιστατικά φυματίωσης σε μετανάστες δεν πρόκειται να ανακαλυφθούν ποτέ, άρα ούτε και να αντιμετωπισθούν. Αυτό σημαίνει ότι τα περιστατικά αυτά θα αποτελέσουν εστίες για τη διασπορά του νοσήματος στις αναπτυγμένες βιομηχανικά κοινωνίες, που έτσι πληρώνουν ένα αναπάντεχο κόστος για τη μαύρη εργασία που προσφέρουν.

Απαραίτητη είναι επομένως η βελτίωση του συστήματος καταγραφής, ιδιαίτερα για τους νεοεισερχόμενους στη χώρα, που προϋποθέτει επαγρύπνηση κατά του νοσήματος, ιδιαίτερα στην ευαίσθητη ομάδα των μεταναστών, πολλοί από τους οποίους είναι παράνομα εργαζόμενοι στη χώρα μας. Πολιτική ιατρικής αστυνόμευσης στα σύνορα των χωρών δεν φαίνεται να απέδωσε ούτε στη Μεγάλη Βρετανία, παρά τις σχετικές νομοθετικές προβλέψεις, αφού μόλις το 26% των υπόχρεων προς εξέταση, υπόκεινται στο σχετικό ιατρικό έλεγχο για φυματίωση³⁴, ενώ αντίθετα σε περιοχές της Ελβετίας αναφέρεται ότι εφαρμόζεται επαρκώς ένα σύστημα μαζικού προληπτικού ελέγχου στους οικονομικούς μετανάστες, τους πρόσφυγες και τους ξένους σπουδαστές³⁵.

SUMMARY

Epidemiological and clinical features of tuberculosis among immigrants in Northern Greece during the period 1988-97

T.C. Constantinidis, P. Christaki, V. Tsara, A. Kapetangiorgis, V. Katsouyannopoulos

Tuberculosis remains a major public health problem in industrialized countries, especially since 1985, when an increase of tuberculosis epidemiological rates, associated with ageing, transplantations, intravenous drug use, HIV infection, homelessness and a decline in adequate treatment and prevention programs was reported. The increase of immigrants from countries with high prevalence of tuberculosis has also contributed to this phenomenon. In this study epidemiological and clinical features of tuberculosis among immigrant and native patients in Northern Greece during the period 1988-97 are compared, when a migration wave foremost derived from the countries of ex-USSR to

Greece was observed. For this purpose a retrospective-prospective study was developed using the data of a Pulmonary Clinic of a Regional Hospital in Thessaloniki, during the above mentioned period. A group of 79 immigrants were compared with 641 native patients. An increasing ratio of immigrants to natives was observed during the calendar time, especially since 1991. The age pattern of immigrant patients had an increase of cases in ages 20-40 years, in contrast with native patients, who mainly belong to the >50 years age group. Statistical significant differences, with greater values for the immigrant group, were observed in terms of positivity of direct smears and cultures. Individual and family history of tuberculosis were more prevalent in the immigrants, compared to natives. No differences were observed between the two subgroups of patients, in terms of family status, educational level, smoking habit and alcohol use. Among the native group patients, COPD, hypertension and diabetes mellitus, due to the age pattern of this group, were more frequent in contrast to the immigrant group patients, who were younger. *Pneumon* 2000, 13 (1): 73-83

