

ΠΝΕΥΜΩΝ

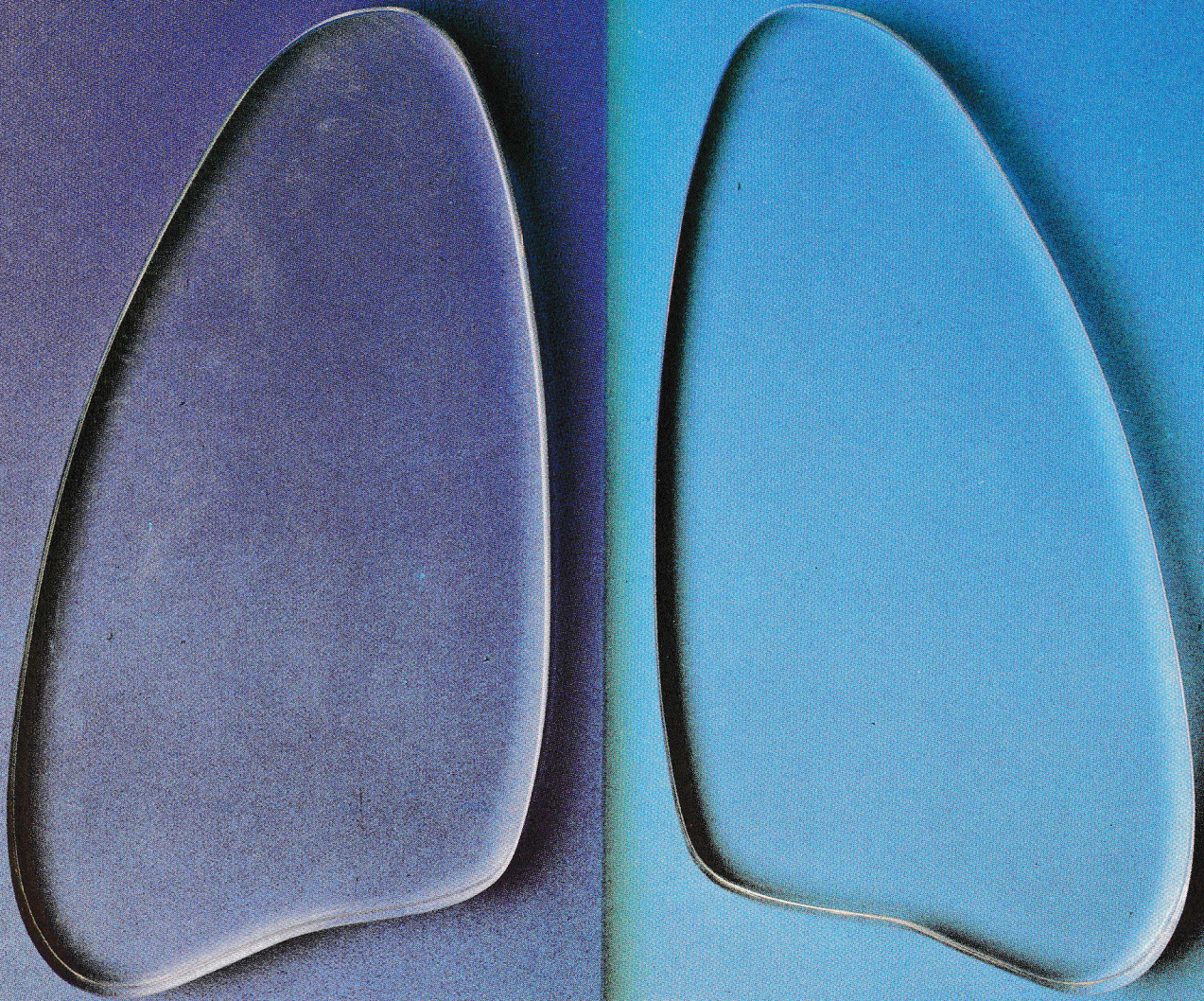
ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΩΝ • ΤΟΜΟΣ 1 • ΤΕΥΧΟΣ 4
ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 1988

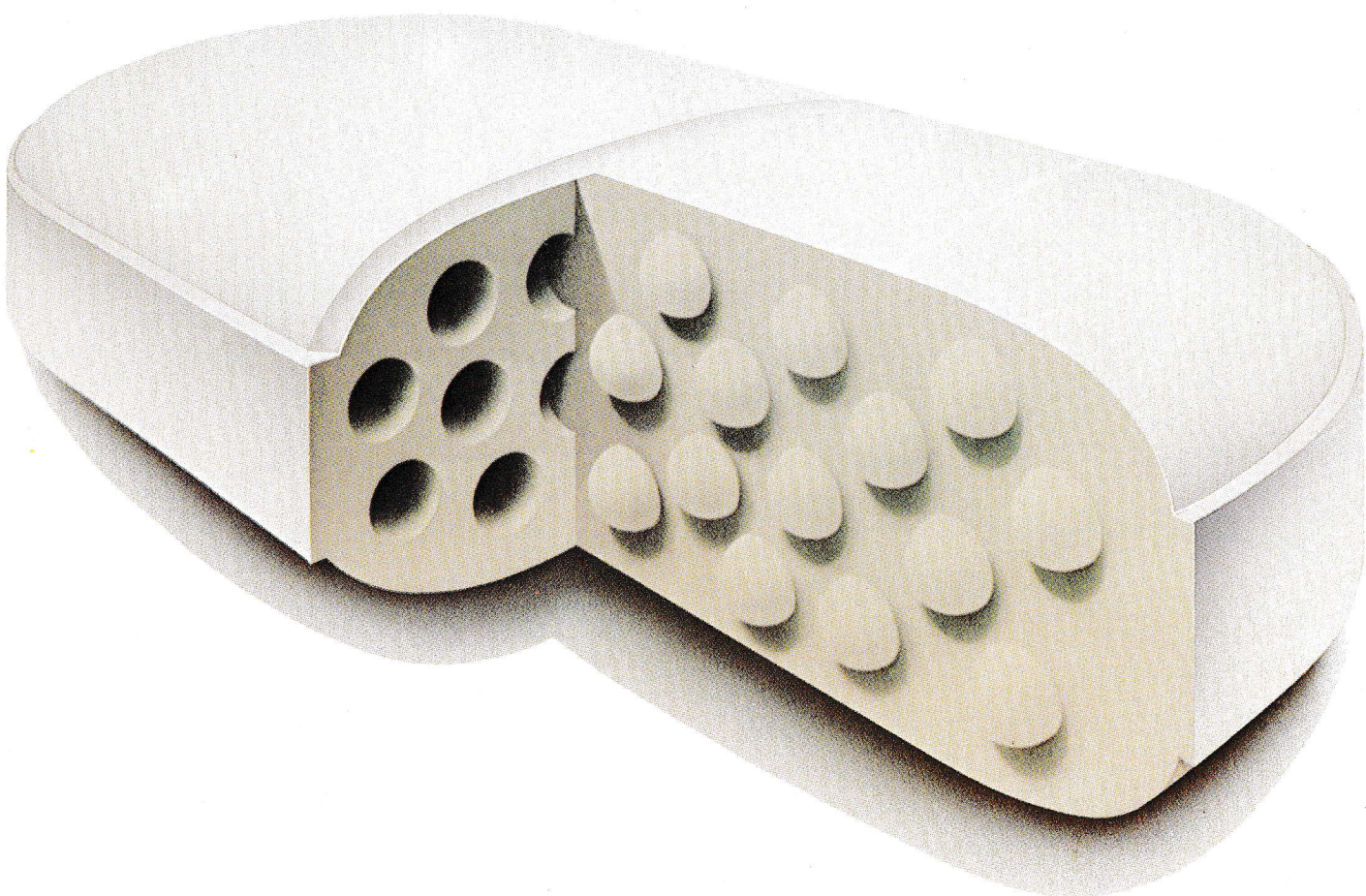
ΑΘΗΝΑ
ATHENS

PNEUMON • VOL 1 • No 4
APRIL - JUNE 1988

THEO-DUR[®]

(anhydrous theophylline)

Sustained Action Tablets



LAVIPHARM Φαρμακευτική Α.Ε.

