

ΠΝΕΥΜΟΝ

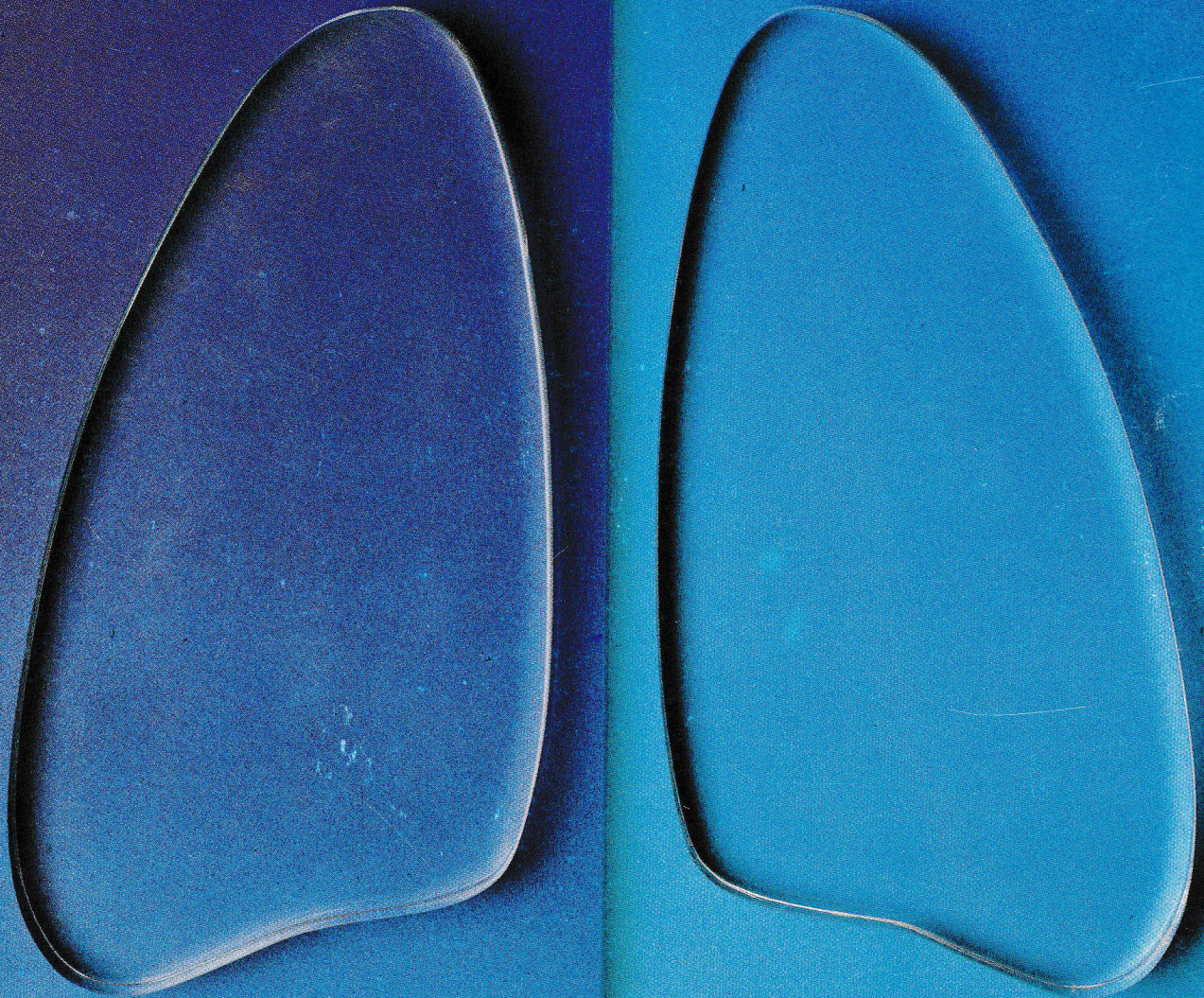
ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

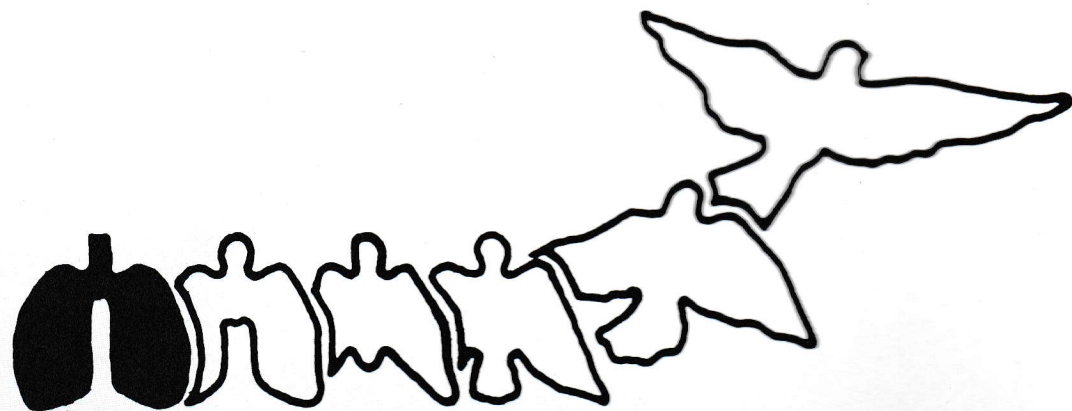
PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 1 • ΤΕΥΧΟΣ 2
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 1987

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 1 • No 2
OCTOBER - DECEMBER 1987



zaditen®

(Ketotifen)

Η προφυλακτική αγωγή του βρογχικού άσθματος

Προφυλάξεις: Τα ήδη χρησιμοποιούμενα αντιασθματικά φάρμακα δεν πρέπει να διακόπτονται ποτέ αποτόμως όταν αρχίζει η μακροχρόνια θεραπεία με το Zaditen. Αυτό αφορά κυρίως τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και ACTH λόγω της πιθανής αναπτύξεως φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας στους εξαρτημένους από τα στεροειδή ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές η ανάκτηση φυσιολογικής αδρενοϋποφυσεϊκής αντιδράσεως στο Stress μπορεί να χρειασθεί μέχρι ένα χρόνο. Αν μεσολαβήσει παρεμπόδιση λοίμωξη η θεραπεία με το Zaditen πρέπει να συμπληρωθεί με ειδική αντιλοιμώδη αγωγή. Κατά τις πρώτες ημέρες της χορηγήσεως του Zaditen οι αντιδράσεις του ασθενούς μπορεί να επηρεασθούν. Επιβάλλεται συνεπώς προσοχή στις περιπτώσεις οδηγήσεως οχημάτων χειρισμού μηχανών κ.λ.π. Μολονότι δεν υπάρχει καμιά απολύτως ένδειξη τερατογόνου επιδράσεως, το Zaditen - όπως άλλωστε και όλα τα νέα φάρμακα - δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες παρά σε εξαιρετικές μόνο περιπτώσεις. Όπως όλα τα φάρμακα το Zaditen πρέπει να φυλάγεται μακριά από τα παιδιά.

Αλληλεπιδράσεις: Το Zaditen δυνατόν να ενισχύσει την δράση των κατευναστικών, των υπνωτικών, των αντισταμινικών και του οιοπνεύματος. Μια αναστρέψιμη πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασθενείς που ελάμβαναν το Zaditen ταυτοχρόνως με αντιδιαβητικά φάρμακα από το στόμα παρατηρήθηκε σε μερικές περιπτώσεις. Για τον λόγο αυτό πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός αυτός των φαρμάκων έως ότου δοθεί ικανοποιητική εξήγηση στο φαινόμενο.

Παρενέργειες: Κατευναστική δράση και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ξηρότητα του στόματος και ελαφρά ζάλη δυνατόν να εμφανισθούν κατά την έναρξη της θεραπείας, συνήθως όμως υποχωρούν αυτομάτως σε λίγες ημέρες.

Οι ασθενείς που έχουν την τάση να παρουσιάζουν εύκολα κατευναστική επίδραση θα πρέπει να αρχίζουν την θεραπεία με 1 λήψη ημερησίως (το βράδυ) για τις πρώτες μέρες.

Δοσολογία: Παιδιά. Σιρόπι: 2-4 ετών: 2 ml (0,4 ml) δύο φορές ημερησίως. 4 ετών και άνω: 5 ml (1 mg) δύο φορές ημερησίως. Εάν η θεραπευτική ανταπόκριση μετά 4 εβδομάδες θεραπείας είναι ανεπαρκής, η απλή δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 1/2 δισκίο. Ενήλικες: 1 δισκίο 2 φορές ημερησίως. Εάν υπάρχει ανάγκη η δόση μπορεί να διπλασιασθεί. Σε ασθενείς ευαίσθητους στην καταστολή, συνιστάται μια προοδευτική αύξηση κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας.

Συσκευασία: Σιρόπι (1 mg/5 cc): Φιάλες των 100 cc. Δισκία (1 mg): Κουτιά των 30.

Αντενδείξεις: Ουδεμία γνωστή μέχρι σήμερα.



SANDOZ (HELLAS) A.E.B.E.
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΟΥ ΟΙΚΟΥ SANDOZ s.a. ΕΛΒΕΤΙΑΣ
Εθνική οδός αρ. 1, 12ο χλμ.
144 51 Μεταμόρφωση Αττικής

Για περισσότερες πληροφορίες
αποταθείτε στο τηλ. 2811 712

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON


ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

Ιδιοκτήτης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Παπαδιαμαντοπούλου 4, Αθήνα 115 28
ΤΗΛ.: 7211.845

Εκδότης

 ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ Ο.Ε.
Μιχαλακοπούλου 117, Αθήνα
ΤΗΛ.: 7757.290 — 7712.747

Διευθυντές Σύνταξης
Υπεύθυνοι Ερευνητικών Εργασιών
Υπεύθυνοι Εκπαιδευτικής Ύλης

Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ — Μ. ΑΛΧΑΝΑΤΗΣ
Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ — Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ
Χ. ΜΕΛΙΣΣΗΝΟΣ — Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα	Αθήνα	Μιχάλης Άλκης	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Γκιουλέκας Δημήτρης	Θεσ/νίκη	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπά Ιόλη	Αθήνα
Green Malcolm	London	Πατάκας Δημήτρης	Θεσ/νίκη
Jammes Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Καρατζάς Νίκος	Αθήνα	Ρίγγος Δημήτρης	Θεσ/νίκη
Κονταξής Αργύρης	Αθήνα	Ρούσσος Χαράλαμπος	Αθήνα
Κωνσταντόπουλος Σταύρος	Γιάννενα	Σιδέρης Δημήτρης	Αθήνα
Macklem Peter	Montreal	Τρακόπουλος Γεώργιος	Αθήνα
Milic-Emili Joseph	Montreal		

Επιστημονική Αλληλογραφία
Συνδρομές — Διαφημίσεις
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Ασκληπιού 23
Αθήνα 106 80
τηλ.: 3628.601

Ετήσιες συνδρομές:
Εσωτερικού δρχ. 2.000
Μέλη ΕΠΕ — ΕΒΕ δρχ. 1.000
Ειδικευόμενοι-Φοιτητές δρχ. 1.000
Εταιρείες - Οργανισμοί δρχ. 4.000
Βιβλιοθήκες δρχ. 4.000
Εξωτερικού \$ U.S. 40

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ: **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού με ευθύνη των Διευθυντών Σύνταξης και των Υπεύθυνων της Εκπαιδευτικής Ύλης και των Ερευνητικών Εργασιών που ορίστηκαν από τα Διοικητικά Συμβούλια των δύο Εταιρειών με 5ετή θητεία.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού **ΠΝΕΥΜΩΝ** αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο Αναπνευστικό Σύστημα. Η διάρθρωση της ύλης περιλαμβάνει: 1) *Άρθρα Σύνταξης*, 2) *Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες*, 3) *Ανασκοπήσεις*, 4) *Εκπαιδευτικό Βήμα*, 5) *Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις*. Άρθρα σύνταξης, Ανασκοπήσεις, Ειδικά άρθρα και Άρθρα εκπαιδευτικού περιεχομένου (Εκπαιδευτικό Βήμα) δημοσιεύονται μετά από γραπτή πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής.

Οι Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις επιλέγονται από τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στις Διανοσοκομειακές συγκεντρώσεις της Βρογχολογικής Εταιρείας. Τά άρθρα σύνταξης, τά ειδικά άρθρα, οι πρωτότυπες εργασίες δημοσιεύονται ολόκληρες στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Οι ερευνητικές εργασίες που υποβάλλονται στα Ελληνικά θα μεταφράζονται στα Αγγλικά μέσα σε ένα μήνα από της αποδοχής της εργασίας για δημοσίευση, με ευθύνη των συγγραφέων.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ: περιέχουν κατά σειρά:

1) *Σελίδα τίτλου:* Τίτλος, Ονόματα συγγραφέων στην ονομαστική, κέντρο προέλευσης, Διεύθυνση, τηλέφωνο κύριου συγγραφέα για επικοινωνία.

2) *Περίληψη:* Από 100 έως 200 λέξεις που θα περιέχει συνοπτικά το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας (ο τίτλος, η περίληψη και η βιβλιογραφία να αρχίζουν από νέα σελίδα). Στο τέλος των περιλήψεων να αναγράφονται 5 τουλάχιστον λέξεις κλειδιά.

3) *Εισαγωγή*, 4) *Υλικό - Μέθοδος*, 5) *Αποτελέσματα*, 6) *Συζήτηση*, 7) *Βιβλιογραφία*.

Οι Βιβλιογραφικές παραπομπές θα γίνονται με το σύστημα **Vancouver** δηλαδή στο κείμενο αριθμούνται κατά σειρά εμφάνισής τους. Βιβλιογραφία από περιοδικά: Μετά τον αριθμό, αναφέρονται όλα τα ονόματα των συγγραφέων, ο πλήρης τίτλος του άρθρου, η επίσημη σύντμηση του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και τελευταία σελίδα. π.χ. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., Trop D. and Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966: 21, 749-759.

Βιβλιογραφία από Μονογραφία: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων, τίτλος, αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης, σελίδες. π.χ. 2. Nunn J.F.: *Applied Respiratory Physiology* 2nd Edition. Mac Graw Hill, N.York, 1977, 33-35.

Βιβλιογραφία από κεφάλαιο βιβλίου: Αριθμός, ονόματα συγγραφέων του κεφαλαίου, ο τίτλος του κεφαλαίου, In, ο τίτλος του βιβλίου, οι Επιστημονικοί Συντάκτες (Editors), ο αριθμός έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, ο τόπος και το έτος έκδοσης και οι σελίδες. π.χ. 3) Gibson J.G., and Pride N.B.: *Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function*: In: *The Thorax*. Roussos C. and Macklem P.T. (eds) 1st edition. Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

8) Πίνακες: Να έχουν σαφή - επεξηγηματικό τίτλο και να γράφεται ο καθένας σε χωριστή σελίδα.

9) Εικόνες - Διαγράμματα: Υποβάλλονται σε φωτογραφίες 9 x 12 cm (3 ανάτυπα), τεχνικά άψογες. Σημειώνεται στο πίσω μέρος με μαλακό μολύβι, ο αριθμός της, ο τίτλος του άρθρου και ο πρώτος συγγραφέας καθώς και το επάνω μέρος αυτής. Οι υπότιτλοι των εικόνων (λεζάντες) σε χωριστή σελίδα.

Προϋποθέσεις: Πειραματικές εργασίες σε ανθρώπους ή πειραματόζωα θα πρέπει να συνοδεύονται με δήλωση ότι ακολουθήθηκαν όλοι οι κανόνες της επιστημονικής δεοντολογίας σύμφωνα με τις αρχές του Helsinki. Τέλος η εργασία δεν θα πρέπει να έχει δημοσιευθεί προηγουμένως.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες για δημοσίευση, δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα και με ευρύ περιθώριο, υποβάλλονται σε 3 ανάτυπα (1 πρωτότυπο, 2 καλής ποιότητας φωτοαντίγραφα) στη Διεύθυνση:

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΠΝΕΥΜΩΝ»

ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ 23

ΑΘΗΝΑ 106 80

ΑΝΑΤΥΠΑ:

Η δαπάνη της παραγγελίας ανατύπων βαρύνει τους συγγραφείς και η συμφωνία γίνεται κατευθείαν με την εκδότρια εταιρεία.

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY


PULMONARY MEDICAL JOURNAL

Owner

GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

4 Papdiamantopoulou street,
Athens 115 28, Greece
TEL.: 7211.845

Publisher

 MEDICAL GRAPHICS
117 Michalacopoulou street,
Athens 115 27, Greece
TEL.: 7757.290 — 7712.747

Editors

N. SIAFAKAS — M. ALCHANATIS

Associate Editors

P. BECHRAKIS — A. RASIDAKIS

C. MELISSINOS — E. ZACHARIADIS

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina	Athens	Michalis Alkis	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Moulopoulos Spyros	Athens
Vesslemes Marinos	Athens	Papavassiliou Kostas	Athens
Gioulekas Dimitris	Thessaloniki	Papadakis Emmanouil	Athens
Gautier Henry	Paris	Papa Ioli	Athens
Green Malcolm	London	Patakas Dimitris	Athens
Jammes Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Karatzas Nicos	Athens	Rigos Dimitris	Thessaloniki
Kontaxis Argiris	Athens	Roussos Charis	Athens
Konstantopoulos Stavros	Giannena	Sideris Dimitris	Athens
Macklem Peter	Montreal	Trakopoulos George	Athens
Milic-Emili Joseph	Montreal		

Address:

PNEUMON
Medical Journal
23 Asklipiou str.,
Athens 106 80
Greece
Tel.: 3628.601

Annual Subscriptions

Greece	Dr. 2.000
Members of the Societies	Dr. 1.000
Interns - Medical students	Dr. 1.000
Societies - Libraries	Dr. 4.000
Abroad	\$ U.S. 40

NOTICE TO CONTRIBUTORS

PNEUMON is the official Journal of the **Hellenic Thoracic Society** and the **Greek Bronchologic Society**, published quarterly in Athens, Greece. It is primarily intended for the publication of articles relevant to the respiratory system.

Editorial, original articles and special articles are published in **Greek and English**.

Editorials, Reviews and Special Articles are submitted after written invitation by the Editorial Board.

Original articles are subject to editorial revision. Articles submitted in English will be translated into Greek under the supervision and the responsibility of the Editorial Board.

Title page: Should bear the name, address and telephone number of the author who will deal with editorial correspondence.

Summary: No less than 100 and no more than 200 words. Key Words: No less than five.

References: The «**Vancouver**» system should be used. References in the text should be numbered in the consecutive order in which they are first mentioned in the text. Responsibility for accuracy of the references rests entirely with the authors.

The list of references should be typed in numerical order on separate pages at the end of the paper. References should include number, author's names and initials (all authors), title of article, name of Journal year, volume, the first and last page numbers. e.g. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., TROP D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759. For Books: Number, author(s), chapter's title (if applicable), book title, place of publication, publisher, year and page number. e.g. 2. Gibson J.G. and Pride N.B.: *Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function*. Roussos C. and Macklem D.T. (eds) 1st edition, Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

Illustrations: Three copies of each illustration should be submitted as unmounted glossy photographic prints 9cm x 12cm. Each should bear a note on the back in soft pencil with the number of the figure, first author, and the top should be indicated. Legends should be typed on a separate page.

Submission: The original typescript and two copies should be sent to the **PNEUMON, 23 Asclipiou st., Athens 106 80, Greece**. Paper must be typed in double spacing with wide margins on one side of the paper only. Submission of an original paper for publication declares that the principles of Helsinki principles were observed and that the paper is not under consideration by any other journal for publication.

Περιεχόμενα

από τή σύνταξη

Ο σύγχρονος γιατρός θεραπευτής ή καταναλωτής φαρμάκων; Ε. Ανευλαβής	54
Μηχανισμοί βρογχόσπασμου από υπεραερισμό ή εισπνοή ψυχρού αέρα Υ. Jammes	56

πρωτότυπες εργασίες

Μεταβολές του γαλακτικού οξέος του αίματος κατά τη διάρκεια μεγάλων αντιστάσεων εισπνοής Α. Ρασιδάκης, J. Jardim, Χ. Ρούσσοσ	59
Τρεμολίτης σε υλικό ασπρίσματος και ενδημική μη επαγ- γελματική αμιάντωση στη Βορειοδυτική και Κεντρική Ελ- λάδα Ν. Σαρατζής, Ι. Κατσένης, Μ. Κήτα, Σ.Η. Κωνσταντόπουλος	76

ανασκόπηση

Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων στα παιδιά Χ.Β. Κατσαρδής	82
--	----

ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Υπεζωκοτική συλλογή αριστερά και διήθηση δεξιού άνω πνευμονικού πεδίου Κ. Τζώρτζη, Θ. Προεστού, Σ. Φρέγκογλου, Α. Τζώρτζη, Β. Σγούτσος, Η. Μασσάρας, Ο. Αναγνωστοπούλου	92
--	----

Contents

editorial

The contemporary physician; healer or drug consumer? E. Anevlavis	54
Mechanisms of bronchospasm induced by superventilation or cold gas breathing Υ. Jammes	56

original articles

Blood lactate during high inspiratory resistive breathing Α. Rasidakis, J. Jardim, Ch. Roussos	68
Tremolite in whitewash and endemic non-occupational a- sbestosis in North-West and Central Greece Ν. Saratzis, Ι. Katsenis, Μ. Kita, S.H. Constantopoulos	79

review

Pulmonary Function Tests in Children (PFT's) Charalambos Katsardis	89
---	----

case reports

Ο σύγχρονος γιατρός θεραπευτής ή καταναλωτής φαρμάκων;

The contemporary physician; healer or drug consumer?

Ο όρος «θεραπευτική ζούγκλα» έχει καθιερωθεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία και αναφέρεται στον εξωφρενικό αριθμό φαρμάκων που κυκλοφορούν, στη μη επιστημονικά τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα πολλών από αυτά και στην άμετρη και εν πολλοίς παράλογη συνταγογράφηση των γιατρών.^{1,2}

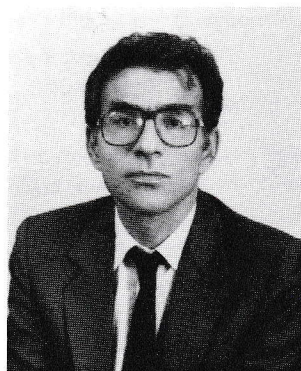
Δεν έχει συνειδητοποιηθεί επαρκώς ότι ο κύριος καταναλωτής φαρμάκων στη σύγχρονη κοινωνία είναι ουσιαστικά ο γιατρός ο οποίος με τη συνταγογραφία του επιλέγει το φάρμακο το οποίο θα πάρει και θα πληρώσει ο άρρωστος του.

Η επιλογή όμως του φαρμάκου από το γιατρό διαμορφώνεται σε μεγάλο ποσοστό από παράγοντες άσχετους με τη γνώση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της συνταγογραφούμενης δραστικής ουσίας φαινόμενο το οποίο χαρακτηρίζεται στη βιβλιογραφία ως η «μη φαρμακολογική βάση της θεραπευτικής».³

Παράλληλα επισημαίνεται ότι κύρια πηγή πληροφόρησης του γιατρού σχετικά με το φάρμακο είναι η φαρμακευτική εταιρία («εμπορική πηγή πληροφόρησης») παρά η αναδρομή στην ιατρική βιβλιογραφία («επιστημονική πηγή πληροφόρησης»)⁴

Παράδειγμα που χαρακτηρίζει την όλη κατάσταση που περιγράφεται πιο πάνω είναι η συνταγογράφηση ιδιοσκευασμάτων για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα, τα οποία περιέχουν σε ποικίλους συνδυασμούς σταθεράς αναλογίας: βρογχοδιασταλτικά, αποχρεμπτικά, αντιβηχικά, ηρεμιστικά, ναρκωτικά αντιβηχικά (κωδεΐνη), βαρβιτουρικά, αντιισταμινικά.

Παρόμοιοι συνδυασμοί σταθεράς αναλογίας χαρακτηρίζονται: *Παράλογοι* (π.χ. συνδυασμός αντιβηχικού - αποχρεμπτικού). Όντως δεν είναι λογικό να περιμένει κανείς επαρκή απόχρεμψη καταστέλλοντας το βήχα. *Μη αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας* (π.χ. συνδυασμοί που περιέχουν γουαιακόλη δεδομένου ότι στη συνήθως χορηγούμενη δοσολογία η δράση της δεν είναι καλλίτερη από τη δράση Placebo. *Αδύναμοι* (π.χ. συνδυασμοί που περιέχουν περισσότερες από μία δραστικές ουσίες με παρόμοιο μηχανισμό φαρμακολογικής δράσεως: δύο θεοφυλλινούχα



The term «therapeutic jungle» has been used to describe the overwhelming number of drugs that are currently in the market, the confusion over their nomenclature, the uncertainty of the status of many of them and the misuse and abuse of many drugs by many physicians.^{1,2}

It is not, readily, realized that the main drug consumer in our society is the practicing or hospital physician who, by prescribing, chooses the medicine that his pa-

tient will take and pay for.

However, the choice of the drug by the doctor is often shaped in a large part by parameters unrelated to the pharmacological properties of the drug; a phenomenon that has been called the «nonpharmacological basis of therapeutics».³

Furthermore, it must be underlined that the main source of information regarding drug prescribing and choice is the pharmaceutical industry («commercial source of information») as opposed to the medical literature («scientific source of information»)⁴

An example that refers to the situation as it has, already, been described is the use of fixed combination drugs prescribed for the symptomatic relief of respiratory tract symptoms, that contain in various and different fixed combinations: bronchodilators, expectorants, antitussives, tranquilizers, narcotic antitussives (codeine), barbiturates, antihistamines.

Such fixed combinations of medicines have been characterized as: *irrational* (e.g. combination of an antitussive and expectorant). Really, how much expectation can one logically expect by suppressing cough? *Of not proven efficacy* (e.g. combinations containing guaiacole that has been proven that in the usual dosage has not better efficacy than placebo has). *Inappropriate* (e.g. combinations of two pharmaceutical substances with identical mechanism of action as two theophylline bronchodilators). *Possibly dangerous* (e.g. combinations containing tranquilizer, barbiturate, narcotic antitussive, or antihistamines that can cause serious respiratory center depression in patients with COPD).^{5,6}

In Greece, proof that the «therapeutic jungle»

βρογχοδιασταλτικά. Δυνητικά επικίνδυνοι (π.χ. συνδυασμοί που περιέχουν ηρεμιστικό, βαρβιτουρικό, ναρκωτικό αντιβηχικό ή αντισταμινικό, φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρρώστους με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) λόγω καταστολής του αναπνευστικού κέντρου).^{5,6}

Στη χώρα μας δείγμα και ένδειξη ότι και εδώ ανθεί η «θεραπευτική ζούγκλα» λειτουργεί άσπογα η «μη φαρμακολογική βάση της θεραπευτικής» και υπερέρχει η «εμπορική» της «επιστημονικής πηγής πληροφόρησης», είναι η δαπάνη 566.937.776 δρχ. το έτος 1984 για 61 ιδιοσκευάσματα παρομοίων συνδυασμών σταθεράς αναλογίας. Για συνδυασμούς που χαρακτηρίζονται ως παράλογοι (21 ιδιοσκευάσματα) ξοδεύτηκαν 47.012.667 δρχ. Για συνδυασμούς που χαρακτηρίζονται ως μη αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας (8 ιδιοσκευάσματα) 187.852.972 δρχ. Για συνδυασμούς που χαρακτηρίζονται ως αδόκιμοι ή δυνητικά επικίνδυνοι (26 ιδιοσκευάσματα) 255.942.515 δρχ.⁷

Ας σημειωθεί ότι τα ποσά που αναφέρονται στις επιμέρους κατηγορίες αφορούν δαπάνη σε ιδιωτικά φαρμακεία. Η συνολική δαπάνη για παρόμοιους συνδυασμούς (σύνολο 61 ιδιοσκευασμάτων) στα νοσοκομεία ήταν για το 1984, μόνο 6.976.674 δρχ.⁷

Οι αναφερόμενοι αριθμοί είναι ενδεικτικοί και του μεγέθους αλλά και του είδους του προβλήματος.

Είναι προφανές ότι και στη χώρα μας η απουσία ουσιαστικής μεταπτυχιακής εκπαίδευσης στη χρήση των φαρμάκων επιτρέπει στη φαρμακευτική βιομηχανία να αποτελεί την κύρια πηγή εκπαίδευσης του γιατρού στη συνταγογράφηση των φαρμάκων.⁸

Ένα ρόλο που της είναι ξένος διότι «...η φαρμακευτική βιομηχανία δε μπορεί, δεν πρέπει και δεν έχει την πρόθεση να εκπαιδεύσει το γιατρό στη χρήση των φαρμάκων».¹

Το συνταγολόγιο κάνει ένα πρώτο βήμα (μη περιλαμβάνοντας παρόμοιους συνδυασμούς φαρμάκων στην πρώτη του έκδοση) προς την κατεύθυνση της σωστής και έγκυρης επιστημονικά πρότασης για την ορθή επιλογή και ασφαλή χρήση των φαρμάκων.⁹

Η καθιέρωση συνεχούς (υποχρεωτικής ?) εκπαίδευσης γενικότερα αλλά και ειδικότερα στη χρήση των φαρμάκων από το γιατρό (ιδιαίτερα από τον ιδιώτη γιατρό) είναι προφανές ότι θα αποτελέσει το ριζικότερο μέτρο για την παροχή της καλλίτερης δυνατής φαρμακευτικής θεραπείας σε κάθε άρρωστο που ασφαλώς τη δικαιούται.

Ελευθέριος Ανευλαβής

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

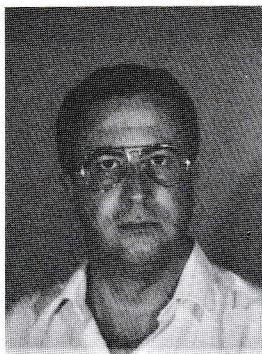
1. Blasche T., Nies A., Mavelok R.: Principles of therapeutics - guide to therapeutic jungle, in *The pharmacological Basis of Therapeutics*, Goodman and Gilman, McMillan pub. Co, N.Y., 7th Ed. 1985, 60-65.
2. Kroenke K.: Polypharmacy, causes, consequences and cure, *American Journal of Medicine* 1985, 79:149-152.
3. Mazzullo J.: The non pharmacological basis of therapeutics. *Clin. Pharmacol Ther.* 1972, 13:157-158.
4. Avorn J., Chen M., Hartley R.: Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *The American Journal of Medicine* 1982, 73:4-8.
5. British National Formulary, 1987, No 13:112,116,126.
6. Kuhn J., Hendley O., Adams K., Clark J., Cuaitley J.: Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds. Objective and subjective assessment. *Chest* 1982, 6:713-718.
7. Greek National Drug Organization.
8. Cluff L.: The prescribing habits of physicians. *Hospital Practice* 1967: 101-104.
9. Greek National Formulary 1987, p. 71.

Mechanisms of bronchospasm induced by hyperventilation or cold gas breathing.

Μηχανισμοί βρογχόσπασμου από υπεραερισμό ή εισπνοή ψυχρού αέρα.

There is no doubt that isocapnic hyperventilation with room air and mostly cold air produces bronchoconstriction in asthmatic^{1,2} and to a lesser extent in normal subjects^{3,4}. However, there is a controversy on the causes and mechanisms of this response. Some authors persist to believe that cooling of the airway mucosa is responsible only for this effect, but others claim that this is due to water loss in airway wall, with consecutive extracellular hyperosmolarity. This dual mechanism is based on experiments where it was possible to change separately either the temperature or the water content of inspired gas. This was done in humans^{5,6} and also in cats and dogs^{7,8,9}. Biophysical considerations authorize to consider that this controversy is funny. Indeed, the three means commonly used to produce the bronchomotor response, i.e. hyperventilation, inhalation of cold or dry gas, are responsible for closely linked variations of temperature and water content in the airway wall (Hyperventilation induces both cooling and water loss, cold gas has a very low relative humidity and dry gas breathing increases the evaporative heat loss which in turn lowers the temperature in the airway wall). Actually, it seems impossible to separate the two factors, temperature and osmolarity.

What are the mechanisms of the bronchomotor response to hyperventilation or cold gas breathing? Thermosensitive nervous endings activated during cooling of inspired air have been identified in the upper airways in cats and dogs.^{10,11,12} These receptors seem to be connected to thin and mostly unmyelinated sensory fibres in the superior laryngeal nerve (SLN).¹² Some afferent units in SLN are activated by local application of serum saline and thus are called «water receptors» by Storey.¹⁰ Animal studies reveal that cold gas breathing produces a vagally mediated reflex bronchospasm, due to the activation of thermoreceptors in the airways. This is observed during spontaneous breathing⁷ or artificial ventilation.⁸ In humans, namely in healthy subjects, some authors report that atropine abolishes the response to cold air or hyperventilation.¹³ However, this reflex



Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο ισοκαπνικός υπεραερισμός με αέρα δωματίου και κυρίως κρύο αέρα προκαλεί βρογχόσπασμο σε ασθματικούς^{1,2} και σε λιγότερη κλίμακα σε φυσιολογικούς ανθρώπους.^{3,4} Οποσδήποτε όμως υπάρχει αμφιβολία όσον αφορά τις αιτίες και τους μηχανισμούς αυτής της απάντησης. Μερικοί συγγραφείς επιμένουν στην άποψη ότι η ψύξη του βλεννογόνου των αεραγωγών είναι μοναδικά υπεύθυνη για αυτή την επίδραση ενώ άλλοι πιστεύουν ότι ο βρογχό-

σπασμος οφείλεται σε απώλεια ύδατος με συνέπεια την ενδοκυττάρια αύξηση της ωσμωτικής πίεσης στο τοίχωμα των αεραγωγών. Αυτός ο σταθερός μηχανισμός βασίζεται σε πειράματα όπου ήταν δυνατόν να μεταβάλλεται χωριστά είτε η θερμοκρασία είτε η περιεκτικότητα του εισπνεομένου αέρα σε νερό. Αυτό παρατηρήθηκε σε ανθρώπους^{5,6} και επίσης σε πειραματόζωα.^{7,8,9} Η βιοφυσική όμως θεώρηση του φαινομένου τείνει να αποδείξει ότι η βασική διαφορά απόψεων γύρω από το όλο θέμα δεν ευσταθεί. Πράγματι τα τρία μέσα που χρησιμοποιούνται για πρόκληση βρογχοκινητικής απάντησης, δηλαδή ο υπεραερισμός και η εισπνοή ψυχρού ή ξηρού αέρα είναι υπεύθυνα για στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους μεταβολές της θερμοκρασίας και του ύδατος του τοιχώματος των αεραγωγών. (Ο υπεραερισμός προκαλεί ψύξη και απώλεια ύδατος, ο ψυχρός αέρας χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλή σχετική υγρασία ενώ η εισπνοή ξηρού αέρα αυξάνει την απώλεια θερμοκρασίας από εξάτμιση που στη συνέχεια, προκαλεί την πτώση της θερμοκρασίας στο τοίχωμα των αεραγωγών). Πράγματι φαίνεται αδύνατον να ξεχωρίσει κανείς τους δύο παράγοντες δηλαδή τη θερμοκρασία και την ωσμωτική πίεση.