Key words: Tuberculosis, Epidemiology, Morbidity, Immigrants

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Centers for Disease Control: Tuberculosis - United States, first 39 weeks, 1985. MMWR Morb Mortal Wkly Rpt 1985, 34:625-627.
- Rieder HL, Cauthen GM, Comstock GW, Snider DE: Epidemiology of tuberculosis in the United States. Epidemiologic Reviews 1989, 11:79-98.
- Kochi A: The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization [Editorial], Tubercle 1991, 72:1-6.
- Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM, Onorato IM: Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. JAMA 1994, 272:535-539.
- Raviglione MC, Rieder HL, Styblo K, Khomenko AG, Esteves K, Kochi A: Tuberculosis trends in Eastern Europe and former USSR. Tuberc Lung Dis 1994, 75:400-416.
- Snider GL: Tuberculosis then and now: a personal perspective in the last 50 years. Ann Intern Med 1997, 126: 237-243.
- Κατσουγιαννόπουλος ΒΧ: Το πρόβλημα της φυματίωσης. Ιατρική 1981, 40:428-434.
- Παπαευαγγέλου Γ: Επιδημιολογικοί δείκτες φυματίωσης. Ιατρ Επιθ Εν Δυν 1981, 15:425-431.
- Κωνσταντινίδης ΘΚ: Επιδημιολογία της φυματίωσης και του καρκίνου του πνεύμονα στα πλαίσια του φαινομένου της δημογραφικής μετάβασης. (Πρόγραμμα μεταπτυχιακής εκπαίδευσης στη Γενική και Κοινωνική Ιατρική. Σειρά 7η). Εκδ. Εργαστήριο Υγιεινής Ιατρικής Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη, 1997, σσ. 144.
- Armitage P, Berry G: Statistical Methods in Medical Research. Second Edition. Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1989, pp. 232.
- Gardner MJ, Altman DG: Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines. Ed. British Medical Journal. London, 1989, pp. 88.
- Lancaster HO: Tuberculosis. Chap. in: Lancaster HO, Expectations of life. A study in the Demography, Statistics, and History of world mortality. Ed. Springer - Verlag. New York, 1989, pp. 81-96.
- Evans CC: Tuberculosis. Historical background. Chap. in: Davies PDO (ed.), Clinical tuberculosis. Ed. Chapman and Hall Medical. London, 1994, pp.1-17.
- Κατσουγιαννόπουλος ΒΧ: Υγιεινή και Κοινωνική Ιατρική, Τόμος 2, Κοινωνική Ιατρική. Εκδ. Αδελφοί Κυριακίδη. Θεσσαλονίκη, 1994, σσ. 288.
- Farmer P: Social inequalities and emerging infectious diseases. Emerging Infectious Diseases 1996, 2:259-269.
- Mackenbach JP, Kunst AE, Cavelaars AE, Groenhouf F, Geurts JM and The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health: Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. Lancet 1997, 349:1655-1659.
- Gribbe JN, Preston SH: The epidemiological transition. Policy and planning implications for developing countries. Ed. National Academy Press. Washington, 1993, pp. 344.
- Sudre P, Ten Dam G, Kochi A: Tuberculosis: a global overview of the situation today. Bull World Health Organ 1992, 70:149-159.
- Centers for Disease Control: Tuberculosis - Western Europe, 1974-1991. MMWR Morb Mortal Wkly Rpt