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

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

ΑΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΕΣ Ο.Ε.
Ζ.ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗ — Α.ΒΑΡΕΛΑ
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
Βαγενάκης Απόστολος
Βεσαλέμης Μαρίνος
Γκιουλέκας Δημήτρης
Gautier Henry
Green Malcolm
Jammes Yves
Καρατζάς Νίκος
Κονταξής Αργύρης
Κωνσταντόπουλος Σταύρος
Macklem Peter
Milic-Emili Joseph

Αθήνα
Πάτρα
Αθήνα
Θεσ/νίκη
Paris
London
Marseille
Αθήνα
Αθήνα
Γιάννενα
Montreal
Montreal

Μιχάλης Άλλης
Μουλόπουλος Σπύρος
Παπαβασιλείου Κώστας
Παπαδάκης Εμμανουήλ
Παπά Ιόλη
Πατάκας Δημήτρης
Permutt Solbert
Ρίγγος Δημήτρης
Ρούσσος Χαράλαμπος
Σιδέρης Δημήτρης
Τρακόπουλος Γεώργιος

Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα
Θεσ/νίκη
Baltimore
Θεσ/νίκη
Αθήνα
Αθήνα
Αθήνα

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

Ετήσιες συνδρομές:
Εσωτερικού
Μέλη ΕΠΕ — ΕΒΕ
Ειδικευόμενοι-Φοιτητές
Εταιρείες - Οργανισμοί
Βιβλιοθήκες
Εξωτερικού

δρχ. 2.000
δρχ. 1.000
δρχ. 1.000
δρχ. 4.000
δρχ. 4.000

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 δετή 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
Z.DELIGIANNI — A.VARELA
117 Michalacopoulou street,
Athens 115 27, Greece
TEL.: 7757.290 — 7712.747

Editors Associate Editors

N. SIAFAKAS — M. ALCHANATIS
P. BECHRAKIS — A. RASIDAKIS
C. MELISSINOS — E. ZACHARIADIS

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina
Vagenakis Apostolos
Vesslemes Marinos
Gioulekas Dimitris
Gautier Henry
Green Malcolm
Jammes Yves
Karatzas Nicos
Kontaxis Argiris
Konstantopoulos Stavros
Macklem Peter
Milic-Emili Joseph

Athens
Patra
Athens
Thessaloniki
Paris
London
Marseille
Athens
Athens
Giannena
Montreal
Montreal

Michalis Alkis
Moulopoulos Spyros
Papavassiliou Kostas
Papadakis Emmanouil
Papa Ioli
Patakas Dimitris
Permutt Solbert
Rigos Dimitris
Roussos Charis
Sideris Dimitris
Trakopoulos George

Athens
Athens
Athens
Athens
Athens
Thessaloniki
Baltimore
Thessaloniki
Athens
Athens
Athens

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., Topp 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

Αντιμετώπιση φυματίωσης ανθεκτικής σε φαρμακευτική αγωγή
Kenneth M. Citron _____ 153

πρωτότυπες εργασίες

Άσκηση και οι αναπνευστικοί μύες
J.M. Miller, J. Alison, N. Koulouris, J. Moxham, Malcolm Green _____ 166
Ατυπα μυκοβακτηρίδια στην Ελλάδα: πρώτη φάση μελέτης
Γ.Ε. Δασκαλόπουλος, Σ.Η. Κωνσταντόπουλος _____ 176

ανασκόπηση

Άσθμα προκαλούμενο από κόπωση
Νίκη Γεωργάτου _____ 182

ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Υποθρεψία, εμπύρετο και αμφοτερόπλευρες σκιάσεις πνευμόνων
Ε. Κοσμάς, Δ. Δουράτσος, Α. Παπαβασιλείου, Ι. Λύχρος, Δ. Πολυζωγόπουλος, Θ. Κορδόσης _____ 190

Contents

editorial

The management of drug resistant tuberculosis
Kenneth M. Citron _____ 153

original articles

Training and the Respiratory Muscles
J.M. Miller, J. Alison, N. Koulouris, J. Moxham, Malcolm Green _____ 157
Non-tuberculous mycobacteria in Greece; a pulmonary report
G.E. Dascalopoulos, S.H. Constantopoulos _____ 179

review

Exercise — induced asthma
N. Georgatou _____ 188

case reports

24th Annual Meeting Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae

June 26-30, 1989

Palais de Beaulieu
Lausanne-Switzerland

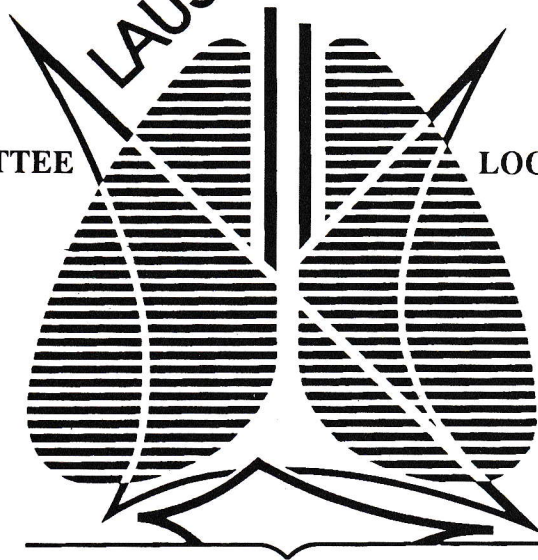
SEPCR '89
LAUSANNE

SCIENTIFIC COMMITTEE

U. Costabel (FRG)
Ph. Godard (F)
A. Junod (CH)
S. Holgate (UK)
Ph. Leuenberger (CH)
G. Rossi (I)
K. Saunders (UK)
M. Zelter (F)

LOCAL ORGANISING COMMITTEE

J.C. Chevolet
J.W. Fitting
Ph. Leuenberger
J. Savoy
J.P. Zellwegar



Main Themes:

Basic mechanics in inflammation
Inflammatory reactions in airways
Pathogenesis of alveolitis
Injury of pulmonary microvasculature

Postgraduate courses and lunch seminars
will deal with diagnosis and treatment
of pulmonary diseases, methods of investigation,
and clinical research

CALL FOR ABSTRACTS: Deadline February 1st 1989

CONGRESS SECRETARIAT

24th Annual Meeting of SEPCR
Division de Pneumologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
1011 LAUSANNE, Switzerland



TRAVEL AGENCY
Kuoni SA Voyages
r. Haldimand 11
1003 LAUSANNE,
OFFICIAL CARRIER
Swissair

The management of drug resistant tuberculosis

The management of patients harbouring drug resistant tubercle bacilli is usually difficult, complicated and expensive. It involves the use of toxic drugs and requires meticulous care from clinical and laboratory services with special expertise in this challenging problem. Acquired drug resistance is always avoidable by prescribing chemotherapy regimens of confirmed 100% efficacy, whilst ensuring that the drugs are taken by the patient exactly as directed. In Britain, where chemotherapy is supervised by trained staff in hospitals and clinics within the National Health Service, failure is exceedingly rare¹. The British Thoracic Society recommends the following regimens for pulmonary tuberculosis. Rifampicin and isoniazid daily for 9 months with ethambutol during the initial 2 months². Or alternatively, rifampicin and isoniazid daily for 6 months with pyrazinamide and ethambutol daily for the first 2 months³. Some patients may prove unreliable in self administration (alcoholics and psychiatrically disturbed patients), and these are best given fully supervised therapy three times weekly⁴.

Relapse after these short course regimens is very rare and is not usually due to acquired drug resistance. Relapse with drug resistant organisms may result from:

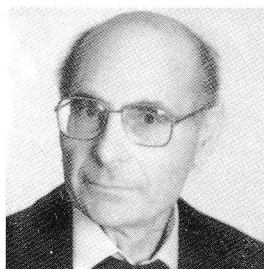
1. Prescribing unreliable drug regimens. This is frequent in developing countries where patients cannot pay for good regimens or may occur because of the prescription of bad drug regimens by inadequately trained practice practitioners.
2. Irregular self medication. This is ultimately due to the failure by the doctor to adequately motivate and supervise the patient.

Staff responsible for the therapy need to ensure its strict application.

Evaluation of a patient with relapsed tuberculosis is time consuming and requires meticulous attention to details. The probable sensitivity of the infecting organism can usually be predicted by considering the previous chemotherapy, as illustrated by the following examples.

1. Good chemotherapy taken for an inadequate time. The organisms are likely to be fully sensitive.
2. Bad chemotherapy - for instance one drug alone or the addition of a new drug to a failing regimen. This is likely to result in the sequential emergence of resistance to the drugs received.

Αντιμετώπιση φυματίωσης ανθεκτικής σε φαρμακευτική αγωγή



Η αντιμετώπιση ασθενών που είναι ξενιστές βακίλλων φυματίωσης ανθεκτικών σε φάρμακα είναι συνήθως δύσκολη, πολύπλοκη και ακριβή. Περιλαμβάνει τη χρώση τοξικών φαρμάκων και απαιτεί σχολαστική φροντίδα από τις κλινικές και εργαστηριακές υπηρεσίες με εξειδίκευση σ' αυτό το πρόβλημα που αποτελεί πρόκληση. Επίκτητη φαρμακευτική ανθεκτικότητα μπορεί πάντοτε ν' αποφευχθεί με συνταγογραφία χημειοθεραπευτικών σχημάτων, επιβεβαιωμένης 100% αποτελεσματικότητας, ενώ παράλληλα εξασφαλίζεται ότι ο ασθενής λαμβάνει τα φάρμακα ακριβώς με τον τρόπο που του έχει υποδειχθεί. Στη Βρετανία όπου η χημειοθεραπεία επιτρέπεται από εκπαιδευμένο προσωπικό σε νοσοκομεία και κλινικές του Εθνικού Συστήματος Υγείας αποτυχία είναι εξαιρετικά σπάνια¹. Η British Thoracic Society (Βρετανική Εταιρεία Θώρακος) συνιστά τα ακόλουθα σχήματα για την πνευμονική φυματίωση: Ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη καθημερινά επί 9 μήνες μαζί με εθαμπουτόλη κατά την διάρκεια των 2 πρώτων μηνών², ή εναλλακτικά ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη καθημερινά επί 6 μήνες με πυραζιναμίδη και εθαμπουτόλη καθημερινά για τους πρώτους 2 μήνες³. Μερικοί ασθενείς δεν είναι αξιόπιστοι σχετικά με την λήψη των φαρμάκων απ' τους ίδιους (αλκοολικοί και ψυχιατρικά διαταραγμένοι ασθενείς) και τότε είναι καλύτερα να χορηγείται πλήρως επιτηρουμένη θεραπευτική αγωγή 3 φορές την εβδομάδα⁴.