Ποιοί είναι οι μηχανισμοί της βρογχοκινητικής απάντησης στον υπεραερισμό ή στην εισπνοή κρύου αέρα; Θερμοευσίθητες νευρικές απολήξεις που διεγείρονται κατά την διάρκεια της ψύξης του εισπνεόμενου αέρα έχουν απομονωθεί στις ανώτερες αεροφόρους οδούς πειραματόζωων.^{10,11,12} Αυτοί οι υποδοχείς μοιάζουν να συνδέονται με λεπτές και απομυελινωμένες αισθητικές ίνες των ανωτέρω λαρυγγικών νεύρων. Μερικές απαγωγές μονάδες των νεύρων αυτών διεγείρονται από τοπική εφαρμογή φυσιολογικού ορού και γιαυτό αποκαλούνται από τον Storey «υποδοχείς ύδατος».¹⁰ Μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύουν ότι η εισπνοή κρύου αέρα προκαλεί μέ-

mechanism is not entirely responsible for the total effect. Thus, animal studies show that the magnitude of bronchoconstriction and mostly its persistency after rewarming of the inspired gas are both reduced markedly after administration of an aerosol of sodium cromoglycate (SCG).⁸ This is also observed in asthmatic patients, where SCG is able often to protect against the bronchomotor effect of cold air breathing.¹³ In a very recent work in dogs⁹ it has been shown that indomethacin reduces the airway response to dry airflow challenge and the same authors¹⁴ have also observed that prostaglandin D2 and thromboxane B2 are increased in lavage fluid obtained after challenge with dry air. Actually, it seems that the local release of inflammatory mediators participate to the bronchomotor response, namely in asthmatic patients and in conditions of hyperventilation with dry air. In the latter case, vagal reflex plays a minor role because atropine administration reduces slightly the response and moreover changes in airway resistance occur only 2 or 3 min after the decrease in airway wall temperature,⁹ compared to a very short latency (10 s) of the response to cold air.^{7,8} The consequences and mechanisms of direct temperature effect on airway smooth muscle are controversial. In skeletal and cardiac (striated) muscles as in uterine smooth muscle numerous studies have shown that tension decreases with temperature. Some observations confirm the same effect in airway smooth muscle,^{15,16,17} but other studies show the reverse phenomenon.¹⁸ However, based on comparative *in vivo* and *in vitro* studies on the same animals, it appears that a direct temperature effect cannot explain the contractile response of airway smooth muscle to cold gas breathing,¹⁷ which results mostly from a vagal reflex in normal individuals. Animal models of sensitization by foreign proteins fail to demonstrate the existence of a prevailing humoral mechanism in the response to cold air;⁸ this is only observed in asthmatic patients where both the kinetics of the airway response and the efficiency of anti-inflammatory or particular (SCG) substances to prevent this effect argue about a prevailing humoral mechanism.

σω του πνευμονογαστρικού αντανακλαστικό βρογχόσπασμο που οφείλεται στη διέγερση θερμοϋποδοχέων στις αεροφόρους οδούς. Αυτό παρατηρήθηκε τόσο κατά την διάρκεια αυτόματης, όσο και κατά τη διάρκεια μηχανικής αναπνοής. Σε ανθρώπους και για την ακρίβεια σε υγιείς εθελοντές μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι η ατροπίνη καταργεί την απάντηση στον ψυχρό αέρα ή στον υπεραερισμό.¹³ Οποσδήποτε αυτός ο αντανακλαστικός μηχανισμός δεν είναι αποκλειστικά υπεύθυνος για το φαινόμενο. Έτσι, μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύουν ότι το μέγεθος του βρογχόσπασμου και κυρίως η επιμονή του μετά από αναθέρμανση του εισπνεόμενου αέρα ελαττώνονται σημαντικά μετά από χορήγηση αεροσόλης Νατριούχου Χρωμογλυκίνης.⁸ Αυτό επίσης παρατηρείται σε ασθματικούς αρρώστους όπου η Νατριούχος Χρωμογλυκίνη είναι συχνά ικανή να προστατεύει τις αεροφόρους οδούς από την βρογχοκινητική επίδραση που προκαλεί η εισπνοή ψυχρού αέρα.¹³ Σε μία πρόσφατη εργασία σε σκύλους⁹ έχει αποδειχθεί ότι η ινδομεθασίνη ελαττώνει την απάντηση των αεραγωγών σε ερεθισμό με ροή ξηρού αέρα και οι ίδιοι συγγραφείς¹⁴ έχουν παρατηρήσει ότι η προσταγλαδίνη D2 και η θρομβοξάνη B2 είναι αυξημένες στο έκπλυμα που λαμβάνεται μετά από ερεθισμό με ξηρό αέρα. Πράγματι, φαίνεται ότι η τοπική απελευθέρωση φλεγμονωδών μεταβιβαστών υπεισέρχεται στην βρογχοκινητική απάντηση σε ασθματικούς αρρώστους και σε καταστάσεις υπεραερισμού με ξηρό αέρα. Στην τελευταία περίπτωση το αντανακλαστικό του πνευμονογαστρικού παίζει μικρό ρόλο δεδομένου ότι η χορήγηση ατροπίνης ελαττώνει ελαφρά την απάντηση και ακόμη περισσότερο μεταβολές στις αντιστάσεις ροής εμφανίζονται μόνο δυο ή τρία λεπτά μετά από την μείωση της θερμοκρασίας του τοιχώματος των αεροφόρων οδών,⁹ σε σύγκριση με την πολύ βραχεία (10 s) απάντηση στον ψυχρό αέρα.^{7,8} Οι συνέπειες και οι μηχανισμοί της άμεσης επίδρασης που έχει η θερμοκρασία στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών είναι αμφιλεγόμενοι. Σε σκελετικούς και καρδιακούς (γραμμωτούς) μύες όπως και σε λείες μυϊκές ίνες μικρές, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η τάση μειώνεται με τη θερμοκρασία. Μερικές παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν την ίδια επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αεραγωγών,^{15,16,17} ενώ άλλες μελέτες αποδεικνύουν το αντίθετο.¹⁸ Οποσδήποτε, με βάση συγκριτικές *in vivo* και *in vitro* μελέτες στα ίδια πειραματόζωα φαίνεται ότι η άμεση επίδραση της θερμοκρασίας δεν μπορεί να εξηγήσει την βρογχοσυσπαστική απάντηση των λείων μυϊκών ινών των αεροφόρων οδών στον ψυχρό αέρα¹⁷ που είναι αποτέλεσμα κυρίως πνευμονογαστρικών αντανακλαστικών σε φυσιολογικά άτομα. Μοντέλα πειραματοζώων που είχαν ευαισθητοποιηθεί με ξένο λεύκωμα απέτυχαν να αποδείξουν την ύπαρξη ενός χυμικού μηχανισμού που υπεισέρχεται στην απάντηση εισπνοής ψυχρού αέρα,⁸ ενώ αυτό παρατηρήθηκε σε ασθματικούς αρρώστους όπου η κινητική στην απάντηση των αεραγωγών και η αποτελεσματικότητα αντιφλεγμονωδών ή ειδικών παραγόντων (Νατριούχος Χρωμογλυκίνη) που χρησιμοποιήθηκαν για να εμποδίσουν την απάντηση διαφωνούν για την ύπαρξη πρόσθετου χυμικού μηχανισμού.

Yves Jammes

REFERENCES

1. Chen W.Y. and Horton D.J.: Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration*, 1977, 34:305.
2. Deal E.C., McFadden E.R., Ingram E.R., Strauss R.H. and Jaeger J.J.: Role of respiratory heat exchange in production of exercise induced asthma. *J. Appl. Physiol.*, 1979, 46:467.
3. O' Cain C.F., Dowling N.B., Slutsky A.S., Hensley M.J., Strohl K.P., McFadden E.R. and Ingram R.H.: Airway effect of respiratory heat loss in normal subjects. *J. Appl. Physiol.*, 1980, 49:875.
4. Decramer M., Demedts M. and Van de Woestijne K.P.: Effects of hyperventilation with cold air on respiratory impedance in normal subjects. *Clin. Respir. Physiol.*, 1982, 18:105.
5. Strauss R.H., McFadden E.R., Ingram R.H., Deal E.C. and Jaeger J.J.: Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J. Clin. Invest.*, 1978, 61:433.
6. Hahn A., Anderson S.D., Morton A.R., Black J.L. and Fitch K.D.: A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise - induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 130:575.
7. Jammes Y., Barthelemy P. and Delpierre S.: Respiratory effects of cold air breathing in anesthetized cats. *Respir. Physiol.*, 1983, 54:41.
8. Jammes Y., Barthelemy P., Fornaris M. and Grimaud Ch.: Cold-induced bronchospasm in normal and sensitized rabbits. *Respir. Physiol.*, 1986, 63:347.
9. Freed A.N., Wang D. and Menkes H.A.: Dry air-induced constriction: effects of pharmacological intervention and temperature. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 62:1794.
10. Storey A.T.: A functional analysis of sensory units innervating epiglottis and larynx. *Exp. Neurol.*, 1968, 20:268.
11. Sant' Ambrogio G., Mathew O.P., Brambilla-Saint' Ambrogio F. and Fisher J.T.: Laryngeal cold receptors. *Respir. Physiol.*, 1985, 59:35.
12. Jammes Y., Nail B., Mei N. and Grimaud Ch.: Laryngeal afferents activated by phenyldiguanide and their response to cold air of helium-oxygen. *Respir. Physiol.*, 1987, 67:379.
13. Heaton R.W., Henderson A.F., Gray B.J. and Costello J.F.: The bronchial response to cold air challenge: evidence for different mechanisms in normal and asthmatic subjects. *Thorax*, 1983, 38:506.
14. Freed A.N., Peters S.P. and Menkes H.A.: Dry air-induced constriction in the lung periphery: the role of cyclooxygenase-derived metabolites. *Proc. Int. Union Physiol. Sci.*, 1986, 16:48.
15. Stephens N.L., Cardinal R. and Simmons B.: Mechanical properties of tracheal smooth muscle: effects of temperature. *Am. J. Physiol.* 1977, 233:C92.
16. Black J.L., Armour C.L. and Shaw J.: The effect of alteration in temperature on contractile responses in human airways in vitro. *Respir. Physiol.*, 1984, 57:269.
17. Badier M., Barthelemy P., Soler M. and Jammes Y.: In vivo and in vitro studies on cold-induced airway response in normal and sensitized rabbits. *Respir. Physiol.* (in press).
18. Souhrada J.F., Presley D. and Souhrada M.: Mechanisms of the temperature effect on airway smooth muscle. *Respir. Physiol.*, 1983, 53:225.



Μεταβολές του γαλακτικού οξέος του αίματος κατά τη διάρκεια μεγάλων αντιστάσεων εισπνοής

A. Ρασιδάκης¹, J. Jardim², Χ. Ρούσσος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετήσαμε το αποτέλεσμα μεγάλων αντιστάσεων εισπνοής (Res) επί του επιπέδου του γαλακτικού οξέος του αίματος, σε μία ομάδα 10 σκύλων. Συγκρίναμε τα αποτελέσματα σε παρόμοια ομάδα 10 σκύλων οι οποίοι, αντί των αντιστάσεων ροής, ανέπνεαν μέσα από κλειστό κύκλωμα επανεισπνοής διοξειδίου του άνθρακος (Reb). Και στις δύο ομάδες, η PaO₂ εξασφαλίσθηκε μεγαλύτερη από 70 mmHg, με πρόσθετη χορήγηση οξυγόνου, ενώ η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή παροχή διατηρήθηκαν ίσες ή και μεγαλύτερες από τα επίπεδα ελέγχου. Η ενδοτραχειακή πίεση (P_T) στην ομάδα-Res αυξήθηκε αρχικά και προοδευτικά ανάλογα με το βαθμό αύξησης της PaCO₂ και αργότερα μειώθηκε. Το πείραμα διεκόπητο όταν η P_T έπεφτε κατά 20-30% από τη μέγιστη τιμή της. Η μέση διάρκεια του κυρίως πειράματος στην ομάδα-Res ήταν 175 ± 15 min (M ± SE) και στην ομάδα-Reb ήταν 159 ± 7 min. Και στις δύο ομάδες εγκαταστάθηκε υπερκαπνία, αλλά οι τιμές της PaCO₂ σε καμιά χρονική στιγμή της διαδικασίας δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους (P < 0.5). Οι τιμές ελέγχου του γαλακτικού οξέος του αίματος ήσαν παρόμοιες και στις δύο ομάδες, δηλαδή 0.35 ± 0.1 mmoles/l για την ομάδα-Res και 0.50 ± 0.3 mmoles/l για την ομάδα-Reb (P < 0.5). Στο τέλος του πειράματος το γαλακτικό οξύ ήταν 1.59 ± 0.42 mmoles/l και 0.83 ± 0.29 αντίστοιχα (P < 0.01). Φαίνεται ότι η εντατική λειτουργία των αναπνευστικών μυών, που προκαλείται από την εφαρμογή αντιστάσεως εισπνοής, παροχιά νορμοξαιμίας, υπερκαπνίας και με άθικτο τη κυκλοφορία, οδηγεί σε μετατροπή του μεταβολισμού τους από αερόβιο σε αναερόβιο, και παραγωγή γαλακτικού ικανή να αυξήσει τα επίπεδα του οξέος αυτού στο αίμα.

ΠΝΕΥΜΩΝ(1987) 1:59-67

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια πιστεύεται ότι οι αναπνευστικοί μύες και κυρίως το διάφραγμα, είναι σχετικά ανθεκτικοί στον αναερόβιο μεταβολισμό. Ο Eldridge μελετώντας την επίδραση της υποξαιμίας και των αντιστάσεων εισπνοής επί του γαλακτικού οξέος του αίματος βρήκε πως το γαλακτικό οξύ αυξάνεται μόνο επί συνυπάρξεως και των δύο παραγόντων.⁹ Και σε δικές μας εργασίες έχει βρεθεί ότι υπερβολικό φορτίο (έργο) των αναπνευστικών μυών οδηγεί σε αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος τόσο κατά τη διάρκεια αναπνοής ατμοσφαιρικού αέρα, όσο και οξυγό-

νου 13%.¹⁵ Οι Robertson και συν.²² μελέτησαν την παραγωγή γαλακτικού οξέος σε σκύλους, στους οποίους αύξησαν το έργο της αναπνοής κατά 10 cal/min με την ίδια μέθοδο της αντιστάσεως εισπνοής. Δεν παρατήρησαν όμως αύξηση του γαλακτικού οξέος. Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρονται από τον Busse⁷ και από τους Rochester και συν.²³ Με τις παραπάνω εργασίες προτείνεται η ιδέα ότι, το διάφραγμα και πιθανόν άλλοι αναπνευστικοί μύες, συμπεριφέρονται λίγο διαφορετικά, από τους κοινούς σκελετικούς μύες (παράγουν δύσκολα γαλακτικό οξύ). Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι ότι το ποσό του γαλακτικού που παράγουν είναι απλώς μικρό όπως μικρή είναι και η συνολική τους μάζα. Από την άλλη είναι γνωστό ότι άλλοι γραμμωτοί μύες παράγουν μεγάλα ποσά γαλακτικού οξέος, όταν η μερική πίεση του οξυγόνου στο φλεβικό τους αίμα κατέβει μεταξύ 20-30 mgr.^{20,28} Αυτό δεν ισχύει για το διάφραγμα. Μερική πίεση οξυγόνου 15-20 mmHg στο φλεβικό

1. Θεραπευτική Κλινική του Πανεπ. Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

2. Τμήμα Εντατικής Ιατρικής, Νοσοκομείο Royal Victoria και Εργαστήριο Meakin's Christie, Πανεπιστήμιο McGill, Μοντρεάλ

Η εργασία βραβεύθηκε στο 12ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα 1986) με το Α' Βραβείο καλύτερης εργασίας.

αίμα του διαφράγματος δεν ακολουθείται από αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος.⁸ Ο Huckabee υποστηρίζει ότι οι αναπνευστικοί μύες δεν εκτρέπονται εύκολα σε αναερόβιο μεταβολισμό. Απέδειξε ότι κατά τη διάρκεια υπεραερισμού (PaCO₂ γύρω στα 35 mmHg), η παρατηρούμενη αύξηση του Γαλακτικού οξέος, οφείλεται στην υποκαπνία και όχι στο αυξημένο έργο της αναπνοής.¹⁴ Η πρόληψη της υποκαπνίας πράγματι εμείωσε την συσσώρευση του γαλακτικού στο αίμα.¹³

Σε κλινικό επίπεδο π.χ. στο άσθμα όπου, κατά τη διάρκεια των κρίσεων οι αναπνευστικοί μύες εργάζονται εναντίον μεγάλων αντιστάσεων, παρατηρείται μικρός βαθμός μεταβολικής οξεώσεως.^{18,29}

Στους αρρώστους αυτούς ο Roncoroni²⁴ έχει βρει αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος. Ωστόσο η αύξηση του γαλακτικού στις περιπτώσεις αυτές, συγκρινόμενη και με μελέτες σε υγιείς έχει κυρίως αποδοθεί στα φάρμακα ή την αλκάλωση παρά στην αύξηση του έργου της αναπνοής.¹⁹

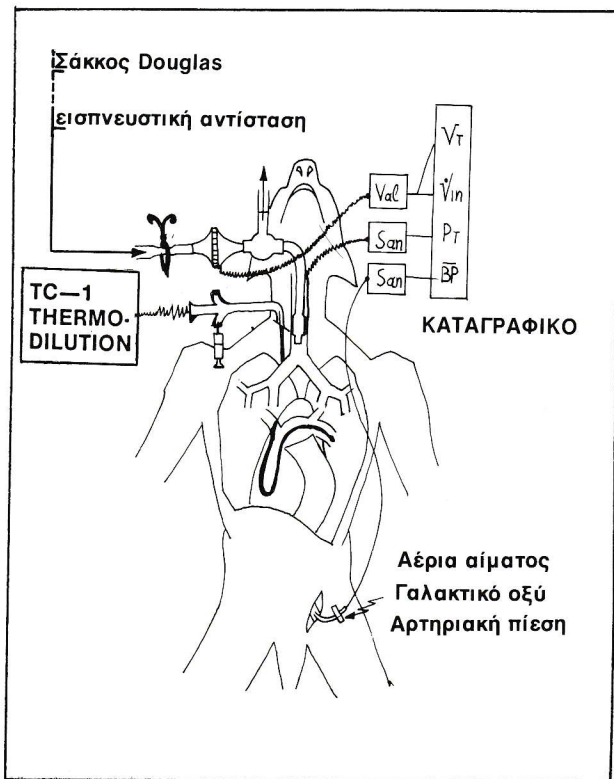
Ο σκοπός της εργασίας είναι να ερευνηθεί αν τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος του αίματος αυξάνονται σε ζώα που αναπνέουν αυτόματα, μέσα από μεγάλες αντιστάσεις εισπνοής, με την προϋπόθεση ότι θα συνυπάρχουν νορμοξαμία, διοξειδίο του αίματος πάνω από 40 mmHg και ανέπαφος κυκλοφορία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

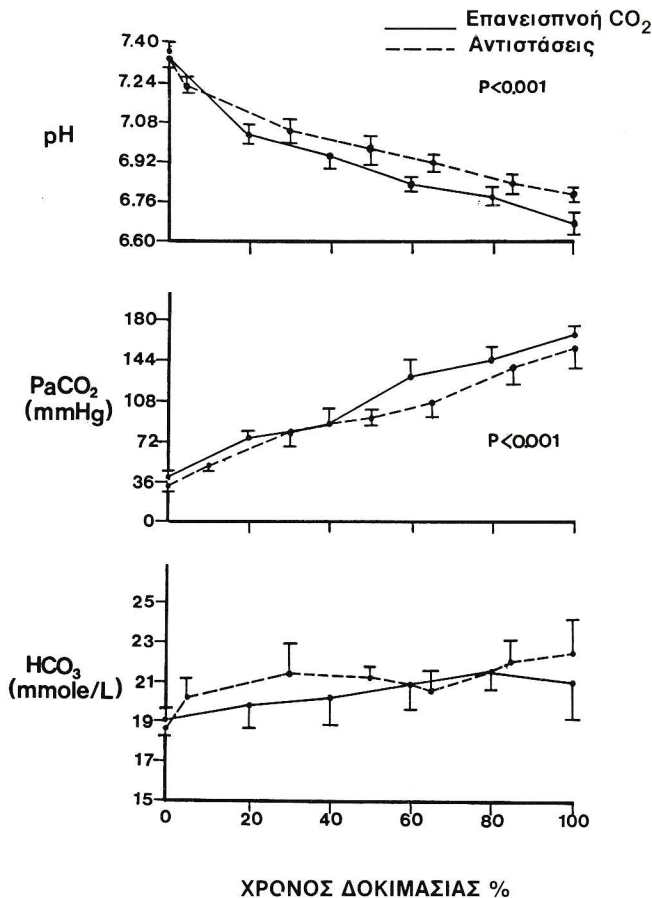
Η μελέτη έγινε σε δύο ομάδες ζώων. Στην Α ομάδα ανέπνεαν αυτόματα μέσα από μεγάλες αντιστάσεις εισπνοής (αναπνοή αντιστάσεων). Στην Β ομάδα ανέ-

πνεαν μέσα σε ένα κύκλωμα επανεισπνοής διοξειδίου (επανεισπνοή). Όλα τα ζώα μελετήθηκαν σε ύπτια θέση (Σχήμα 1).

α) Ομάδα αντιστάσεων εισπνοής: Την ομάδα, απέτελεσαν 10 σκύλοι μέσου βάρους 32 Kgr (31-34) τοποθετημένοι σε ύπτια θέση. Η αναισθησία έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση Νατρίουχου Θειοπεντάλης, τόση, ώστε να διατηρηθούν τα αντανακλαστικά του κερατοειδούς άθικτα, και η αυτόματος αναπνοή. Μετά αρχική δόση 10 mg/Kgr Nembutal, η συνεχής ενδοφλέβιος έγχυση διαλύματος 2% ήταν αναγκαία για να διατηρήσει σχετικά σταθερό το επίπεδο της αναισθησίας. Μετά από τραχειοστομία έγινε τοποθέτηση τραχειοσωλήνος. Ο τελευταίος συνδέθηκε με βαλβίδα διπλής διόδου μικρού νεκρού χώρου, τύπου Hans Rudolf No 1400. Ο αυλός εισπνοής της βαλβίδος συνδέθηκε με Πνευμοταχογράφο Fleisch No 1. Ο πνευμοταχογράφος, μέσω ενός μετατροπέα πίεσεως Validyne ($\pm 2\text{cm H}_2\text{O}$), κατέγραφε, όχι μόνο την εισπνευστική ροή αλλά και τις μεταβολές του όγκου του εισπνευμένου αέρα. Η ενδοτραχειακή πίεση μετρήθηκε με τη βοήθεια ενός λεπτού καθετήρα πολυεθυλαινίου, διαμέτρου 2 mm, του οποίου το ένα άκρο προσαρμόσθηκε μέσα στον αυλό του τραχειοσωλήνα και το άλλο συνδέθηκε με μετατροπέα πίεσεως Sanborn-267 B. Ένας άλλος καθετήρας πολυεθυλενίου τοπο-



Σχήμα 1: Σχηματική παράσταση του πειράματος.

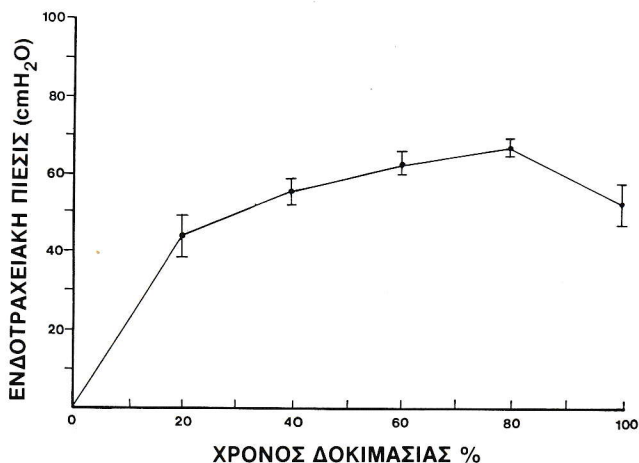


Σχήμα 2: Μεταβολές του pH, του PaCO₂ και της HCO₃ σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας και για τις δύο ομάδες.

θετημένος μέσα στη μηριαία αρτηρία, χρησίμευε για την συνεχή μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως (μέσω ενός δεύτερου μετατροπέα Sanborn-267 B), και για την περιοδική λήψη δειγμάτων αρτηριακού αίματος (μετρήσεις PaO₂, PaCO₂, Γαλακτικού οξέος κλπ.). Ο υπολογισμός των HCO₃⁻ έγινε με τη βοήθεια της εξίσωσης Henderson-Hasselbach και οι μετρήσεις του γαλακτικού οξέος έγιναν με ενζυματική μέθοδο της Sigma Technical Bulletin No 826-UV. Οι μετρήσεις έγιναν εις διπλούν για κάθε δείγμα 2 cc αίματος που ελαμβάνετο, με σύριγγες αποστειρωμένες, μιάς χρήσεως. Το αίμα, αμέσως μετά τη λήψη μεταφέρονταν σε αποστειρωμένο σωληνάριο που περιείχε 2 ml ψυχρό υποχλωριώδες οξύ 8% και σε συσκευή αναμίξεως επί 1/2 λεπτό. Το δείγμα κρατείτο επί 5 λεπτά ακόμα στο πάγο, ώστε να καθυζάνουν όλες οι πρωτεΐνες. Τα σωληνάρια υφίσταντο στη συνέχεια φυγοκέντρηση επί 10 λεπτά. Το υπερκείμενο φυλάσσονταν (επί 24 ώρες το πολύ) σε θερμοκρασία 4°C μέχρι την ώρα της μετρήσεως (Bausch και Lomb Spectronic 710) σε 340 nm και σταθερή θερμοκρασία ροής.

Η καρδιακή παροχή, μετρήθηκε με τη μέθοδο της θερμοδιαλύσεως (TC-1 Thermal Dilution CO System Waters Instruments Inc.). Ο ειδικός καθετήρας προωθείται μέσα στην πνευμονική αρτηρία και η θέση της κορυφής επανεκτιμάται στο τέλος του πειράματος με διάνοιξη του θώρακος και άμεση επισκόπηση. Κάθε αναγραφόμενη τιμή είναι η μέση από 3-5 τουλάχιστον εγχύσεις-μετρήσεις.

Πειραματικό πρωτόκολλο: Μετά στη συμπλήρωση όλων των χειρουργικών χειρισμών και όταν ο βαθμός της αναισθησίας επιβεβαιώθηκε με τον περιγραφέντα τρόπο, όλες οι μετρήσεις ελέγχου έγιναν δύο φορές σε διαστήματα 6-7 λεπτών. Μετά από αυτά εφαρμόστηκε στη γραμμή εισπνοής, μετά τον πνευμοταχογράφο, μεγάλη αντίσταση (μερική σύγκλιση με αγγειολαβίδα). Η σύγκλιση αυτή γίνονταν αργά και προοδευτικά έτσι ώστε, σε διάστημα 15-20 λεπτών η εισπνευστική ροή να μειωθεί μέχρι 0.15-0.2 λίτρα ανά δευτερόλεπτο. Για τη πρόληψη της υποξαιμίας όλα τα ζώα ανέπνεαν συμπληρωματικά μείγμα οξυγόνου 60-70%, σε N₂ ώστε η PaO₂ να διατηρηθεί πάνω από 70 mmHg. Δείγματα αίματος για μετρήσεις PaO₂, PaCO₂, pH και Γαλακτικού Οξέος ελαμβάνοντο κάθε



Σχήμα 3: Το αποτέλεσμα της εισπνοής μέσω αντιστάσεως επί της ενδοτραχειακής πίεσεως. Μετά από το 80% του χρόνου δοκιμασίας, τα ζώα δεν μπορούν να διατηρήσουν μέγιστη πίεση.

15 λεπτά. Περίπου στο ίδιο χρονικό διάστημα έγιναν μετρήσεις και της καρδιακής παροχής. Η εισπνευστική ροή, ο όγκος αναπνοής, η ενδοτραχειακή και η αρτηριακή πίεση κατεγράφοντο συνεχώς επί καταγραφικού χάρτου (καταγραφέας πολλαπλών εγγραφών Hewlett Packard).

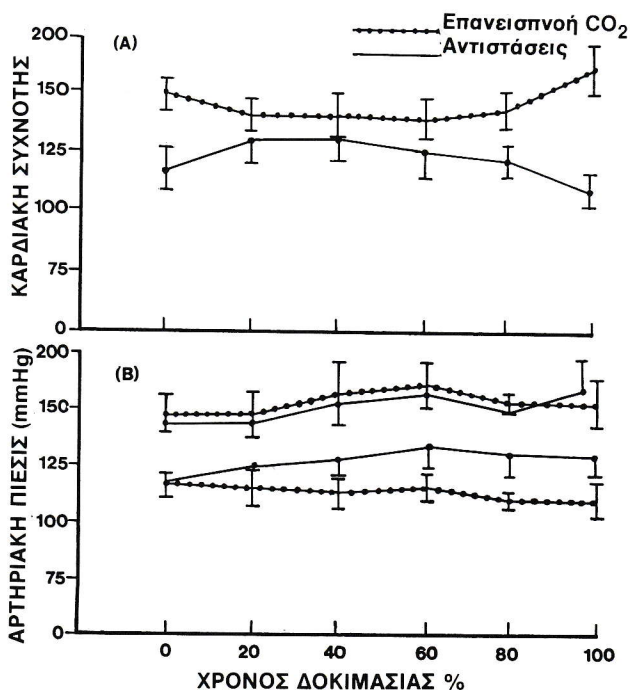
Το πείραμα διακόπτετο όταν η ενδοτραχειακή πίεση έπεφτε στο 60-70% της μέγιστης τιμής της, στο ίδιο πείραμα.

β) Ομάδα Επανεισπνοής Διοξειδίου: Στη δεύτερη ομάδα, πάλι από 10 σκύλους, επανεληφθηκαν με τον ίδιο τρόπο όλες οι αναφερθείσες διαδικασίες και το πειραματικό πρωτόκολλο, με τη διαφορά ότι δεν εφαρμόστηκε αντίσταση στην εισπνοή.

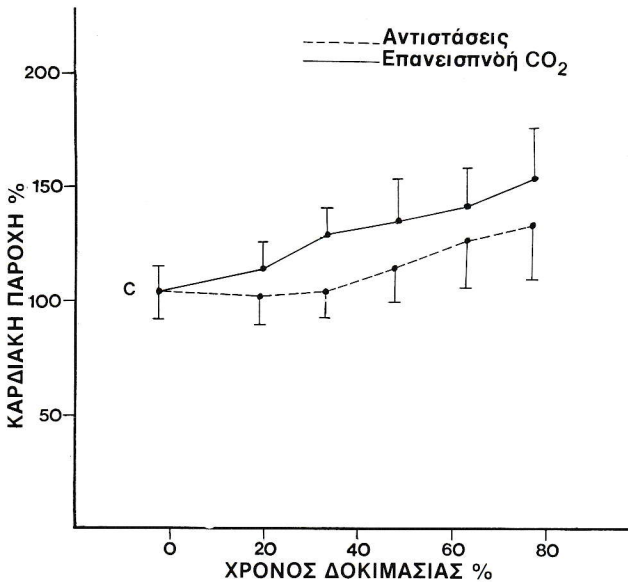
Αντί αυτής, μετά τις εγγραφές των τιμών ελέγχου, τα ζώα συνδέθηκαν με κλειστό κύκλωμα επανεισπνοής διοξειδίου (σάκος Douglas) ο οποίος περιείχε 4% CO₂, 78% O₂ και N₂. Το πείραμα διεκόπτετο και πάλι, όταν οι τιμές του PaCO₂ και του αρτηριακού pH, έφθαναν σε παρόμοια επίπεδα με εκείνα των πειραμάτων της Α ομάδας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε όλα τα ζώα που ανέπνεαν μέσα από αντιστάσεις, παρατηρήθηκε ότι, όσο έπεφτε η εισπνευστική ροή (0.1-0.2 L/sec), έπεφτε παράλληλα και ο αερισμός και άρχιζε η άνοδος του PaCO₂. Η αύξηση του PaCO₂ ήταν προοδευτική, συνεχίζονταν μέχρι το τέλος του πειράματος και συνοδεύονταν με μείωση του pH (σχήμα 2). Παρόμοιες μεταβολές, του PaCO₂, του pH και των HCO₃⁻ όπως φαίνεται στο ίδιο διάγραμμα παρατηρήθηκαν και στην ομάδα Β της επανεισπνοής. Οι μεταβολές του PaCO₂ και του pH και πιθανόν άλλα



Σχήμα 4: Μεταβολές της καρδιακής συχνότητας (Α) και της αρτηριακής πίεσεως (Β) συστολικής και διαστολικής και τις δύο ομάδες. Σε καμία περίπτωση στη φάση του πειράματος δεν παρατηρήθηκε μείωση. Αντίθετα σημειώθηκε ακόμα και αύξηση της πίεσεως.



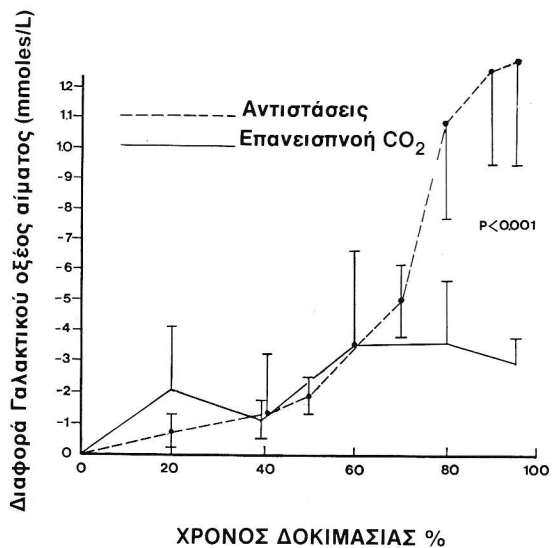
Σχήμα 5: Μεταβολές της καρδιακής παροχής. Και στις δύο ομάδες η καρδιακή παροχή σημείωσε προοδευτική αύξηση.