- 1993, 42:628-631.
20. Joseph S: Editorial: Tuberculosis, Again. *Am J Public Health* 1993, 83:647-648.
21. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994, 72: 213-220.
22. Davies PDO: Tuberculosis and migration. Chap. in: Wilson R (ed.), *Tuberculosis*. pVol. in: *European Respiratory Monograph*. Vol. 4. Ed. European Respiratory Society Journals Ltd. Sheffield, 1993, pp. 68-87.
23. Davies PDO: Tuberculosis in immigrants, ethnic minorities and the homeless. Chap. in: Davies PDO (ed.), *Clinical tuberculosis*. Ed. Chapman and Hall Medical. London, 1994, pp.191-209.
24. Davies PDO: Tuberculosis. *Current opinion in Infectious Diseases* 1995, 8:105-109.
25. World Health Organization: Tuberculosis - Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Wkly Epidemiol Rec* 1993, 68:65-72.
26. World Health Organization: Tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec* 1997, 72:117-122.
27. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinace S, Kochi A: A secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993, 71:297-306.
28. Rieder HL: Epidemiology of tuberculosis in Europe. *Eur Respir J* 1995, 8:620s-632s.
29. Raviglione MC, Snider D, Kochi A: Global epidemiology of tuberculosis. *JAMA* 1995, 273:220-226.
30. Handysides S: Tuberculosis remains "the captain of all these men of death" [Editorial]. *Commun Dis Rep CDR Review* 1997, 7:R105-R106.
31. Centers for Disease Control: Tuberculosis among foreign-born persons who had recently arrived in the United States - Hawaii, 1992-1993, and Los Angeles County, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rer* 1995, 44:703-707.
32. Barr RG, Manzi R: The effect of war on tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1994, 75:251-259.
33. Vlajinac HD, Marinkovic JM, Kocic NI, Adania BJ, Pekmezovic TD, Sipetic SB, Jovanovic DDJ: Infectious diseases mortality in central Serbia. *J Epidemiol Community Health* 1997, 51:172-174.
34. Perrocheau A, Schwoebel V, Veen J and The National Co-ordinators for Tuberculosis Surveillance in 46 Countries of the WHO European Region: Surveillance of tuberculosis in the WHO European Region in 1995: results of the feasibility study. *EuroSurveillance*. 1998, 3:1-5.
35. Bonvin L, Zellweger JP: Mass miniature X-ray screening for tuberculosis among immigrants entering Switzerland. *Tuber Lung Dis* 1992, 73:322-325.

Η θανατηφόρα "πλευρίτιδα" του αυτοκράτορα Κωνσταντίνου του Θ' του Μονομάχου. Μια Ιατροϊστορική Αναφορά

Γρ. Στρατάκος¹
Φ. Βλαστός²

¹Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', Νοσοκομείο "Ευαγγελισμός", ²Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', Νοσοκομείο "Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: Κωνσταντίνος Θ' ο Μονομάχος, βυζαντινή ιατρική, ρευματοειδής αρθρίτις, πλευρίτις, πνευμοθώρακας

Αλληλογραφία:
Γρηγόριος Στρατάκος, Δικαιάρχου 145, 162 32
Βύρωνας.

Η εργασία παρελήφθη στις 22/2/2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 7/3/2000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Στην παρούσα εργασία εξετάζεται η ασθένεια και ο θάνατος του αυτοκράτορα Κωνσταντίνου Θ' του Μονομάχου, τρίτου συζυγου της πορφυρογέννητης αυγούστας Ζωής. Ο Κων/νος μετά την άνοδό του στο θρόνο εμφάνισε τα συμπτώματα μιας χρόνιας αρθροπάθειας η οποία επέλυνε σε ώσεις και κατέλειπε βαριές αναπηρίες και παραμορφώσεις των άκρων του. Μετά από 12 έτη συνεχούς επιδείνωσης της αρθρίτιδός του, παρουσίασε βαριά αναπνευστική δυσχέρεια που αποδόθηκε από τους γιατρούς του σε πλευροπνευμονική λοίμωξη και η οποία λίγες μέρες αργότερα τον οδήγησε στο θάνατο.

Η νόσος του αυτοκράτορα εξετάζεται διαφοροδιαγνωστικά και συμπεραίνεται ότι μάλλον επρόκειτο για ρευματοειδή αρθρίτιδα με συστηματικές εκδηλώσεις και επινέμηση του αναπνευστικού, πιθανότατα με αμφοτερόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή. Η συμμετοχή του αναπνευστικού και η εγκατάσταση αναπνευστικής ανεπάρκειας, ευθύνονται για το θάνατο του αυτοκράτορα Κωνσταντίνου του Μονομάχου, που συνέβη το 1055, αφήνοντας το θρόνο του Βυζαντίου χωρίς συσσιαστική διαδοχή και βάζοντας τέρμα στη λαμπρή Μακεδονική δυναστεία. *Πνεύμων 2000, 13 (1): 84-88*

Η ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ ΜΟΝΟΜΑΧΟΥ

Από τα μέσα του δεκάτου ως τα μέσα του ενδεκάτου αιώνα, η βυζαντινή αυτοκρατορία βρίσκεται στο απώγειο της δόξας της. Μια σειρά κατακτήσεων και επεκτάσεων σε όλους τους τομείς καθιστούν το Βυζάντιο, κάτω από το σκήπτρο της Μακεδονικής δυναστείας, την αδιαφιλονίκητη μεγάλη δύναμη της εποχής του.