Αναζωπύρωση μετά από αυτά τα βραχείας διάρκειας σχήματα είναι πολύ σπάνια και συνήθως δεν οφείλεται σε επίκτητη φαρμακευτική ανθεκτικότητα. Αναζωπύρωση με ανθεκτικό σε φάρμακα μικροοργανισμό μπορεί να προέλθει από:

1. Συνταγογραφία αμφιλεγόμενου φαρμακευτικού σχήματος. Αυτό είναι σύνηθες σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου οι ασθενείς δεν μπορούν να πληρώσουν για τη χορήγηση καλών θεραπευτικών σχημάτων ή μπορεί να συμβεί από τη συνταγογραφία κακών φαρμακευτικών σχημάτων από ιατρούς με ελλιπή εκπαίδευση.
2. Η λήψη των φαρμάκων από τον ίδιο τον ασθενή σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα. Αυτό τελικά οφείλεται στην αποτυχία του ίδιου του γιατρού να ωθήσει και να επιτηρήσει επαρκώς τον ασθενή. Προσωπικό υπεύθυνο για τη θεραπεία θα πρέπει να εξασφαλίσει την αυστηρή εφαρμογή της.

Εκτίμηση ενός ασθενούς με φυματίωση σε αναζωπύρωση είναι χρονοβόρα και απαιτεί σχολαστική

3. Good chemotherapy prescribed but the patient has taken drugs irregularly. Resistance to one or more of the drugs received is likely.

Every effort must be made to document the previous drug therapy, dosage and regularity of administration.

Available drugs are best classified as follows.

Primary drugs - isoniazid, rifampicin, streptomycin and pyrazinamide.

Reserve drugs - ethambutol, ethionamide, thiacetazine, cycloserine capreomycin and clofazamine.

New drugs - currently under investigation include rifabutine, ciprofloxacin and ofloxacin.

The management of patients in whom one of the primary drugs isoniazid rifampicin streptomycin has not been given previously, is generally straightforward. It is usually possible to regain control of the disease using the unused primary drug together with 2 or more reserve drugs. If however all the primary drugs have been used previously, the problem is much more difficult. Under these circumstances reliable drug resistant tests are critical in helping the physician to select drugs for re-treatment. Unfortunately some countries do not have laboratories capable of consistently producing accurate drug resistance results, which may cause serious errors in management. A central reference laboratory should be used wherever possible to check the accuracy of peripheral laboratories. Where reliable resistance tests are available, it is usually best to wait until results are available, usually in about 2 months. More rapid but equally reliable resistance tests are produced by the radiometric Bactec methods⁵. If the patient is so seriously ill that the physician feels that it is unwise to wait, then at least two drugs which the patient has not previously received may be added to the current regimen. It is a golden rule never to add one new drug to a failing regimen, since this is very likely to result in resistance to the new added drug.

The following principals are important in the management of drug resistant patients.

1. Re-treatment should be started with a maximum number of drugs available which the patient has not previously received, and to which the organisms are known or thought to be sensitive. Initially 5 or 6 drugs may be used. The reserve drugs are all weak and bacteriostatic rather than bactericidal so that as many as possible are required to control the large bacterial population initially present. Choice of drugs may be influenced by consideration of cross-resistance such as that between ethionamide and thiacetazone, and capreomycin with viomycin and kanomycin. Careful monitoring for adverse reactions with appropriate change of drug or dosage is imperative. Ethionamide frequently causes nausea, but may be minimised by giving the drug in a single nocturnal dose. Priothionamide may cause less nausea than ethionamide. Cycloserine often causes severe depression. Capreomycin may result in dangerous reductions in plasma potassium calcium and magnesium as well as renal impairment.

προσοχή στην λεπτομέρεια. Η πιθανή ευαισθησία του λοιμογόνου μικροοργανισμού συνήθως είναι δυνατόν να προβλεφθεί με επανεκτίμηση της προηγηθείσης χημειοθεραπείας όπως παρουσιάζεται στα επόμενα παραδείγματα.

1. Καλή χημειοθεραπεία ληφθείσα για ανεπαρκές χρονικό διάστημα: Οι οργανισμοί είναι πιθανό ότι είναι λίαν ευαίσθητοι.

2. Κακή χημειοθεραπεία: παραδείγματος χάριν ένα φάρμακο μόνο του ή η προσθήκη νέου φαρμάκου σε αποτυγχάνον σχήμα. Αυτό μπορεί να καταλήξει στην εν σειρά εμφάνιση ανθεκτικότητας στα ληφθέντα φάρμακα.

3. Καλή χορηγηθείσα χημειοθεραπεία αλλά ο ασθενής έλαβε τα φάρμακα σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα. Ανθεκτικότητα σε ένα ή περισσότερα ληφθέντα φάρμακα είναι πιθανή.

Κάθε προσπάθεια θα πρέπει να γίνει να επιβεβαιωθεί η προηγηθείσα θεραπεία, δοσολογία και κανονικότητα της χορήγησης.

Τα υπάρχοντα φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν ως ακολούθως:

Αρχικά φάρμακα - ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, στρεπτομυκίνη και πυραζιναμίδη.

Εφεδρικά φάρμακα - εθαμπουτόλη, εθιοναμίδη, θειακεταζίνη, κυκλοσερίνη, καπρεομυκίνη και κλοφαζαμίνη.

Νέα φάρμακα - ευρισκόμενα υπό έρευνα περιλαμβάνουν ριφαμπουτάνη, κiproφλοξασίνη και οφλοξασίνη.

Η αντιμετώπιση ασθενών στους οποίους ένα από τα αρχικά φάρμακα ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, στρεπτομυκίνη δεν έχει χορηγηθεί προηγουμένως είναι συνήθως απλή. Είναι συνήθως εφικτό η νόσος να τεθεί ξανά υπό έλεγχο με χρήση μη χρησιμοποιηθέντος αρχικού φαρμάκου μαζί με 2 ή περισσότερα εφεδρικά φάρμακα. Αν όμως όλα τα αρχικά φάρμακα έχουν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί το πρόβλημα γίνεται πολύ πιο δύσκολο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, αξιόπιστες δοκιμασίες ανθεκτικότητας στα φάρμακα έχουν κρίσιμη σημασία στο να βοηθήσουν τον κλινικό να επιλέξει φάρμακα για επαναθεραπεία. Δυστυχώς μερικές χώρες δεν έχουν εργαστήρια με δυνατότητα συνεπούς παραγωγής ακριβών αποτελεσμάτων αντοχής στα φάρμακα και μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά σφάλματα στην αντιμετώπιση. Ένα κεντρικό εργαστήριο αναφοράς θα πρέπει να χρησιμοποιείται όπου είναι δυνατόν για να ελέγχει την ακρίβεια των περιφερικών εργαστηρίων. Όπου υπάρχουν αξιόπιστες δοκιμασίες ανθεκτικότητας είναι καλύτερα να περιμένει κανείς μέχρι να υπάρξουν αποτελέσματα, συνήθως σε 2 μήνες περίπου. Εξίσου αξιόπιστες δοκιμασίες ανθεκτικότητας που παρέχουν τα αποτελέσματα ταχύτερα είναι οι ραδιομετρικές μέθοδοι Bactec⁵. Αν ο ασθενής είναι τόσο σοβαρά άρρωστος ώστε ο γιατρός αισθάνεται ότι δεν είναι σωστό να περιμένει, τότε δύο τουλάχιστον φάρμακα, τα οποία ο ασθενής δεν έχει λάβει προηγουμένως, μπορούν να προστεθούν στο χρησιμοποιούμενο σχήμα. Υπάρχει ο χρυσός κανόνας ποτέ να μην προστίθεται ένα νέο φάρμακο σε αποτυγχάνον σχήμα, δεδομένου ότι έτσι είναι πολύ πιθανό να αναπτυχθεί αντοχή και στο νέο φάρμακο που προστέθηκε.