αναπνευστικά αντανακλαστικά, προκάλεσαν διέγερση των κέντρων της αναπνοής. Έτσι στην ομάδα Β, επανεισπνοής, αυξήθηκε προοδευτικά 5-8 φορές πάνω από το επίπεδο ελέγχου, ο αερισμός ανά λεπτό. Στην ομάδα Α των αντιστάσεων, μετά από μία αρχική μείωση, ο αερισμός άρχισε να αυξάνεται προοδευτικά και πλησίασε σε απόλυτες τιμές τα επίπεδα ελέγχου. Ο αερισμός διατηρήθηκε γύρω από το επίπεδο αυτό για ποικίλο διάστημα και άρχισε πάλι να μειώνεται καθώς έπεφτε η ενδοτραχειακή πίεση (σχήμα 3).

Και στις δύο ομάδες οι μεταβολές του αερισμού κατά λεπτό, οφείλονταν σε αλλαγές της μέσης εισπνευστικής ροής (V_T), όπου $V_T = \text{Όγκος αναπνοής} \times T_I = \text{χρόνος που διαρκεί η εισπνοή}$. Η σχέση T_I/T_{TOT} παρέμεινε αμετάβλητη στα 0.3-0.4 ($T_{TOT} = \text{διάρκεια όλου του αναπνευστικού κύκλου}$). Στο διάγραμμα 2 καταγράφονται οι μεταβολές της ενδοτραχειακής πίεσεως (P_T) στην ομάδα Α των αντιστάσεων εισπνοής. Φαίνεται ότι η P_T αυξάνεται προοδευτικά μέχρι και στα 80% του χρόνου της δοκιμασίας και μετέπειτα μειώνεται.

Παρόμοια καμπύλη λαμβάνεται αν αντί της μέγιστης πίεσεως χρησιμοποιηθεί ο δείκτης πίεσεως-χρόνου που παριστά το γινόμενο της επιφάνειας της πίεσεως που αναπτύχθηκε σε συγκεκριμένο χρόνο επί την συχνότητα της αναπνοής.

Το πείραμα διεκόπητο όταν η ενδοτραχειακή πίεση έπεφτε κατά 25-30% από την τιμή της μέγιστης του ίδιου πειράματος. Βρέθηκε πως η μέση διάρκεια (ή αντοχή) των πειραμάτων ήταν 175 ± 15 λεπτά, στην ομάδα Α των εισπνευστικών αντιστάσεων, με εύρος από 130-230 λεπτά. Ο ίδιος χρόνος, για την ομάδα Β της επανεισπνοής ήταν 159 ± 7 λεπτά, με εύρος από 150-175 λεπτά. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο χρόνος για να τελειώσει το πείραμα στην ομάδα αυτή, εσήμανε όταν οι τιμές του PaCO_2 και του pH έφθαναν εκείνες της ομάδας Α των αντιστάσεων. Φαίνεται ότι ο χρόνος αυτός, καίτοι με διαφορετικά κριτήρια εκλεγμένος, ήταν όμοιος σχεδόν ($P < 0.5$). Αυτό μας επιτρέπει να εκφράσουμε τα αποτελέσματα σε σχέση με το

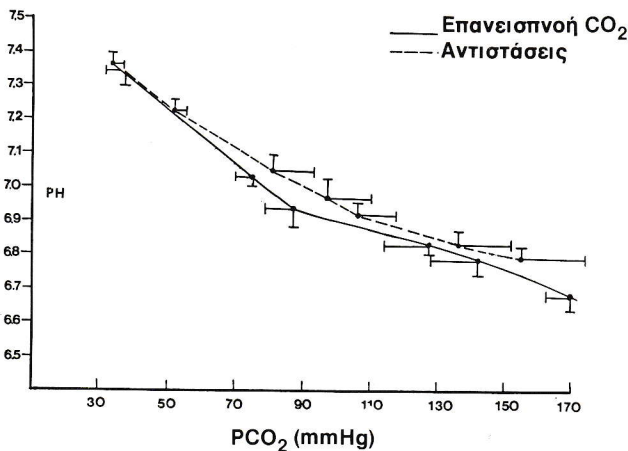


Σχήμα 6: Συγκέντρωση γαλακτικού οξέως στο πλάσμα του αίματος και στις δύο ομάδες. Η αύξηση της στάθμης στην ομάδα αντιστάσεων είναι σημαντική.

ποσοστό του ίδιου χρόνου δοκιμασίας και στις δύο ομάδες. Για να πετύχουμε χρόνο δοκιμασίας παρόμοιο και στις δύο ομάδες χρειάστηκε να κάνουμε μερικά πρόσθετα πειράματα της ομάδας Β όπου χρησιμοποιήσαμε διάφορες πυκνότητες διοξειδίου και όγκους μείγματος του σάκου Douglas. Βρέθηκε ότι ένα μείγμα αερίων 50 λίτρων με περιεκτικότητα 4% σε διοξείδιο, μπορούσε να αυξήσει το PaCO_2 γύρω στα 180 mmHg σε διάρκεια 3 ωρών.

Στο σχήμα 4 καταγράφονται οι μεταβολές της συστολικής και διαστολικής πίεσεως και η καρδιακή συχνότητα και στις δύο ομάδες. Παρατηρείται ότι στην ομάδα Α δεν υπάρχει τάση μείωσης των παραμέτρων αυτών κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Από τις μετρήσεις της καρδιακής παροχής βρέθηκε ή αύξηση μέχρι και 150% ή και διατήρηση αυτής, στα επίπεδα ελέγχου. Στην ομάδα Β-επανεισπνοής, η καρδιακή παροχή αυξήθηκε στο 150-200% των τιμών ελέγχου (σχήμα 5), η αρτηριακή πίεση ανήλθε (από 166 ± 3 mmHg στα 202 ± 15 η συστολική και από 120 ± 10 στα 150 ± 3 η διαστολική). Η καρδιακή συχνότητα δεν μεταβλήθηκε. Η μέση τιμή της στη διάρκεια της δοκιμασίας ήταν $129 \pm 8/\text{min}$ (σχήμα 4).

Οι στάθμες ελέγχου του γαλακτικού οξέος σε mmoles/l δεν διέφεραν μεταξύ της ομάδας Α-αντιστάσεων (0.35 ± 0.1 , mean \pm SE) και της ομάδας Β-επανεισπνοής (0.50 ± 0.3). Στο τέλος του πειράματος η στάθμη του γαλακτικού οξέος αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα Α (1.59 ± 0.42). Μικρότερη μη σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στην ομάδα Β (0.83 ± 0.29 mmoles/l). Η διαφορά στάθμης μεταξύ των δύο ομάδων είναι σημαντική ($P < 0.01$). Στο σχήμα 6 φαίνονται οι μεταβολές της στάθμης του γαλακτικού οξέος του αίματος και στις δύο ομάδες σε όλη τη διάρκεια των πειραμάτων. Στην ομάδα Α προς το τέλος του πειράματος, οι τιμές έχουν πενταπλασιαστεί ($P < 0.001$). Η άνοδος του γαλακτικού στην ομάδα Β είναι μικρότερη. Επειδή η μεγάλη άνοδος παρατηρείται ουσιαστικά προς το τέλος της δοκιμασίας θα μπορούσε να υποθεθεί ότι και στην ομάδα Β, το γαλακτικό οξύ θα



Σχήμα 7: Σχέσεις μεταξύ pH και PaCO₂ και στις δύο ομάδες. Τόσο η ομάδα αντιστάσεων, όσο και η ομάδα επανεισπνοής παρουσίασαν προοδευτικά επιδεινόμενη αναπνευστική οξέωση χωρίς μεταβολή του μεταβολικού στοιχείου.

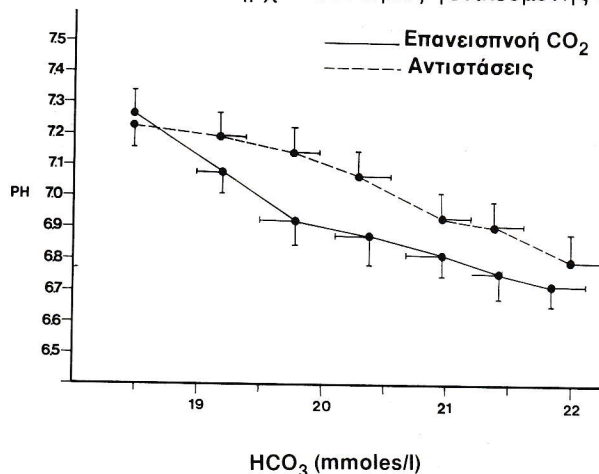
αυξάνετο απότομα προς το τέλος, αν ο χρόνος της δοκιμασίας σε απόλυτη τιμή ήταν ο ίδιος με εκείνον της ομάδας A. Για το λόγο αυτό σε τρεις ακόμα σκύλους που ανέπνεαν με κλειστό κύκλωμα επανεισπνοής παρατάθηκε σε 200-250 λεπτά ο χρόνος της δοκιμασίας με τη προσθήκη οξυγόνου στο σάκο Douglas. Η μεγίστη αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος στα ζώα αυτά ήταν 0.1, 0.3 και 0.4 mmoles/l αντίστοιχα. Στο σχήμα 7 φαίνεται η σχέση μεταξύ του pH του αίματος και του διοξειδίου του άνθρακος και στο σχήμα 8 η σχέση μεταξύ του pH και του HCO₃⁻ και στις δύο ομάδες, χωρίς διαφορές. Είναι φανερό το αναπνευστικό στοιχείο της οξέωσης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής δείχνουν ότι πειραματόζωα που αναπνέουν μέχρι εξαντλήσεως, μέσα από μεγάλες αντιστάσεις εισπνοής, με προϋπόθεση ότι διατηρούν PaO₂ πάνω από 70 mmHg και άθικτη κυκλοφορία, μπορεί να παρουσιάσουν εκτός από τη προοδευτική αύξηση του διοξειδίου του άνθρακος λόγω υποαερισμού και αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος. Η αύξηση του γαλακτικού οξέος μπορεί να οφείλεται σε αύξηση της παραγωγής ή σε μείωση του μεταβολισμού του ή και στα δύο. Παρά το γεγονός ότι δε μπορούμε να προσδιορίσουμε με ακρίβεια τη πηγή ή και τους μηχανισμούς αυξήσεως του γαλακτικού οξέος, στο πειραματικό πρότυπο της εργασίας αυτής, μπορούμε ωστόσο να προσεγγίσουμε αναλυτικά το θέμα και να οδηγηθούμε σε μερικά σωστά συμπεράσματα.

α) Κριτική των αποτελεσμάτων: Το γαλακτικό οξύ παράγεται σε μεγάλα ποσά όταν η αιμάτωση και η οξυγόνωση των ιστών είναι ανεπαρκείς.^{16,19} Προς επικύρωση οι Simmons και συν.²⁷ έχουν δείξει ότι οι σκύλοι παράγουν σημαντικά ποσά γαλακτικού εάν αναπνέουν χαμηλές ποσότητες οξυγόνου (8%) ή εάν ανα-

πνέουν πυκνότητες οξυγόνου 14% αλλά ταυτόχρονα παρουσιάζουν 50% μείωση της καρδιακής παροχής. Είναι απίθανο να υπήρχαν συνθήκες γενικευμένης ι-



Σχήμα 8: Σχέσεις μεταξύ pH και HCO₃⁻ και στις δύο ομάδες. Και στις δύο ομάδες κυριαρχεί το αναπνευστικό στοιχείο της οξέωσης (αύξησης των HCO₃⁻ με την πτώση του pH - υπερακπνία).

στικής υποξίας και μείωσης της αιμάτωσης των ιστών στην ομάδα A που ανέπνεε μέσα από αντιστάσεις και στην οποία βρέθηκαν υψηλές στάθμες του οξέος. Η μερική τάση του οξυγόνου ήταν πάντα πάνω από 70 mmHg στο αρτηριακό αίμα, ενώ η καρδιακή παροχή και η αρτηριακή πίεση για τροφοδότηση ήσαν φυσιολογικές ή αυξημένες. Αύξηση της καρδιακής παροχής (+170%) και της αρτηριακής πίεσεως παρατηρήθηκαν επίσης και στην ομάδα Β επανεισπνοής διοξειδίου. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με παλιότερες εργασίες, στις οποίες έχει δείχθει ότι αναπνευστική οξέωση αναλόγου βαρύτητας προκαλεί αύξηση της καρδιακής παροχής μέχρι και 182% των επιπέδων ελέγχου.¹ Είναι σαφές ότι ούτε χαμηλή καρδιακή παροχή, ούτε γενικευμένη υποξαιμία-υποξία μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνοι παράγοντες για την αύξηση του γαλακτικού οξέος στα πειράματά μας.

Ο υπεραερισμός θεωρείται μία άλλη αιτία μικρής αυξήσεως της παραγωγής γαλακτικού. Ο Huckabee¹⁴ έχει υποστηρίξει ότι στην περίπτωση αυτή η αύξηση του γαλακτικού οξέος πρέπει να αποδοθεί στη χαμηλή πυκνότητα οξυγόνου δια της οποίας προκλήθηκε ο υπεραερισμός και στη συνοδό υποκαπνία. Πράγματι η πρόληψη της υποκαπνίας, με τη προσθήκη διοξειδίου μέσα στο μείγμα χαμηλής πυκνότητας οξυγόνου, δεν επιτρέπει την αύξηση του γαλακτικού οξέος στο αίμα. Οι Zborowska-Sluis και Dossetor³² θεωρούν επίσης ότι η αύξηση του γαλακτικού οξέος που παρατηρείται στον υπεραερισμό δεν οφείλεται σε ιστική υποξία ή απελευθέρωση γαλακτικού από τους μύς, αλλά πιθανότατα οφείλεται σε αυξημένη γλυκολυτική δράση των κυττάρων του αίματος. Αντίθετα, οι Eldridge και Salzer¹⁰ πιστεύουν ότι η αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος, παρουσία υποκαπνίας και αλκαλώσεως, πρέπει να αποδοθεί και σε άλλους βοηθητικούς παράγοντες κυκλοφορικούς και μεταβολι-

κούς. Στη παρούσα εργασία, ούτε ο υπεραερισμός, ούτε η υποκαπνία μπορούν να ενοχοποιηθούν για την αύξηση του οξέος. Το pH ήταν χαμηλό, η PaCO_2 υψηλή και ο αερισμός στην ομάδα Α των αντιστάσεων ροής, δεν ξεπέρασε ποτέ τα επίπεδα ελέγχου. Η μείωση του pH του αίματος τείνει να αυξήσει τη συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος αλλά παράλληλα αναστέλλει τη δραστηριότητα της φωσφορο - φρουκτοκινάσης. Το γεγονός αυτό προκαλεί μείωση της παραγωγής γαλακτικού. Η μείωση του pH ακόμα παρεμποδίζει την έξοδο του γαλακτικού από τα κύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα των αμφίδρομων αυτών επιδράσεων είναι η μείωση του γαλακτικού οξέος στο αίμα.¹⁶ Σύμφωνα με τις πληροφορίες αυτές, οι παρατηρούμενες υπερκαπνία και η οξέωση, τείνουν να μειώσουν παρά να αυξήσουν τη παραγωγή του γαλακτικού. Ωστόσο, όποια και αν είναι η επίδραση των μεταβολών της οξεοβασικής ισορροπίας επί της παραγωγής γαλακτικού, το γεγονός ότι μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, δεν υπήρχαν διαφορές στο PaCO_2 και το pH είναι ένδειξη ότι η αυξημένη στάθμη γαλακτικού μόνο στην ομάδα Α δεν φαίνεται να σχετίζεται με το διοξειδίο ή το pH του αίματος.

Η πυκνότητα των ιόντων υδρογόνου θα μπορούσε να επηρεάσει τον μεταβολισμό του γαλακτικού και συγκεκριμένα την απέκκρισή του από τα ηπατικά κύτταρα. Σε απομονωμένο αλλά αιματούμενο ήπαρ ποντικού η απέκκριση και η κατανάλωση γαλακτικού επηρεάζονται σημαντικά από το έξω- και ενδοκυττάριο pH.¹⁷ Οι Lloyd και συν.¹⁷ έχουν δείξει ότι η πρόσληψη γαλακτικού από το ήπαρ μειώνεται όσο το pH μειώνεται, λόγω αναστολής της δραστηριότητας του ενζύμου πυρουβική καρβοξυλάση. Οι ίδιοι συγγραφείς απέδειξαν επίσης ότι όταν το pH πέσει κάτω από 7, το ήπαρ απελευθερώνει γαλακτικό οξύ μέσα στο αίμα.

Είναι πιθανόν ότι στους νεφρούς, οι οποίοι χρησιμοποιούν επίσης μεγάλα ποσά γαλακτικού, η πυκνότητα των ιόντων υδρογόνου έχει αντίθετη επίδραση από ότι στο ήπαρ, όσον αφορά την ομοιοστασία του οξέος.³¹ Στα πειράματα της μελέτης μας, το pH του αίματος παρά την προκληθείσα οξέωση στην ομάδα επανεισπνοής διοξειδίου, δεν επηρέασε σημαντικά τη στάθμη του γαλακτικού οξέος. Οι τιμές του ήταν λίγο μεγαλύτερες από τις τιμές ελέγχου (σχήμα 5). Είναι προφανές ότι η επίδραση του χαμηλού pH επί του ήπατος όσο αφορά το μεταβολισμό του γαλακτικού, δεν είναι σημαντική σε φυσιολογικό ή χαμηλό ρυθμό παραγωγής του οξέος. Εναλλακτικά κατά τη διάρκεια βαρειάς οξεώσεως α) άγνωστοι μηχανισμοί ενδέχεται να προστατεύουν το ενδοκυττάριο pH του ήπατος, β) μειώνεται ο σχηματισμός γαλακτικού στους ιστούς λόγω αναστολής της φωσφοφρουκτοκινάσης ή τέλος γ) αυξάνεται η κατανάλωση γαλακτικού από μερικά όργανα όπως ο νεφρός.³¹ Καθώς φαίνεται δεν είναι βέβαιο ποιοι μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση, φυσιολογικής σχεδόν στάθμης γαλακτικού, στα πειραματόζωα της ομάδας-επανεισπνοής. Διαπιστώνεται όμως ότι οι μηχανισμοί αυτοί δεν επαρκούν για να διατηρήσουν όμοια φυσιολογική στάθμη γαλακτικού στην ομάδα αντιστάσεων ροής. Στην ομάδα αυτή η αύξηση της στάθμης του γαλακτικού μπορεί να θεωρηθεί σαν δυσαναλογία μεταξύ παραγωγής και καταναλώσεως του οξέος.^{19,20}

β) Δυνητικοί μηχανισμοί αυξήσεως γαλακτικού:

Δεν υπάρχουν άμεσα στοιχεία ή ευρήματα για να εξηγήσουν τον οποιοδήποτε μηχανισμό με τον οποίο αυξήθηκε το γαλακτικό οξύ στην ομάδα Α-αντιστάσεων ροής. Μπορεί να υποστηριχθεί ωστόσο ότι η αύξηση του γαλακτικού οφείλεται στη σχετική μείωση της αιματώσεως και την υποξία των αναπνευστικών μυών που αναγκάζονται σε εντατική λειτουργία. Η υπερβολική αύξηση μυϊκού έργου εκ μέρους αυτών θα μπορούσε να οδηγήσει σε παραγωγή γαλακτικού. Οι μύες αδυνατούν να αυξήσουν την αιμάτωσή τους πέρα από ένα όριο, ώστε να ανταπεξέλθουν στις ενεργειακές ανάγκες, διά του αεροβίου μεταβολισμού μόνον. Μια άλλη θεωρητική εξήγηση για την αύξηση του γαλακτικού παρουσία νορμοξαιμίας και φυσιολογικής κυκλοφορίας είναι η ανακατανομή αιματώσεως. Η μείωση π.χ. της κυκλοφορίας δια του ήπατος μπορεί να επηρεάσει τη πρόσληψη γαλακτικού από το ήπαρ και να συντελέσει στην αύξηση της στάθμης του οξέος στο αίμα. Οι τελευταίες δύο πιθανότητες δίνουν ικανοποιητική εξήγηση στα αποτελέσματα της εργασίας και πρέπει να εξετασθούν σε μεγαλύτερο βάθος.

γ) Ηυξημένη Παραγωγή Γαλακτικού: Η επανεκτίμηση των σχημάτων 2 και 5 δείχνει ότι το γαλακτικό οξύ αυξάνεται στο χρονικό διάστημα όπου αυξάνεται προοδευτικά και η ενδοτραχειακή πίεση, και φθάνει σε ένα σταθερό επίπεδο όταν η τελευταία αρχίζει να πέφτει. Το πρώτο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι. Η αναπτυσσόμενη ενδοτραχειακή πίεση είναι αρκετά υψηλή ώστε να δείχνει πώς οι αναπνευστικοί μύες που την παράγουν λειτουργούν τόσο έντονα ώστε να έχουν ανάγκη τον αναερόβιο μεταβολισμό; Πρακτικά είναι αδύνατον να υπολογισθεί η μέγιστη εισπνευστική πίεση που μπορούν να αναπτύξουν οι αναπνευστικοί μύες δια των οποίων συνάγεται ότι η μέγιστη ενδοτραχειακή πίεση που καταγράψαμε, ισοδυναμεί πρακτικά με τη μέγιστη εισπνευστική πίεση που μπορούν τα ζώα να αναπτύξουν με κλειστούς αεραγωγούς. Σε άλλη εργασία έχομε μετρήσει τη πλευρική πίεση που αναπτύσσουν τα ζώα, κατά τη διάρκεια υπομεγίστης αμφοτεροπλεύρου διεγέρσεως του φρενικού νεύρου, με κλειστούς αεραγωγούς, από τη θέση της FRC. Με διέγερση συχνότητας 100 Hz, διάρκεια ερεθίσματος 0.1 msec και τάση 20 Volts, η πλευρική πίεση βρέθηκε 50-70 cm H_2O . Φυσιολογικά άτομα σε κατακεκμημένη θέση FRC, κατά τη διάρκεια χειρισμών Muller, μπορούν να αναπτύξουν πίεση γύρω στα 80-100 cm H_2O (αδημοσίευτη παρατήρηση). Φαίνεται λοιπόν πιθανό ότι οι αναπνευστικοί μύες στα πειράματά μας λειτουργούσαν κοντά στη μέγιστη δυνατή τάση. Είναι γνωστό ακόμη, από άλλους σκελετικούς μύς, ότι το γαλακτικό οξύ του αίματος αυξάνεται, όταν ο ρυθμός παραγωγής έργου στο εργόμετρο υπερβεί το 50-60% της μέγιστης καταναλώσεως οξυγόνου ($\text{VO}_{2\text{max}}$).³⁰

Η αιμάτωση των σκελετικών μυών μειώνεται δυσανάλογα περισσότερο σε σχέση με τις ενεργειακές τους ανάγκες, όταν οι τελευταίοι συσπώνται πάνω από το 30% της μέγιστης ισχύος τους. Όταν η ένταση της μυϊκής συστολής υπερβεί το 70% της μέγιστης διακόπτεται η αιμάτωση του μυός. Έτσι η αιμάτωση εξαρτάται από τη διάρκεια της μυϊκής χαλάρσεως. Εάν η τελευταία βραχύνεται, περιορίζεται η συνολική αιμάτωση. Εάν δεχθούμε ότι οι αναπνευστικοί μύες

συμπεριφέρονται όπως οι άλλοι σκελετικοί και δεχθούμε επίσης ότι η μέγιστη ενδοτραχειακή πίεση που ανέπτυξαν τα πειραματόζωα έφθασε πολύ κοντά στο μέγιστο δυνατό όριο, φαίνεται στο σχήμα 2 ότι από το πρώτο τέταρτο ή πέμπτο ήδη του χρόνου δοκιμασίας (20%) οι αναπνευστικοί μύες παρήγαγαν μεγάλο έργο και κατά πάσα πιθανότητα, ανέπτυσαν πίεση πάνω από το 65% της μέγιστης. Καθώς οι ενεργειακές ανάγκες των αναπνευστικών μυών πολλαπλασιάστηκαν, η αιμάτωσή τους δεν μπόρεσε να αυξηθεί ανάλογα. Αν η παραπάνω θεώρηση είναι σωστή, το έλλειμα ενέργειας καλύφθηκε από τον αναερόβιο μεταβολισμό και παρήχθη γαλακτικό οξύ. Η ερμηνεία αυτή μπορεί και να δικαιολογήσει και την ανεπάρκεια των αναπνευστικών μυών να διατηρήσουν την πίεση, εξ ου και η εν συνεχεία πτώση της ενδοτραχειακής πίεσεως. Για την πτώση της ενδοτραχειακής πίεσεως συνεργούν και άλλοι παράγοντες όπως το χαμηλό pH, και η καταστολή του ΚΝΣ από το υψηλό PaCO₂.

Ένα άλλο σημείο χρειάζεται διευκρίνιση. Μπορούν οι αναπνευστικοί μύες να παράγουν αρκετά ποσά γαλακτικού, ώστε να ανεβάσουν τη στάθμη του στο αίμα κατά 1-2 mmoles/l; Στα πειράματά μας το γαλακτικό οξύ αυξήθηκε κατά 1,3 mmoles/l. Αυτό σημαίνει ότι το συνολικό γαλακτικό οξύ του σώματος ενός ζώου 30 Kgr, ήταν γύρω στα 23 mmoles πάνω από το φυσιολογικό, αν ληφθεί υπ' όψιν και η κατανομή του οξέος κατά τη στιγμή της μετρήσεως.

Οι αναπνευστικοί μύες αποτελούν το 1-1.5% του βάρους του σώματος¹⁶ που αντιστοιχεί σε 0.3-0.45 Kgr, για το βάρος ενός σκύλου. Σύμφωνα με τον Es-sen,¹¹ 1 Kgr καθαρού μυός περιέχει αρκετό γλυκογόνο για την παραγωγή 160-200 mmoles γαλακτικού. Το συνολικό γλυκογόνο των αναπνευστικών μυών, καθώς φαίνεται, μπορεί να παράγει τόσο γαλακτικό ώστε η στάθμη του στο αίμα να πλησιάζει τα 4 mmoles/l.

Μιά άλλη πιθανή πηγή γαλακτικού οξέος στους αναπνευστικούς μύες είναι ο αναερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης η οποία παρέχεται προς αυτούς δια της κυκλοφορίας εκ του ηπατικού γλυκογόνου. Ωστόσο και από τα ευρήματα των πειραμάτων μας και από τις πληροφορίες της βιβλιογραφίας δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί το ποσόν του γαλακτικού που παράγεται από τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης. Παρ' όλα αυτά μπορούν να γίνουν μερικοί αδρόι υπολογισμοί σύμφωνα με τους οποίους ο μέγιστος ρυθμός παραγωγής γαλακτικού, είναι της τάξεως των 10-20 mmol/Kgr/min κατά τη διάρκεια εντατικής ασκήσεως.¹⁷ Αν αυτό εφαρμοσθεί κατ' αναλογία βάρους και στους αναπνευστικούς μύες επί 30' μόνο χρόνος όπου παρατηρήσαμε την μέγιστη αύξηση του γαλακτικού, στα 70-90% της δοκιμασίας- η παραγωγή γαλακτικού θα μπορούσε να ήταν 90-300 mmoles. Το ποσό αυτό είναι πολύ μεγαλύτερο από όσο βρήκαμε στα πειραματόζωα.

δ) *Μειωμένη πρόσληψη Γαλακτικού:* Μεγάλη συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα θα συμβεί αν ο ρυθμός της προσλήψεως-εξουδετερώσεως του από διάφορα όργανα είναι μικρότερος από τον ρυθμό παραγωγής. Συμπεραίνοντας πως αυτός ο γενικός κανόνας είναι δυνατόν να ισχύσει, μένει να ερευνηθεί σε ποιές περιπτώσεις η χρησιμοποίηση του γαλακτικού

είναι μεγαλύτερη από την παραγωγή του, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης. Κατά τη διάρκεια ασκήσεως η πρόσληψη γαλακτικού από το ήπαρ έχει υπολογισθεί περί τα 55 mmoles/h.²⁵ και μπορεί να φθάσει τα 450 mmoles/h.⁹ Με άλλα λόγια το ήπαρ κατά την άσκηση απομακρύνει το 50% του κυκλοφορούντος ή το 3-4% του παραγομένου γαλακτικού σύμφωνα με εργασίες των Rowell και συν.²⁵ και των Hermansen και Stensvoild.¹² Ο ρυθμός απομακρύνσεως του γαλακτικού κατά τη διάρκεια σπασμών, μας παρουσιάζει ένα πιο ρεαλιστικό τρόπο της ικανότητας του σώματος να απαλλάσσεται από το οξύ αυτό.¹³ Κατά την διάρκεια της περιόδου μετά τους σπασμούς παρατηρείται, μέσα σε μια ώρα μείωση του γαλακτικού του αίματος κατά 6 mM, ποσό που αντιπροσωπεύει απομάκρυνση 252 μόνον mmoles γαλακτικού για άτομο βάρους 70 κιλών. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι, παρά το δυνητικά υψηλό ρυθμό εξουδετερώσεως, οι μηχανισμοί απομακρύνσεως του οξέος δεν χρησιμοποιούνται στο μέγιστο βαθμό κατά την χρονική περίοδο που ακολουθεί τους σπασμούς.

Φαίνεται πως η ικανότητα του ήπατος και των άλλων ιστών να επιταχύνουν την εξουδετέρωση-πρόσληψη καθώς και ο χρόνος που χρειάζεται για αυτό είναι κριτικής σημασίας. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή η αύξηση της στάθμης του γαλακτικού θα είναι το αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής και μειωμένης απομακρύνσεως. Μπορεί ακόμα να θεωρηθεί ότι ο ρυθμός εξουδετερώσεως εξαρτάται από την πυκνότητα του οξέος στο αίμα.

Μεγάλος βαθμός απομακρύνσεως προϋποθέτει πολύ μεγάλη στάθμη στο αίμα και μάλιστα για ικανό χρονικό διάστημα. Ο ελκυστικός αυτός μηχανισμός μπορεί να εξηγήσει τη σχετικά απότομη αύξηση της στάθμης του γαλακτικού που έγινε στα πειραματόζωα (σχήμα 4).

Είναι λογικό να δεχθούμε ότι οι αναπνευστικοί μύες εργαζόμενοι με πολύ μεγάλη προσπάθεια, καταφεύγουν στον αναερόβιο μεταβολισμό. Σαν αποτέλεσμα αυξάνεται η παραγωγή γαλακτικού. Αλλά και η εξουδετέρωσή του παραμένει μικρότερη από τη παραγωγή. Αυτή η δυσαναλογία προκαλεί αύξηση του γαλακτικού οξέος στο αίμα. Στην εργασία αυτή συνυπάρχουν μερικοί παράγοντες που ευνοούν την ανεπάρκεια εξουδετερώσεως του γαλακτικού. Υπάρχει γενική συμφωνία ότι η μείωση της αιματώσεως ή οξυγονώσεως του ήπατος,^{6,27} ή και του pH,¹⁶ προκαλούν ελάττωση της προσλήψεώς του. Στα πειράματά μας, σημαντικές μεταβολές μειωμένης αιματώσεως και υποξίας πρέπει να αποκλειστούν λόγω καλής αρτηριακής πίεσεως, φυσιολογικής καρδιακής παροχής και νορμοξαιμίας. Ωστόσο η αριστερά καρδιά, στην ομάδα των αντιστάσεων εισπνοής, λειτούργησε έναντι μεγάλου μεταφορτίου που δημιουργούσαν περιοδικά οι σημαντικές αυξήσεις της πνευμονικής πίεσεως. Έτσι οι φυσιολογικές ή αυξημένες -αρτηριακή πίεση και η καρδιακή παροχή- μπορεί να υποκρύπτουν την ύπαρξη αντιροπιστικού αγγειοσπασμού και ισχαιμίας της σπλαχνικής κυκλοφορίας που τείνει να μειώσει την πρόσληψη του γαλακτικού από το ήπαρ. Με όμοιο τρόπο επιδρά η μείωση του pH. Οι διαταραχές αυτές δεν είναι εμφανείς όταν ο ρυθμός παραγωγής του οξέος είναι μικρός (ομάδα επανεισπνοής διοξειδίου).

Γίνονται όμως εμφανείς όταν ο ρυθμός παραγωγής του αυξάνεται (ομάδα αντιστάσεων εισπνοής).

Αναντήρητα δεν μπορούμε να καθορίσουμε τους μηχανισμούς επεξηγήσεως των ευρημάτων μας τα οποία πιστεύουμε ότι έχουν πρακτικό ενδιαφέρον. Δείχνουν κατ' αρχήν ότι παρά την εξοντωτική λειτουργία των εισπνευστικών μυών η διαταραχή της οξεο-βασικής ισορροπίας είναι ασήμαντη. Ωστόσο σε ειδικές καταστάσεις, όπως στη καταπληξία όπου πιθανόν α) η εξουδετέρωση του γαλακτικού σημαντικά μειώνεται, β) η παραγωγή του πολλαπλάσια αυξάνεται, γ) εργάζονται εντατικά και οι εισπνευστικοί και οι εκπνευστικοί μύες, η συσσώρευση του γαλακτικού στο αίμα αυξάνεται σημαντικά. Έχουμε δείξει ήδη ότι το γαλακτικό αυξάνεται σημαντικά σε ζώα με αυτόματη αναπνοή και χαμηλή καρδιακή παροχή, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο αν τα ζώα με την ίδια χαμηλή παροχή υποστούν μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής.³⁰ Επίσης δεν γνωρίζουμε πώς η υπερκαπνία έχει επηρεά-

σει τα αποτελέσματά μας. Είναι ενδεχόμενο να μειώνει τον ρυθμό παραγωγής, παρά το ρυθμό εξουδετερώσεως. Αν αυτό συμβαίνει, αναμένονται ακόμα μεγαλύτερες συγκεντρώσεις γαλακτικού με το ίδιο πειραματικό πρωτόκολλο, όπου δεν θα υπάρχει τόσο μεγάλη υπερκαπνία.

Συμπερασματικά, η εργασία αυτή δείχνει ότι οι εισπνευστικοί μύες, εργαζόμενοι εντατικά κάτω από συνθήκες νορμοξαιμίας και υπερκαπνίας, χωρίς διαταραχές της κυκλοφορίας, μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος, λόγω εκτροπής του μεταβολισμού τους από αερόβιο σε αναερόβιο. Οι αναπνευστικοί μύες, όπως αναλύθηκε, είναι ικανοί να παράγουν αρκετά ποσά γαλακτικού, τόσα ώστε να αυξήσουν τη στάθμη του στο αίμα. Όταν μάλιστα συνυπάρχει μείωση του ρυθμού απομακρύνσεώς του η συσσώρευση του οξέος είναι εμφανέστερη.