Από τις τρεις κόρες του Κωνσταντίνου του Η', η μεγαλύτερη, η Ευδοκία, είχε παραμορφωμένο το πρόσωπο από την ευλογιά και είχε φορέσει το μοναχικό ένδυμα. Ο γηραιός βασιλιάς, μόλις στην επιθανάτια



Ο Κωνσταντίνος Μονομάχος και η αυτοκράτειρα Ζωή, όπως εικονίζονται στο περίφημο ψηφιδωτό της Αγία-Σοφίας.

κλίνη του, αποφάσισε να παντρεύει τη δεύτερη κόρη του Ζωή, με τον έπαρχο της Κωνσταντινουπόλεως Ρωμανό Αργυρό. Η Ζωή παντρεύεται και ανεβαίνει στο θρόνο ως "γαληνοτάτη" Αυγούστα σε ηλικία 52 ετών, το 1028.

Τον πρώτο της σύζυγο Ρωμανό τον Γ' τον Αργυρό θα τον δηλητηριάσει και θα τον εξοντώσει χάριν του δευτέρου συζύγου της Μιχαήλ Δ' του Παφλαγόνα. Αυτός όμως πάσχει από βαριά επιληψία και πεθαίνει "υδροπικός". Μεσολαβεί ένα διάστημα ολιγόμηνης εξορίας που της επιβάλλει ο θετός γιός της Μιχαήλ Καλαφάτης τον οποίο και αυτόν δεν αργεί να εκτοπίσει για να ξαναβασιλεύσει ως συναρχόντισσα με την μικρότερη αδελφή της Θεοδώρα. Λίγους μήνες αργότερα, το καλοκαίρι του 1042 νυμφεύεται σε τρίτο γάμο, αυτή τη φορά τον κατά 24 χρόνια νεότερό της Κωνσταντίνο τον Θ' τον επικαλούμενο Μονομάχο¹.

Αφορμή του άρθρου αυτού στάθηκαν οι πληροφορίες που διασώζονται στα έργα χρονικογράφων της εποχής και ιδιαίτερα του σοφολογιότατου Μιχαήλ Ψελλού (ιατρού και λογίου της αυτοκρατορικής αυλής και αυτοκρατορικού γραμματέα) σχετικά με την ασθένεια και το θάνατο του αυτοκράτορα Κωνσταντίνου του Μονομάχου και της ευνοούμενης του σεβαστής Μαρίας Σκλήραινας. Ο θάνατος και των δύο αυτών προσώπων βύθισε σε πένθος την αυλή και επηρέασε την εξέλιξη της δυναστείας και την τύχη της αυτοκρατορίας.



Ο Κωνσταντίνος και η Ζωή, από χειρόγραφο της εποχής.

ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΥΤΟΚΡΑΤΟΡΑ

"Εύχου μη εμπεσσείν σε εις χείρας ιατρού, ει και σφόδρα εστίν επιστήμων... Είπερ ουν θέλῃς εμπεσσείν εις χείρας ιατρών, φαγών αρίστω εις κόρον, απέχου δείπνων, και ουκ οχλήσει σε ὕλη εγκειμένη τω στόμαχῳ σου. Αλλά και ει επέλθῃ σοι αρρωστια, νήστευσον και ιαθήσῃ χωρὶς ιατροῦ"².

Παρά τις σοφές συστάσεις του Κεκαυμένου, οι βυζαντινοί συχνά έπεφταν στα χέρια των γιατρών. Ακόμα και οι ευγενείς του "ιερού παλατίου" δεν ξέφευγαν από την κοινή μοίρα και υφίσταντο τόσο τις διάφορες ασθένειες όσο και τις ανεπαρκείς θεραπευτικές πράξεις των ιατρών της εποχής τους.