2. Patients are often required to tolerate unpleasant adverse effects for prolonged periods. Close and good doctor patient relationship is essential in order to support the patient through the discomforts of treatment. The best results are obtained when patients are treated in specialized centres. Both patient and doctors must understand that meticulous care is all that stands between salvaging the patient from death and the risk of spreading dangerous drug resistant organisms in the community⁶.
3. Patients who have been unco-operative with self medication in the past are unlikely to be reliable in the future. Therefore all treatment should be fully supervised, and after discharge from hospital the patient should attend, daily to receive medication. Chemotherapy with reserve drugs needs to be continued for at least 18 months under close clinical and bacteriological surveillance. Surgery should be considered if pulmonary disease is localised and respiratory function is adequate.

New drugs are currently under evaluation which may be of value in drug resistant tuberculosis and also for non tuberculous mycobacterial infections. Ciprofloxacin and ofloxacin are quinolones shown to have bactericidal activity at low minimum inhibitory concentrations in vitro⁷. The quinolones attain high tissue levels particularly in the lung and have few side effects when given by mouth. Ofloxacin studied in patients with polyresistant tuberculosis has given encouraging results⁸. The use of Ciprofloxacin for gram negative infection in cystic fibrosis suggest that relatively high doses are tolerated well for prolonged periods.

Rifabutane (ansamycin, LM 427) is a rifamycin which has been shown to be about 8 times more active than rifampicin in vitro against M-tuberculosis. Thirty one per cent of rifampicin resistant strains appeared sensitive to rifabutane⁹. The drug appears to be tolerated similarly well to rifampicin. The drug has proved effective in tuberculosis in mice¹⁰. Studies are currently underway in man both in tuberculosis and in atypical mycobacterial infection. Preliminary results in terms of efficacy and tolerance have been encouraging. These observations suggest that there is good reason to think that the quinolones and the new rifamycins justify clinical trials and may prove valuable in helping to salvage patients with drug resistant tuberculosis.

Kenneth M. Citron

REFERENCES

1. Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit. Treatment of pulmonary tuberculosis in patients notified in England and Wales in 1978-1979. Chemotherapy and hospital admission. *Thorax* 1985; 40:113-120.
2. British Thoracic Association. Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet* 1980; 1:1182-83.
3. British Thoracic Association. A controlled trial of six

Οι πιο κάτω κύριοι κανόνες είναι σημαντικοί στην αντιμετώπιση ασθενών με αντοχή στα φάρμακα.

1. Επαναθεραπεία θα πρέπει ν' αρχίσει με τον μεγαλύτερο διατιθέμενο αριθμό φαρμάκων που ο ασθενής δεν έχει λάβει προηγουμένως και στα οποία οι οργανισμοί είναι γνωστό ή θεωρείται ότι είναι ευαίσθητοι. Αρχικά 5 ή 6 φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Τα εφεδρικά φάρμακα είναι όλα αδύνατα και βακτηριοστατικά μάλλον παρά βακτηριοκτόνα έτσι ώστε να απαιτείται ο μεγαλύτερος δυνατός αριθμός για τον έλεγχο του μεγάλου βακτηριδιακού πληθυσμού που υπάρχει αρχικά. Η επιλογή των φαρμάκων μπορεί να επηρεασθεί από τη θεώρηση της διασταυρωμένης αντοχής όπως μεταξύ εθιοναμίδης και θειακεταζόνης και καπρεομυκίνης με βιομυκίνη και κανομυκίνη. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η προσεκτική καταγραφή ανεπιθύμητων αντιδράσεων με κατάλληλη αλλαγή του φαρμάκου ή της δοσολογίας. Η εθιοναμίδα συχνά προκαλεί ναυτία η οποία μπορεί να καταστεί ελάχιστη με χορήγηση του φαρμάκου σε μία νυκτερινή δόση. Η πριοθιοναμίδα μπορεί να προκαλέσει λιγότερου βαθμού ναυτία από την εθιοναμίδα. Η κυκλοσερίνη προκαλεί συχνά σοβαρή κατάθλιψη. Η καπρεομυκίνη μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνη ελάττωση στα επίπεδα ασβεστίου και μαγνησίου του πλάσματος όπως και νεφρική ανεπάρκεια.
2. Από τους ασθενείς συχνά απαιτείται να ανεχθούν τις δυσάρεστες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Η στενή και καλή σχέση ιατρού και ασθενούς είναι απαραίτητη για την ενίσχυση του ασθενούς κατά της δυσάρεστης θεραπείας. Τα καλύτερα αποτελέσματα προέρχονται όταν οι ασθενείς νοσηλεύονται σε εξειδικευμένα κέντρα. Τόσο οι άρρωστοι όσο και οι ιατροί πρέπει να κατανοούν ότι η σχολαστική φροντίδα κάνει την διαφορά μεταξύ της σωτηρίας ενός ασθενούς από το θάνατο και του κινδύνου διασποράς στο περιβάλλον επικίνδυνων ανθεκτικών στα φάρμακα οργανισμών⁶.
3. Οι ασθενείς που δεν ήταν αξιόπιστοι στη λήψη φαρμάκων από τους ίδιους στο παρελθόν είναι απίθανο να είναι αξιόπιστοι στο μέλλον. Επομένως η θεραπεία τους θα πρέπει να είναι πλήρως επιτηρούμενη και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται καθημερινά προκειμένου να του χορηγείται η θεραπευτική αγωγή. Η χημειοθεραπεία με εφεδρικά φάρμακα πρέπει να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 18 μήνες κάτω από στενή κλινική και μικροβιολογική επίτηρηση. Η χειρουργική παρέμβαση θα πρέπει να συζητείται, όταν η πνευμονική νόσος είναι εντοπισμένη και η αναπνευστική λειτουργία επαρκής. Νέα φάρμακα βρίσκονται κάτω από ερευνητική εκτίμηση και έλεγχο, τα οποία μπορεί να έχουν αξία σε ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση όπως επίσης και σε μη φυματιώδεις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις. Κιπροφλοξασίνη και οφλοξασίνη είναι κινολόνες για τις οποίες έχει αποδειχθεί ότι έχουν βακτηριοκτόνα δράση σε χαμηλές ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες in vitro⁷. Οι κινολόνες επιτυγχάνουν υψηλά επίπεδα στους ιστούς, ιδιαίτερα στον πνεύμονα και έ-

- months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1982; 126:460-462.
4. Citron, K.M., Girling, D.J.: In: Weatherall D.J. Ledingham J.G.G. Warrell D.A. Eds. Oxford Textbook of Medicine 2nd edition Oxford: OUP 1987; 5:278-99.
 5. Siddique, S., Libonati, J., Middlebrook, G.: The evaluation of a rapid radiometric method for drug susceptibility testing of M-tuberculosis. *J. Clin. Micro.* 1981; 13:908-912.
 6. Crofton, J.: The prevention and management of drug resistant tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.* 1987; 62(1-2):6-11.
 7. Heifets, L.B., Lindholm-Levy, P.J.: Bacteriostatic and bactericidal activity of ciprofloxacin and ofloxacin against *mycobacterium tuberculosis* and *mycobacterium avian* complex. *Tubercle* 1987; 68:267-276.
 8. Tsukamura, M., Nakamewa, E., Yoshii, S., Amano, H.: Therapeutic effect of a new anti bacterial substance ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1985; 131:352-354.
 9. Dickinson, J.M., Mitchison, D.A.: In vitro activity of new rifamycins against rifampicin-resistant *M-tuberculosis* and mais-complex mycobacteria. *Tubercle* 1987; 68:177-182.
 10. Orme, I.M.: Activity of LM 427 against various mycobacterial infections in vivo (abstract). *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987; 135(4 PT2): A 136.

χουν λίγες παρενέργειες όταν χορηγούνται δια του στόματος. Η οφλοξασίνη που μελετήθηκε σε ασθενείς με πολυανθεκτική φυματίωση έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα⁸. Η χρήση της κiproφλοξασίνης σε αρνητικές κατά Gram λοιμώξεις σε ινοκυστική νόσο υποδηλώνει ότι σχετικά υψηλές δόσεις είναι καλά ανεκτές για παρατεταμένες περιόδους.

Η ριφαμπουτάνη (ανσαμυκίνη, LM 427) είναι μια ριφαμυκίνη που έχει αποδειχθεί ότι είναι περίπου 8 φορές πιο δραστήκη in vitro απ' την ριφαμικίνη κατά του M - φυματίωσης. Τριάντα ένα τοις εκατό των ανθεκτικών στελεχών στη ριφαμικίνη εμφανίσθηκαν να είναι ευαίσθητα στη ριφαμπουτάνη⁹. Το φάρμακο φαίνεται ότι είναι παρόμοια καλά ανεκτό με τη ριφαμικίνη. Το φάρμακο έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό στη φυματίωση στα ποντίκια¹⁰. Διάφορες ερευνητικές μελέτες σε ανθρώπους βρίσκονται σε εξέλιξη τόσο όσον αφορά τη φυματίωση όσο και τη λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Πρόδρομα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ανθεκτικότητα είναι ενθαρρυντικά. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι μπορεί να υποστηριχθεί κανείς ότι οι κινολόνες και οι νέες ριφαμυκίνες δικαιώνουν κλινικές μελέτες και μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες για την σωτηρία ασθενών με ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση.