Ευχαριστούμε τους συναδέλφους κ.κ. A.Grassino και G.Farkas για την βοήθεια στην κριτική επεξεργασία αυτής της εργασίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Andersen M.N., Mouritzen C. Effect of acute respiratory and metabolic acidosis on cardiac output and peripheral resistance. *Ann. Surg.* 1966; 163:161-168.
2. Aubier M., Viires N., Sillye G., Mozes R. and Roussos Ch. Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output state. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1982; 126:468-652.
3. Barcroft H., Dornhorst AC. The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. *J. Physiol (London)* 1949; 109:402-419.
4. Bearn A.G., Billing B.H., Sherlock S. The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J. Physiol (London)* 1951; 115:430-441.
5. Berry M.N. The liver and lactic acidosis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1947; 60:52-54.
6. Berry M.N., Scheuer J. Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkalosis and shock. *Metabolism* 1967; 16:537-546.
7. Busse J. Blood flow and metabolism of the diaphragm of intact dogs. *Thesis*, University of Cologne, 1977.
8. Cohen R.D., Iles R.A. Lactic acidosis: some physiological and clinical considerations. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 53:405-419.
9. Eldridge F. Anaerobic metabolism of the respiratory muscles. *J. Appl. Physiol.* 1966; 21:853-857.
10. Eldridge F. Salzer J. Effect of respiratory alkalosis of blood lactate and pyruvate in humans. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22:461-468.
11. Essen B. Intramuscular substrate utilization during prolonged exercise. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1977; 301:30-44.
12. Hermansen L., Stensvold I. Production and removal of lactate during exercise in man. *Acta. Physiol. Scan.* 1972; 86:191-201.
13. Huckabee W.E. Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. Effect of breathing low-oxygen gases. *J. Clin. Invest.* 1958; 37:264-271.
14. Huckabee W.E. Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Amer. J. Med.* 1961; 30:833-839.
15. Jardim J. Garkas C., Prefaut C., Thomas D., Macklem P.T. and Roussos Ch. The failing inspiratory muscle under normoxic and hypoxic conditions. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1981; 124:274-279.
16. Kreisberg R.A. Lactate hemostasis and lactic acidosis. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92:227-237.
17. Lloyd M.H., Iles R.A., Simpson B.R., Strunin J.M., Layron J.M., Cohen R.D. The effect of stimulated metabolic acidosis on intracellular pH and lactate metabolism in the isolated perfused rat liver. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1973; 43:543-549.
18. Mithoefer J.C., Runser R.H., Karatzky M.S. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acute bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 1965; 271:1200-1203.
19. Oliva P.B. Lactic acidosis. *Amer. J. Med.* 1970; 48:209-225.
20. Piiper J., Prampero R.E., Cerretelli P. Oxygen debt and high energy phosphates in gastrocnemius of the dog. *Amer. J. Physiol.* 1968; 215:411-422.
21. Relman A.S. Lactic acidosis. Acid-base and potassium homeostasis. New York: *Churchill-Livington*, 1978; 65:100.
22. Robertson C.H., Jr., Foster G.H., Johnson R.L., Jr. The relationship of respiratory failure to the oxygen consumption of lactate production by, and distribution of blood flow among respiratory muscles during increasing inspiratory resistance. *J. Clin. Invest* 1977, 69:31-42.
23. Rochester D.F., Bettini G. Diaphragmatic blood flow and energy expenditure in the dog. *J. Clin. Invest* 1976; 57:661-672.
24. Roncoroni A.J., Adrogné H.J.A., De Obrutsky C.W., Marchisio M.L., Herrera M.R. Metabolic acidosis in status asthmaticus. *Respiration* 1976; 33:85-94.
25. Rowell L.B., Kraning K.K., Evans T.O., Kennedy J.W., Blackman J.R., Jusumi F. Splanchnic removal of lactate and pyruvate during prolonged exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 1966; 21:1773-1783.
26. Schroder R., Gumpert J.R.W., Pluth J.R., Eltringham W.K.L., Jenny M.E., Zollinger R.M., Jr. The role of the liver in the development of lactic acidosis in low flow states. *Postgrad Med. J.* 1969; 45:566-570.
27. Simmons D.H., Alpas A.P., Tashkin D.P., Coulson A. Hy-

- perlactatemia due to arterial hypoxemia or reduced cardiac output, or both. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ Exercise Physiol* 1978; 45:195-202.
28. Stainsby W.N., Welch H.G. Lactate metabolism of contracting dog skeletal muscle in situ. *Amer. J. Physiol.* 1966; 211:177-183.
29. Strauss J., Fine R.N., Medina D.A., Donnell G.H. The use of THAM in the treatment of status asthmaticus. *Pediatrics* 1966, 28:655-666.
30. Wasserman K., Whipp B. Exercise physiology in health and disease. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1975; 112:219-249.
31. Yudkin J., Cohen R.D. The contribution of the kidney to the removal of a lactic acid load under normal and acidotic conditions in the conscious rat. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975; 48:121-131.
32. Zborowska-Sluis D., Dossetor J.A. Hyperlactatemia of hyperventilation. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22:746-755.



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

ΧΕΙΜΕΡΙΝΟ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ

«Σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι παθήσεως του πνεύμονος»

Συντονιστές: Παπαβασιλείου Κ., Μελισσηνός Χ.

Εισηγητές: Βλάχος Λ., Γουλιάμος Α., Κελέκης Δ., Μπενάκης Β.,
Σταύρακα Α., Στριγγάρης Κ.

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ HILTON 18 - 19 Δεκεμβρίου 1987

Περιορισμένες εγγραφές σε συνδυασμό με τα λοιπά φροντιστήρια της Ι.Ε.Α.
Θα υπάρχει βιβλίο με τις Εισηγήσεις όπως στα Φροντιστήρια του Πανελληνίου

Εγγραφές - Πληροφορίες

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ
Παπαδιαμαντοπούλου 4
Τηλ.: 7211.845

Blood lactate during high inspiratory resistive breathing

A. Rasidakis¹, J. Jardim², Ch. Roussos²

SUMMARY

We studied the effects of high inspiratory resistive loads (Res) on blood lactate, in 10 anesthetized dogs and we compared them with another similar group of animals, breathing into a non-CO₂ absorbing closed circuit (Reb). In both groups PaO₂ was kept greater than 70 mmHg while blood pressure and cardiac output remained equal or greater than the control level. Endotracheal pressure (P_T) in the Res group gradually increased as PaCO₂ increased and then decreased, the experiment being terminated when P_T decreased by approximately 20-30% of the maximum P_T. The total time of the run (t_{run}) in Res averaged 175 ± 15 min (M ± SE), compared to 159 ± 7 min in the Reb group and the corresponding changes in PCO₂ did not differ between the two groups at any point in time of the run (P < 0.5). Baseline blood lactate was similar in both groups 0.35 ± 0.10 mmoles/l for Res and 0.50 ± 0.30 for Reb (P < 0.5), while at the end of the run it was 1.59 ± 0.42 and 0.83 ± 0.29 respectively (P < 0.01). We propose that excessively loaded inspiratory muscles, by means of inspiratory resistance, in the presence of normal PaO₂, high PaCO₂ and intact circulation, may go into anaerobic metabolism, producing lactic acid sufficiently to raise arterial blood lactate.

PNEUMON(1987) 1:68-75

INTRODUCTION

It is currently believed that the respiratory muscles, and particularly the diaphragm, are rather resistant to anaerobic metabolism. Eldridge studied the influence of hypoxemia and breathing through a resistance on blood lactate concentration and found that it increased only when the two were combined.⁹ Recently, we also found that an excessive load on the inspiratory muscles leads to an increase in blood lactate either while breathing room air or 13% O₂.¹⁵ Robertson et al.²² studied lactate production in dogs in which the work of breathing was increased by 10 cal/min by breathing through inspiratory resistances. However, they found no evidence of a shift to anaerobic metabolism in blood lactate levels. Similar conclusions were also drawn by Busse⁷ and Rochester et al.²³ From these studies, one may suggest that the diaphragm, and perhaps the other respiratory muscles, behave somewhat differently than other skeletal muscles; another possible explanation is that the total amount of lactate produced by the respiratory muscles is very small, due to the small mass of these muscles. However, other skeletal muscles are known to produce large quantities of lactate when their venous PO₂ lies between 20-30 mmHg^{28,20} yet, diaphragmatic venous PO₂

of the order of 15-20 mmHg is not clearly followed by lactate production.⁸

The results of Huckabe¹⁴ are in keeping with the proposition that respiratory muscles do not shift easily into anaerobic metabolism; he showed that during hyperventilation with a PaCO₂ above 35 mmHg, the observed increase in blood lactate results from the co-existent hypocapnia and not from the increase in the work of breathing. Prevention of hypocapnia indeed inhibited lactate accumulation in the blood.¹³

In the clinical setting, as in asthma, in which inspiratory muscles work against high, resistive loads during an acute asthmatic attack, a mild degree of metabolic acidosis occurs.^{18,29} Roncoroni,²⁴ have shown an increase in blood lactate in these patients. However, the increase in blood lactate in these patients, based on studies in normal subjects^{11,4} has been mainly attributed to the medication they received or alkalosis rather than to an increase in the work of breathing.¹⁹

The purpose of this work is to investigate whether levels of blood lactate increase in animals breathing through high inspiratory resistances, while their arterial PO₂ is maintained normal, arterial PCO₂ is held above 40 mmHg, and their circulation is not impaired.

MATERIAL AND METHODS

These studies were conducted on two groups of animals; one breathing through high inspiratory resistances (resistive) and the other into a non-CO₂ absorbing closed circuit (rebreathing). In both groups, ani-

¹Department of Medical Therapeutics, Alexandra Hospital, Athens Medical School, Athens Greece and ²Critical Care Medicine, Department of Medicine, Royal Victoria Hospital and Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Canada. This work has been rewarded, with A' award of the 12ve Panellenic Medical Congress - 1985.

imals were studied in the supine position (Fig.1).

a) Resistive Breathing Group: Ten mongrel dogs each weighing an average of 32 kg were studied (range 30-34) in the supine position. They were anesthetized with an intravenous dose of sodium thiopental which preserved their corneal reflexes, and were breathing spontaneously. They received an initial dose of 10 mg/kg of Nembutal. Subsequently 2% thiopental in saline was infused which was necessary in order to maintain the depth of anesthesia relatively constant. All dogs were tracheostomized, the tracheal cannula being connected to a two way Hans Rudolf low dead space valve (no.1400). The inspiratory line of the valve was connected to a Fleisch No. 1 pneumotachograph which was connected to a Validyne (± 2 cm H₂O) differential pressure transducer. Thus, inspiratory flow was measured and integrated to measure changes in volume. Endotracheal pressure was measured through a polyethylene catheter of internal diameter of 2 mm one end of which was attached to the endotracheal cannula and the other end to a Sanborn differential transducer (267B)

A polyethylene catheter was inserted into one femoral artery so as to monitor blood pressure by means of a Sanborn 267B differential transducer and to obtain arterial blood samples for PaO₂, PaCO₂ and lactate measurements. Bicarbonate levels were calculated using the Henderson-Hasselbach equation and blood lactate was determined using an enzymatic procedure as per Sigma Technical Bulletin No. 826-UV. In brief, sterile syringes were used to withdraw 2 cc of arterial blood in duplicate. Thus each value of blood

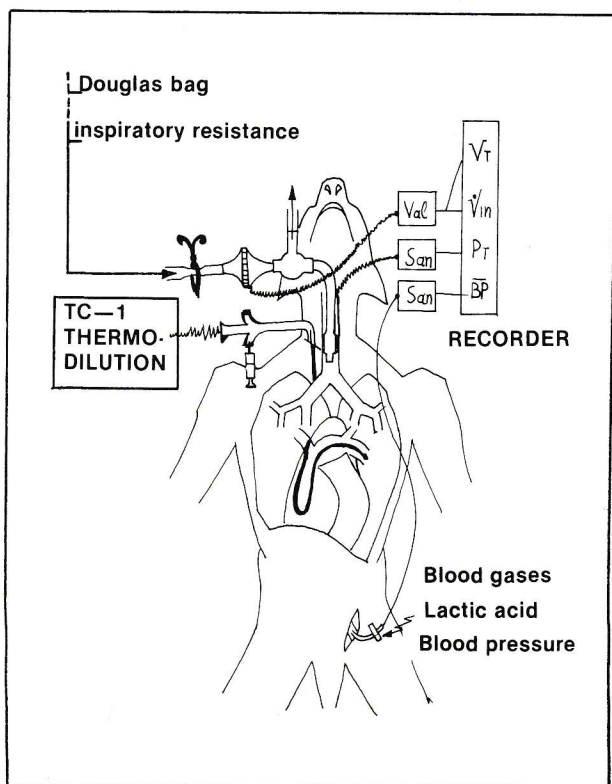


Figure 1. Schematic configuration of the experimental procedure.

lactate in this work represents the mean of two blood samples. The blood was immediately transferred into a sterile test tube containing 2 cc of cold 8% perchloric acid (HClO₄) and shaken vigorously for 30 sec. The blood precipitate mixture was kept cold on ice for an additional 5 minutes to assure complete protein precipitation. The tubes were then centrifuged for 10 minutes. The supernatant was collected into sterile tubes and stored at 4°C until assayed (maximum 24 hours). Absorbance readings were taken on a Bausch and Lomb Spectronic 710 at 340 nm in a constant temperature flow through cell.

Cardiac output was measured by means of a TC-1 Thermal dilution cardiac output system (Waters Instruments Inc.). The catheter was advanced in the pulmonary artery and its position was confirmed at the end of the experiment by opening the chest and directly locating the tip of the catheter. The values obtained each time throughout the experiment were the mean of 3-5 infusions.

Experimental Protocol: Upon completion of the surgical procedure and when the depth of the anesthesia was assured as previously described, all measurements were obtained in duplicate with an interval

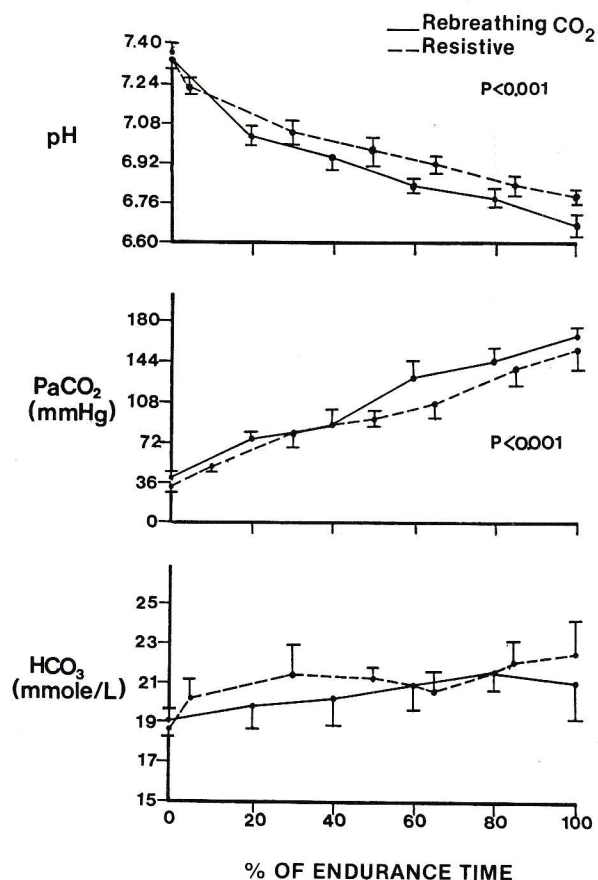


Figure 2. Time course of changes in mean arterial pH, PaCO₂ and bicarbonate with duration of the resistive (—) and rebreathing (---) runs. Bars represent standard error. No significant difference between the two groups, in any parameter, is noted.

of 6-7 minutes in between. These measurements will be referred to in the text as baseline values. Thereafter an inspiratory resistance was applied by clamping a rubber tube attached to the inspiratory line. This part of the procedure was performed gradually so that the inspiratory flow was decreased in a period of 15-20 minutes down to 0.15-0.2 litres per second. In order to avoid hypoxia, all dogs received supplemental oxygen (60-70% in N_2) throughout the run so as to maintain the PaO_2 above 70 mmHg. Arterial blood was sampled for PaO_2 , PCO_2 , pH and lactate every 15 minutes. At approximately equal intervals the cardiac output was measured. The inspiratory flow, tidal volume, blood pressure and endotracheal pressure were continuously recorded on a paper chart recorder throughout the experiment. The experiment was terminated when the endotracheal pressure decreased to approximately 50-70% of the maximum value that was recorded during the run.

b) CO_2 Rebreathing Group: In another group of 10 animals all the aforementioned procedures and experimental protocol were repeated with the exception of the application of the inspiratory resistances. Instead after obtaining the baseline measurement as before, the animals were connected to a non- CO_2 absorbing closed circuit (Douglas Bag) which contained 4% CO_2 , 78% O_2 and 26% N_2 . The duration of the rebreathing run in this group was terminated when the $PaCO_2$ and arterial pH reached similar values as in the resistive breathing group (see below).

RESULTS

In all animals breathing through resistances, it was observed that as the inspiratory flow decreased (0.1 - 0.2 L/s) the ventilation also decreased and the arterial PCO_2 started increasing. This increase of $PaCO_2$ was gradual and continued until the end of the experiment while arterial pH was decreasing (fig. 2). Similarly, as illustrated in Fig. 2, the PCO_2 , pH and HCO_3^- in the rebreathing group followed the same changes as in the resistive group. These changes in PCO_2 and pH, and perhaps other respiratory reflexes, stimulated the respiratory centers. Thus, the ventilation in the rebreathing group increased gradually to 5-8 times that of the

control values. In the resistive breathing group after the initial drop, the ventilation started increasing, approaching the baseline values. The ventilation remained more or less at this level for a variable period of the run and there upon started gradually decreasing as the endotracheal pressure appeared to drop as well. In both groups, the changes in ventilation were due to changes in mean inspiratory flow (V_T/T_I , V_T = tidal volume, T_I = inspiratory time) while the T_I/T_{TOT} remained unchanged 0.3-0.4. (T_{TOT} = total duration of breathing cycle). Fig. 3 shows the changes in the endotracheal pressure (PT) in the resistive breathing group. It appears that PT increased continuously up to 80% of the total experimental time, and thereafter decreased. Similar curve is obtained if instead of the peak pressure, the pressure time index is used, namely the product of the area of pressure over the time that was developed, times the frequency of breathing (or pressure times T_I/T_{TOT}). The experiment was terminated when the endotracheal pressure decreased by approximately 23-30% of the maximum PT, observed during the experiment. Thus the average endurance time in the resistive breathing group was 175 ± 15 minutes (mean \pm SE) with a range of 130-230 minutes. The endurance time in the rebreathing group was 159 ± 7 min (mean \pm SE) with a range of 150 to 175 minutes. As was mentioned above, the time to terminate the experiment in the CO_2 rebreathing group was chosen when the $PaCO_2$ and pH reached values similar to those of the resistive group. It appears also that the endurance time (t_{run}) in the two groups was similar ($p < 0.5$) which allows us to express the results as percent of t_{run} in both groups. In order to match the t_{run} of the rebreathing group with that of the resistive group, some experiments were made at the beginning using different CO_2 concentrations and volumes of gas mix-

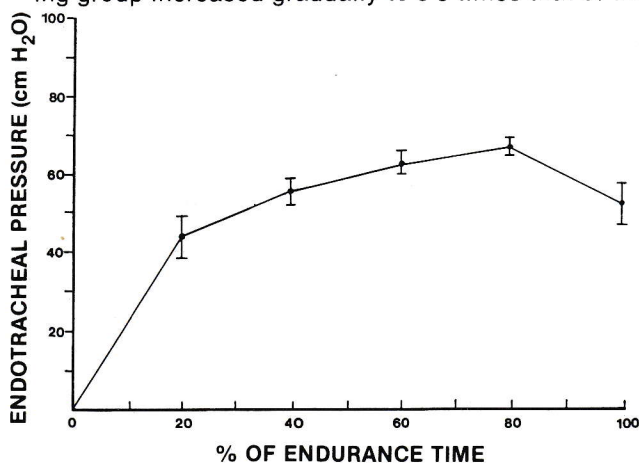


Figure 3. Effect of resistive breathing on the generation of endotracheal pressure (Mean \pm SE). Note that after 80% of the run, the dogs were no longer able to generate maximum pressures.

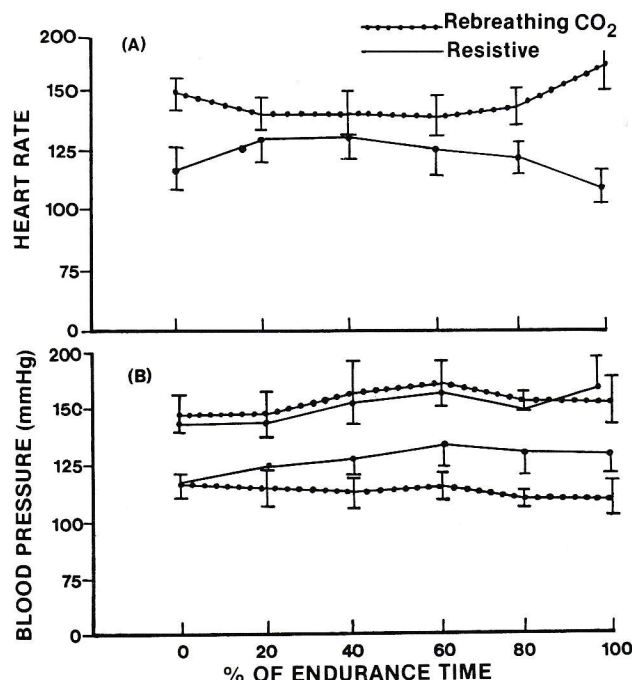


Figure 4. Changes in heart rate (A), systolic (S) and diastolic (D) blood pressure (B) during the resistive and rebreathing run. Neither showed any tendency to decrease, thus maintaining a normal, or increased perfusion pressure.

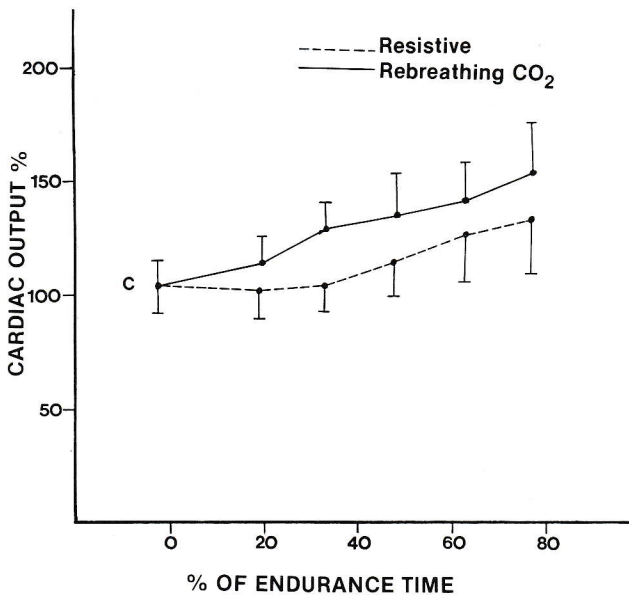


Figure 5. Cardiac-Output changes. There were a gradual increase of CO in both groups

ture in the Douglas Bag. Thus, it was found that a 50 litre mixture in the bag with 4% CO₂ could produce an increase in PaCO₂ up to approximately 180 mm Hg within a period of 3 hours.

Fig. 4 shows the changes in systolic and diastolic pressures and in the heart rate. In the resistive breathing group, it is observed that there is no tendency for any of these measurements to decrease during the run. Cardiac output was also monitored and showed either an increase up to 150% of the baseline value or no change. In the CO₂ rebreathing groups the cardiac output increased to 150-200% of the baseline value. (Figure 5). The systolic arterial blood pressure rose from 166 ± 3 mm Hg to 202 ± 15 mm Hg, the diastolic blood pressure rose from 120 ± 10 to 150 ± 3 mm Hg, while the heart rate did not change. (Mean values of the time of the run was 129 ± 8 min. Baseline arterial blood lactate in mmol/l was not different between the resistive breathing group (0.35 ± 0.10 , mean \pm SE) and the CO₂ rebreathing group (0.50 ± 0.30 , mean \pm SE) while at the end of the run the blood lactate was 1.59 ± 0.42 and 0.83 ± 0.29 mmol/l respectively ($p < 0.01$). In Fig. 6 the change in blood lactate is shown in the two groups throughout the run and at the end was approximately 5 times greater than the baseline value ($p < 0.001$). However because the change in lactate occurred towards the end of the run, it could be argued that lactate in the rebreathing animals would also have risen if their endurance times had been extended to the same absolute duration as in the resistance group. Thus, in three additional dogs we were adding oxygen in the rebreathing bag so that the time that needed to reach similar PCO₂ was extended up to 200-500 min. Again, the maximum increase of blood lactate in these dogs was 0.1, 0.3 and 0.4 respectively.

In Fig. 7 the relationship between mean arterial pH and PaCO₂ is shown for both experimental groups. Similarly, in Fig. 8 the HCO₃ concentrations is related to changes in PaCO₂ in the two groups and it is apparent that there is no substantial difference between the two groups.

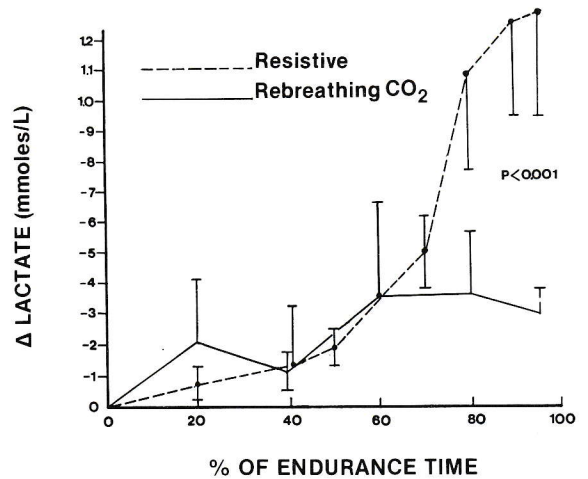


Figure 6. Arterial blood lactate concentration in the 2 groups of dogs. Note the increase in blood lactate in the resistive group, whereas the rebreathing group showed no substantial increase in lactate.

DISCUSSION

These results indicate that dogs breathing to exhaustion through high inspiratory resistance, with PaO₂ above 70 mm Hg and with no evidence of compromised circulation, may increase their blood lactate levels as their PaCO₂ gradually increase. The lactemia that is developed during resistive breathing may result either from an increase in the amount of lactate produced or from a reduction in the speed of its utilization or both. Although we cannot provide the precise course and mechanism of blood lactate increase we can approach the subject from an analytical point of view and draw some fair conclusions.

Critique

Lactic acid is produced in excess when tissue perfusion and tissue oxygenation are inadequate.^{16,19} Furthermore, Simmons et al²⁷ have shown that dogs produce lactate, if inspired O₂ is as low as 8%, or a combination of 14% inspired oxygen and a 50% reduction in cardiac output. It is very unlikely that general body hypoxia or low tissue blood perfusion occurred in the resistive breathing group in which increased blood lactate was observed. Arterial PaO₂ was greater than 70 mm Hg, cardiac output and perfusion pressure were normal or increased. The increase in cardiac output (170%) and blood pressure which also occurred in the CO₂-rebreathing group is in agreement with previous studies which show that respiratory acidosis of similar severity, as occurring in this experiment, resulted in an increase in cardiac output to a maximum of 182% control.¹ Clearly our results show that neither low cardiac output nor general hypoxia can be implicated for the increased blood lactate in this study.

Hyperventilation has been suggested as another possible cause of a small increase in lactate pro-

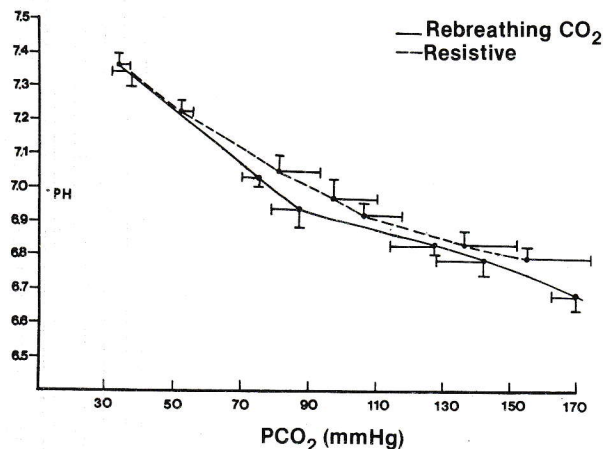


Figure 7. Relationship between mean arterial pH and PaCO₂ in the two groups of dogs. Both resistive and rebreathing runs result in a progressively increasing respiratory acidosis, with no substantial change in the metabolic component.

duction. Huckabee¹⁴ concluded that in this case the other than extracts lactate. Acidosis, probably has the opposite effect on the lactate uptake by the kidney which is another major site of lactate utilization.³¹ In these experiments, pH did not have an effect on blood lactate in the CO₂ rebreathing group in which the values were similar to the baseline concentration throughout the run (Fig. 6). It is evident that these effects of low pH on the liver are not important at normal or even low rates of lactic acid production. Alternatively during severe acidosis, unknown mechanisms may protect the liver's intracellular pH, or there may occur a concomitant reduction in lactic acid formation by the body tissue due to pH inhibition of phosphofructokinase. Finally there may occur an increase in lactic acid utilization by some organs such as the kidney.³¹ Although it is not certain which mechanism is responsible for maintaining normal blood lactate in the CO₂ rebreathing animal group, it may be suggested that this mechanism is not effective in the resistive breathing group, in which we can view the increase in blood lactate as an imbalance between lactic acid production and lactate utilization.^{19,20}

Potential mechanisms of increased blood lactate

Clearly we have no direct evidence to support any mechanisms for the increase of lactic acid in the resistive breathing group. However, it can be argued that the increase in blood lactate was due to relative underperfusion and hypoxia of the mechanically stressed inspiratory muscles. An excessive increase in work performed by the inspiratory muscles, would produce lactic acid due to the inability of the muscles to increase their blood perfusion in order to meet the aerobic energetic requirements. Another theoretical factor that can also account for the increase in blood lactate with normal circulation and PaO₂ is the redistribution of blood flow. A decrease of liver blood perfusion for example, might affect the uptake of the lac-

tate by the liver, which would contribute to an increa-

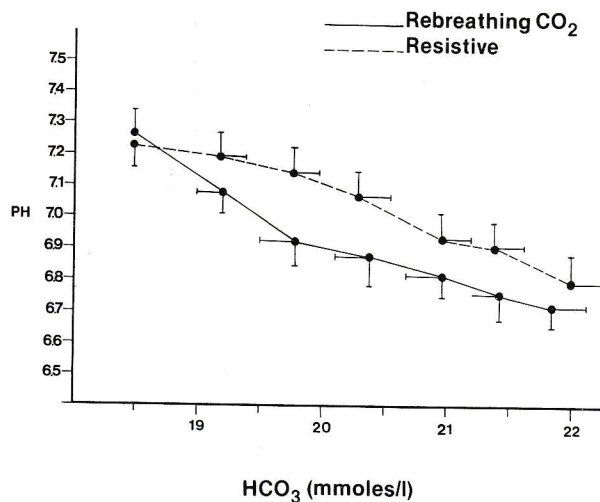


Figure 8. Variation of bicarbonate concentration as a function of the change in PaCO₂. No difference was observed between the two groups.

increase in blood lactate was due to the hyperventilation and resulting hypocapnia induced by the low oxygen mixture. In fact, prevention of hypocapnia by the addition of carbon dioxide to the low oxygen concentration, prevented the increase in blood lactate concentration. Zborowska - Sluis and Dossetor³² also concluded that the lactatemia, which occurs during hyperventilation was not derived from tissue hypoxia or from lactic acid release from muscle. Rather, it was suggested that the lactatemia of hyperventilation results from stimulation of blood-cell glycolysis. In contrast Eldridge and Salzer¹⁰ concluded that when blood lactate increases in association with hypocapnia and alkalemia it becomes necessary to invoke some metabolic or circulatory disturbances as a contributing factor. Nonetheless, neither hyperventilation, nor hypocapnia can be implicated in the resistive breathing group of the present study, as the underlying mechanism of increased blood lactate levels. In these experiments pH was low, PaCO₂ high, and the ventilation never exceeded the baseline values.

A decrease in pH tends to increase the lactate concentration but is also known to inhibit the phosphofructokinase activity, which will actually decrease lactate production. Low pH will also inhibit the exit of lactate from the cell. The net effect of such changes is to decrease the blood lactate concentration.¹⁶ Thus it follows that in the present study the observed changes in PaCO₂ and pH tend to decrease rather than to increase the lactate production. Whatever effect however these acid base changes may have on the lactic acid production, the fact that no difference was found in PCO₂ and pH, between the groups of dogs, indicates that the higher blood lactate found in the resistive group is likely not related to PCO₂ and/or pH.

The hydrogen ion concentration could have affected the hepatic extraction of lactate and lactate homeostasis. In the isolated perfused rat liver, lactate ex-

traction and utilization are severely affected by changes in extracellular and intracellular pH.¹⁷ Lloyd et al¹⁷ have shown that lactate uptake by the liver decreases as pH declines, due to inhibition of pyruvate carboxylase. They have also shown that when the pH is less than 7.0, the liver releases lactate into the blood raise in the blood lactate. We favor that the increase in blood lactate, in the resistive breathing animals, might have been due to both of these factors; this argument will be examined in greater depth and quantitatively analyzed.

Increase Production

Inspection on Fig. 6 shows that blood lactate increased as did the endotracheal pressure (Fig. 3), reaching a plateau when endotracheal pressure started decreasing. The first question that should be answered is whether the pressure, which was observed, is sufficiently high, in order to account for a shift of inspiratory muscles into anaerobic metabolism. It is practically impossible to know the maximum inspiratory pressure that anesthetized dogs can generate. However, sufficient information is available which leads us to believe that the maximum endotracheal pressure that was observed in this study is close to the maximal inspiratory pressure that the animals can generate with closed airways. In a separate study, in dogs, we measured the pleural pressure during supramaximal bilateral phrenic stimulation with closed airways at FRC. Thus, at a stimulation of 100 Hz, a pulse of 0.1 msec duration and voltage of 20 volts, the pressure was found to be around 50-70 cm H₂O. Furthermore, normal subjects can generate pleural pressure of the order of 80-100 cm H₂O (unpublished observation). Thus it is very likely that the inspiratory muscles of the breathing dogs were generating near their maximum force. It is also known from other skeletal muscles, that arterial lactate increases when the work rate on a cycle ergometer exceeds 50-60% of the VO_{2max}.³⁰ Skeletal muscle blood flow also becomes disproportionately low in relation to the energy requirements when muscles contract over 30% of their maximum. When the degree of muscular contraction exceeds 70% of the maximum force, the blood perfusion of the muscles ceases.²² Thus blood flow is dependent on the duration of relaxation. If this is relatively short, overall blood flow is impeded. Therefore, assuming that respiratory muscles behave in the same manner, as other skeletal muscles and also assuming that the maximum endotracheal pressure achieved in this experiment was close to the maximum pressure that the animals could generate, Fig. 3 illustrates that after 20% of run the animals were working at high work rates and presumably were developing pressures greater than 65% of their maximum. It seems reasonable that, as the energy demands of the inspiratory muscles greatly increased, the blood flow could not increase proportionally. If this hypothesis is correct, anaerobic metabolism had to provide energy and lactate was produced. This explanation would account also for the failure of the inspiratory muscles, as pressure generators, which would result in a decrease in pressure (Fig. 3), although other factors such as low pH, CNS depression due to high PaCO₂ could

have contributed to the decrease of tracheal pressure.