Ο αυτοκράτορας Κωνσταντίνος Θ' ο Μονομάχος, ευπατρίδης συγκλητικός και εκπρόσωπος της βυζαντινής αριστοκρατίας, ανήλθε στο θρόνο ως τρίτος σύζυγος της Αυγούστας Ζωής το 1042. Εκείνος βρισκόταν σε ηλικία 42 ετών και εκείνη διήνυε ήδη το 64 έτος της. Πέντε χρόνια αργότερα, το 1047, μας λέγει ο Ψελλός, ο αυτοκράτορας εμφάνισε την πρώτη βαριά κρίση αρθρίτιδας που τον εξέθεσε δημοσίως. Πονούσε τόσο πολύ ώστε τα χέρια του ήταν παράλυτα και τα πόδια του μετά βίας μπορούσε να τα κινήσει. Το κακό όμως είχε αρχίσει αρκετά χρόνια νωρίτερα.

Ήδη από τον πρώτο χρόνο της βασιλείας του, το 1042, ο Κωνσταντίνος είχε αρχίσει να υποφέρει στις αρθρώσεις των χεριών και των ποδιών του και να παρουσιάζει παραμορφώσεις τους, σε βαθμό μάλιστα που να αμαυρώνεται γρήγορα το "κάλλος" του. Οι αυλικοί και ο λαός, σύμφωνα με τις αξίες που κρατούσαν στην εποχή, απέδιδαν τη νόσο στη φιλήδονη και αμαρτωλή ζωή που ζούσε ο αυτοκράτορας.

Ο Κωνσταντίνος ο Θ' διατηρούσε ανοικτά ερωτικό δεσμό με την όμορφη και έξυπνη Μαρία Σκλήραινα στην οποία είχε απονείμει τον τίτλο της "σεβαστής". Η Μαρία γόνος της αρχοντικής οικογενείας των Σκληρών, φιλοδοξούσε να ανεβεί στο θρόνο στο πλευρό του Κωνσταντίνου μόλις πέθαινε η υπέργρηρη αυγούστα Ζωή. Δεν πρόλαβε ωστόσο να πραγματοποιήσει τις επιθυμίες της αφού το 1045 μια αιφνίδια κρίση "άσθματος" απέβη γι' αυτήν μοιραία.

Η αρθριτική νόσος του αυτοκράτορα συνεχώς χειροτέρευνε. Παρουσίαζε εξάρσεις και υφέσεις. Αρχικά προσέβαλλε τα κάτω άκρα σε βαθμό που έπρεπε να

μεταφέρεται σε ειδική τροχήλατη καρέκλα. Λίγο αργότερα οι πόνοι επεκτάθηκαν στα άνω άκρα, στις αρθρώσεις των αγκώνων και στις πηχεοκαρπικές καθώς και στους ώμους. Εν συνεχεία άρχισαν οι παραμορφώσεις των αρθρώσεων: "Είδον εγώ τους ευφυείς εκείνω δακτύλους απαρηνησαμένους το οικείο σχήμα, αντικαμφθέντας δε εις εσοχάς τε και εξοχάς, ως μηδέ του τυχόντος περιδράττεσθαι δύνασθαι. Των δε ποδών αυτώ συγκαμφθέντων, ώσπερ τι ωλέκρανον το γόνυ εξώγκοτο. Ένθεν τοι ουδέ στάσιμον είχε την βάσιν, ούθ' όλως εξώρθοτο, αλλά κλινοπετής τα πολλά ην, οπότε δε χρηματίζειν αιροίτο, ξυναρμοζόμενός τε και ξυμπλαπτόμενος"³.