Training and the Respiratory Muscles

J.M. Miller¹, J. Alison¹, N. Koulouris¹, J. Moxham² and Malcolm Green¹

SUMMARY

The effect of a respiratory muscle strength training programme on diaphragm strength as well as global inspiratory and expiratory muscle strength was assessed in 4 normal subjects. The subjects were followed up 3 months after training had finished. All subjects showed day to day variability in baseline measurements of strength. Training resulted in increases in the strength of the expiratory muscles. In contrast improvements in inspiratory muscle strength were not present in all subjects and increases in diaphragm strength were very small or absent. At follow-up after 3 months without training, there were further improvements in expiratory strength in 2 subjects. The results indicate that many factors can influence strength training and that increases in respiratory muscle strength are not easy to obtain. Improvements in inspiratory muscle strength cannot be assumed to include improvements in diaphragm strength.

PNEUMON (1988) 1:157-165

INTRODUCTION

Studies in normal subjects¹ and in patients^{2,3} have concluded that global respiratory muscle strength can be increased by ventilatory muscle strength training. The diaphragm has been assumed to contribute to these increases^{3,4} although no programmes have included specific measurements of diaphragm strength.

It would be expected that the diaphragm would increase its strength in response to specific training, like other skeletal muscles. Since it is the major inspiratory muscle at all levels of ventilation, a method diaphragm strength would have valuable therapeutic implications. It is thus important to define whether, and by how much, diaphragm strength can be increased.

Leith and Bradley in 1976¹ demonstrated, in normal subjects, large improvements in inspiratory and expiratory muscle strength (measured as maximum mouth pressures) after 5 weeks specific training of those muscles. Their successful programme was used as a basis for this study, the aim being to test the hypothesis that in normal subjects respiratory muscle strength training would include an increase in diaphragm strength. Transdiaphragmatic pressure (Pdi), the pres-

sure developed across the diaphragm, was used as a measure of diaphragm strength. This has been shown to reflect the force developed by the diaphragm⁵ and is the best measure available⁶. Measurements of Pdi were made during maximal sniffs⁷. Maximum and minimum static pressures were measured at the mouth, as an indication of global expiratory and inspiratory respiratory muscle strength respectively⁸.

METHODS

Four normal subjects (3 male and 1 female) took part in a respiratory muscle strength training programme. They had widely varied experience in the manoeuvres performed in this study and were all healthy non-smokers, with normal pulmonary function (Table 1), and no evidence of neuromuscular diseases.

Mouth Pressures

Mouth pressures were measured using a mouth piece consisting of a rigid plastic cylinder containing a one-way valve system. A standard rubber mouth piece incorporating a small leak (internal diameter 1 mm) was fitted to either end of the cylinder, and was connected to a differential pressure transducer (Validyne).

¹Resp. Muscle Laboratory, Brompton Hosp.

²Dpt. of Thoracic Medicine, King's College Hosp. London

Maximum static inspiratory (P_Imax) and expiratory (P_Emax) mouth pressures were measured at residual volume (RV) and total lung capacity (TLC) respectively, pressures sustained for 1 sec being recorded⁸. To perform the P_Imax manoeuvre the subjects were asked to breathe out as far as possible through the mouthpiece and then make a sudden maximal inspiration and sustain it for 1 - 2 seconds. For the P_Emax manoeuvre they were asked to fill their lungs as full as possible and then make a sudden maximal expiration sustained for 1-2 seconds. Measurements were made with the subjects sitting facing an oscilloscope screen displaying their mouth pressure records, delayed by 1 - 2 seconds. Noseclips were worn and body movement was not restricted. All measurement sessions were preceded by a practice period to acclimatise the subject to the apparatus and to optimise technique, and the manoeuvres were interspaced with rests to avoid tiring.

Transdiaphragmatic Pressure

Transdiaphragmatic pressure (P_{di}) was measured using two commercially available 10 cm balloon catheters (P.K. Morgan)⁹ coupled to differential pressure transducers (Validyne). One balloon, positioned in the middle third of the oesophagus and containing 0.5 ml air, measured oesophageal pressure (P_{oes})¹⁰; the other, positioned in the stomach 65 - 70 cm balloon tip to nares and containing 1.5 - 2.0 ml air, simultaneou-

oscilloscope screen displaying their sniff P_{di}.

The data was recorded (Racal Store 7) and displayed on a oscilloscope screen (Tektronix) and a paper recorded (Minograf 800). Appropriate calibrations were made at the time of each test, the pressure standards being water and mercury U - tube manometers. The frequency response of the entire measuring system was assessed from the signal generated by a square wave input, which rose with a half - time of 6.3 ± 1.2 msec (mean \pm SD) and with no detectable phase or amplitude difference between oesophageal and gastric pressure responses.

Protocol

The protocol of the study is summarised in Fig. 1.

Pre - training measurements (A):

Before starting the training programme baseline studies were made on each subject.

1. Measurement of total lung capacity (TLC) and residual volume (RV), in the whole body plethysmogram (Table 1).
2. Measurements of mouth pressures: P_Imax at RV and P_Emax at TLC as described above. On each testing day the subject practiced both manoeuvres to reach a plateau value and then performed a P_Imax and 9 P_Emax manoeuvres, with suitable rests.

Table 1. Subject characteristics and lung volumes measured pre and post training

Subject	Sex	Age	Height cm	Weight kg	Pre-training		Post-training	
					TLC l	RV l	TLC l	RV l
1	M	37	174	57.5	7.30	1.80	7.59	2.04
2	M	40	179	69.0	6.87	2.32	6.42	1.67
3	M	32	172	57.5	5.32	1.47	5.53	1.63
4	F	29	168	54.0	5.25	1.53	5.52	1.67

(TLC: total lung capacity; RV: residual volume; measured in constant volume body plethysmograph)

ly measured gastric pressure (P_g). The balloon catheters were passed simultaneously through one nostril, after topical anaesthesia of the nasal mucosa (Xylocaine spray) and lubrication of the catheters (Lignocaine gel BPC 2%) and were swallowed by the subjects with iced water. P_{di} was obtained by electrical subtraction (P_{di} = P_g - P_{oes}) and P_{di} at resting end - expiration (FRC) was used as a reference zero.

Transdiaphragmatic pressure was recorded during maximal sniffs at FRC, and measured as peak P_{di}⁷. The subjects were asked to perform single sharp sniffs from the resting end of a breath, as «hard as possible», such that peak P_{di} was not sustained, with at least 2 quiet breaths between each sniff. Body movement was not restricted. Again measurements were made with the subject treated, facing a time - delay

3. Measurements of maximal sniff transdiaphragmatic pressure at resting end - expiration (FRC). On each testing day the subject practiced the manoeuvre to reach a plateau value of peak sniff P_{di} and then performed 30 maximal sniffs, with suitable rests.

The measurements of mouth pressures and sniff P_{di} were made in each subject on 3 separate days over one week before training to establish baseline values. At each measurement session the subjects received energetic encouragement from the operator to make maximum efforts, as well as visual feedback from the time - delay oscilloscope screen. A testing session lasted one - and - a - half to two hours for each subject.

was significant. Diaphragm strength (sniff Pdi) (Fig. 4) rose by a mean of 4.3%, with a rise of 15.7% in subject 2, but changes of only -3.4%, +2.1% and +28% in the others. Subject 1, who showed the greatest rise in PImax (+25.9%) showed no rise in sniff Pdi (-3.4%).

Reassessment after 3 months without further training showed a significant fall towards baseline pre-training values in PEmax in the two subjects (1 and 2) who had shown the greatest improvement in strength immediately after training. In contrast, the two subjects (3 and 4) who had shown only modest increases (9.2% and 13.5%) with training, showed further significant increases in PEmax after 3 months without training (9.1% and 5.9%; $p < 0.01$ and $p < 0.05$).

Measurements of maximal inspiratory mouth pressures after 3 months without training also showed different trends in different subjects. Subject 2 showed a significant fall in PImax towards pre-training values (-7.4%, $p < 0.001$); subjects 1 and 3 showed small reductions (-5.7% and -3.9%; $p < 0.01$ and $p < 0.5$) and subject 4 showed a significant increase (+12.5%, $p < 0.01$).

DISCUSSION

Improvements in respiratory muscle function have been sought in various patient groups, where respiratory muscle dysfunction plays a proven or speculative role in breathing difficulties, following the original description in normal subjects¹. These strength and/or endurance programmes have produced variable results^{2,3,11-19}. The variability of response found by different authors in various patient groups suggests that the mechanisms and factors determining the strength increases with training are complex.

In this study we found disappointingly small increases with training in inspiratory and expiratory muscle strength. The protocol was very closely based on that of Leith and Bradley¹, who found a mean increase in expiratory muscle strength of 57% and inspiratory muscle strength of 54% after training in their 4 normal subjects. The subjects in our study showed smaller increases in strength with training of 30.5% for expiratory and of 13.7% for inspiratory muscles with wide variability between subjects. The size of strength increases in limb muscles reported in normal

Table 2. Mean \pm SD of best days measurements for each subject from each of the testing periods, pre-training (A), immediately post-training (B), and after 3 months without training (C). Statistical difference between periods is indicated by p value. NS = not significant.