An important question from an analytical point of view is. Whether the inspiratory muscles can produce a sufficient amount of lactate to increase the blood concentration by 1-2 mmols/l. In these experiments, mean arterial blood lactate increased by 1.3 mmols/l. This means that the total body lactate, assuming even distribution at the time of the measurement in a dog of 30 kg, was about 23 mmoles more than the baseline total lactate. The inspiratory muscle mass can be assumed to be 1-1.5% of the total body weight¹⁶ or 0.3-0.45 kg in a 30 kg dog. According to Essen¹¹ one kg of wet muscle stores enough glycogen to produce 160-200 mmoles of lactate. It follows that the total glycogen of inspiratory muscles can produce approximately 4 mmoles/l of blood lactate.

Another possible source of lactate production, by the inspiratory muscles, is the anaerobic utilization of blood glucose which is adequately supplied into the circulation from the degradation of liver glycogen. However, neither our data nor data in the literature indicates whether it is possible to predict the amount of lactate production, resulting from anaerobic metabolism of circulating glucose. Nevertheless, we can make some generous calculations based on the maximum rate of lactate production during strenuous exercise¹⁷ estimated to be in the order of 10 to 20 mmol/kg/min. If this is also true for the respiratory muscle in a period of half an hour, which is more or less the period between 70-90% of the run during which we observed the greatest increase of blood lactate (Fig. 3), 90-300 mmoles of lactate will be produced, which again is much greater than the lactate measured in our study.

Reduced lactate uptake

Lactate accumulation in the blood will occur when the rate of uptake of lactic acid is lower than the rate of its production. Assuming that the above generous estimation might occur, the important question is therefore whether the rate of lactate uptake is lower than the production, which would account for the increase in blood lactate concentration in this study. During exercise, hepatic uptake was estimated to be 55 mmol/hr²⁵ with a maximum projected rate of hepatic lactate uptake of 450 mmoles/hr.⁵ Furthermore, during exercise, the liver removes 50% or 3-4% of the lactate production according to Rowell et al²⁵ and Hermansen and Stensvold,¹² respectively. However, the rate of disappearance of lactate after seizures provides another behaviour, perhaps more realistic, of the body's capacity for removing lactate.¹³ During the post seizure period a 6 mM reduction of the plasma lactate will be observed in approximately one hour, which represents the removal of 252 mmol of lactate in a man of 70 kg. These observations indicate that, despite the potentially high rate of lactate uptake, the mechanisms are not used maximally in post seizure period. It follows that the ability of the liver and other tissues to augment their uptake of lactate and the time it takes to do so, becomes critical in determining the blood lactate concentrations. In keeping with this hypothesis it is likely that in our study the in-

crease in arterial lactate resulted from an increased lactate production which exceeded the rate of removal. Furthermore, it may be assumed that the rate of uptake depends on the blood lactate concentration. Thus, in order to reach a high rate of utilization, very high blood values are required. By the same token, before the rate of uptake increases, blood lactate needs to reach higher levels for some period of time. We favor this hypothesis as the most plausible mechanism of the increase in blood lactate in our study. Such an explanation can certainly explain the rather abrupt increase of blood lactate shown in Fig. 6.

To summarize, we find it reasonable to suggest that the inspiratory muscles worked at a very high power, shifting them into anaerobic metabolism. As a result, lactate production increased, while the rate of lactate utilization remained lower than its production. This imbalance resulted in the accumulation of lactic acid in the blood.

In this study there are some additional factors which might favor an impairment of the triggering mechanisms of increasing the rate of lactate utilization. There is general agreement that a reduction of hepatic lactate extraction may occur as a result of diminished blood flow or oxygenation of the liver^{6,26} or a decrease in pH¹⁷ or all of the above. The cardiac output and perfusion pressures, as well as the normal PaO₂ exclude any gross general body hypoperfusion or hypoxia. However, the left heart in the resistive breathing group worked against a substantially high after load due to the large swings in pleural pressure. Thus, although the overall cardiac output and blood pressure remained normal or increased, this may have occurred at the expense of a decreased perfusion of the splanchnic area, thus affecting hepatic lactate utilization. Similarly, the decrease in pH could have impaired the lactate uptake by the liver, which at low rates or lactate production - as in the CO₂ rebreathing group - was not sufficient to impair the balance of lactate production

-utilization; however at higher rates of production the impaired lactate clearance would appear with higher levels of blood lactate concentrations, as was observed in the resistive breathing group.

Implications

Admittedly, we can't provide the mechanism of our findings which are, we believe, interesting and practically significant. They clearly show that the effects on acid-base balance are trivial (Fig. 7 and 8) as it appears in this animal model, by stressing excessively the inspiratory muscles. However, in the appropriate setting, as in shock, with perhaps severely impaired lactate utilization and a higher rate than normal, of lactate production and if all respiratory muscles (inspiratory and expiratory) are at work, the lactate accumulation might be significantly high. In this connection we have shown that the blood lactate is substantially larger in animals breathing spontaneously with low cardiac output compared to another group artificially ventilated³⁰. Furthermore, we do not know how the increased PCO₂ affected our results. It may have reduced the rate of production rather than that of utilization. If this is the case, blood lactate levels will be expected to increase at higher concentrations, in the same experimental setting but with a lower PaCO₂.

In summary, this study indicates that inspiratory muscles, working at a very high intensity, under normoxic and hypercapnic conditions, without evidence of a compromised circulation, may lead to an increase of blood lactic acid, perhaps as a result of anaerobic metabolism of these muscles. It is also analytically discussed that the respiratory muscles mass is sufficient to produce enough lactate to raise the blood level, while the rate of lactate removed from the blood is slow enough, so that added production by the respiratory muscles could elevate blood levels.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Drs. A. Grassino and G. Farkas for their help and constructive criticisms in preparing this study.

REFERENCES

1. Andersen M.N., Mouritzen C. Effect of acute respiratory and metabolic acidosis on cardiac output and peripheral resistance. *Ann. Surg.* 1966; 163:161-168.
2. Aubier M., Viires N., Sillye G., Mozes R. and Roussos Ch. Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output state. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1982; 126:468-652.
3. Barcroft H., Dornhorst AC. The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. *J. Physiol (London)* 1949; 109:402-419.
4. Bearn A.G., Billing B.H., Sherlock S. The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J. Physiol (London)* 1951; 115:430-441.
5. Berry M.N. The liver and lactic acidosis. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1947; 60:52-54.
6. Berry M.N., Scheuer J. Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkalosis and shock. *Metabolism* 1967; 16:537-546.
7. Busse J. Blood flow and metabolism of the diaphragm of intact dogs. *Thesis*, University of Cologne, 1977.
8. Cohen R.D., Iles R.A. Lactic acidosis: some physiological and clinical considerations. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 53:405-419.
9. Eldridge F. Anaerobic metabolism of the respiratory muscles. *J. Appl. Physiol.* 1966; 21:853-857.
10. Eldridge F. Salzer J. Effect of respiratory alkalosis of blood lactate and pyruvate in humans. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22:461-468.
11. Essen B. Intramuscular substrate utilization during prolonged exercise. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1977; 301:30-44.
12. Hermansen L., Stensvold I. Production and removal of lactate during exercise in man. *Acta. Physiol. Scan.*

- 1972; 86:191-201.
13. Huckabee W.E. Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. Effect of breathing low-oxygen gases. *J. Clin. Invest.* 1958; 37:264-271.
 14. Huckabee W.E. Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Amer. J. Med.* 1961; 30:833-839.
 15. Jardim J. Garkas C., Prefaut C., Thomas D., Macklem P.T. and Roussos Ch. The failing inspiratory muscle under normoxic and hypoxic conditions. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1981; 124:274-279.
 16. Kreisberg R.A. Lactate hemostasis and lactic acidosis. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92:227-237.
 17. Lloyd M.H., Iles R.A., Simpson B.R., Strunin J.M., Layron J.M., Cohen R.D. The effect of stimulated metabolic acidosis on intracellular pH and lactate metabolism in the isolated perfused rat liver. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1973; 43:543-549.
 18. Mithoefer J.C., Runser R.H., Karatzky M.S. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acute bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 1965; 271:1200-1203.
 19. Oliva P.B. Lactic acidosis. *Amer. J. Med.* 1970; 48:209-225.
 20. Piiper J., Prampero R.E., Cerretelli P. Oxygen debt and high energy phosphates in gastrocnemius of the dog. *Amer. J. Physiol.* 1968; 215:411-422.
 21. Relman A.S. Lactic acidosis. Acid-base and potassium homeostasis. New York: *Churchill-Livington*, 1978; 65:100.
 22. Robertson C.H., Jr., Foster G.H., Johnson R.L., Jr. The relationship of respiratory failure to the oxygen consumption of lactate production by, and distribution of blood flow among respiratory muscles during increasing inspiratory resistance. *J. Clin. Invest* 1977, 69:31-42.
 23. Rochester D.F., Bettini G. Diaphragmatic blood flow and energy expenditure in the dog. *J. Clin. Invest* 1976; 57:661-672.
 24. Roncoroni A.J., Adrogné H.J.A., De Obrutsky C.W., Marchisio M.L., Herrera M.R. Metabolic acidosis in status asthmaticus. *Respiration* 1976; 33:85-94.
 25. Rowell L.B., Kraning K.K., Evans T.O., Kennedy J.W., Blackman J.R., Jusumi F. Splanchnic removal of lactate and pyruvate during prolonged exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 1966; 21:1773-1783.
 26. Schroder R., Gumpert J.R.W., Pluth J.R., Eltringham W.K.L., Jenny M.E., Zollinger R.M., Jr. The role of the liver in the development of lactic acidosis in low flow states. *Postgrad Med. J.* 1969; 45:566-570.
 27. Simmons D.H., Alpas A.P., Tashkin D.P., Coulson A. Hyperlactatemia due to arterial hypoxemia or reduced cardiac output, or both. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ Exercise Physiol* 1978; 45:195-202.
 28. Stainsby W.N., Welch H.G. Lactate metabolism of contracting dog skeletal muscle in situ. *Amer. J. Physiol.* 1966; 211:177-183.
 29. Strauss J., Fine R.N., Medina D.A., Donnell G.H. The use of THAM in the treatment of status asthmaticus. *Pediatrics* 1966, 28:655-666.
 30. Wasserman K., Whipp B. Exercise physiology in health and disease. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1975; 112:219-249.
 31. Yudkin J., Cohen R.D. The contribution of the kidney to the removal of a lactic acid load under normal and acidotic conditions in the conscious rat. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975; 48:121-131.
 32. Zborowska-Sluis D., Dossetor J.A. Hyperlactatemia of hyperventilation *J. Appl. Physiol.* 1967; 22:746-755.



Τρεμολίτης σε υλικό ασπρίσματος και ενδημική μη επαγγελματική αμιάντωση στη Βορειοδυτική και Κεντρική Ελλάδα

Ν. Σαρατζής, Ι. Κατσένης, Μ. Κήτα, Σ.Η. Κωνσταντόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επιδημιολογική μελέτη του πληθυσμού της περιοχής Μετσόβου στη Β.Δ. Ελλάδα, όπου έχουμε παλαιότερα περιγράψει ενδείξεις ενδημικής μη επαγγελματικής αμιάντωσης, έδειξε ότι η πηγή του αμιάντου είναι τρεμολίτης σε υλικό ασπρίσματος εσωτερικών χώρων. Το υλικό αυτό («λούτο») εχρησιμοποιείτο από όλους τους Μετσοβίτες μέχρι το 1940-1950 και με φθίνουσα συχνότητα έως τώρα. Δεν έχει ποτέ χρησιμοποιηθεί σε κανένα από τα γειτονικά χωριά όπου δεν έχουμε παρατηρήσει αποπιτανώσεις. Ανάλυση δύο συγκρίσιμων ομάδων με διαφορετικό χρόνο εκθέσεως στο υλικό αυτό έδειξε ότι η ομάδα με το μεγαλύτερο χρόνο εκθέσεως είχε πιο συχνές και πιο εκτεταμένες αποπιτανώσεις. Οι δύο κάτοικοι Μετσόβου ηλικίας 58 και 71 ετών που δεν είχαν ποτέ χρησιμοποιήσει «λούτο» δεν είχαν αποπιτανώσεις. Αντίθετα γυναίκα που είχε έρθει στο Μέτσοβο πριν από το 1940 και από τότε χρησιμοποιεί «λούτο» έχει εκτεταμένες αποπιτανώσεις. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν, ότι το «λούτο» είναι η μόνη πηγή αμιάντου που έχει προκαλέσει τις ενδημικές αποπιτανώσεις στην περιοχή Μετσόβου.

Τέλος, προκαταρκτικές μελέτες δείχνουν ότι το πρόβλημα της αμιαντώσεως δεν περιορίζεται στην περιοχή Μετσόβου. Έχουμε ήδη εντοπίσει τρεις ακόμα περιοχές με παρόμοιες υπεζωκοτικές αποπιτανώσεις πάντα σε συνδυασμό παρομοίου υλικού για άσπρισμα και άλλες χρήσεις. Όλες αυτές οι περιοχές βρίσκονται μέσα στην ζώνη οφιολίθου της Πίνδου.

ΠΝΕΥΜΩΝ(1987) 1:76-78

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τη διάρκεια του αντιφυματικού αγώνα στη δεκαετία του 1960 παρατηρήθηκε για πρώτη φορά ότι πολλοί κάτοικοι της περιοχής Μετσόβου παρουσίαζαν εκτεταμένες υπεζωκοτικές αποπιτανώσεις¹ (εικ. 1). Αυτό θεωρήθηκε ότι είναι αποτέλεσμα παλιάς φυματιώδους πλευριτίδος και επειδή δεν δημιουργούσε προβλήματα υγείας η έρευνα σταμάτησε εκεί.

Με την ίδρυση της Ιατρικής Σχολής στα Γιάννενα πριν λίγα χρόνια άρχισε επανεκτίμηση του φαινομένου αφού δεν ήταν δυνατόν να θεωρήσουμε ότι τόσο εκτεταμένες αποπιτανώσεις σε τόσο μεγάλο ποσοστό υγιών κατά τα άλλα κατοίκων της περιοχής μπορεί να οφείλονται σε φυματίωση. Τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα ερευνών μας έχουν δείξει ότι ο αριθμός των ατόμων με αποπιτανώσεις είναι όντως πολύ μεγάλος. Περίπου 48% 800 ατόμων που εξετάσαμε, ηλικίας άνω των 30 έχει αποπιτανώσεις (συνολικός πληθυσμός περιοχής Μετσόβου κάθε ηλικίας: 4.000). Το ποσοστό θετικών ακτινογραφιών άρχιζε από 4.5% σε άτομα ηλικίας 30 - 40 ετών και έφθανε το 71.5% σε άτομα άνω των 70.² Οι αποπιτανώσεις συμβαίνουν μόνο σε 4 χωριά της περιοχής Μετσόβου (Μέτσοβο, Μηλιά, Ανήλιο, Βοτονόσι) και σε κανένα από τα γειτονικά χωριά

που χρησιμοποιήσαμε σαν ομάδα ελέγχου (Ανθοχώρι, Χρυσοβίτσα, Μικρό και Μεγάλο Περιστέρι). Μία άλλη εξαιρετικά ασυνήθης κλινική οντότητα συμβαίνει σε πολύ αυξημένη συχνότητα στα χωριά της περιοχής Μετσόβου: κακώθης μεσοθηλίωμα υπεζωκότα.³ Ο συνδυασμός αυτός υπεζωκοτικών αποπιτανώσεων και μεσοθηλιώματος μας οδήγησε στη σκέψη ότι το πρόβλημα μπορεί να οφείλεται σε εισπνοή αμιάντου αν και δεν υπάρχουν ορυχεία αμιάντου στην περιοχή. Για τον λόγο αυτό έγιναν διαβρογχιτικές βιοψίες σε άτομα με αποπιτανώσεις και βρέθηκαν ίνες αμιάντου (τρεμολίτη) σε μεγάλες ποσότητες.¹ Το ερώτημα που γεννήθηκε τότε ήταν ποιά είναι η πηγή των ινών αμιάντου. Η ερώτηση αυτή αποδείχθηκε πύο δύσκολο να απαντηθεί γιατί η πηγή του αμιάντου, όπως τελικά διαπιστώθηκε, χρησιμοποιείται ελάχιστα πια σήμερα. Υποθέσαμε από την αρχή ότι η πηγή έπρεπε να είναι κάποιο υλικό που εχρησιμοποιείτο στο παρελθόν όταν διαπιστώσαμε την ίδια συχνότητα αποπιτανώσεων σε Μετσοβίτες που έχουν εγκατασταθεί στα Τρίκαλα 20, 30 ακόμα και 60 χρόνια πριν.⁴ Ετσι, η αναζήτηση της πηγής του αμιάντου μας οδήγησε σε ένα υλικό, το οποίο έπαιρναν οι κάτοικοι από το χωμα κοντά στην Μηλιά και το χρησιμοποιούσαν για άσπρισμα εσωτερικών χώρων. Το χρησιμοποιούσαν διότι, όπως είπαν, ήταν θερμομονωτικό και δεν μαύριζε α-

Τομέας Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

πό τους καπνούς του τζακιού: (ασπρόχωμα, «λούτο»). Το «λούτο» εχρησιμοποιείτο σχεδόν από όλους τους Μετσόβιτες μέχρι το 1940-50, οπότε άρχισε να αντικαθίσταται από πιο σύγχρονα υλικά. Ανάλυση του «λούτου» έδειξε ότι αποτελείται από ίνες τρεμολίτη πανομοιότυπες με αυτές που βρέθηκαν στις βιοψίες πνεύμονα.⁵

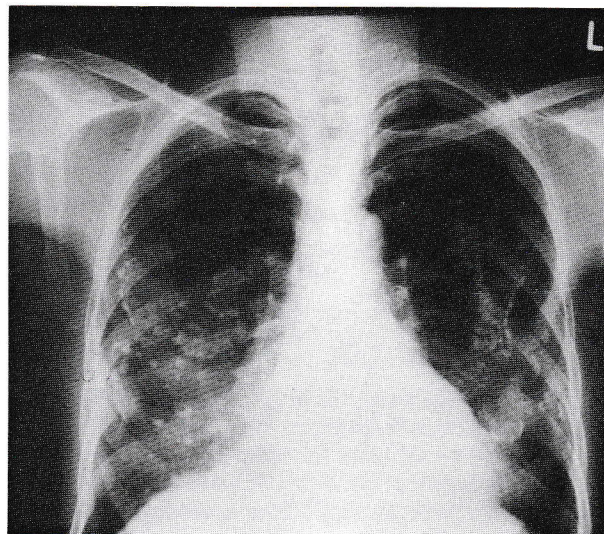
Είναι ενδιαφέρον ότι το υλικό αυτό μπορεί να έχει προκαλέσει αποτιτανώσεις σ' ολόκληρο τον άνω των 50 ετών πληθυσμό της περιοχής Μετσόβου, που ολόκληρος είχε εκτεθεί στο «λούτο». Αυτό το υποστηρίζουμε αφού δείξαμε αποτιτανώσεις με υπολογιστική τομογραφία σ' όλα τα εξετασθέντα άτομα άνω των 50 ετών που είχαν αρνητική ακτινογραφία.²

Στην παρούσα μελέτη, παρουσιάζουμε επιδημιολογικά δεδομένα που ενισχύουν την άποψη ότι το «λούτο» είναι η πηγή του αμιάντου υπεύθυνη για τις αποτιτανώσεις και το μεσοθηλίωμα στην περιοχή του Μετσόβου («πνεύμων Μετσόβου»). Επίσης, παρουσιάζουμε αρχικές πληροφορίες που δείχνουν ότι ο «πνεύμων Μετσόβου» δεν περιορίζεται στην περιοχή Μετσόβου αλλά συμβαίνει σποραδικά σε μια πολύ μεγαλύτερη περιοχή της Βορειοδυτικής και Κεντρικής Ελλάδας, που καθορίζεται γεωλογικά από τη ζώνη οφιολίθου της Πίνδου.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Προκειμένου να διερευνηθεί αν το «λούτο» είναι η μόνη πηγή τρεμολίτη υπεύθυνη για τον «πνεύμονα Μετσόβου» έγιναν οι εξής επιδημιολογικές μελέτες:

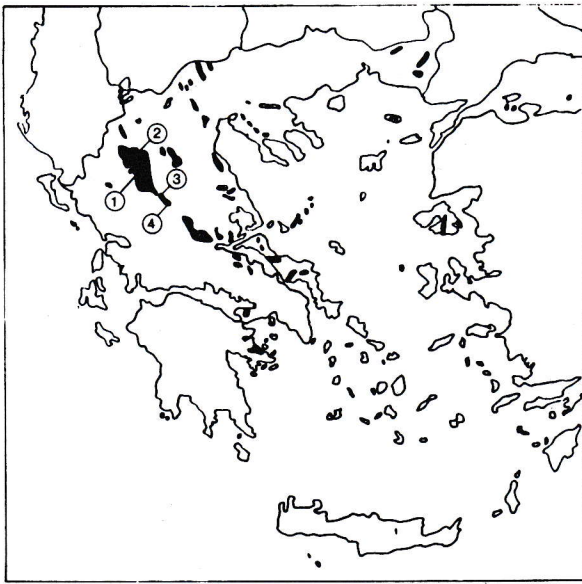
- 1) Κάτοικοι των τεσσάρων χωριών όπου η αρχική μας μελέτη δεν έδειξε αποτιτανώσεις,¹ ερωτήθηκαν ως προς τη χρήση του «λούτου» ή παρομοίων υλικών ακόμα και στο μακρινό παρελθόν.
- 2) Κάτοικοι των τεσσάρων χωριών όπου έχουν βρεθεί αποτιτανώσεις, ερωτήθηκαν την ίδια ερώτηση. Από αυτούς που ερωτήθηκαν, 241 μπόρεσαν να απαντήσουν με βεβαιότητα αν είχαν χρησιμοποιήσει «λούτο» και πότε σταμάτησαν την χρήση του.² Από τα άτομα αυτά, σχηματίστηκαν 2 ομάδες συγκρίσιμης ηλικίας, αλλά με διαφορετικά χρόνια έκθεσης στο υλικό αυτό. Η πρώτη ομάδα το είχε χρησιμοποιήσει 20 - 29 χρόνια και η δεύτερη 30 - 39. Οι δύο ομάδες συγκρίθηκαν ως προς την συχνότητα των αποτιτανώσεων, όπως έχει περιγραφεί παλαιότερα.^{1,2}
- 3) Οι περισσότεροι κάτοικοι της περιοχής Μετσόβου ανήκουν σε μια διαφορετική υποομάδα Ελλήνων: είναι σχεδόν Βλάχοι σε αντίθεση με τους κατοίκους των 4 χωριών ελέγχου, όπου δεν βρέθηκαν αποτιτανώσεις. Για να αξιολογήσουμε πιθανή φυλετική προδιάθεση, προσπαθήσαμε να βρούμε άτομα, μη Βλάχους, που είχαν γεννηθεί αλλού και εγκαταστάθηκαν στο Μέτσοβο πριν το 1940.
- 4) Οι ίδιες ερωτήσεις σχετικά με χρήση «λούτου» ή άλλων παρομοίων υλικών έγιναν σε κατοίκους χωριών μακριά από το Μέτσοβο στις οποίες είχαμε διαπιστώσει σποραδικές ή και συχνότερες περιπτώσεις υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων.



Εικόνα 1. Τυπική ακτινογραφία θώρακος Μετσόβιτη με εκτεταμένες αποτιτανώσεις υπεζωκότα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- 1) Κανένας από τους κατοίκους των χωριών ελέγχου (χωρίς αποτιτανώσεις) δεν θυμόταν να έχει χρησιμοποιηθεί «λούτο» ή παρόμοιο υλικό για άσπρισμα ή άλλες χρήσεις ακόμα και στο μακρινό παρελθόν.
- 2) Μόνο δύο από τους 241 κατοίκους της περιοχής Μετσόβου μπορούσαν να πουν με βεβαιότητα ότι δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ «λούτο». Κανένα από τα δύο άτομα δεν είχε αποτιτανώσεις. Οι περισσότεροι κάτοικοι έδωσαν την πληροφορία ότι σταμάτησαν την χρήση «λούτου» κυρίως μεταξύ 1960-70. Ετσι το υλικό αυτό χρησιμοποιείται σήμερα μόνο από 10% των κατοίκων περίπου. Οι αποτιτανώσεις ήταν πιο συχνές και πιο εκτεταμένες στην ομάδα ατόμων με μεγαλύτερη έκθεση στο υλικό αυτό. Ετσι, παρουσίαζαν αποτιτανώσεις 6/27 (22.2%) άτομα της πρώτης ομάδος (χρήση «λούτου»: 20-29 χρόνια) και 12/25 (48%) της δεύτερης ομάδος (χρήση: 30-39 χρόνια) ($p < 0.05$).
- 3) Μπορέσαμε να εντοπίσουμε μόνο ένα άτομο, μη Βλάχα, που εγκαταστάθηκε στο Μέτσοβο το 1930 σε ηλικία 17 ετών για να παντρευτεί και από τότε χρησιμοποιεί «λούτο». Είναι σήμερα 74 ετών και έχει εκτεταμένες αποτιτανώσεις.
- 4) Τέλος, τα κατ' αρχήν αποτελέσματα της επιδημιολογικής μελέτης σε 4 περιοχές της Βορειοδυτικής και Κεντρικής Ελλάδας, όπου έχουμε εντοπίσει σποραδικές περιπτώσεις υπεζωκοτικών αποτιτανώσεων (Δίστρατο Κονίτσης, Παναγιά, Μαλακάσι Μετσόβου, Μεγάρχη Τρικάλων και Μουζάκι Καρδίτσας) έχουν δείξει τα εξής:
 - α) Στις περιοχές αυτές έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν υλικό παρόμοιο με το «λούτο» που έπαιρναν από χώμα των γύρω λόφων και χρησιμοποιούσαν για άσπρισμα και άλλες χρήσεις.
 - β) Υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις συμβαίνουν τόσο σε Βλάχους όσο και σε μη Βλάχους.
 - γ) Και οι 4 αυτές περιοχές βρίσκονται μέσα στη ζώνη οφιολίθου της Πίνδου.



Εικόνα 2. Χάρτης της Ελλάδος όπου εικονίζονται η ζώνη οφιολίθου της Πίνδου και άλλες περιοχές οφιολίθου (με μαύρο). Οι αριθμοί αντιστοιχούν σε περιοχές όπου έχουμε ανιχνεύσει ενδημικές υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις: 1: Μέτσοβο, 2: Δίστρατο, 3: Μεγάρχη και Μουζάκι (Θεσσαλία).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι υπάρχει σχέση αιτίου-αποτελέσματος ανάμεσα στη χρήση του «λούτου» και την ενδημική αμιάντωση στην περιοχή Μετσόβου. Είναι φανερό ότι η χρήση του «λούτου» είναι ο μόνος παράγοντας που διαφοροποιεί τους Μετσοβίτες από τους κατοίκους των γύρω χωριών όπου δεν βρέθηκαν αποτιτανώσεις. Το γεγονός ότι η μεγάλη πλειοψηφία των Μετσοβιτών και των άλλων γύρω χωριών όπου βρέθηκαν αποτιτανώσεις είναι Βλάχοι δεν φαίνεται να έχει σημασία αφού η μελέτη μας εντόπισε αποτιτανώσεις τόσο σε μη Βλάχους κατοίκους Μετσόβου αλλά γεννημένους αλλού, όσο και σε μη Βλάχους κατοίκους περιοχής Με-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Constantopoulos S.H., Goudevenos J.A., Saratzis N., Langer A.M., Selikoff I.J., and Moutsopoulos H.M. Metsovo Lung: Pleural Calcification and Restrictive Lung Function in Northwestern Greece. Environmental Exposure to Mineral Fiber as Etiology. *Environ. Res.* 1985; 38, 319-331.
2. Constantopoulos S.H., Saratzis N., Kontogiannis D., Karantanas A., Goudevenos J., Katsiotis P. Tremolite whitewashing and pleural calcifications. *Chest*, in press 1987.
3. Constantopoulos S.H., Malamou - Mitsi V.D., Goudevenos J.A., Papathanasiou M.P., Pavlidis N.A., Papadimitriou C.S. High incidence of Malignant Pleural Mesothelioma in Neighbouring Villages of Northwestern Greece. *Respiration* 1987; 51, 266.
4. Κατσένης Ι., Σαρατζής Ν.Α., Γουδέβενος Ι.Α., Κωνσταντόπουλος Σ.Η.: Αποτιτανώσεις του υπεζωκότα σε Μετσοβίτες που ζουν εκτός της περιοχής του Μετσόβου. *Ιατρικά Χρονικά* 1987: 466-469.
5. Langer A.M., Nolan R.P., Constantopoulos S.H., and Moutsopoulos H.M. Association of Metsovo Lung and

γάρχης όπου βρέθηκαν αποτιτανώσεις. Η θέση ότι το «λούτο» είναι ο μόνος αιτιολογικός παράγοντας του «Πνεύμονα Μετσόβου» ενισχύεται και από το γεγονός ότι δεν βρέθηκαν αποτιτανώσεις υπεζωκότα σε κανένα από τα δύο άτομα κατοίκους Μετσόβου, που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ «λούτο».

Οι επιπτώσεις στην υγεία της επαγγελματικής έκθεσης σε αμίαντο (πνευμονική ίνωση, κακόηθες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα, υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις, βρογχογενές καρκίνωμα) είναι γνωστές.^{6,7} Λιγότερο γνωστές είναι οι επιπτώσεις της λεγομένης μη επαγγελματικής αμιάντωσης. Αυτή είναι μια σπάνια κλινική οντότητα που συμβαίνει σε άτομα που εκτίθενται στον αμίαντο συνήθως από τα πρώτα χρόνια της ζωής τους, κατά κανόνα χωρίς να γνωρίζουν ότι το υλικό που χρησιμοποιούν είναι αμίαντος. Τέτοια παραδείγματα έχουν περιγραφεί σποραδικά σε διάφορες χώρες της Ευρώπης και πιο εκτεταμένα στην Τουρκία.^{8,9,10,11} Στις περισσότερες περιπτώσεις ο αμίαντος είχε χρησιμοποιηθεί για άσπρισμα ή άλλες οικιακές χρήσεις και έχει προκαλέσει μόνο υπεζωκοτικές αποτιτανώσεις. Υπάρχει μόνο μία περιοχή στην Τουρκία όπου αυτές έχουν συνδυασθεί με μεσοθηλίωμα.¹¹ Παρόμοια είναι η περίπτωση του Μετσόβου όπου η συχνότητα του μεσοθηλιώματος είναι περίπου 300 φορές μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη. Η περίπτωση του Μετσόβου είναι η μοναδική ή εμφανίζεται η μοναδική στον κόσμο γιατί είναι η πρώτη όπου περιγράφεται ότι μη επαγγελματική χρήση αμιάντου έχει προκαλέσει προβλήματα υγείας σε ολόκληρο τον εκτεθέντα πληθυσμό. Αυτό δεν έχει αναφερθεί ούτε και για επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο. Πριν αποδώσουμε αυτό σε μοναδικές ιδιότητες του «τρεμολίτη Μετσόβου» ή σε μοναδική απόκριση του πληθυσμού πρέπει να γίνουν μελέτες με χρήση και υπολογιστικής τομογραφίας σε παρόμοιους πληθυσμούς στην Τουρκία.

Τέλος, οι αρχικές μελέτες μας στις νέες περιοχές ενδημικών αποτιτανώσεων στη Β.Δ. και Κεντρική Ελλάδα, δείχνουν ότι ο «Πνεύμων Μετσόβου» δεν περιορίζεται στην περιοχή Μετσόβου αλλά μπορεί να βρεθεί σποραδικά σε πληθυσμούς μέσα στη ζώνη οφιολίθου της Πίνδου εφ' όσον υπάρχουν παρόμοιες συνθήκες με αυτές του Μετσόβου.

pleural mesothelioma with exposure to tremolite-containing whitewash. *The Lancet* 1987; 1, 965.

6. Selikoff I.J., Churg J., Hammond E.C. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964; 188, 22-26.
7. Graighead J.E., Mossman B.T. The pathogenesis of asbestos-associated diseases. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306, 1446 - 1455.
8. Kiviluoto R. Pleural calcification as a roentgenologic sign of non-occupational endemic anthophyllite asbestosis. *Acta Radiol* 1960; Suppl, 194.
9. Burilkov T., and Michailova L. Asbestos content of the soil and endemic pleural asbestosis. *Environ Res.* 1970; 3, 443 - 451.
10. Yazicioglu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysolite asbestos in southeast Turkey. *Chest* 1976; 70, 43-47.
11. Artvinli M., and Baris I. (1979) Malignant mesothelioma in a small village in the Anatolian Region of Turkey: An epidemiologic study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979; 63, 17-20.

Tremolite in whitewash and endemic non-occupational asbestosis in North-West and Central Greece

N. Saratzis, I. Katsenis, M. Kita, S.H. Constantopoulos

SUMMARY

Epidemiologic survey of the population of Metsovo and other 3 neighbouring villages in North-west Greece, where we have previously reported evidence of endemic non-occupational asbestosis, has disclosed that the source of asbestos is a tremolite containing material used for whitewashing. This material («luto» soil) was used by all Metsovites until 1940-50 and with decreasing frequency until now. It has never been used in any of the villages where calcifications or other evidence of asbestos exposure was not observed. Analysis of two comparable groups with different time of exposure to the whitewash revealed that the group with longer exposure had more frequent and more extensive calcifications. Two inhabitants of Metsovo age 58 and 71 who never used «luto» had no calcifications. One individual who was born elsewhere, moved to Metsovo before 1940 when she was 17 and used «luto» has calcifications. Our results suggest that «luto» is the only source of asbestos responsible for the endemic pleural calcifications in Metsovo. Further studies suggest that the problem is not confined in the Metsovo area. We have already discovered 3 more areas with similar pleural calcifications, always combined with use of similar material for whitewashing. All these areas are located within the Pindos serpentine zone in North west and Central Greece.