Η αυγούστα Ζωή, παρά τα μυστικά φίλτρα νεότη-
τας που παροιμιωδώς κατασκεύαζε, πέθανε τελικά από γήρας και εξάντληση το 1050, σε ηλικία 74 ετών. Το γεγονός αυτό όμως δεν ευνόησε καθόλου τον 50χρονο αυτοκράτορα, ο οποίος έμεινε μόνος μεν, ανίκανος δε για τη διοίκηση του κράτους. Οι πόνοι του χειροτέρευναν συνεχώς και οι κρίσεις της αρθρίτιδας γίνονταν συχνότερες, διαρκούσαν δε όλο και περισσότερο. Για το λόγο αυτό είχε κατασκευάσει σε κάποιο χώρο στο ιερό παλάτιο μια θερμαινόμενη πισίνα, όπου πολλές φορές την ημέρα έπαιρνε το λουτρό του, πασχίζοντας με τη λουτροθεραπεία να απαλλαγεί από τους πόνους του. Χωρίς να το αντιληφθεί -μας λέγει ο Μ. Ψελλός⁴- πήρε κρύωμα στα πλευρά ("πληγήν εξ αέρος επι την πλευράν εισδεξάμενος") και ενώ αρχικά η κατάσταση δεν φαινόταν σοβαρή, άρχισε τις επόμενες μέρες "το δηλητήριο να απλώνεται σε όλα τα σπλάγχνα". Έντονα πλευριτικά άλγη έδωσαν στους γιατρούς του την πεποίθηση ότι το "μόλυσμα" είχε επεκταθεί και στον υπεζωκότα. Οι πόνοι χειροτέρευναν καθημερινά και ο



"Η Άλωση της Πόλης".



"Η Αγία του Θεού Σοφία".

αυτοκράτορας ούτε να κυβερνήσει μπορούσε, ούτε να σκεφθεί για τη διαδοχή. Τις επόμενες μέρες, μας πληροφορεί ο πάντα ακριβής και παρατηρητικός Μιχαήλ Ψελλός, ο βασιλεύς εμφανίζει σύγχυση με προοδευτική βύθιση της διανοίας και παρουσίασε παραλήρημα ("την γλώτταν επεπλάνητο"). Στη συνέχεια, αφού συνήλθε για μικρό χρονικό διάστημα και απέκτησε συνείδηση της βαρύτητας της καταστάσεώς του, παρέδωσε βαρύθυμος την ψυχή του στις 11 Ιανουαρίου του 1055, σε ηλικία 55 περίπου ετών. Τον ενταφίασαν στη Μονή των Μαγγάνων που ο ίδιος είχε κτίσει⁵.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ποιο ήταν λοιπόν το νόσημα που ταλαιπώρησε τον φιλόδοξο βασιλιά και πώς αυτό σχετίζεται με το θάνατό του;

Ο Caughey σχολιάζει τη νόσο του αυτοκράτορα βασιζόμενος στις ασαφείς και ατελείς περιγραφές χρονικογράφων όπως ο Ι. Σκυλίτζης, ο Μ. Γλύκας και ο Μ. Αταλειάτης, οι οποίοι την αναφέρουν ως "ποδάγρα" και εκ τούτου συμπεραίνει ότι μάλλον επρόκειτο περί κρίσεως ουρικής αρθρίτιδος⁶. Ωστόσο, η περιγραφή της αρθρίτιδας του αυτοκράτορα όπως διεξοδικά δίδεται από τον Μ. Ψελλό και τον Ι. Ζωναρά, μοιάζει χωρίς αμφιβολία με ρευματοειδή αρθρίτιδα που επελαύνει σε ώσεις, προκαλεί συμμετρική φλεγμονή των περιφερικών αρθρώσεων και καταλείπει αναπηρίες και παραμορφώσεις των άκρων. Οι κρίσεις σταδιακά πυκνώνουν και αντιμετωπίζονται δυσκολότερα ώσπου η νόσος είναι πλέον γενικευμένη.

Είχε άραγε επινεμηθεί το αναπνευστικό; Είναι λογικό να προσπαθήσουμε να συνδέσουμε την αναπνευστική νόσο του αυτοκράτορα με την αρθρίτιδά του.