Subject	PImax cm H ₂ O			PEmax cmH ₂ O			Sniff Pdi cm H ₂ O		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	154 \pm 9 $p < 0.001$	213 \pm 7 $p < 0.01$	192 \pm 15 $p < 0.01$	108 \pm 8 $p < 0.001$	136 \pm 5 $p < 0.001$	128 \pm 5 $p < 0.02$	152 \pm 6 $p < 0.05$	147 \pm 10 $p < 0.01$	147 \pm 9 NS
2	136 \pm 6 $p < 0.001$	218 \pm 16 NS	163 \pm 7 $p < 0.001$	116 \pm 6 $p < 0.001$	138 \pm 4 $p < 0.001$	128 \pm 2 $p < 0.001$	147 \pm 6 $p < 0.001$	170 \pm 7 $p < 0.001$	154 \pm 6 $p < 0.001$
3	131 \pm 5 $p < 0.001$	143 \pm 7 $p < 0.001$	156 \pm 8 $p < 0.01$	98 \pm 7 $p < 0.001$	112 \pm 2 $p < 0.01$	108 \pm 7 NS	117 \pm 5 NS	119 \pm 8 NS	115 \pm 7 $p < 0.05$
4	125 \pm 8 $p < 0.01$	141 \pm 11 $p < 0.001$	150 \pm 7 $p < 0.05$	104 \pm 3 $p < 0.1$	98 \pm 7 $p < 0.02$	111 \pm 4 $p < 0.01$	114 \pm 4 $p < 0.02$	117 \pm 5 $p < 0.01$	117 \pm 6 NS

Diaphragm strength (sniff Pdi) which had shown little alteration immediately following training also remained relatively unchanged after 3 months without training. In subject 2, who had shown the largest rise with training, sniff Pdi fell towards baseline values (-9.3% $p < 0.001$).

subjects is also very variable and the relatively low values we found in the respiratory muscles seem not unreasonable compared to these²⁰⁻³⁰.

The changes in inspiratory muscle strength were small (-5.4% to 25.9%), of practical significance in only 2 subjects, and much less than those reported by

Leith and Bradley¹. The range of increases in expiratory muscle strength between subjects was wide (9.2% - 60.5%) but closer to those obtained by Leith and Bradley. The comparative ease with which the expiratory muscles were trained might be related to the lar-

muscle function. The maximum strength attainable by continued training has been called limiting strength²⁵. The less trained a muscle or muscle group is at the beginning of the training period, the more it will gain in strength and the longer it will take to rea-

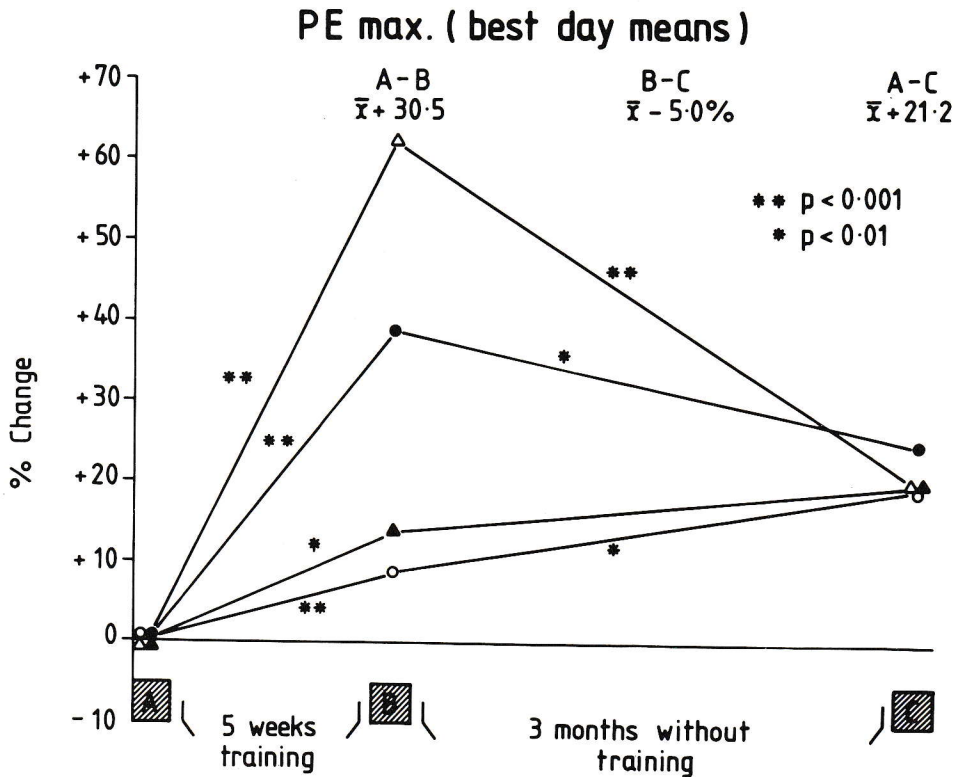


Fig. 2. PEmax data for each subject expressed as percentage change data pre - training baseline.
 • subject 1; Δ subject 2; \circ subject 3; \blacktriangle subject 4.

ge unused reserve of abdominal musculature. Campbell and Green²⁴ demonstrated that the electrical activity of the abdominal muscles during maximal expiratory or expulsive efforts is markedly smaller than that recorded during maximal flexion of the trunk. Except when coughing, the full power of the abdominal muscles is not used for respiratory function, but it appears that possibly it can be trained to contribute more. The overall modest increase in inspiratory strength could have been related to the small total inspiratory training time of only 8 hours. However using similar training times, Leith and Bradley¹ found larger increases. The smaller increases in the present study may reflect variability between subjects in response to training.

There are many factors well recognised as influencing the size and rates of skeletal muscle strength increases with training. Important amongst these are learning, rate of learning, motivation, incidental training and baseline starting levels of strength²⁵, in addition to the inherent variability of the tests of muscle strength themselves. Muscle training can be defined as any endeavour, deliberate or incidental to improve

ch the end - point of strength. Increases in strength rise almost linearly with training up to about 75% of limiting strength. Above 75%, the rate of increase diminishes progressively to become zero at limiting strength. This progression of muscle strength increase with training has been shown to be similar for all persons, different muscles, ages, and sexes²⁵. In this way the baseline value of respiratory muscle or diaphragm strength can influence the final outcome of a strength training programme, and may have contributed to the wide variability we found between subjects after respiratory muscle training.

Learning is considered distinct from training, although one aspect of learning, that is the activation of a greater number of muscle fibres into a more efficient pattern of contraction, is undoubtedly an integral part of training. Learning how to perform the tests for muscle strength may exaggerate the results of a training programme unless the subjects are fully and comparably practised at the test manoeuvres. In this study 3 sets of measurements were made over 7 days before the onset of training, to prevent any element of short-term learning, since at the onset the

subjects had variable experience of the manoeuvres. The mean data for each day in this pre - training period does provide evidence of learning. Three of the 4 subjects had a statistically significant increase in PImax from the first to the third day of pre - training tests. As there was no significant difference between PImax on the second and third testing days (in 3 out of 4 subjects) this was assumed to have reached a plateau. Subject 4 demonstrated a continuing learning effect in performing PEmax manoeuvres pre - training and thus completed a fourth test day to ensure a learning plateau had been reached before starting training. In contrast there was no apparent learning trend in sniff Pdi in the pre - training period. In order not to incorporate any of the learning effect in the interpretation of training, the values used in analysis of any subject's strength changes were from his/her best day's performance from each of the periods A, B and C (Table 2).

ing were slight. The final set of measurements, i.e. those made after 3 months without further training, could also have been influenced by learning. Measurements of expiratory mouth pressure made at this time were significantly increased in 2 subjects, when compared with pressures measured immediately after training had finished. «Long term» learning might explain this increase. Alternatively unintentional continued training could have occurred. It is known that only minimum training is necessary to maintain strength increases²⁵. However efforts were made to keep further training to a minimum, and the subjects were excluded from performing the relevant manoeuvres in the interim three months.

Another explanation is spontaneous variations in muscle strength. These are well recognised: Darcus and Salter²¹ have reported considerable fluctuations in measurements of maximum strength of limb muscles on different testing days in any one subject.