PNEUMON(1987) 1:79-81

INTRODUCTION

Twenty years ago during the anti-tuberculosis campaign it was noted that many healthy inhabitants of the Metsovo area in North-West Greece had extensive pleural calcifications (Figure 1) ¹. This was thought to be a result of old tuberculous pleurisy and since it did not seem to cause any health problem it was not further investigated.

Six years ago with the establishment of the Medical School in Ioannina, we started reevaluating this unusual phenomenon since it did not seem likely that such extensive calcifications in such a big number of otherwise healthy individuals would have been caused by tuberculous pleurisy. The results of our studies so far have shown that the number of affected individuals is really very big. Roughly 48% of 800 examined chest roentgenograms in individuals over 30 (in total population of around 4.000, all ages) has calcifications. This number grows from 4.5% in the 30-40 group to 71.5% in individuals over 70. ² These calcifications occur only in 4 villages of the Metsovo area (Metsovo, Milea, Anilio, Votonossi) and more of the neighbouring villages that were used as control. ¹ Another unusual entity occurs with increased frequency in the same 4 villages; malignant pleural mesothelioma. ³ This combination of pleural calcifications and

mesothelioma led us to the possibility that the problem was caused by inhalation of asbestos, even though there is no asbestos manufactured or exploited in the area. We pursued this further with trans-bronchial lung biopsies of affected individuals and found asbestos fibers (tremolite) in large amounts. ¹ The question that arose then was where is the source of the fiber. This proved more difficult to answer because the source of asbestos is barely used today. We hypothesized that it should be something used in the past when we observed the same incidence of calcifications in Metsovites who had emigrated to Trikala (a city in Central Greece) 20, 30 even 60 years ago. ⁴

Thus search for possible asbestos sourced led to a material outcropped from the soil near Milea and used for whitewashing («luto» soil). It was used by virtually all inhabitants of Metsovo, Milea, Anilio, Votonossi until 1940 - 50 and has been gradually displaced by modern plastic materials. Analysis of «luto» soil revealed that it consists of tremolite identical to that found in the lung biopsies. ⁵ It is of interest that this material may have caused pleural calcifications in all exposed individuals, that is the whole population of Metsovites born before 1940 - 50. We suggested that after uncovering calcifications, with chest computed tomography in all individuals over 50 with negative chest roentgenograms. ²

In the present study we report epidemiologic data supporting the thesis that «luto» soil in the only so-

**From the Department of Medicine,
School of Medicine,
University of Ioannina, Ioannina, Greece.**

source of asbestos responsible for the calcifications and mesotheliomas of the Metsovo area («Metsovo lung»). Also, we present preliminary data suggesting that «Metsovo lung» is not confined to the Metsovo area but occurs sporadically in a much larger area in Northwest and Central Greece identified geologically as the «Pindos serpentine zone».

METHODS

In order to investigate if «luto» soil is the only source of tremolite responsible for «Metsovo lung» the following epidemiologic studies were carried out;

1. Inhabitants of the 4 villages (Anthochori, Chrysovitsa, Megalo Peristeri and Micro Peristeri) where our original study¹ had failed to identify individuals with pleural calcifications, were asked as for the use of «luto» or similar material even in the remote past.
2. Inhabitants of Metsovo and the other 3 villages with calcifications (Milea, Anilio, Votonossi) were also asked the same question. Of those questioned, 241 were able to answer whether they had used «luto» and when they had stopped using it. From those it became possible to form two groups of similar age but different years of use of «luto»; group A had used it 20-29 years and group B had used it 30-39 years. These two groups were compared as to the presence and degree of calcifications as described previously.^{1,2}
3. Most inhabitants of Metsovo belong to a different subgroup of Greeks; Vlachi, unlike the inhabitants of the 4 villages where calcifications were not found. In order to evaluate possible racial predilection, efforts were made to identify individuals non-Vlachi, born in different villages who had emigrated to Metsovo before 1940.
4. «Luto» soil questionnaire was carried out in village remote from the Metsovo area where sporadic or more frequent cases of pleural calcifications had been noticed during our study.

RESULTS

1. None of the inhabitants of the control villages remembered ever using «luto» for whitewashing or any other use even in the remote past.
2. Only two of 241 inhabitants of the 4 villages where calcifications had been observed had never used «luto». Neither one had calcifications. Most of those who had used «luto» gave the information that they had abandoned its use mainly between 1960-70. Thus, it is now used by less than 10% of households. The calcifications were more frequent and more extensive in group B (those who had used the whitewash 30-39 years) than in group A (used of «luto»; 20-29 years). Thus, while 12/25 from group B had calcifications, these occurred only in 6/27 from group A (48% versus 22.2%, $p < 0,05$)².
3. We were able to identify only one person, non-Vlacha who emigrated to Metsovo in 1930 to get married, 17 years old. She had used «luto» until 1970. She is now 74 and her chest roentgenogram

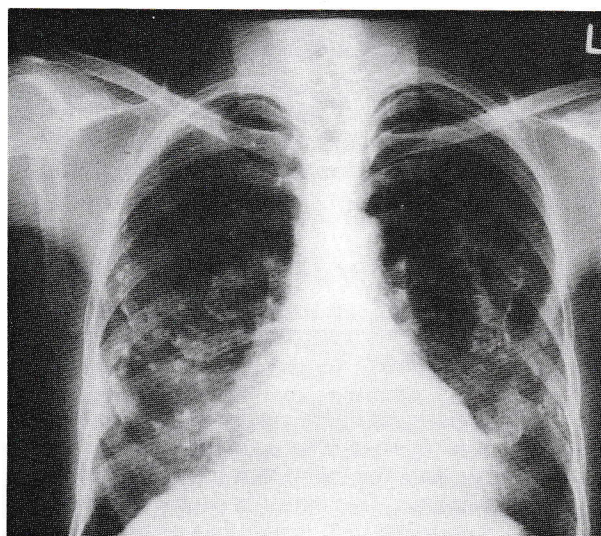


Figure 1. Typical chest roentgenogram of a healthy 70 year old inhabitant of Metsovo showing extensive pleural calcifications.

- shows extensive calcifications.
4. Finally preliminary epidemiologic studies in 4 areas of Northwest and Central Greece where sporadic cases of extensive pleural calcifications have been observed (Distrato, N.W. of Metsovo, Panagia, Malakassi in the Metsovo area, Megarichi, and Mouzaki S.E. of Metsovo in Thessaly) have revealed the following:
 - a) Inhabitants of all these areas were using materials similar to «luto» obtained from the soil of nearby hills for whitewashing and other uses.
 - b) Calcifications occur in Vlachi and non-Vlachi.
 - c) All these areas are located within the «serpentine zone» of Pindos mountain.

DISCUSSION

The results of our study suggest strongly that there is a cause-effect relationship between the use of «luto» and the endemic condition that we have named «Metsovo lung». It is now clear that the use of «luto» is the only differentiating factor between Metsovites and the inhabitants of neighbouring villages where calcifications were not noted. The fact that the vast majority of inhabitants of Metsovo and the other 3 villages with calcifications are Vlachi does not seem to have any relevance since we have observed calcifications both in non-Vlachi inhabitants of Metsovo born elsewhere and in non-Vlachi inhabitants of Megarichi and Mouzaki in Thessaly. The suggestion that «luto» is the only causal factor is supported further by the fact that we failed to detect calcifications in the two inhabitants of Metsovo who denied the use of «luto».

The ill-effects of occupational asbestos exposure (interstitial fibrosis, malignant pleural mesothelioma, pleural calcifications, bronchogenic carcinoma) are well-known.^{6,7} Also rather well defined are the effects of the so called «non-occupational» asbestos expo-

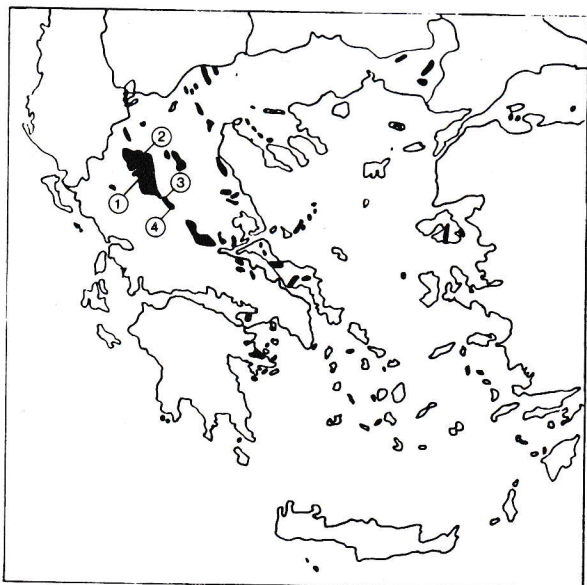


Figure 2. Map of Greece indicating (black areas) the serpentine zone of Pindos and serpentine areas in the rest of Greece. The numbers indicate areas where endemic pleural calcifications have been traced. 1 = Metsovo area, 2 = Distrato, 3, 4 = Mousaki, Megarhi (Thessaly).

sure. This is a rare but well recognized entity occurring in individual exposed to asbestos usually from the first years of their life, usually without knowing that the incriminated material is asbestos. Such examples exist in several countries of Europe and in Turkey.^{8,9,10,11} In most of these small endemic conditions, asbestos used for whitewashing or other household uses has caused only pleural calcifications.

There is one area in Turkey (Korain) where this has been coupled with high incidence of malignant pleural mesothelioma.¹¹ Such is the case in Metsovo where the incidence of mesothelioma is about 300 times the expected incidence of one/million/year.³ The Metsovo area is unique, in the world, or appears unique because it is the first area where non-occupational use of asbestos seem to have caused health problems (pleural calcifications) in the entire exposed population which is the entire population of several villages. This has never been reported even with occupational exposure.

Finally, the preliminary results of our investigation in the «new areas» of endemic pleural calcifications in Northwest and Central Greece indicate that «Metsovo lung» is not confined in the Metsovo area but can be found in scattered clusters among populations within the Pindos serpentina zone if similar social customs to those of Metsovo exist.

REFERENCES

1. Constantopoulos S.H., Goudevenos J.A., Saratzis N., Langer A.M., Selikoff I.J., and Moutsopoulos H.M. Metsovo Lung: Pleural Calcification and Restrictive Lung Function in Northwestern Greece. Environmental Exposure to Mineral Fiber as Etiology. *Environ. Res.* 1985; 38, 319 - 331.
2. Constantopoulos S.H., Saratzis N., Kontogiannis D., Karantanas A., Goudevenos J., Katsiotis P., Tremolite whitewashing and pleural calcifications. *Chest*, in press 1987.
3. Constantopoulos S.H., Malamou-Mitsi V.D., Goudevenos J.A., Papathanasiou M.P., Pavlidis N.A., Papadimitriou C.S. High incidence of Malignant Pleural Mesothelioma in Neighbouring Villages of Northwestern Greece. *Respiration* 1987; 51, 266-271.
4. Katsenis I., Saratzis N.A., Goudevenos J.A., Constantopoulos S.H., Pleural calcifications in Metsovites emigrants to Trikala. *Iatrika Chronica* (Greek) 1987; 10, 466-469.
5. Langer A.M., Nolan R.P., Constantopoulos S.H., and Moutsopoulos H.M. Association of Metsovo Lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite-containing whitewash. *The Lancet* 1987; 1, 965.
6. Selikoff I.J., Churg J., Hammond E.C. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964; 188, 22-26.
7. Graighead J.B., Mossman B.T. The pathogenesis of asbestos - associated diseases. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306, 1446 - 1455.
8. Kiviluoto R. Pleural calcification as a roentgenologic sign of non-occupational endemic anthophyllite asbestosis. *Acta Radiol* 1960; Suppl, 194.
9. Burilkov T., and Michailova L. Asbestos content of the soil and endemic pleural asbestosis. *Environ Res* 1970; 3, 443 - 451.
10. Yazicioglu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysolite asbestos in southeast Turkey. *Chest* 1976; 70, 43-47.
11. Artvinli M., and Baris, I. (1979) Malignant mesothelioma in a small village in the Anatolian Region of Turkey: An epidemiologic study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979; 63, 17-20.



Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων στα παιδιά

Χαράλαμπος Β. Κατσαρδής

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Μορφολογικές διαφορές αναπνευστικού συστήματος του παιδιού σε σχέση με τον ενήλικα.
3. Λειτουργικές διαφορές αναπνευστικού συστήματος του παιδιού σε σχέση με τον ενήλικα.
4. Η εκτέλεση λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων στα παιδιά.
5. Προβλεπόμενες τιμές λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων, για την παιδική ηλικία.
6. Μέτρηση στατικών πνευμονικών όγκων.
7. Καμπύλη βίαιης εκπνευστικής ζωτικής χωρητικότητας.

1. Εισαγωγή

Η πρώτη εφαρμογή λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων σε ενήλικους και παιδιά, έγινε από τον Hutchinson το 1846.¹ Από τότε μέχρι σήμερα έχει γίνει τεράστια πρόοδος, ώστε οι λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων ν' αποτελούν για τον σύγχρονο γιατρό, πολύτιμη βοήθεια στη καλύτερη διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών με νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος. Στην Κλινική πράξη η εφαρμογή των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων στα παιδιά θα μπορούσε να διαιρεθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) Διαγνωστική χρήση (κατάταξη πνευμονικού νοσήματος, εκτίμηση της βαρύτητας, εκτίμηση κινδύνου προκειμένου για θεραπευτική ή διαγνωστική επέμβαση κ.λ.π.) και β) Θεραπευτική χρήση (ένδειξη ειδικής θεραπείας, παρακολούθηση πορείας της νόσου, εκτίμηση της «απάντησης» στη θεραπεία, ρύθμιση της διάρκειας και της μορφής της θεραπείας, δημιουργία αισθήματος ασφάλειας στον θεράποντα γιατρό, τον ασθενή και τους γονείς, για την πορεία και την πρόγνωση της νόσου κ.λ.π.). Στον Ερευνητικό τομέα η εφαρμογή των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων, έχει κύρια σκοπό τη μελέτη των αλλαγών της πνευμονικής λειτουργίας σε συνάρτηση με την ηλικία και την απώτερη επίδραση των οξέων και χρόνιων παραγόντων στην ανάπτυξη του πνεύμονα.^{2,3}

Δύο ιδιαιτερότητες πρέπει να έχει υπόψη του αυ-

τός, που ασχολείται για πρώτη φορά με τις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων στα παιδιά. Η πρώτη είναι πως οι πνεύμονες όχι μόνον αυξάνουν σε μέγεθος από τη γέννηση μέχρι την ενηλικίωση, αλλά σύγχρονα υφίστανται κατά την περίοδο αυτή αλλαγές, για να πάρουν την τελική τους διαμόρφωση. Έτσι για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνει συσχετισμός τους με τις σωματικές διαστάσεις και την ηλικία του παιδιού.

Η άλλη ιδιαιτερότητα έχει σχέση με τη δυσκολία συνεργασίας του εξετάζοντος με το παιδί, και μάλιστα το άρρωστο, για την ακρίβεια εκτέλεσης των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων. Ας δούμε το καθένα από τα θέματα αυτά χωριστά.

2. Μορφολογικές διαφορές αναπνευστικού συστήματος του παιδιού σε σχέση με τον ενήλικα.

Οι πνεύμονες του νεογέννητου δεν είναι μια μικρογραφία των πνευμόνων ενήλικου ατόμου.⁴ Η ενδομήτρια ανάπτυξη του πνεύμονα διαιρείται σε 4 περιόδους: α) Εμβρυονική (πρώτες 5 εβδομάδες κύησης) β) Ψευδοαδενική (5η-17η εβδομάδα), γ) Περίοδος αυλοποίησης (16η-24η εβδομάδα) και δ) Περίοδος τελικών σάκκων (από 24η εβδομάδα-γέννηση). Την 16η-17η εβδομάδα της κύησης έχουν δημιουργηθεί όλες οι διακλαδώσεις του βρογχικού δέντρου από την τραχεία μέχρι και τα τελικά βρογχιόλια. Μετά από αυτή την περίοδο δεν αναπτύσσονται νέοι αεραγωγοί οδοί, αλλά υπάρχει αύξηση του μεγέθους των ήδη υφιστάμενων.^{4,5} Η περίοδος της αυλοποίησης χαρακτηρίζεται

από την εμφάνιση των αναπνευστικών βρογχιολίων, την αύξηση του αριθμού των αιμοφόρων αγγείων και την ελάττωση του συνδετικού ιστού. Σε αντίθεση με την ενωρίς εμφάνιση των βρογχιολίων, πραγματικές κυψελίδες δεν υπάρχουν κατά τη γέννηση.⁶ Κατά το 2ο μήνα της εξωμήτριας ζωής δευτεροπαθή διαφράγματα εμφανίζονται στα τοιχώματα των τελικών σάκκων. Η ανάπτυξη τους προκαλεί διαίρεση των αεροφόρων χώρων με αποτέλεσμα την πρώτη, μορφολογικά, αναγνώριση κυψελίδων. Έκτοτε οι κυψελίδες αυξάνουν σε αριθμό και μέγεθος, με συνεχή κατάτμηση των αρχικών και με μετατροπή των τελικών βρογχιολίων σε αναπνευστικά (κυψελιδοποίηση). Χαρακτηριστικό είναι πως ο αριθμός των κυψελίδων από την γέννηση (24×10^6 τελικοί σάκκοι) αυξάνονται σε 129×10^6 σε ηλικία 13 μηνών (43% του συνολικού αριθμού του ενήλικου), φθάνουν τις 280×10^6 σε ηλικία 8 χρόνων και ο τελικός τους αριθμός υπολογίζεται σε 296×10^6 περίπου στα ενήλικα άτομα.⁷ Όπως φαίνεται μετά την ηλικία των 8 χρόνων η αύξηση είναι ελάχιστη σε ποσότητα αλλά εξακολουθεί από πλευράς μεγέθους.⁴ Από την βρεφική στην ενήλικη ζωή η διάμετρος της τραχείας τριπλασιάζεται, οι διαστάσεις των κυψελίδων τετραπλασιάζονται και ο αριθμός τους δεκαπλασιάζεται (σε σύγκριση με την αύξηση του μεγέθους του σώματος, που εικοσιπλασιάζεται). Η επιφάνεια των πνευμόνων, σε πλήρη ανάπτυξη, έχει μια στενή σχέση με το σωματικό βάρος, ανεξάρτητα από την ηλικία, που υπολογίζεται σε 1 τ.μ./kg βάρους σώματος.^{4,8,9}

Ο διάμεσος ιστός των πνευμόνων περιέχει λίγες κολλαγόνες και ελαστικές ίνες κατά τη γέννηση. Η δημιουργία ελαστικών ινών με την ηλικία, στα κυψελιδικά διαφράγματα, που περιβάλλουν τις αεραγωγούς οδούς, λειτουργεί σαν στήριγμα και εμποδίζει την σύμπτωση των κυψελίδων.

Οι ενδοκυψελιδικοί πόροι του Kohn και οι βρογχοκυψελιδικές επικοινωνίες του Lambert είναι μικροί σε αριθμό και μέγεθος ή ελλείπουν τελείως στο νεογέννητο.⁸ Φθάνουν στην πλήρη ανάπτυξη τους περί τον 7ο χρόνο της ζωής. Ο παράπλευρος αερισμός, που εξηγηρείται μέσα από αυτές τις επικοινωνίες, ελλείπει ουσιαστικά στο βρέφος και το μικρό παιδί. Αν στο παραπάνω μειονέκτημα προστεθούν η ανεπάρκεια κολλαγόνων και ελαστικών ινών που προαναφέρθηκε και η έλλειψη επιφανειοδραστικής ουσίας (surfactant) στα πρόωρα νεογνά, γίνεται φανερό η ευκολία δημιουργίας ατελέκτασης σε σχέση με τον ενήλικο.

Το κυκλοφορικό σύστημα του έμβριου διαφέρει από εκείνο του ενήλικου, βασικά σε τρία σημεία: α) Αυξημένη πίεση της μικρής κυκλοφορίας (5-10% της καρδιακής παροχής αρδεύει τον πνεύμονα) β) χαμηλές αντιστάσεις στην πλακουντιακή κυκλοφορία (διοχετεύεται το 50% περίπου της καρδιακής παροχής) και γ) ύπαρξη επικοινωνίας (shunt) προς τ' αριστερά με ενδοκαρδιακή ανάμειξη αίματος ή μέσω του αρτηριακού πόρου. Ενώ στο τελειόμηνο ο αρτηριακός πόρος αποφράσσεται μέσα στις τρεις πρώτες μέρες της ζωής, στα πρόωρα μπόρνα να παραμείνει ανοιχτός για εβδομάδες ή και μήνες. Πληθώρα αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία, καρδιομεγαλία, ελαττωμένη διατασιμότητα και αυξημένες αντιστάσεις είναι τα επακόλουθα της παραμονής αυτής της επικοινωνίας.

Τα τριχοειδή αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας έρχονται, περί την 24η εβδομάδα της κύησης, σε στε-

νή επαφή με τα αναπνευστικά βρογχιόλια και τους κυψελιδικούς πόρους. Αρτηρίες με μυϊκό τοίχωμα εκτείνονται μόνον μέχρι τα τελικά βρογχιόλια στο έμβρυο και το μικρό παιδί. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας εμφανίζουν μυϊκό τοίχωμα και οι αρτηρίες των κυψελιδικών πόρων, οπότε εξηγείται και η αύξηση της αντίδρασης στην υποξία με την πάροδο της ηλικίας.⁵

Οι μυϊκές ίνες του διαφράγματος είναι όχι μόνο μικρότερες στο νεογέννητο, αλλά και η αναλογία των ανθεκτικών στη κόπωση ινών αυξάνει από το πρόωρο (10%) στο τελειόμηνο νεογνό (25%) και φθάνει στην αναλογία του ενήλικου (50-55%) στον όγδοο μήνα της ζωής.⁴

3. Λειτουργικές διαφορές αναπνευστικού συστήματος του παιδιού σε σχέση με τον ενήλικα.

Η σχέση ελαστικών και κολλαγόνων ινών συντελεί στην αλλαγή της συσχέτισης όγκου-πίεσης του πνεύμονα από το βρέφος στον ενήλικα.

Η καμπύλη πίεσης-όγκου μετακινείται προς τα δεξιά και ευθειάζεται περισσότερο με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι για τον ίδιο κλασματικό όγκο της ολικής χωρητικότητας, η πίεση ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων είναι μεγαλύτερη στα ενήλικα άτομα απ' ό,τι στα παιδιά και τα βρέφη. Αξιοσημείωτο, όμως, είναι το γεγονός, πως μετά τα 45 χρόνια, η καμπύλη αυτή μετακινείται πάλι προς τ' αριστερά και μοιάζει μ' εκείνη 7χρονου παιδιού.^{1,5} Η διαπνευμονική πίεση (P_{tp}) είναι εξαιρετικά μικρή στα βρέφη και με την ηλικία αυξάνει. Μάλιστα με μηδενική P_{tp} πνευμονικός όγκος, που αντιστοιχεί στα βρέφη είναι μόνο το 20% της ολικής χωρητικότητας (TLC), πράγμα που δεν συμβαίνει ακόμα και σε παιδιά 7 χρόνων. Η ενδοτικότητα (C), που εκφράζει, τη σχέση μεταβολής του όγκου (Δv) προς την αντίστοιχη μεταβολή της πίεσης (ΔP), για τον θωρακικό σκελετό του νεογέννητου, είναι πολύ μεγάλη. Με την ηλικία η ενδοτικότητα ελαττώνεται. Πόσο από αυτή τη μεταβολή σχετίζεται με την ασβεστοποίηση των οστών και την αλλαγή του συνδετικού ιστού και πόσο στη δυσανάλογη ανάπτυξη του θωρακικού τοιχώματος σε σχέση με την ανάπτυξη του πνεύμονα, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.¹⁰ Η ενδοτικότητα των πνευμόνων του νεογέννητου ($4-6 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$) είναι πολύ μικρότερη από εκείνη του ενήλικου ($125-190 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$). Η ειδική όμως ενδοτικότητα (η έκφραση της ενδοτικότητας σε σχέση με τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα) παρουσιάζει ελάχιστη μεταβολή με την πάροδο της ηλικίας. Ας σημειωθεί, πως, αν λάβει κανείς υπ' όψη του, τον όγκο αναπνεόμενου αέρα (V_T) του νεογέννητου ($16-20 \text{ ml}$) και του ενήλικου ($400-500 \text{ ml}$) από την μια μεριά και την ενδοτικότητα των πνευμόνων τους από την άλλη, φαίνεται πως κατά την ήρεμη εισπνοή χρειάζονται και οι δύο να εφορμήσουν την ίδια πίεση. Ακόμα αν εκφραστεί η ενδοτικότητα σε σχέση με το σωματικό βάρος, τότε, παραμένει σχεδόν σταθερή με την πάροδο της ηλικίας, με τιμή περίπου ίση με $2-3 \text{ ml/cm H}_2\text{O/Kg}$. Η ολική ενδοτικότητα όμως του αναπνευστικού συστήματος (θωρακικού τοιχώματος και πνευμόνων) ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας.^{4,9,10,11}

Οι πνευμονικές αντιστάσεις (αντιστάσεις αεροφόρων οδών και αντιστάσεις πνευμονικού ιστού) είναι

αυξημένες στο νεογέννητο, σε σχέση με τον ενήλικο. Κατά ένα μέρος αυτό αποδίδεται στην ύπαρξη μεγάλης ποσότητας υγρών στους πνευμονικούς ιστούς σ' αυτή την ηλικία.³ Οι αντιστάσεις του πνευμικού ιστού είναι διπλάσιες (8,7cmH₂O/l/sec) στα βρέφη απ' ότι στους ενήλικες και αποτελούν το 50% των συνολικών, ενώ στους ενήλικες το 20%.^{9,12,13} Οι αντιστάσεις των αεροφόρων οδών (στα βρέφη περιλαμβάνονται και οι ρινικές αεροφόροι οδοί) είναι μεγαλύτερες στα νεογνά και με την ηλικία ελαττώνονται. Ενώ όμως οι αντιστάσεις των μικρών αεροφόρων οδών αποτελούν το 20-30% των αντιστάσεων αυτών στους ενήλικες, στα βρέφη το ποσοστό αυτό είναι σχεδόν διπλάσιο (50%) και δεν ελαττώνεται σημαντικά πριν τον 5ο χρόνο της ζωής.^{4,5} Η ειδική αγωγιμότητα (η έκφραση της αγωγιμότητας σε σχέση με τον πνευμονικό όγκο, που αναφέρεται) είναι μεγαλύτερη στα βρέφη, απ' ότι στους ενήλικες. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην ύπαρξη σχετικά ευρείας διαμέτρου αεροφόρων οδών, σε σύγκριση με το αραιό παρέγχυμα, που «εξυπηρετούν» στην βρεφική ηλικία.^{5,5a} (Πίνακας 1).

4. Η εκτέλεση λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων στα παιδιά.

Η εκτέλεση των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων στα παιδιά απαιτεί: α) εξειδικευμένο προσωπικό με εμπειρία στο σχετικό τομέα¹⁷ β) εκπαίδευση του παιδιού για τη δοκιμασία που θα ακολουθήσει π.χ. να βάλει ο εξεταζόμενος για λίγο στο στόμα του μόνο το επιστόμιο και ν' αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα, στη συνέχεια να προστεθή το ρινοπίεστρο κ.λ.π. Η ανώδυνη διαδικασία της δοκιμασίας, η παρομοίωση της με κάτι οικείο ή ενδιαφέρον για αυτόν, διευκολύνει τη συνεργασία. Αν ο πληθυσμογράφος παρουσιαστεί σαν διαστημόπλοιο, το σπιρόμετρο σαν ένα μηχάνημα που δείχνει «πόσο καλά αναπνέει», η δύναμη που πρέπει να καταβάλει κατά τη βίαια εκπνοή είναι η ίδια μ' εκείνη, που έσβησε τα «κεράκια» της τούρτας των προηγούμενων γενεθλίων του, τότε οι αρνήσεις το παιδιού θα είναι λιγότερες και το αίσθημα της κλειστοφοβίας (που σημειωτέον συμβαίνει σπανιότερα στα παιδιά απ' ότι στους ενήλικες) σχεδόν ανύπαρκτο. Από την

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Μεταβολές παραμέτρων αναπν. λειτουργίας από τη γέννηση στην ενήλικη ζωή

Ολική Ενδοτικότητα	↓	Πνευμον. Αντιστάσεις	↓
Θωρακική Ενδοτικότητα	↓	Πνευμονικού ιστού Αντιστάσεις	↓
Πνευμονική Ενδοτικότητα	↑	Αεροφόρων οδών Αντιστάσεις	↓
Ειδική Ενδοτικότητα	≈	Σχέση Περιφ. Αντιστ./Ολ. Αντιστ.	↓
Ενδοτικότητα Πνευμ./Kg Β.Σ.≈		Αγωγιμότητα	↑
		Ειδική Αγωγιμότητα	↓

Η καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο βρίσκεται μετατοπισμένη αριστερά στο αίμα του έμβριου και του νεογέννητου, λόγω της μεγαλύτερης συγγένειας του οξυγόνου με την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη.

Τέλος ο έλεγχος της αναπνοής διαφέρει στα νεογέννητα και στους ενήλικες. Η υπερκαπνία διεγείρει προοδευτικά περισσότερο τον αερισμό πρόωρων και τελειόμηνων από τη γέννηση μέχρι το τέλος του πρώτου μήνα της ζωής. Αν ο κατά λεπτό αερισμός συσχετιστεί με το σωματικό βάρος, τότε τα βρέφη υπερτερούν των ενήλικων για την ίδια μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα, ίσως λόγω μεγαλύτερης παραγωγής διοξειδίου ανά Kg βάρους και μικρότερη ικανότητα του αίματός των να δράσει σαν ρυθμιστικό διάλυμα.⁴

Η «απάντηση» στην υποξία στο νεογέννητο είναι διφασική, με μία αρχική αύξηση του αερισμού, που ακολουθείται, μετά ένα πρώτο λεπτό περίπου, με ελάττωση κάτω και από το επίπεδο εκκίνησης. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, όσο περισσότερο υποξικό είναι το νεογέννητο, τόσο πιο μικρή είναι η «απάντηση» στη χορήγηση μείγματος με αυξημένη συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα. Το πότε ακριβώς η αναπνευστική συμπεριφορά του βρέφους πλησιάζει εκείνη του ενήλικα δεν είναι ακριβώς γνωστό, με αναφορές από την πρώτη έως τις τέσσερις εβδομάδες της ζωής.^{5,15,16}

άλλη μεριά, η προσπάθεια για να του εξηγηθεί, πώς να αναπνέει φυσιολογικά, θεωρείται επιζήμια, μια και επιτυγχάνεται, όπως και το φυσιολογικό βάδισμα, συνήθως ασυναίσθητα.^{2,12} Είναι σπουδαίο να καθοδηγείται το παιδί με έντονη φωνή, καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας.¹² γ) Ευχάριστο περιβάλλον, με λίγο γέλιο, λίγη συζήτηση, κατάλληλα στολισμένο εργαστήριο, προδιαθέτει ευνοϊκά το παιδί¹² και δ) Κατάλληλη εκλογή δοκιμασιών και μηχανημάτων.² Οδηγίες για τις προδιαγραφές των μηχανημάτων και τον τρόπο ελέγχου αυτών, πριν τις μετρήσεις σε παιδιά, αναφέρονται στην βιβλιογραφία.¹⁸ Η ηλικία πάντως του ασθενή είναι ο καθοριστικός παράγοντας για το είδος της δοκιμασίας.

Στα νεογέννητα και τα μικρά βρέφη (μέχρι ηλικίας 6 μηνών) τα αέρια αίματος θεωρούνται η πιο αξιόπιστη δοκιμασία. Ο προσδιορισμός της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) μπορεί να γίνει με την πληθυσμογραφική μέθοδο, ενώ για τις μεθόδους του ήλιου και της έκπλυσης του άζωτου υπάρχουν επιφυλάξεις. Η ζωτική χωρητικότητα (VC) είναι δύσκολο να μετρηθεί και η παρομοίωση της με τον εκπνεόμενο όγκο του κλάμματος του βρέφους, θεωρείται μάλλον υπεραπλούστευση.^{9,12} Σε αναισθητοποιημένα βρέφη είναι δυνατόν να μετρηθεί μετά βίαιο «άδειασμα» των πνευμόνων η VC. Η ενδοτικότητα και οι αντιστάσεις, είτε με τη βοήθεια του προσδιορισμού της πίεσης στον οισοφάγο (υπεζωκοτική πίεση), είτε με την τεχνική της δυναμικής ταλαντωσιμετρίας (for-

ced oscillation technique), μπορεί να μετρηθούν μετά κάποιο βαθμό καταστολή του βρέφους.^{1,19,20} Ο κατά λεπτό αερισμός, ο κυψελιδικός αερισμός, η σχέση του φυσιολογικά νεκρού χώρου προς τον όγκο αναπνεόμενου αέρα και η αρτηριοκυψελιδική διαφορά O₂ μπορεί να καθοριστούν. Όπως είναι ευνόητο δοκιμασίες που απαιτούν προσπάθεια (π.χ. άσκησης, μέγιστου εθελοντικού αερισμού κ.λπ.) δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστούν.

Η περίοδος από την ηλικία των 6 μηνών μέχρι την ηλικία των 5-6 χρόνων θεωρείται η πιο δύσκολη για την εκτέλεση λειτουργικών δοκιμασιών. Ο αρνητισμός του παιδιού και το χαμηλό επίπεδο συνεργασίας είναι βασικά υπεύθυνοι για την αναξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Σ' αυτή την ηλικία βασικά είναι και πάλι τα αέρια αίματος και οι προσδιορισμοί των παραμέτρων που εξαρτώνται από τις τιμές τους. Από την ηλικία των 4 χρόνων μερικά παιδιά είναι δυνατόν να δώσουν αξιόπιστες καμπύλες βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC), και να συνεργαστούν σε δοκιμασίες άσκησης. Μετά καταστολή του παιδιού γίνεται μέτρηση της FRC, πνευμονικής ενδοτικότητας και αντιστάσεων με πληθυσμογράφο ή με δυναμική ταλαντωσιμετρία. Η μεγίστη εκπνευστική ροή (PEFR) μπορεί να προσδιοριστεί σε παιδιά της ηλικίας αυτής (4 χρόνων) με το ροόμετρο Wright.^{1,21}

Η προσεκτική φυσική εξέταση, η ακτινογραφία θώρακα και σε ειδικές περιπτώσεις το σπινθηρογράφημα συμπληρώνουν την εκτίμηση της κατάστασης του αναπνευστικού συστήματος του παιδιού στη δύσκολη, για λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων, αυτή περίοδο.^{1,22}

Η περίοδος μετά την ηλικία των 6 χρόνων θεωρείται η πιο ευνοϊκή για τη χρήση λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων στα παιδιά, μια' και η ακρίβεια εκτέλεσής τους και η αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων, δεν διαφέρουν ουσιαστικά από των ενηλίκων. (Πίνακας 2).