Η συχνότερη εκδήλωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στο θώρακα είναι η ορογονίτιδα με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη συλλογή εξιδρωματικού υπεζωκοτικού υγρού. Η ρευματοειδής πλευρίτιδα είναι συχνότερη σε μεσήλικες άνδρες και συνήθως ακολουθεί τις εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις. Τα συμπτώματα σχετίζονται ή με τη συλλογή (δύσπνοια) ή με τις συστηματικές εκδηλώσεις (άλγος, πυρεξία). Τι σήμαινε η διάγνωση "πλευρίτιδα" για τους Βυζαντινούς ακτουαρίους (ιατρούς); Ήταν άραγε μόνο η διαπίστωση πλευριτικού τύπου άλγους και των φυσικών σημείων της

συλλογής ή περιελάμβανε και το σύμπτωμα της δύσπνοιας; Είναι πάντως χαρακτηριστικό ότι πυρετός δεν αναφέρεται από τους χρονικογράφους ενώ αντιθέτως γίνεται σαφώς λόγος για τη δυσκολία του να αναπνεύσει και για τη βύθιση της διανοίας του. Μπορεί κανείς να υποθέσει ότι η τελευταία οφείλετο σε μια εκτεταμένη πλευριτική συλλογή με προιούσα αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία απ' ότι φαίνεται ήταν και η τελική αιτία θανάτου.

Το ενδεχόμενο της παρεγχυματικής πνευμονικής προσβολής από την ρευματοειδή αρθρίτιδα με ανάπτυξη ινωδοποιού κυψελιδίτιδος και προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια δεν μπορεί να αποκλειστεί τόσο εξαιτίας της φύσης της ρευματικής νόσου όσο και λόγω της ηλικίας του ασθενούς. Ωστόσο φαίνεται λιγότερο πιθανή λόγω του ιστορικού που εμφανίζει τον αυτοκράτορα να νοσεί από τους πνεύμονες οξέως μετά από το λουτρό του στην ειδικά θερμαινόμενη πισίνα.

Η μικροβιακή πνευμονία και η παραπνευμονική συλλογή είναι ένα ενδεχόμενο πολλώ μάλλον που η ρευματοειδής αρθρίτις προδιαθέτει σε αυτού του είδους τις πλευροπνευμονικές λοιμώξεις πιθανώς προκαλώντας διαταραχές στην άμυνα του ξενιστή. Εναντίον της στρέφεται το γεγονός της απυρεξίας του αυτοκράτορα.

Τέλος, αν πάρουμε κατα λέξη την αναφορά του Ψελλού (πληγὴν ἐξ αέρος), μπορούμε να προσθέσουμε στη διαφορική διαγνωστική μας και το ενδεχόμενο ενός πνευμοθώρακος, επιπλοκή της τήξεως ενός ρευματοειδούς πνευμονικού οζίου, τα οποία τείνουν να σχηματίζονται κοντά στον υπεζωκότα και συχνά δημιουργούν στο εσωτερικό τους κοιλότητες⁷. Μια βαριά ρευματοειδής αρθρίτις, χωρίς αγωγή, θα μπορούσε να δημιουργήσει τέτοιες επιπλοκές, που σήμερα θεωρούνται σπάνιες.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο Κωνσταντίνος ο Μονομάχος έζησε τα περισσότερα χρόνια του υποφέροντας από αρθροπάθεια⁹, έως ότου, μετά 12 έτη βασιλείας, η φύσις -κατά τον χρονογράφο και ποιητή Μανασή- του εξήτησε να της επιστρέψει τον πηλό του σώματος που του είχε δώσει:

“ ως δε κατήπειγον αυτόν αι παλαμναίοι νόσοι

και τον πηλόν του σώματος η φύσις επεζήτει
τα κατά γνώμην θέμενος μεθίσταται του βίου
έτεσι δυοκαίδεκα το κράτος διηθήνας"⁸