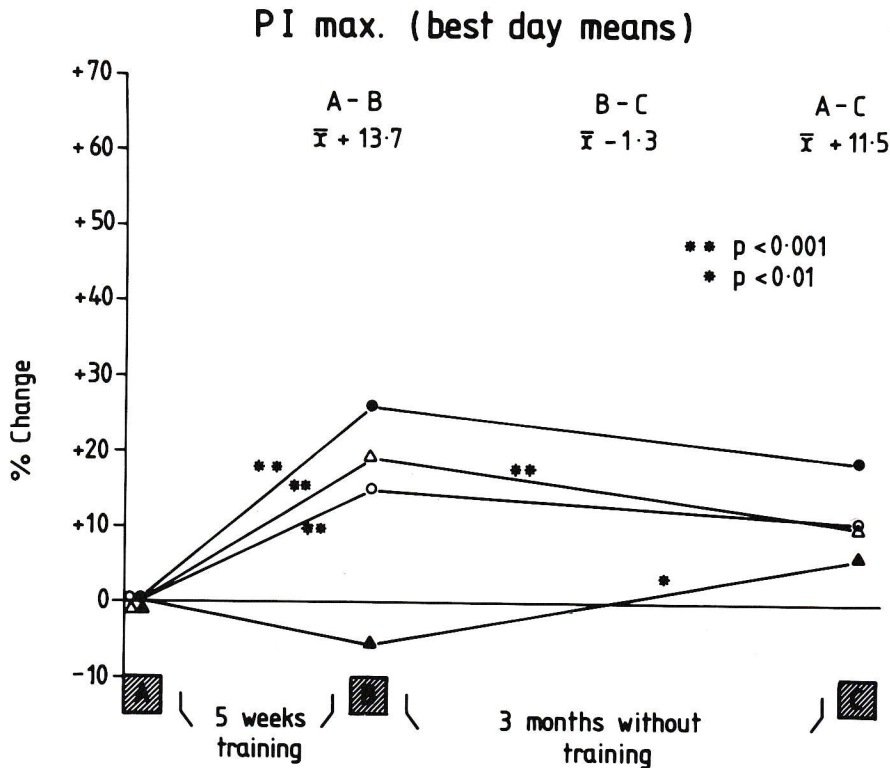


Fig. 3. PImax data for each subject expressed as percentage change from pre - training baseline.
 ● subject 1; Δ subject 2; ○ subject 3; ▲ subject 4.

Our data thus suggests that measurements of mouth pressure (inspiratory and expiratory) are influenced by short term learning, in contrast to other studies. Black and Hyatt⁷ and Cook et al²⁶ examined the variation in mouth pressure measurements over 2 - 3 days and concluded the effect of short term learn-

They concluded that part of this variation was due to difficulty on the part of the subject in knowing when he/she had reached maximum performance, as well as fluctuations in the willingness of the subjects to exert themselves fully. Mungall and Hainsworth²⁷ similarly noted considerable variations in standard

tests of respiratory function and submaximal exercise tests in stable patients with chronic airways obstruction. We found such variation in highly motivated normal subjects over a four and a half month period, suggesting that spontaneous variation

level of motivation. A better motivated subject, may, on each day of training, be working at a higher percentage of his or her true maximum strength capacity, and thus might be expected to train more effectively. Increases in strength would be expected to be op-

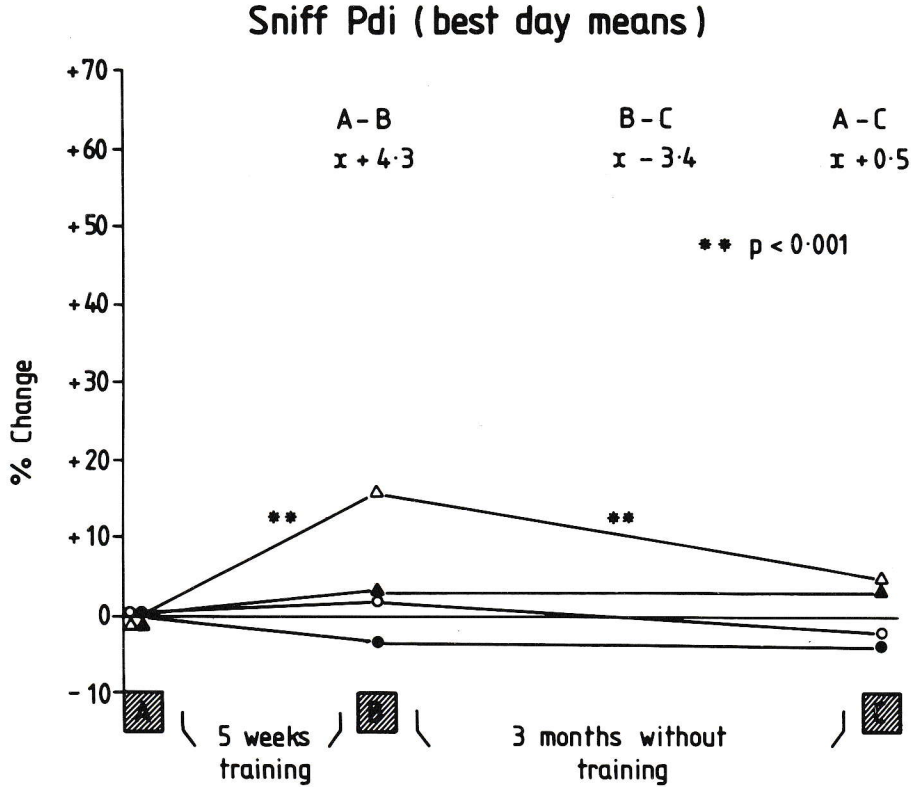


Fig. 4. Maximal sniff Pdi data for each subject expressed as percentage change from pre - training baseline.
 ● subject 1; △ subject 2; ○ subject 3; ▲ subject 4.

in strength is yet another factor confounding the interpretation of training programmes.

Subject motivation, although well recognised, is very difficult to control. Ikai and Steinhaus²⁸ proposed that true strength capacity, which is depended on the structure and physiological state of the performing muscles, cannot be determined due to psychophysical factors limiting performance. It is thought that training may, to some extent, reduce the normal inhibitory interactions between the interneuronal pathways, resulting in greater recruitment of motor units and thus the development of greater strength. Individual responses to training may, in part, reflect the degree to which inhibitions can be over - ridden. All subjects volunteered for the study and were highly motivated. They were strongly encouraged to perform at their maximum level on each testing day and in addition visual feedback of pressure reached provided the subject with a sense of achievement. The degree of training reached by any subject may be argued simply to reflect his or her

timal in this group.

Some subjects complained of unpleasant (though not serious) symptoms whilst training. Throbbing head on performing expiratory manoeuvres and petechiae around the lips were not uncommon. These may have inhibited them from attaining their maximum performance. Craig²⁹ suggested an inhibition of maximal respiratory efforts when there is no air movement and that if the subject was able to move air and change lung volume during any manoeuvre, the pressure would be more likely to be maximal. The training mouth piece did not allow air flow, although the measurement of maximal mouth pressures incorporated a small air leak⁸.

Diaphragm strength was assessed from maximal sniff Pdi which has been described as an accurate and reproducible method for quantifying diaphragm strength^{7,30}. The baseline pre - training measurements confirm it to be highly reproducible in these subjects, with no evidence of short - term learning in contrast to mouth pressures. The assessment of diaphragm

strength immediately after the 5 weeks respiratory muscle training showed little change (mean increase 4.3%) and was less than the increase in inspiratory muscle strength (mean increase 13.7%). The reasons for the small increases in diaphragm strength are unclear. It is possible that the diaphragm is already highly «trained» in normal subjects with baseline starting values high and little to be added before limiting strength is reached. Subjects were noted to perform inspiratory training with anterior flexion of the spine while expiring to RV, the maximal inspiration then associated with spinal extension to an exaggerated erect sitting position. The sternocleidomastoid muscles became intensely prominent and all subjects noted discomfort in these muscles at some time during training and testing. During the inspiratory training therefore many muscles were recruited and accessory muscle involvement was marked. The train-

ing may have been directed to the accessory muscles (probably well below limiting strength in normal subjects) rather than the diaphragm.

In conclusion increases in respiratory muscle strength in normal subjects with training are not easy to obtain and responses are highly individual. Improvements in inspiratory muscle strength cannot be assumed to include improvements in diaphragm strength. The increase in strength measurements seen in some subjects after a period without training emphasises that apparent improvements in strength with training should be interpreted with caution. These findings may call into question the value of respiratory muscle strength training in patients with chronic breathing difficulties, and certainly indicate that large controlled studies should be undertaken before widespread training programmes are instituted in such groups³¹.