5. Προβλεπόμενες τιμές λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων για την παιδική ηλικία.

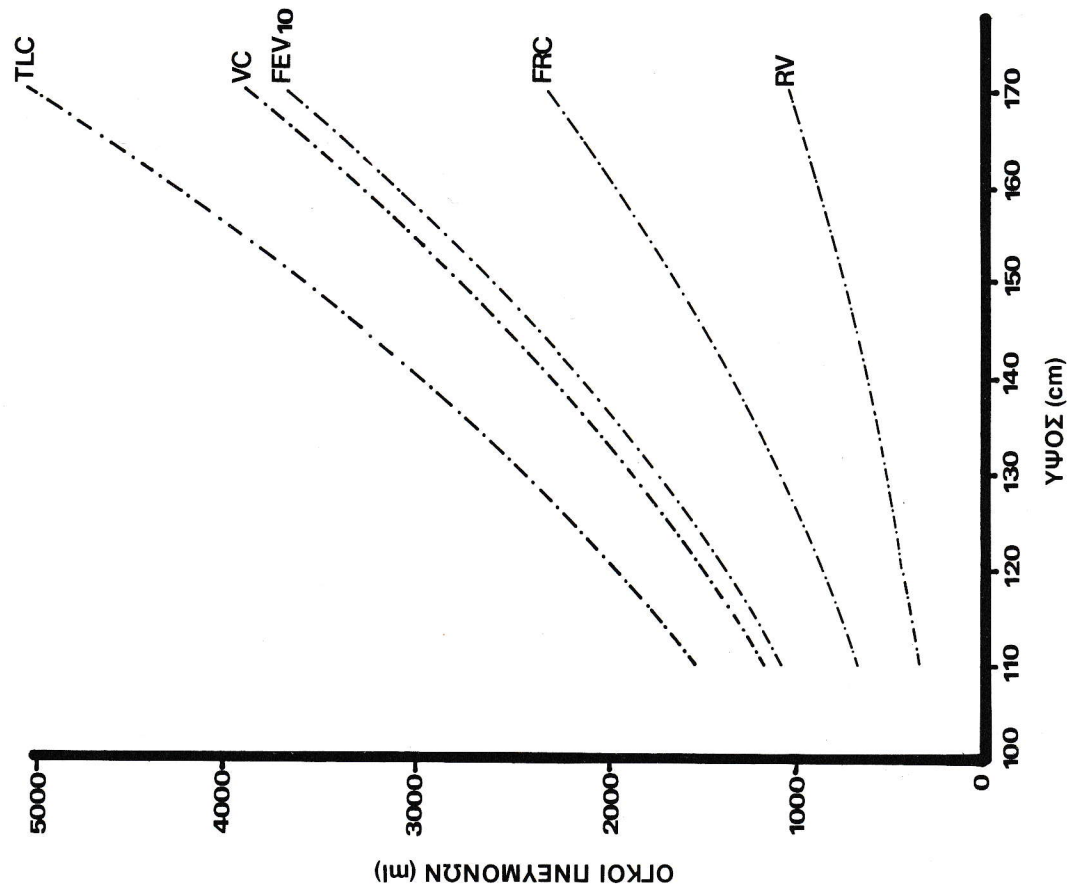
Τα αποτελέσματα των μετρήσεων συγκρίνονται με τη μέση τιμή που προβλέπεται για ένα παιδί με το ίδιο ύψος, φύλο και φυλή και εκφράζονται επί τοις %.²³ Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν πως το ύψος (σε όρθια στάση) έχει την καλύτερη συσχέτιση με τα αποτελέσματα των μετρήσεων,^{1,23,24,25,26} ενώ για τη διάχυση του μονοξειδίου του άνθρακα αναφέρεται και η επιφάνεια του σώματος.²⁵ (Για τα παιδιά με κυφοσκλίωση χρησιμοποιείται αντί για το ύψος, η απόσταση μεταξύ των άκρων των δακτύλων της αριστερής και δεξιάς παλάμης, όταν τα χέρια βρίσκονται σε τέλεια έκταση).^{2,22} Οι διαφορές των τιμών από φυλή σε φυλή είναι σχεδόν κοινή παραδοχή, ενώ οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα συζητήσιμη.^{17,25} (Για τα Ελληνόπουλα σχετική εργασία από τον συγγραφέα, βρίσκεται σε εξέλιξη). Για τις προβλεπόμενες τιμές υπάρχουν εξισώσεις και διαγράμματα για παιδιατρική χρήση. (Σχήματα 1,2). Ακόμα και νεώτερες μελέτες,²⁴ συμφωνούν με τις τιμές που δίνουν στο βιβλίο τους οι Polgar και Promedhat²⁶ όπου εμφανίζονται και οι καλύτερες δημοσιευμένες εργασίες, πάνω σε τιμές παιδιών, από το 1922-1969. Πάντως αναγνωρίζεται η ανάγκη καινούργιων τιμών αναφοράς (προτιμάται από τον όρο φυσιολογικές τιμές από ορισμένους συγγραφείς) για την δεκαετία που αρχίζει από την εφηβεία και μετά, λόγω της διαφοράς που υπάρχει μεταξύ ενήλικου και έφηβου με το ίδιο ύψος.¹⁷

6. Μέτρηση στατικών πνευμονικών όγκων.

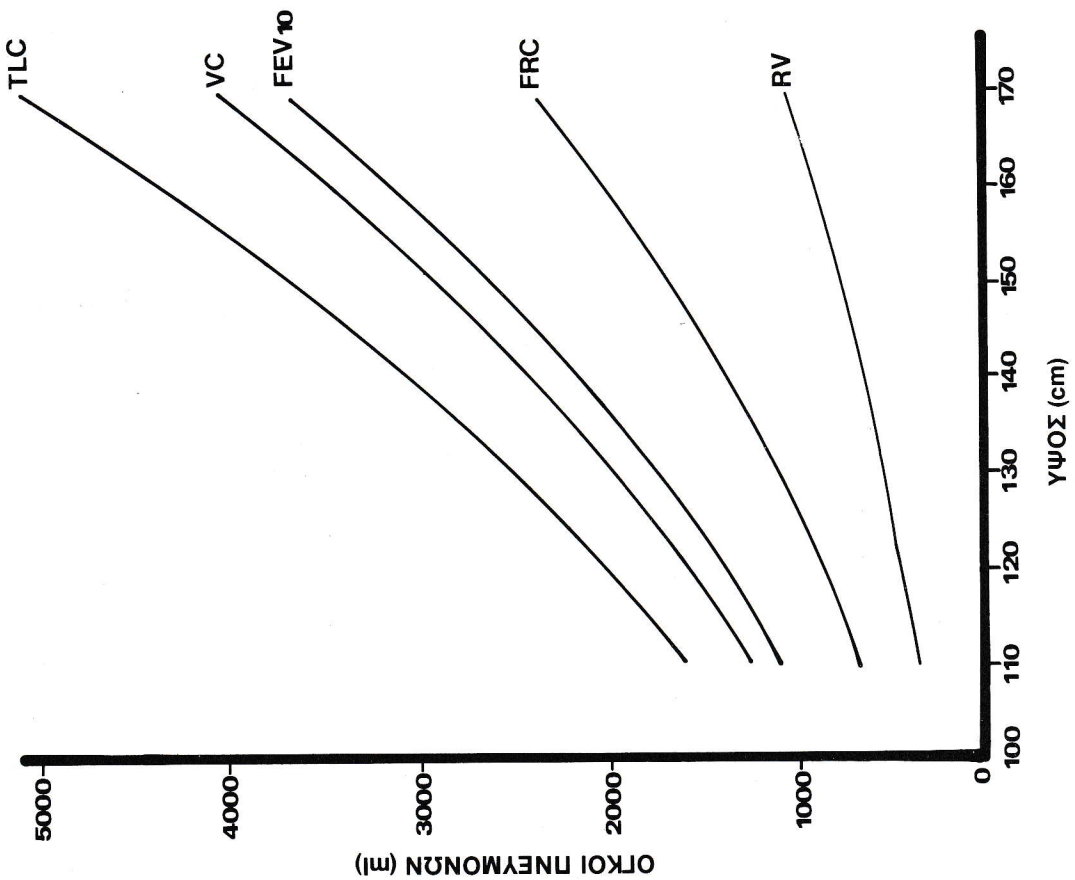
Το παιδί στέκεται (κατά προτίμηση όρθιο^{2,23}) μπροστά σ' ένα σπιρόμετρο και εφαρμόζει καλά τα χείλη του στο επιστόμιο, ενώ η μύτη του είναι κλεισμένη με ρινοπίεστρο. Η όρθια στάση και η χρησιμότητα του ρινοπίεστρου αμφισβητούνται από ορισμένους.^{17,27} Η μέτρηση της FRC στα παιδιά γίνεται κύρια ή με τη μέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Δυνατότητα εκτέλεσης αξιόπιστων λειτουργικών δοκιμασιών σε συνάρτηση με την ηλικία.

<u>Ηλικία</u>	<u>Λειτουργικές δοκιμασίες</u>	<u>Παρατηρήσεις</u>
6 μηνών	1) Αέρια αίματος 2) FRC 3) VC 4) Ενδοτικότητα Αντιστάσεις	1) Η πιο αξιόπιστη δοκιμασία. 2) Με πληθυσμογράφο από αναπαραγωγίσιμα αποτελέσματα. 3) Κλάμμα (;) Σε αναισθητοποιημένα βρέφη με χρήση εξωτερικής πίεσης. 4) Μπορεί να μετρηθούν μετά κάποια καταστολή του βρέφους.
6μ - 5 χρόνων	1) Αέρια αίματος 2) FRC 3) FVC 4) Ενδοτικότητα Αντιστάσεις 5) PEFR	Η πιο δύσκολη περίοδος 2) Μετά κάποια καταστολή 3) Μερικά παιδιά 4) Μετά κάποια καταστολή
6 χρόνων.	Ουσιαστικά όλες οι δοκιμασίες.	5) Σε πολλά παιδιά >4 χρόνων Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων δεν διαφέρει από των ενηλίκων στην πλειονότητα των παιδιών. Η αύξηση της ηλικίας συνήθως αυξάνει την ακρίβεια και την χρήση των δοκιμασιών.



Σχήμα 2. Προβλεπόμενες τιμές για κορίτσια



Σχήμα 1. Προβλεπόμενες τιμές για αγόρια

θοδο αραίωσης με ήλιο (κλειστό κύκλωμα) ή με την πληθυσμογραφική. Η μέθοδος της έκπλυσης του N₂ (ανοιχτό κύκλωμα) δεν είναι διαδεδομένη στα παιδιά.^{21,28} Ακόμα η εκτίμηση του TLC με ακτινογραφίες (έχει το μειονέκτημα πως περιλαμβάνει και τους όγκους της καρδιάς — αγγείων, αίματος στον θώρακα, μεσοθωράκιου) δεν εφαρμόζεται στα παιδιά, μια και δεν υπάρχει διορθωτική εξίσωση, όπως για τα ενήλικα άτομα.^{21,28} Οι λεπτομέρειες μέτρησης της FRC και της VC αναφέρονται στην βιβλιογραφία.^{1,2,7,12,23,29,30}

Η μέθοδος της αραίωσης με ήλιο παρουσιάζει το μειονέκτημα της υποεκτίμησης του πραγματικού όγκου σε άτομα με πλήρη απόφραξη κάποιου πνευμονικού τμήματος. Αλλά και η πληθυσμογραφική μέθοδος δυνατόν να υπερεκτιμήσει τον πραγματικό όγκο σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, λόγω μη ταυτόχρονης μεταβολής της πίεσης στο στόμα και στις κυψελίδες, κατά τη διάρκεια του «λαχανιάσματος».^{31,32,33}

Τελευταία διατυπώνονται απόψεις, πως σε βρέφη με αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, σε αντίθεση με τους ενήλικες, γίνεται υποεκτίμηση της FRC με την μέθοδο του πληθυσμογράφου. Οι τιμές για την FRC όμως πάντα είναι μεγαλύτερες από εκείνες, με την μέθοδο του ήλιου. Το «λάθος» στην αντικειμενική μέτρηση αποδίδεται στην μη ομοιόμορφη πίεση, που μεταδίδεται στις κυψελίδες κατά την διάρκεια του «λαχανιάσματος» και στο ότι η εξασκούμενη πίεση από το θωρακικό τοίχωμα εξουδετερώνεται σε περιοχές όπου υπάρχει εγκλωβισμένος αέρας, με αποτέλεσμα υπερεκτίμηση της μεταβολής πίεσης στο στόμα.^{33a}

Για τα βρέφη, η μέτρηση της FRC με πληθυσμογράφο θεωρείται η πιο πρακτική, με το κεφάλι του παιδιού έξω ή μέσα στον πληθυσμογράφο και χειρισμό της μάσκας και του διαφράγματος από έξω. Η ανάστροφη πληθυσμογραφία (σύνδεση της μάσκας που καλύπτει τη μύτη και το στόμα του βρέφους με πληθυσμογράφο γνωστού όγκου και εφοδιασμένου με μετατροπείς πιέσεων) μπορεί να χρησιμεύσει για τη μέτρηση του όγκου αέρα, που εκπνέεται στη διάρκεια κλάμματος.^{9,12}

Οι στατικοί όγκοι πνευμόνων στην ουσία είναι ανατομικές μέτρησεις και δίνουν λίγες πληροφορίες για την αναπνευστική λειτουργία. Η VC είναι η πλέον αναπαραγώγιμη δοκιμασία σε παιδιά, αλλά η ελάττωσή της δεν είναι διαγνωστική συγκεκριμένες πνευμονικής νόσου. Σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με γωνία σκολίωσης γύρω στις 100°, η VC είναι περίπου 50% της προβλεπόμενης.³⁴ Ακόμη στους ίδιους ασθενείς, τιμή της VC <40% της προβλεπόμενης, θεωρείται πολύ επικίνδυνη για εμφάνιση μετεγχειρητικής καρδιοαναπνευστικής ανεπάρκειας.

Η FRC στα φυσιολογικά άτομα, είναι το σημείο ισορροπίας των εισπνευστικών και εκπνευστικών δυνάμεων και επέρχεται στο τέλος της ήρεμης εκπνοής, εκτός από τα βρέφη, όπου το τέλος της ήρεμης εκπνοής βρίσκεται ψηλότερα από το σημείο ισορροπίας.^{35,36} Αν η IC (εισπνευστική χωρητικότητα) προεγχειρητικά, είναι μικρότερη της τιμής των 15ml/kg στα παιδιά, θεωρείται πολύ πιθανή η δημιουργία μετεγχειρητικών αναπνευστικών προβλημάτων.³⁷ Τέλος ο V_T αυξάνει γραμμικά με το βάρος του σώματος (δml/kg) ή με το ύψος και μάλιστα φτάνει τη μεγαλύτερη τιμή του στην ηλικία των 22 χρόνων. Είναι μεγαλύ-

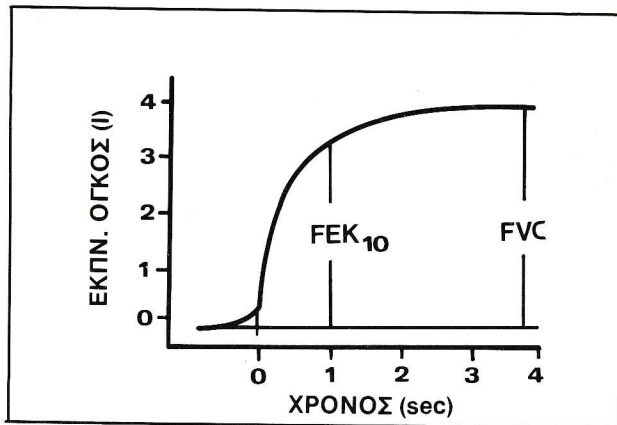
τερος στα άρρενα άτομα απ' ότι στα θήλεα, ενώ το αντίστροφο συμβαίνει με την αναπνευστική συχνότητα.^{8,11,38}

7. Καμπύλη μέγιστης βίαιης εκπνευστικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC).

Υπάρχει ένας πολύ μεγάλος αριθμός λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων από τις πιο απλές έως τις πιο πολύπλοκες. Θα πρέπει ο γιατρός, πριν παραγγείλει μια λειτουργική δοκιμασία να γνωρίζει: α) Αν αυτή δίνει απάντηση στο συγκεκριμένο διαγνωστικό ή θεραπευτικό του πρόβλημα β) Αν είναι η πιο απλή που θα μπορούσε να παραγγείλει και γ) αν η ηλικία του παιδιού επιτρέπει τη συνεργασία για την ακρίβεια της δοκιμασίας.

Δύο απλές δοκιμασίες, η καμπύλη όγκου - χρόνου (VT) και η καμπύλη ροής-όγκου (FV) δίνουν αρκετές πληροφορίες στη διάγνωση και αντιμετώπιση των περισσότερων ασθενών με πνευμονικά νοσήματα. Για αυτές τις δύο δοκιμασίες, η ηλικία των 5-6 χρόνων θεωρείται κατά γενική αποδοχή ικανή για ουσιαστικά και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα.^{1,2,22} Η εφαρμογή της μερικής βίαιης εκπνευστικής καμπύλης ροής-όγκου στα βρέφη χρησιμοποιείται πρόσφατα. Προκαλείται με απότομη αύξηση της πίεσης ελαστικού σάκου, που καλύπτει το κορμί του βρέφους (εκτός από το κεφάλι και τους άκρους πόδες) στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής. Αν συνδυαστεί με καμπύλη ροής-όγκου, μετά εισπνοή μίγματος ήλιου και με τοποθέτηση οισοφάγειου μπαλονιού, μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ καλό τρόπο έλεγχου του αναπνευστικού συστήματος σ' αυτή την ηλικία.^{5a}

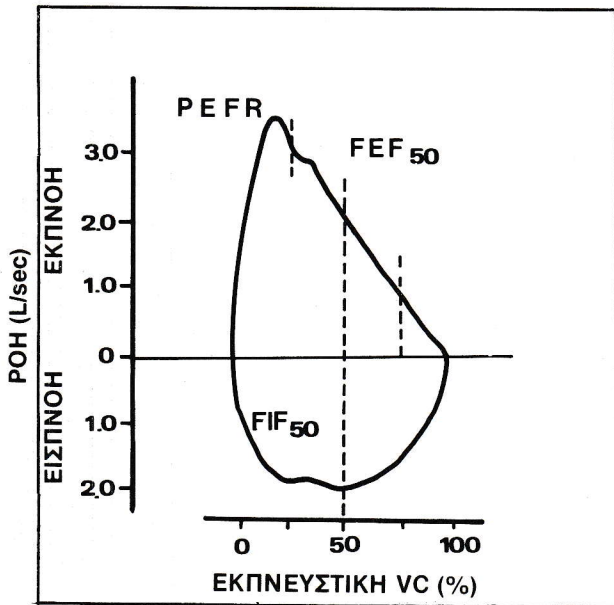
Το παιδί εκτελεί την πιο βαθεία εκπνοή, μετά από την πιο μεγάλη εισπνοή, στον κώδωνα ενός σπιρομέτρου ή δια μέσου ενός πνευμοταχογράφου. Η καμπύλη που προκύπτει μπορεί να καταγραφεί ή σαν σχέση όγκου χρόνου (VT βλ. Σχήμα 3) ή σαν σχέση ροής-



Σχήμα 3. Καμπύλη VT

όγκου (FV βλ. Σχήμα 4). Εκτός από την FVC οι πιο χρήσιμοι παράμετροι που υπολογίζονται από την καμπύλη αυτή είναι: α) Βίαία εκπνευστική ροή στη διάρκεια του πρώτου δευτερολέπτου (FEV₁), β) Η μεσοαναπνευστική ροή (FEF₂₅₋₇₅) που είναι η σχέση των μεσαίων 2/4 της FVC προς τον αντίστοιχο χρόνο και εκφράζεται σε 1/sec, γ) ο πιο μεγάλος βαθμός ροής κατά τη διάρκεια της FVC και εκφράζεται ή σε 1/sec ή σε 1/min (PEFR), δ) Η πιο μεγάλη εκπνευστική ροή

που αντιστοιχεί στο 50% της VC (FEF_{50%}) και η πιο μεγάλη εισπνευστική ροή στο αντίστοιχο σημείο (FIF_{50%}).



Σχήμα 4. Καμπύλη FV

Από τις δύο καμπύλες (VT και VF) λαμβάνονται παρόμοιες πληροφορίες, αλλά η FV είναι πιο χρήσιμη μια και δίνει τη σχέση των ροών σε συνάρτηση με τον πνευμονικό όγκο και έτσι παρουσιάζει τη δυναμική λειτουργία των αεραγωγών οδών.⁷

Τα κριτήρια για να είναι αποδεκτές οι καμπύλες της μέγιστης εκπνευστικής ζωτικής χωρητικότητας αναφέρονται εκτενώς στη βιβλιογραφία.¹⁸ Τα περισσότερα παιδιά μπορούν να δώσουν 3 αποδεκτές καμπύλες, μετά από 5-8 προσπάθειες.²⁵ Πρακτικά θα συνόψιζε κανείς τα κριτήρια, στο να παρακολουθεί ο εξεταστής τον τρόπο, που το παιδί εκπνέει (ομαλή, συνεχής εκπνοή, χωρίς πρόωγη διακοπή, βήχα ή κλείσιμο της γλωττίδας). Τα χείλη σφιχτά γύρω από το επιστόμιο και η διαφορά των δύο καλύτερων καμπύλων να είναι της τάξης του $\pm 5\%$ ή $\pm 100\text{ml}$, οποιοδήποτε απ' αυτά είναι μεγαλύτερο. Αν ο εξεταστής αμφιβάλλει, πως το παιδί κατέβαλε την πιο μεγάλη προσπάθεια κατά τη διάρκεια της εκπνοής, τότε, μπορεί να παραγγείλει στο παιδί να βήξει πολλές φορές κατά την εκπνοή. Η FV καμπύλη του βήχα, συνήθως, δεν υπερβαίνει τις ροές της μέγιστης εκπνευστικής ζωτικής χωρητικότητας στους σύστοιχους πνευμονικούς όγκους.¹ Η εκλογή της τελικής τιμής της FVC και FEV₁, που να μπορεί να είναι αναπαραγώγιμη και χρήσιμη για το follow-up, γίνεται από τις τρεις καλύτερες καμπύλες, μ'ένα από τους παρακάτω τρεις τρόπους: Εκλέγοντας τη μέση τιμή από τις τρεις καμπύλες, για τη συγκεκριμένη παράμετρο ή παίρνοντας την καμπύλη με το μεγαλύτερο άθροισμα της FVC + FEV₁ ή παίρνοντας τις ψηλότερες τιμές, για κάθε παράμετρο και ας μην προέρχονται από την ίδια καμπύλη. Φαίνεται, πως και οι τρεις τρόποι δίνουν αναπαραγώγιμα αποτελέσματα στα παιδιά. Η τιμή της FEF₂₅₋₇₅ πρέπει να παίρνεται από την καμπύλη με το μεγαλύτερο άθροισμα της FVC + FEV₁.^{17,23,27,39}

Αναφέρεται και καταγραφή καμπύλης βίαιης FV σε νεογνά μετά θετική εξωτερική πίεση στον κορμό. Ο όγκος που εξέρχεται από τους πνεύμονες υπολογίζεται πως είναι ίσος με τον ERV.⁹

Οι τιμές των ροών μέχρι την ηλικία 11-12 χρόνων αυξάνουν και έχουν καλή συσχέτιση με το ύψος. Από την ηλικία αυτή και μέχρι την ηλικία των 20 χρόνων για τις γυναίκες και 25 για τους άνδρες οι τιμές των ροών έχουν σχέση και με το ύψος και με την ηλικία.^{23,40} Η εκπαίδευση και η φυσιολογική ανάπτυξη του παιδιού, μεταβάλλουν τις τιμές σε ποσοστό 2% σε χρονικό διάστημα 30 ημερών.²⁷

Ο διαχωρισμός των παθολογικών τιμών από τις φυσιολογικές, μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: α) Τα αποτελέσματα του παιδιού εκφράζονται επί τοις % της μέσης προβλεπόμενης τιμής από ένα «φυσιολογικό» πληθυσμό παιδιών και β) Τα αποτελέσματα της παρούσης δοκιμασίας συγκρίνονται μ' εκείνα που έγιναν πριν από κάποιο χρονικό διάστημα.¹

Επειδή τιμές μεγαλύτερες του φυσιολογικού (υπερφυσικές) είναι χωρίς έννοια, ορίζονται σαν παθολογικές τιμές οι παρακάτω: Για την FVC, την FEV₁, και τον PEFr τιμές μικρότερες του 80% της μέσης και για την FEF₂₅₋₇₅ μικρότερες του 65%. Η φυσιολογική τιμή της FEV₁/FVC% για παιδιά θεωρείται εκείνη που είναι μεγαλύτερη ή ίση του 75%.^{2,22,23,41}

Οι δύο φάσεις (εισπνευστική και εκπνευστική) της FV είναι εξαιρετικά χρήσιμες στην εντόπιση απόφραξης σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 8 χρόνων⁴². Μια σταθερή απόφραξη (π.χ. όγκος μεσοθωράκιου που στραγγαλίζει την τραχεία) επηρεάζει και τις δύο φάσεις της καμπύλης. Μια μη σταθερή εξωθωρακική απόφραξη (π.χ. υπογλωττιδική στένωση) προκαλεί δυσανάλογη μείωση της εισπνευστικής φάσης απ' ότι της εκπνευστικής (γιατί προκαλείται μεγαλύτερη απόφραξη κατά την εισπνοή, από την αρνητική πίεση των αεροφόρων οδών και την θετική πίεση των ιστών στο σημείο απόφραξης) με αποτέλεσμα η σχέση $\frac{FEF\ 50\%}{FIF\ 50\%} > 1$. Αντίθετα σε περίπτωση ενδοθωρακικής, μη σταθερής απόφραξης (π.χ. θηλώματα τραχείας) η εκπνευστική φάση είναι πιο επηρεασμένη από την εισπνευστική (κατά την εκπνοή δρουν δύο θετικές δυνάμεις και αποφράζουν την τραχεία) και $\frac{FEF\ 50\%}{FIF\ 50\%} < 1$.

Η ευθεία γραμμή που προσαρμόζεται πιο κατάλληλα στο κατιόν σέλος της μέγιστης εκπνευστικής FV καμπύλης, εκφράζει το μέσο μέγιστο ρυθμό «αδειάσματος» των πνευμόνων. Ο ρυθμός αυτός είναι ανάλογος της διαμέτρου των αεροφόρων οδών και αντίστροφως ανάλογος του μεγέθους των πνευμόνων.⁵ Η σχέση της χρονικής αυτής σταθεράς, με τις αντιστάσεις και την ενδοτικότητα των πνευμόνων, είναι φανερή και αποτελεί το γινόμενο των δύο παραμέτρων (RC).

Η ελάττωση της FEV₁ ανταποκρίνεται στη κλινική βαρύτητα πολλών πνευμονοπαθειών. Ο λόγος όμως FEV₁/FVC επί τοις % φαίνεται πως και διαφωτιστικός μπορεί να είναι της φύσης της υποκείμενης νόσου (αποφρακτική ή περιοριστική) και σαν πιο ευαίσθητος δείκτης της απόφραξης των αεροφόρων οδών, από την FEV₁ αναφέρεται.^{22,43} Στις περιοριστικές πνευμονοπάθειες, το μεγαλύτερο ποσό της μικρής VC εξέρχεται στο πρώτο δευτερόλεπτο, με αποτέλεσμα ο λό-

γος FEV₁/FVC% να είναι συνήθως φυσιολογικός ή και αυξημένος. Αντίθετα στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, η FEV₁ είναι πολύ ελαττωμένη λόγω της στένωσης των αεροφόρων οδών και ο λόγος FEV₁/FVC%, συνήθως, είναι μικρότερος του φυσιολογικού.²²

Ο PEFR επιτυγχάνεται στο πρώτο δέκατο του δευτερολέπτου μετά την έναρξη της βαθείας εκπνοής, από την θέση TLC. Δεν είναι τόσο αξιόπιστος δείκτης, μια και αντανακλά όχι μόνο την πνευμονική λειτουργία, αλλά και τη μυϊκή δύναμη των αναπνευστικών μυών και το μέγεθος της προσπάθειας, οπότε οι τιμές του μέσα στα φυσιολογικά όρια δεν αποκλείει ελαφρά ή μέτρια πνευμονοπάθεια. Το πρώτο 25% της VC που εκπνέεται κατά τη FVC επηρεάζεται σημαντικά από την προσπάθεια και εκεί ανήκει και ο PEFR.^{2,22,23}

Μετά από το πρώτο τμήμα της VC, το υπόλοιπο 75% είναι εκείνο που σχεδόν είναι ανεξάρτητο από την προσπάθεια.² Οι θεωρίες για το φαινόμενο αυτό είναι πολλές (θεωρία του σημείου εξίσωσης των πιέσεων, θεωρία του καταρράκτη, θεωρία κύματος-ταχύτητας κ.λ.π.) χωρίς καμμία να το ερμηνεύει απόλυτα.

Η FEF₂₅₋₇₅ (εξ ορισμού καλύπτει τμήμα της VC που είναι ανεξάρτητο σχεδόν, από την προσπάθεια), θεωρείται πως είναι δείκτης της λειτουργίας των μικρών αεροφόρων οδών (μάλιστα πιο ευαίσθητος από τον λόγο FEV₁/FVC) αλλά αυτό αμφισβητείται από ορισμένους συγγραφείς.^{2,7,39} Οι μικροί αεροφόροι οδοί επηρεάζονται πολύ προώρα σε χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες και η έγκαιρη ανακάλυψη της δυσλειτουργίας τους είναι πολύ χρήσιμη.

Pulmonary Function Tests in Children (PFT's)

Pulmonary function tests (PFT's) in children are a very useful tool in the hands of paediatricians and child pneumologists. The application of PFT's could be divided into three major categories: 1) diagnostic purposes 2) therapeutic purposes and 3) research.^{2,3}

Two components differentiate the PFT's used in childhood from those used in adulthood. The first is relevant to the changes of the respiratory system during growth (both in size and in morphology) and the second has to do with the poor compliance of the child for the performance of these tests.

The newborn lung is not a miniature of the adult lung.⁴ The main anatomic changes of the lung, from birth to adulthood, are the following: a) True alveoli appear during the second month of life their number increasing ten fold and their size four fold until adulthood.^{4,8,9} b) The interstitial tissue at birth contains few collagen and elastic fibers. c) The intralveolar ducts of Kohn and the canals of Lambert are almost absent at birth. Around the seventh year of life they become functional, as in adults, for the collateral ventilation.⁸ d) Arteries with muscle wall are absent in the alveolar ducts at birth, but they appear during childhood (thus explaining increased response to hypoxia with age).⁵ e) The fibers of the diaphragm are smaller in the newborn and the percentage of fibers, with resistance to fatigue, much smaller than that of adults.^{4,15} and f) The patent ductus arteriosus affect both systems (circulatory and respiratory) in some preterm newborns.

The functional changes during growth are the following: a) The compliance of the respiratory system decreases with age as well as the chest wall compliance. However compliance of the lung increases and the specific compliance remains almost constant.^{1,4,5,9,10,11} b) Resistance, of the lung, resistance of the lung tissue, airways resistance and the ratio of peripheral to total airways resistance decrease with age.^{3,4,5} c) Airways conductance increases whereas the specific conductance decreases with age.^{5,5a} d) The O₂ dissociation curve gradually shifts to the right, as less O₂ is combined with the adult type hemoglobin as compared to the fetal one and e) the control of

breathing changes with age, with greater response to hypercapnia and different response to hypoxia in adult's respiratory system as compared to that of the newborn.^{4,5,15,16}

Testing children infants in particular, requires highly qualified personnel, appropriate environment and equipment but also the patient training the child itself.^{2,12,17,18} The appropriate test for each age has to be taken into account.

During the newborn and early infantile period arterial blood gases are the most reliable index of the respiratory function. FRC is measured, mainly, by the plethysmographic technique, but some queries have recently been published about the accuracy of measurements in infants with obstructive lung disease. The measurement of ERV and partial expiratory flow volume curve are described by using sophisticated methods.^{1,9,33a} Dynamic lung compliance and pulmonary resistance are measured in young, mildly sedated, infants after insertion of an esophageal balloon or catheter. Airways resistance can be measured using the body box. It is possible to measure total respiratory resistance using the forced oscillation technique, after mild sedation. Resistance and compliance are measured in babies by sophisticated methods utilizing the Hering-Breuer reflex.^{35,36} The «crying» VC is regarded as an oversimplification. Minute ventilation, alveolar ventilation, A-a O₂ gradient and the ratio V_D/V_T can be also measured.^{1,9,12,19,20}

Children aged from 6 months to 6 years are very uncooperative. For this difficult period the clinical examination, chest x-rays, arterial blood gases and lung scans in some cases is the preferred way for the assessment of the respiratory system function.^{1,22} Nevertheless some measurements of FRC, compliance and resistance can be made after sedation. By the age of four years children are able to perform the maneuver of peak flow using the Wright flowmeter. The above flow is effort dependent and its value is controversial.^{2,22,23} Few children between 4-5 years old are cooperative enough to provide reproducible maximal flow volume curve.^{1,21}

For children older than 6 years PFT's become extremely useful because cooperation is greatly increased with age.

The obtained results are compared with the mean predictive value for the same age, height and race and are expressed as a percentage of the mean value.²³ The best presentation of the results in the form of function related to the height^{23,24,25,26} (for the patients with kyphoscoliosis the arm span is used).^{2,22} Polgar and Promedhat have presented the best published results in children in the period 1922-1969.²⁶ However, there is still a lot of debate about the predicted values in adolescents.¹⁷

The most useful, simple and reproducible PFT's in children are the Volume-Time and Flow-Volume curves because they provide the basic information about respiratory function. The upright position and the use of noseclips during these manoeuvres in children are controversial.^{2,17,23,27} The values of flow rates are positively correlated with age and height. The training and the normal growth of children increase the above val-

ues to about 2% in a one month period.^{23,27,40} Five to eight efforts are usually enough for three reproducible curves.²⁵ The selection of the final value for the FVC and FEV₁ could be made by one of the following three ways: By getting the mean value of the three curves; or by selecting the values from the curve with the higher sum of FVC + FEV₁; or by selecting the higher value for each of the above parameters from any of the three curves.