Η ασθένεια και ο θάνατος του Κωνσταντίνου καθώς και ο αιφνίδιος θάνατος της ευνοούμενης του Μαρίας Σκλήραινας άφησαν την αυτοκρατορία χωρίς ουσιαστική διαδοχή. Η ανύπαντρη αδελφή της Ζωής, η Αυγούστα Θεοδώρα ανέλαβε το 1055, για έναν πε-

ρίπου χρόνο, τη διακυβέρνηση του κράτους και ανε-
τράπη στη συνέχεια από τον στρατιωτικό εξωδυναστι-
κό Μιχαήλ τον ΣΤ', ο οποίος έβαλε τέλος στη λαμπρή
δυναστεία των Μακεδόνων. Τα χρόνια που θα 'ρχο-
νταν θα ήταν πια χρόνια παρακμής και αποδιοργάνω-
σης για την αυτοκρατορία που έμελλε να αλωθεί από
τους Φράγκους στα 1204.

SUMMARY

The lethal "pleural effusion" of Emperor Constantine the Monomachus - A medico-historic report

Stratakos Gr., Vlastos F.

The death and chronic disease of the Byzantine Emperor Constantine the Monomachus is examined in the present study. Soon after his enthronement, the emperor presented with symptoms of a systemic arthritis which came in waves and left him with severe distortions and handicaps. After 12 years of continuous deterioration he developed pleural effusion with severe respiratory insufficiency. This condition led to his death few days later.

A differential diagnosis of the emperor's disease is presented which concludes that it probably concerned a severe form of rheumatoid arthritis with systemic and lung involvement (possibly bilateral pleural effusion). Lung involvement and the presence of respiratory insufficiency was the cause of Constantine the Monomachus' death in 1055.

After his death the imperial throne was left without legal succession which put an end to the glorious Macedonian dynasty. Pneumon 2000, 13 (1): 84-89

Key words: *Pleural effusion, rheumatoid arthritis, Constantine the Monomachus, Byzantine Medicine, pneumothorax*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελένη Γλυκατζή-Αρβελέρ, "Η πολιτική Ιδεολογία της Βυζαντινής Αυτοκρατορίας" Εκδ. Ψυχογιός 1992, σ. 174.
2. Κεκαυμένος, Στρατηγικόν. Μετάφραση, Εισαγωγή, Σχόλια, Δημ. Τσουγγαράκη, Αθήνα 1993.
3. Μιχαήλ Ψελλός, Χρονογραφία. Μετάφραση Βρ. Καράλης, εκδ. Άγροστις 1992.
4. Νόννα Δ. Παπαδημητρίου, Νοσήματα και Ατυχήματα στις αυτοκρατορικές οικογένειες του Βυζαντίου, Αθήνα 1996.
5. Ιωάννης Ζωναράς, Epitome Historiarum cum Caroli Ducangii suisque Annotationibus, ed. Lud. Dindorfius, BSGRT, 1870-71, I-VI.
6. Caughey D. The arthritis of Constantine IX. Ann Rheum Dis 1974, 33:77-80.
7. Crofton and Douglas's Respiratory diseases, fourth edition, Blackwell ed., Oxford 1989, σ. 1023.
8. Κωνσταντίνος Μανασσής, Breviarium Historiae Metricum, ed I. Bekker CSHB, 1837.
9. John Lascaratos "Arthritis" in Byzantium- unknown information from non medical literary sources. Ann Rheum Dis 1995, 54:951-957.

Σημαντικά ιστορικά βοηθήματα είναι:

1. George Ostrogorsky Ιστορία του Βυζαντινού Κράτους I-III Εκδ. Στ. Βασιλόπουλος Αθήνα 1979.
2. Tamara Talbot Rice, Ο Δημόσιος και Ιδιωτικός βίος των Βυζαντινών. Εκδ. Παπαδήμα, Αθήνα 1988.