The ratio of forced expiratory flow to forced inspiratory flow at 50% of VC is very helpful in order to differentiate the extra from intra-thoracic obstruction, fixed or not.⁴⁸ FVC and FEV₁ are decreased in most respiratory diseases, but are not specific for any of them. The decreased ratio of FEV₁/FVC % is considered as a more sensitive index of obstructive lung disease whereas the above ratio appears within the normal range or increased in patients with restrictive lung disease.^{22,43} FEF₂₅₋₇₅ is effort independent and is considered as an index of the small airway's function (the latter being controversial).^{2,7,39}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Taussing, L. and Lemen, R.: Diagnostic techniques in pulmonary diseases. Lung Biology in health and disease. *Marcel Dekker Inc., New York. Basel.*, 1980; Vol. 16, Part II, Chapter 11, p 427.
2. Lemen, R.: Pulmonary function testing in the office and clinic. Kending and Chernick. Disorders of the respiratory tract in children. W.B. Saunders Co., 4th Ed. Philadelphia, 1983; Chapter 6, p. 125
3. Polgar, G. and Promadhat, V.: Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1971; Chapter II, p. 5.
4. O'Brodovich, H. and Chernick, V.: The functional basis of respiratory pathology. Kending and Chernick. Disorders of the respiratory tract in children. W.B. Saunders Co., 4th Ed. Philadelphia, 1983; Chapter 1, p. 3.
5. Wohl, M.E. and Mead, J.: Age as a factor in respiratory disease. Kending and Chernick. Disorders of the respiratory tract in children. W.B. Saunders Co., 4th Ed. Philadelphia, 1983; Chapter 7, p.135.
- 5a. Tepper, S.R., Morgan, O.W., Cota, K., Wright, A., Taussing, L., and Ghma: Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134:613-619.
6. Pare, P. and Fraser, R.: The normal chest. Synopsis of diseases of the chest. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1983; Chapter 1, p. 1.
7. Souhrasa, J. and Buckley, J.: Pulmonary function testing in asthmatic children. *Ped. Clin. N. Amer.* 1976; 23:249.
8. Newth, C.: Recognition and management of respiratory failure. *Ped. Clin. N. Amer.* 1979; 26:617.
9. Avery, M.E., Fletcher, B., Williams, R.: Methods of study of pulmonary function in infants. The lung and its disorders in the newborn infant. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1981; Chapter 6, p 63.
10. Burges, W. and Chernick, V.: Pulmonary physiology and the child. Respiratory therapy in newborn infants and children. Thieme-Stratton Inc. N. York, 1982; Chapter 1, p 1.
11. Gaultier, C., Perret, L., Boule, M., Buvry, A., Girard, F.: Occlusion pressure and breathing pattern in healthy children. *Respir. Physiol.* 1981; 46:71.
12. Polgar, G. and Promadhat, V.: Specific tests and procedures in children. Pulmonary function testing in children. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1971; Chapter IV, p. 42.
13. Burgess, W and Chernick, V.: Measurement of pulmonary function. Respiratory therapy in newborn infants and children. Thieme-Stratton Inc. N. York, 1982; Chapter 2, p. 23.
14. West, J.: Mechanics of breathing. Respiratory Physiology. Williams and Wilkins. Baltimore 2nd Ed. 1980; Chapter 7, p. 86.
15. Bruce, N.E.: Control of breathing in the newborn. *Ann. Biomed. Engineering* 1981; 9:425.
16. Albersheim, S., Boychuk, R., Seshia, M.M.K., Cates, D.O.N., Rigatto, H.: Effects of CO₂ on immediate ventilatory response to O₂ in preterm infants. *J. Appl. Physiol.* 1976; 41:609.
17. Taussing, L., Chernick, V., Wood, R., Farrell, P., Mellins, R.: Standardization of lung function testing in children. *J. Pediatr.* 1980; 97:668.
18. ATS Statement-Snowbird: Workshop on standardization of Spirometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119:831.
19. Asher, I.M., Coates, A., Collinge, J.: Measurement of pleural pressure in neonates. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1982; 52:491.
20. Beardmore, S.C., Helms, P., Stocks, J., Hatch, J., Silverman, M.: Improved esophageal balloon technique for use in infants. *J. App. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1980; 49:735.
21. Polgar, G. and Promadhat, V.: General techniques. Pulmonary function testing in children. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1971; Chapter III, p. 12.
22. McBride, J. and Wohl, M.E.B.: Pulmonary function tests. *Ped. Clin. N. Amer.* 1979; 26:537.
23. Wall, A.M.: Office pulmonary function testing. *Ped. clin. N. Amer.* 1984; 31:773.
24. Hsu, K.H.K., Jenkins, D., Hsi, B., Bourhofer, E., Thompson, V., Tanakawa, N., Hisieh, G.: Ventilatory functions of normal children and young adults-Mexican-American, white and black. I. Spirometry. *J. Petiatr.* 1979; 95:14.
25. Weng, T.R. and Levison, H.: Standards of pulmonary function in children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99:879.
26. Polgar, G. and Promadhat, V.: Standard Values. Pulmonary function testing in children. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1971; Chapter V, p 87.
27. Kanner, R., Schenker, M., Munoz, A., Spizer, F.: Spirometry children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127:720.

28. Ruppel, G.: Lung volume tests. Manual of pulmonary function testing. C.V. Mosby Co. Louis, 3rd Ed, 1982; Chapter 1, p. 1.
29. Dubois, A., Botelho, S., Bedell, G., Marshal, R., Comroe, J.: A rapid plethysmographic method for measuring TGV. *J. Clin. Invest.* 1956; 35:322.
30. Zapletal, A., Motoyama, E., Van De WOestune, K., Gibson, L., Bouhny, A.: Use of the body plethysmography in children. *Progr. Resp. Res.* 1969; 4:288 (Karger, Basel/New York).
31. Shope, S., Milic-Emili, J., Martin, J.: Reassessment of body plethysmographic technique for the measurement of TGV in asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126:515.
32. Rodenstein, D. and Stanesco, D.: Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and by body plethysmography in chronic air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 126:1040.
33. Pare, P.D., Wiggs, B.J.R., Coppin, Ca.: Errors in the measurement of TLC in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38:468.
- 33a. Godfrey, S., Beardsmore, C., Maayan, C., Bar-Yishay, E.: Can thoracic gas volume be measured in infants with air-ways obstruction². *Am Rev. Respir. Dis.* 1986; 133:245.
34. Bureau, M. and Begin, R.: Chest wall diseases and dysfunction in children. Kendig and Chernick. Disorders of the respiratory tract in children. W.B. Saunders Co., 4th Ed. Philadelphia, 1983; Chapter 44, p. 601.
35. Olinsky, A., Bryan, A., Bryan, M.: A simple method of measuring total respiratory system compliance in newborn infants. *S. Afr. Med. J.* 1976; 50:128.
36. Mortola, J., Ficher, J., Smith, B., Fox, G., Weeks, S.: Dynamics of breathing in infants. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1982; 52:1209.
37. Froese, A.: Preoperative evaluation of pulmonary function. *Ped. Clin. N. Amer.* 1979; 26:645.
38. Jammes, Y., Auran, Y., Gouvernet, J., Delpierre, S., Grimand, C.: The ventilatory pattern of conscious man according to age and morphology. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.* 1979; 15:527.
39. Statement on spirometry. *Chest* 1983; 83:547.
40. Knudson, R., Lebowitz, M., Holberg, C., Burrows, B.: Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127:725.
41. Pennock, B., Rogers, R., McCaffree, R.: Changes in measured spirometric Indices. *Chest* 1981; 80:97.
42. Frenkiel, S., Desmond, K., Coates, A., Beaudry, P., Wise, M.: Upper airway obstruction in children. *J. Otolaryng.* 1980; 9:7.
43. Thomas, H. and Garrett, R.: Interpretation of spirometry. A graphic and computational approach. *Chest* 1984; 86:129.

Δ' ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

ΑΘΗΝΑ 10 - 13 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1987

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ΧΙΛΤΟΝ

- ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ** : — ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
- ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ** : — ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
- ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Θ Ε Μ Α Τ Α: ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Θα απονεμηθούν τα εξής βραβεία:

1. **ΕΙΔΙΚΟ ΒΡΑΒΕΙΟ 150.000 δραχμές**
Στην καλύτερη μελέτη
με θέμα: Η ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΣΗΜΕΡΑ
2. **ΔΥΟ ΒΡΑΒΕΙΑ 50.000 δραχμές**
Στην καλύτερη κλινική και την καλύτερη πειραματική εργασία του Συνεδρίου

Υπεζωκοτική συλλογή αριστερά και διήθηση δεξιού άνω πνευμονικού πεδίου

Κ. Τζώρτζη, Θ. Προεστού, Σ. Φρέγκογλου, Α. Τζώρτζη,
Β. Σγούτσος, Η. Μασσαράς, Ο. Αναγνωστοπούλου

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 40 χρόνων, ο οποίος εδώ και 17 μήνες έχει θωρακικό άλγος δεξιά, που επιδεινώνεται με τις αναπνευστικές κινήσεις και το βήχα.

Από έτους παρουσιάζει θωρακικό άλγος συσφικτικού τύπου που καταλαμβάνει και τα δύο ημιθωράκια. Το άλγος αυτό διαρκεί 20 λεπτά περίπου. Για την αντιμετώπισή του έλαβε θεραπευτική αγωγή, που δεν γνωρίζει, χωρίς αποτέλεσμα.

Το τελευταίο εξάμηνο στη συμπτωματολογία προτίθενται:

- Βήχας συνεχής καθ' όλο το 24ωρο με βλεννοπο-
— ώδη απόχρεμψη
- Αιμόφυρτα πτύελα (2 ή 3 φορές συνολικά)
- Δύσπνοια και στην ελάχιστη κόπωση
- Ανορεξία και απώλεια βάρους (15 Kg σε διά-
— στημα 6 μηνών).

Προ εβδομάδος απευθύνθηκε σε γιατρό, ο οποίος του συνέστησε γενικές εξετάσεις, ύστερα από τις οποίες εισήχθη στο νοσοκομείο.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Επαγγελματίας οδηγός αυτοκινήτου. Κάπνιζε 40 τσιγάρα ημερησίως επί 20 χρόνια. Τα τελευταία 5 χρόνια καπνίζει 60 τσιγάρα ημερησίως και κάνει καθημερινά χρήση αλκοόλ.

Ατομικό αναμνηστικό: Ελονοσία σε ηλικία 10 ετών.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Αναπνευστικό σύστημα

1) **Επισκόπηση:** Μειωμένη έκπτυξη του αριστερού ημιθωρακίου. 2) **Ψηλάφηση:** Μείωση των φωνητικών δο- στην αριστερή βάση. Υπερσαφής πνευμονικός ήχος

νήσεων στην αριστερή βάση. Μειωμένη έκπτυξη του αριστερού ημιθωρακίου. 3) **Επίκρουση:** Αμβλύτητα στη δεξιά βάση. 4) **Ακρόαση:** Μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος στην αριστερή βάση, μη μουσικοί ρόγχοι στην ακρόαση του δεξιού ημιθωρακίου.

Κυκλοφορικό σύστημα: Καρδιακοί τόνοι ρυθμικοί 98σφ/λεπτό. Α.Π. = 120/80 mm Hg. Η.Κ.Γ. στα φυσιολογικά όρια.

Πεπτικό σύστημα: Ήπαρ, σπλήνας αψηλάφητα. Δεν ψηλαφώνται ενδοκοιλιακές μάζες.

Στα υπόλοιπα συστήματα δεν παρατηρήθηκε τίπο-
τε το παθολογικό. Λεμφαδένες αψηλάφητοι.

3. ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

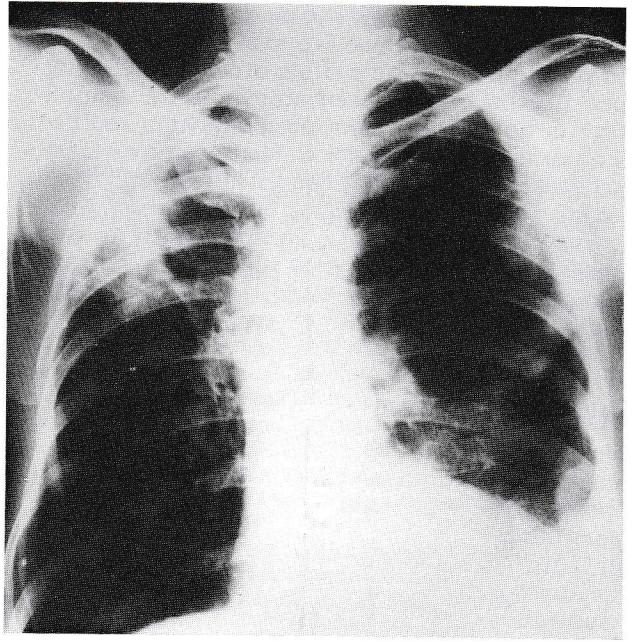
Γεν. Αίματος: Ht = 42%, Hb = 13,8 gr %, Λευκά = 8.800 κκχ (Πολμ = 88, Λεμφο = 8, Μονο = 4) Τ.Κ.Ε. = 70 χιλ/ώρα.

Γεν. Ούρων: E.B. = 1020, Αντίδρ. = ουδετ., Λεύκωμα (-), Σάκχαρο (-), Χολοχρωστικές (-) Πυοσφαίρια σπάνια, βλέννη αρκετή.

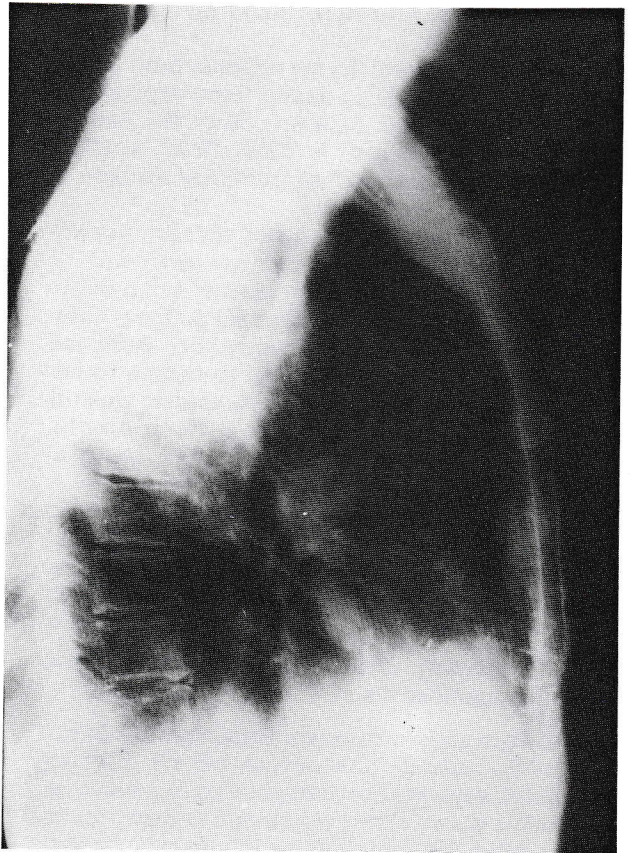
Σάκχαρο: 0,79 gr %, Ουρία = 0,21 gr %, Κρεατινίνη = 1,10 mg %, K = 4,5 mEq/lit, Na = 134 mEq/lit, SGPT = 29 IU, SGOT = 30 IU, Αλκ. Φωσφατάση = 6,5 μον. KA, Χολερυθρίνη = 0,5 mg %, Χρόνος προθρομβίνης = 13" (μάρτυρας 12") Ra test (-), C.R.P. (+ +), Le Test (-), Κύτταρα Λύκου (-), Αντιπυρηνικά αντισώ-
ματα (-).

Αέρια αίματος: PO₂ = 61 mmHg, PCO₂ = 41 mmHg, mmHg, pH = 7,37, B.E. = -1,2 Mantoux με 2 TU PPDR 23 - 15 mm, Απλή εξέταση πτυέλων για B. Koch (-) σε πολλές λήψεις, Κυτταρολογική εξέταση πτυέλων (-) σε πολλές λήψεις.

Scanning ήπατος: Αύξηση ορίων του ήπατος. Έντονη ανομοιογένεια στην καθήλωση του ραδιοφαρμάκου. Ακ/α θώρακος: εικ. 1 και εικ. 2



Εικόνα 1



Εικόνα 2

4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΑ

Παρατηρείται ανομοιογενής σκίαση που καταλαμβάνει το δεξιό άνω πνευμονικό πεδίο. Εντός της πυκνώσεως παρατηρούνται ινωτικά στοιχεία καθώς και μικρού μεγέθους κοιλωτικές εξεργασίες. Η σκίαση συνεχεται με τη δεξιά πύλη. Υπερδιαύγαση του δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου. Μειωμένη αγγείωση στην περιφέρεια στο δεξιό μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο και επιπέδωση του δεξιού διαφράγματος. Ανομοιογενής σκίαση με σαφή όρια που εφάπτεται του θωρακικού τοιχώματος πλησίον της αριστερής πλευροδιαφραγματικής γωνίας. Ελξη της αριστερής πύλης προς τα κάτω.

5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Φυματίωση
- Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια
- Βρογχογενές καρκίνωμα
- Μυκητιάσεις
- Μεταστατικό καρκίνωμα
- Κολλαγονώσεις
- Λέμφωμα
- Πνευμονοκονιώσεις
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

1) *Παρακέντηση θώρακα*: Έγινε παρακέντηση θώρακα και αφαιρέθηκαν 1500 cc πλευριτικού υγρού. Εξέταση πλευριτικού υγρού: Λεύκωμα 50 gr %ο. Λεμφοκυτταρικός τύπος: (Λεμφο = 83%, Πολ. = 15%, Ηωσ. = 2%). Κυτταρολογική εξέταση πλευριτικού υγρού για κακοήθεια αρνητική.

2) *Βιοψία υπεζωκότα*: Η ιστολογική εξέταση για κακοήθεια ή παρουσία κοκκιώματος ήταν αρνητική.

3) *Βρογχοσκόπηση*: Λάρυξ-Τραχεία κ.φ., Δεξιό βρογχικό δένδρο: Ο βλεννογόνος είναι εξέρυθρος, οιδηματώδης και κατά τόπους αιμορραγικός. Άφθονες πτυώδεις εκκρίσεις εξέρχονται από το στόμιο του άνω λοβαίου. Ελήφθησαν βρογχικές εκκρίσεις για κυτταρολογική εξέταση και εξέταση για B. Koch. Αριστερό βρογχικό δένδρο: Απόφραξη κατά 70% του στόμιου του κάτω λοβαίου από ενδοβρογχική μάζα. Η επιφάνεια της μάζας είναι νεκρωτική. Το υπόλοιπο βρογχικό δένδρο είναι φυσιολογικό. Ελήφθησαν πολλαπλές βιοψίες από την επιφάνεια της μάζας. Απάντηση εξέτασης βρογχικών εκκρίσεων για B. Koch (+).

Ιστολογική εξέταση ιστοτεμαχιδίου ενδοβρογχικής μάζας: Επιδερμοειδές Ca.

4) *Αξονική τομογραφία θώρακα*: Παρατηρείται ύπαρξη πολλαπλών παλαιών αλλοιώσεων ειδικής φλεγμονής στη δεξιά κορυφή. Συνυπάρχουν μάζες πυκνότητας μαλακών μορίων κατά την περιοχή της αριστερής πύλης, οι οποίες διηθούν το περικάρδιο και θα πρέπει να αποδωθούν σε μιτωτική εξεργασία.

7. **ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**: TBC δεξιού άνω λοβού. Βρογχογενές Ca επιδερμοειδούς τύπου αριστερού κάτω λοβού.

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σχέση TBC και καρκίνου του πνεύμονα απασχόλησε από πολύ νωρίς τη διεθνή βιβλιογραφία και αποτέλεσε το αντικείμενο πολλών μελετών και ανακοινώσεων.

Κατ' αρχήν επιστεύετο ότι η ύπαρξη της μιας νόσου απέκλειε την άλλη. Τελευταία, όμως, με την αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του πνεύμονα και τη μακρύτερη επιβίωση των ασθενών με TBC, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης των δύο νόσων, με αποτέλεσμα ορισμένοι ερευνητές να πιστεύουν στην άμεση και στενή σχέση μεταξύ τους και άλλοι όχι.

Έτσι οι Bayle (1815), Rokitansky (1855), Pearl (1929) υποστηρίζουν το σπάνιο της συνύπαρξης των δύο νόσων και τονίζουν τον ανταγωνισμό αυτών.

Αντίθετα, οι Ewing (1928), Fried (1935), Westergreen (1959) παραδέχονται τη συνύπαρξη των δύο νόσων, χωρίς, όμως, να γνωρίζουν το μηχανισμό.

Ο Steinitz το 1965 σε μελέτη που έκανε στο Ισραήλ, παρατήρησε, ότι η πιθανότητα να αναπτυχθεί Ca πνεύμονα ήταν 5 φορές μεγαλύτερη σε βαρείς καπνιστές με TBC και 10 φορές μεγαλύτερη σε γυναίκες με TBC. Στις περισσότερες μελέτες το 50% των ασθενών είχαν ενεργό φυματίωση τη στιγμή της διάγνωσης του καρκινώματος.

Σε μια δεκάχρονη μελέτη που έγινε (1960 - 1970) παρατηρήθηκε ότι οι διάφοροι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου, όταν αναπτύσσονται επι εδάφους TBC, εμφανίζονται με την εξής συχνότητα: Επιδερμοειδές (59,7%), Μικροκυτταρικό (26,4%), Αδενοκαρκίνωμα (12,5%), Σάρκωμα (1,4%). Σ' αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε επίσης ότι υπήρχε προδιάθεση προσβολής του δεξιού άνω λοβού σε ποσοστό 43% (Gopalakrishnan P και συν., 1975).

Θεωρώντας γνωστό το γεγονός ότι κακοήθεια μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ουλώδη εξεργασία ή σε περιοχή που δέχεται χρόνιο ερεθισμό, μπορεί κάλλιστα να δικαιολογηθεί η εμφάνιση Ca πνεύμονα σε κάποια ουλή, που οφείλεται σε εστία παλιάς TBC ή σε πνευμονικό έμφρακτο, ή σε βρογχεκτασίες, ή σε ύπαρξη ξένων σώματος (Auerbach O. και συν., 1979, Ripstein CB και συν., 1968).

Μια εστία παλιάς TBC μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί μετά από επινέμεση με καρκινικά κύτταρα.

Δεδομένου ότι οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς έχουν προδιάθεση σε λοιμώξεις, υποστηρίζεται και η άποψη ότι μπορεί να αναπτυχθεί TBC σε ασθενείς ήδη ανοσοκατασταλμένους από Ca του πνεύμονα (Cochrane A.J., 1980).

Οι Bainsciftori και Ribacci (1962), οι Toth και Shimizu (1963), οι Cambell και Grulfoyle (1970) και ο Fraumeni (1980) σε ανακοινώσεις τους υποστηρίζουν τη πιθανότητα ανάπτυξης Ca σε φυματικούς που έχουν πάρει ισονιαζίδη.

Η ξαφνική εμφάνιση νέων αλλοιώσεων, ιδίως σε άτυπες θέσεις η τμηματική ή λοβώδης ατελεκτασία, ή μονόπλευρη διόγκωση της πύλης και η εμφάνιση παχυτοίχωματικών κοιλοτήτων, είναι σημεία που μπορεί να υποκρύπτουν ή να αποδεικνύουν ένα καρκίνωμα, που συχνά μπορεί να ξεφύγει από τη προσοχή μας.

Παρά τις σχετικές μελέτες, παραμένει το ερώτημα αν ο καρκίνος οφείλεται σε παλιές φυματώδεις εστίες, ή η εμφάνιση φυματιώδους λοίμωξης είναι απο-

τέλεσμα μείωσης της αντίστασης του οργανισμού του ανοσοκατασταλαμένου καρκινοπαθή ή αν τελικά συνυπάρχουν και οι δύο νόσοι.

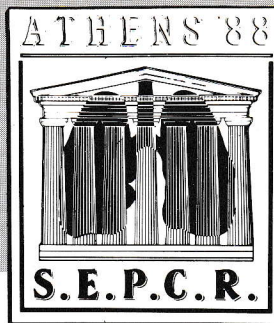
Το σίγουρο, είναι ότι η συνύπαρξη φυματίωσης και

καρκίνου δεν είναι γεγονός σπάνιο, δημιουργεί όμως, δυσκολίες στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο νόσων.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Auerbach, O., Garfunkel, L., Park, VR.: Scar cancer of the lung. *Cancer* 1979; 43: 636-42.
2. Balcifiori, C., Ribacci, R.: Pulmonary tumors in mice induced by oral isoniazid and its metabolites. *Nature* 1962; 194:488-9.
3. Bayle, G.L.: Researches on pulmonary Phthisis, translated by W. Barrow, p. 34 Liverpool, 1815.
4. Boice, J.D., Fraumeni, J.F.: Late effects following isoniazid therapy. *Am. J. Public Health* 1980; 70:997-9.
5. Browne, M., Jeale, T.: Coexisting carcinoma and active tuberculosis of the lung. *Irish J. Med. Sc* 1982; 151:75-8.
6. Cochran, A.J.: Muir's Pathology Ed. J.R. Anderson, London p 294, 1980.
7. Ewing, J.: Neoplastic diseases 3rd ed, p. 421. Saunders, Philadelphia, 1928.
8. Fried, B.M.: Bronchogenic cancer combined with tuberculosis of the lung. *Am. J. Canc.* 1935; 23:247.
9. Gordon, L.S., Branko, P.: The relationship between pulmonary tuberculosis and bronchogenic carcinoma. *Am. Rev. Resp. Dis* 99, 1969.
10. Gopalakrishnan, P., Miller, J.: Pulmonary Tuberculosis and coexisting carcinoma. *Am. Surg.* 1975; 41:405-8.
11. Hinds, W., Coehn, H., Kolonel, L.: Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. *Am. Rev. Resp. Dis* 1982; 125:776-778.
12. Kraut, M.J., Mansko, G., Brandrup, C.S. and Madoff, M.A.: Immunological alterations in bronchogenic cancer. *Cancer* 1968;21:623.
13. Pearl: Cancer and tuberculosis *Am. J. Hyg:* 1929; 997.
14. Ripstein, C.B.: Scar cancer of the lung. *J. thorac. Cardio-vasc. Surg.* 1968; 56:362.
15. Rokitansky, C.: Manual of pathological anatomy I. p. 237, 1855.
16. Steinitz, R.: Pulmonary tuberculosis and carcinoma of the lung. A survey from two population based disease registers. *Am. Rev. Resp. Dis* 1965; 92:758.





23rd ANNUAL MEETING

SOCIETAS EUROPAEA PHYSIOLOGIAE CLINICAE RESPIRATORIAE (S.E.P.C.R.)

Respiratory Failure

ATHENS - GREECE
JUNE 20-24
1988

SCIENTIFIC PROGRAMME

ROUND TABLE DISCUSSIONS
MEETING OF THE WORKING GROUPS
FREE COMMUNICATIONS
SEMINARS
SATELLITE SYMPOSIA
POSTGRADUATE COURSES
INVITED LECTURES

SCIENTIFIC COMMITTEE:

A. LOCKHART, Paris (F) K. SAUNDERS, London (UK)
PH. QUANZER, Leiden (NL) N. SIAFAKAS, Athens (GR)
A. RASSIDAKIS, Athens (GR) P. VERMEIRE, Antwerp (B)
H. ROUSSOS, Athens (GR) J. WIDDICOMBE, London (UK)

LOCAL ORGANIZING COMMITTEE:

G. Secr. A. RASSIDAKIS
P. BEHRAKIS H. ROUSSOS
CH. MELISSINOS N. SIAFAKAS

OFFICIAL LANGUAGES: English

CALL FOR ABSTRACTS: Deadline February 15, 1988



ARTWORK
ARTWORK
ARTWORK

ORGANIZING COMMITTEE SECRETARIAT

23. Asklipiou str.
P.O. BOX 30 365
106 80 Athens, Greece
Tel.: 30.1 - 36.28.601
or 69.25.501, 72.13.989

CONGRESS SECRETARIAT

Olga C. Dimopoulos
4, Monis Petraki str.
115 21 Athens, Greece
Tel.: 30.1 - 72.29.880



TRAVEL AGENCY

TRIAENA TOURS LTD 24, Harilaou Trikoupi str.
106 76 Athens, Greece, Telex: 21(8256)
Tel.: 30.1 - 36.27.347, 36.00.703, 36.17.022

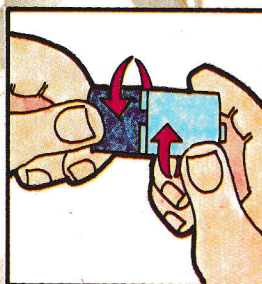
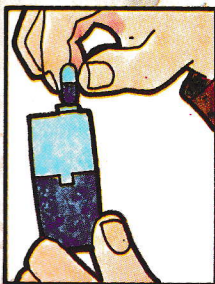
OFFICIAL CARRIER
OLYMPIC AIRWAYS

άσθμα χρόνια βρογχίτιδα

ΕΙΣΠΝΟΕΣ

1. Salbutamol
(Aerolin Rotacaps)
2. Beclomethasone
(Becotide Rotacaps)

ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ



ΗΜΕΡΗΣΙΕΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΕΣ

ΗΛΙΚΙΑ	AEROLIN ROTACAPS	BECOTIDE ROTACAPS
Παιδιά	200mcg × 4 φορές	100mcg × 4 φορές
Ενήλικες	400mcg × 4 φορές	200mcg × 4 φορές

Αντενδείξεις - Προφυλάξεις - Παρενέργειες

Όταν η διάρκεια του αποτελέσματος των εισπνοών Aerolin μειωθεί κάτω των 3 ωρών, χρειάζεται συμπληρωματική θεραπεία. Χρησιμεύει με προσοχή σε θυρεοτοξίκωση. Τρόμος των σκελετικών μυών και αύξηση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να συμβούν, ιδιαίτερα με τα δισκία. Κατά την εγκυμοσύνη ας αποφεύγεται στους πρώτους 3 μήνες και στους πρώτους 6 μήνες σε επαπειλούμενη αποβολή, Ισχύουν όλες των κορτικοστεροειδών. Πριν την αναγραφή η ανάγνωση των οδηγιών αναγραφής είναι απαραίτητη.

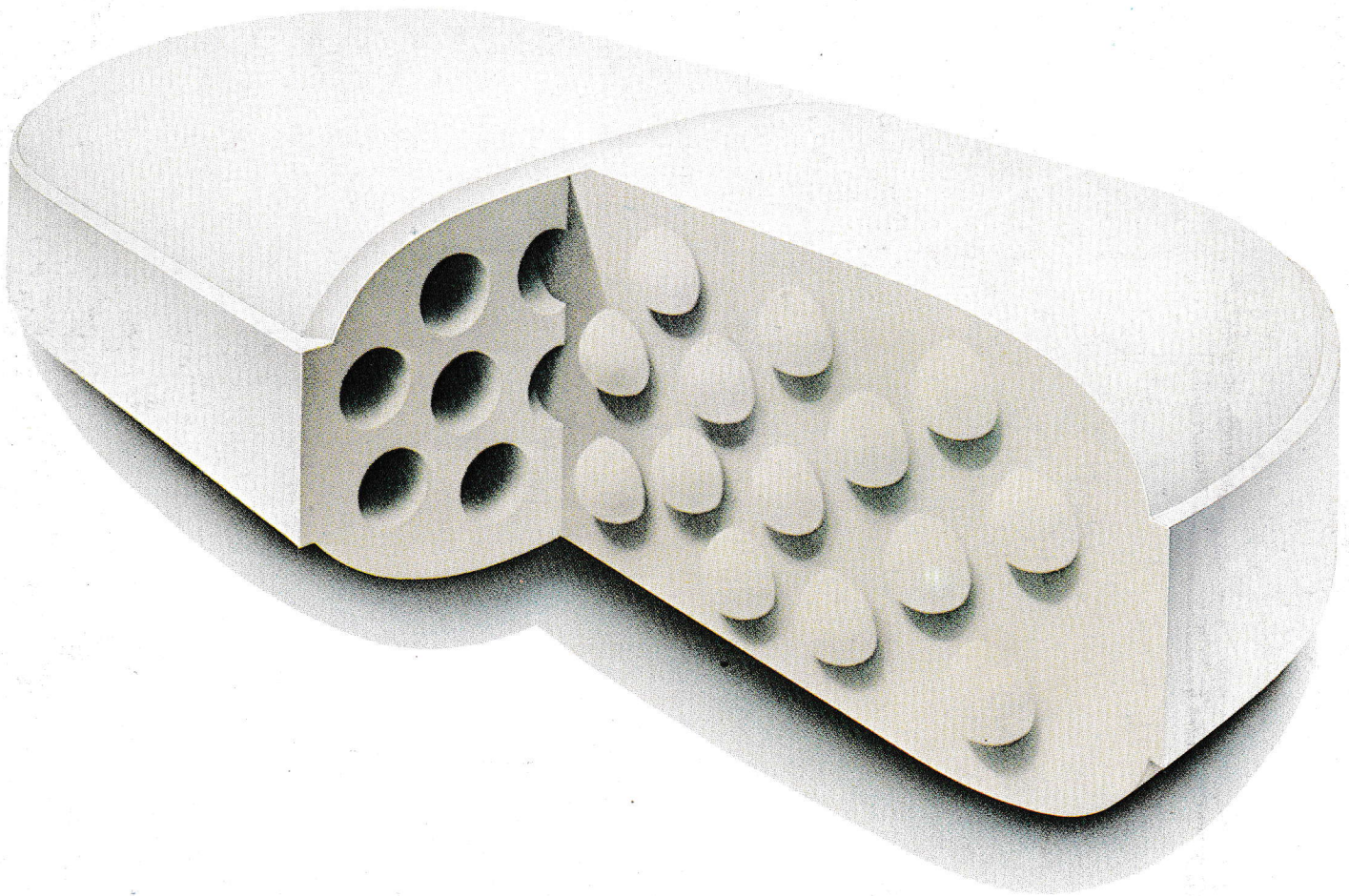
Glaxo α.ε.β.ε.

Λ. Ιωνίας 226, 111 44 Αθήνα

THEO-DUR[®]

(anhydrous theophylline)

Sustained Action Tablets



LAVIPHARM Φαρμακευτική Α.Ε.

Αγίας Μαρίνης, ΠΑΙΑΝΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ, Τηλ.: 6643911-15
Γραφείο Θεσσαλονίκης: Ν.Εγγνατίας 287, Τηλ.: 315303