REFERENCES

1. Leith, D.E. and Bradley, M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J. Appl. Physiol.*, 1976; 41:508-516
2. Gross, D., Ladd, H.W., Riley, E.J., Macklem, P.T. and Grassino, M.D. Effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegia. *Am. J. Med.* 1980; 68:21-25.
3. Keens, T.G., Krastins, I.R.B., Wannamaker, E.M., Levison, H., Crozier, D.N. and Bryan, A.C. Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116:853-860.
4. Braun, N.M.T., Faulkner, J., Hughes, R.L., Roussos, C. and Sahgal, V. When should respiratory muscles be exercised? *Chest*, 1983; 84:76-84.
5. Kim, M.J., Druz, W.S., Danon, J., Machnach, W. and Sharp, J.T. Mechanisms of the canine diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1976; 41:369-382.
6. Newson Davis, J., Goldman, M., Loh, L. and Casson, M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Quart. J. Med.* 1976; 45:87-100.
7. Miller, J.M., Moxham, J. and Green, M. Sniffs as a test of diaphragm function. *Thorax*, 1983; 38:232.
8. Black, L.F. and Hyatt, R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99:696-702.
9. Agostoni, E. and Rahn, H. Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15:1087-1092.
10. Milic-Emili, J., Mead, J., Turner, J.M. and Glauser, E.M. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19:207-211.
11. Anderson, J.B., Dragsted, L., Kann, T. and Johanson, S.H. Resistive breathing training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Scand. J. Respir. Dis.* 1979; 60:151-156.
12. Belman, M.J. and Mittman, C. Ventilatory muscle training improves exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121:273-280.
13. Belman, M.J. Respiratory failure treated by ventilatory muscle training (VMT). A report of 2 cases. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62:391-395.
14. Belman, M.J. and Kendregan, B.A. Physical training fails to improve ventilatory muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81:440.
15. Bjerre-Jepsen, K., Secher, N.H. and Kok-Jensen, A. Inspiratory resistance training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62:405-411.
16. Pardy, R.L., Rivington, R.N., Despas, P.J. and Macklem, P.T. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:421-425.
17. Pardy, R.L., Rivington, R.N., Despas, P.J. and Macklem, P.T. The effects of inspiratory muscle training on exercise performance in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:426-433.
18. Robinson, E.P. and Kjeldgaard, J.M. Improvement in ventilatory muscle function with running. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52:1400-1406.
19. Sonne, L.J., Davis, J.A. and Wasserman, K. Effect of inspiratory resistive training on respiratory muscle strength and endurance in severe chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:63.
20. Salter, N. The effect on muscle strength of maximum isometric and isotonic contractions at different repetition rates. *J. Physiol. (London)*, 1955; 130:109-113.
21. Darcus, H.D. and Salter, N. The effect of repeated muscular exertion on muscle strength. *J. Physiol. (London)* 1955; 129:325-336.
22. Petersen, F.B. Muscle training by static concentric and eccentric contractions. *Acta Physiol. Scand.* 1960; 48:406-416.
23. Costill, D.L., Coyle, E.F., Fink, W.F., Lesmes, G.R. and Witzmann, F.A. Adaptations in skeletal muscle following strength training. *J. Appl. Physiol.* 1975; 46:96-99.
24. Campbell, E.J.M. and Green, J.H. The expiratory function of the abdominal muscles in man. An electromyographic study. *J. Physiol. (London)* 1953; 120: 409-418.
25. Muller, E.A. Influence of training and inactivity on muscle strength. *Arch. Phys. Med. & Rehab.* 1970; 51: 449-461.
26. Cook, C.D., Mead, J. and Orzalesi, M.M. Static volume pressure characteristic of the respiratory system dur-

- ing maximal efforts. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 1016-1022.
27. Mungall, I.P.F. and Hainsworth, R. Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1979; 34:254-258.
 28. Ikai, M. and Steinhaus, A.H. Some factors modifying the expression of human strength. *J. Appl. Physiol.* 1961; 16:157-163.
 29. Craig, A.B. Maximal work of one breathing cycle. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15:1098-1100.
 30. Miller, J.M., Moxham, J. and Green, M. Reproducibility of transdiaphragmatic pressure during sniffing. *Clin. Sc.* 1985; 69:91-96.
 31. Evans, T.W., Howard, P. Whistle for your wind. *British Med. J.*, 1984; 289:449-450.

Άσκηση και οι αναπνευστικοί μύες

J.M. Miller¹, J. Alison¹, N. Koulouris¹, J. Moxham² and Malcolm Green¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίδραση ενός προγράμματος άσκησης αναπνευστικών μυών επάνω στην ισχύ του διαφράγματος όπως και συνολικά στην ισχύ των εισπνευστικών και εκπνευστικών μυών εκτιμήθηκε σε 4 φυσιολογικά άτομα. Τα άτομα παρακολούθηθηκαν για 3 μήνες μετά το τέλος της άσκησης. Όλα τα άτομα παρουσίασαν μεταβλητότητα στις βασικές μετρήσεις της δύναμης ημέρα με την ημέρα. Η άσκηση είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ισχύος των εκπνευστικών μυών. Σε αντίθεση βελτιώσεις στην ισχύ των εισπνευστικών μυών δεν διαπιστώθηκαν σε όλα τα άτομα και αυξήσεις της ισχύος του διαφράγματος ήταν πολύ μικρές ή απύσες. Κατά την επανεκτίμηση μετά από 3 μήνες χωρίς εξάσκηση υπήρχαν περαιτέρω βελτιώσεις στην εκπνευστική δύναμη σε 2 άτομα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι πολλοί παράγοντες μπορούν να επιδράσουν στην άσκηση με σκοπό την αύξηση της ισχύος και ότι αυξήσεις της ισχύος των αναπνευστικών μυών δεν είναι εύκολο να αποκτηθούν. Βελτιώσεις της ισχύος των εισπνευστικών μυών δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι περιλαμβάνουν βελτιώσεις της ισχύος του διαφράγματος.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1988) 1:166-175

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μελέτες σε φυσιολογικά άτομα¹ και σε ασθενείς^{2,3} συμπεραίνουν ότι η συνολική ισχύς των αναπνευστικών μυών μπορεί να αυξηθεί με την άσκηση των μυών αερισμού. Το διάφραγμα έχει θεωρηθεί ότι συμβάλει σ' αυτές τις αυξήσεις^{3,4} μολονότι κανένα πρόγραμμα δεν έχει συμπεριλάβει ειδικές μετρήσεις της ισχύος του διαφράγματος.

Θα προσδοκούσε κανείς ότι το διάφραγμα θα αύξανε την ισχύ του σε απάντηση σε συγκεκριμένη άσκηση όπως άλλοι σκελετικοί μύς. Δεδομένου ότι είναι ο κύριος εισπνευστικός μύς σ' όλα τα επίπεδα αερισμού, μέθοδος βελτίωσης της ισχύος του διαφράγματος θα είχε αξιόλογες θεραπευτικές προεκτάσεις. Είναι επομένως σημαντικό να καθοριστεί κατά πόσο και σε πόσο βαθμό η ισχύς του διαφράγματος μπορεί ν' αυξηθεί.

Οι Leith και Bradley το 1976¹ έδειξαν σε φυσιολογικά άτομα μεγάλες βελτιώσεις της ισχύος εισπνευστικών και εκπνευστικών μυών (που μετρήθηκαν σαν μέγιστες σωματικές πιέσεις) μετά από 5 εβδομάδες συγκεκριμένης άσκησης αυτών των μυών. Το επιτυχημένο τους πρόγραμμα χρησιμοποιήθηκε σαν βάση γι' αυτή τη μελέτη, ο σκοπός της οποίας ήταν να εκτιμήσει την υπόθεση ότι σε φυσιολογικά άτομα η άσκηση

με σκοπό την αύξηση της αναπνευστικής μυϊκής ισχύος θα περιλάμβανε αύξηση της ισχύος του διαφράγματος. Δια-διαφραγματική πίεση (Pdi), η πίεση που αναπτύσσεται διαμέσου του διαφράγματος, χρησιμοποιήθηκε σαν μέτρο της ισχύος του διαφράγματος. Αυτή έχει αποδειχθεί ότι αντανακλά την δύναμη που αναπτύσσεται από το διάφραγμα⁵ και είναι το καλύτερο μέτρο που υπάρχει⁶. Μετρήσεις της Pdi διενεργήθηκαν κατά την διάρκεια απότομης εισπνευστικής προσπάθειας δια της ρινός (sniffs)⁷. Μέγιστες και ελάχιστες στατικές πιέσεις μετρήθηκαν σε επίπεδο του σώματος σαν δείκτης της συνολικής ισχύος των εκπνευστικών και εισπνευστικών μυών αντίστοιχα⁸.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Τέσσερα φυσιολογικά άτομα (3 άρρενες και 1 θήλυ) πήραν μέρος σ' ένα πρόγραμμα άσκησης (με σκοπό την αύξηση) της ισχύος των αναπνευστικών μυών. Είχαν ποικίλη εμπειρία στους χειρισμούς που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη και ήταν όλοι υγιείς μη καπνιστές, με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία (Πίνακας 1) και χωρίς απόδειξη νευρομυϊκού νοσήματος.

Στοματικές πιέσεις

Οι στοματικές πιέσεις μετρήθηκαν με χρήση στοματικής συσκευής (mouth piece) που αποτελείτο από άκαμπτο πλαστικό κύλινδρο που περιείχε σύστημα βαλβίδας μιας κατεύθυνσης. Συνήθως (συγκεκριμέ-

¹Resp. Muscle Laboratory, Brompton Hosp.

²Dpt. of Thoracic Medicine, King's College Hosp. London

νων προδιαγραφών - standard) στοματικό στέλεχος από ελαστικό που είχε ενσωματωμένη μικρή διαφυγή (εσωτερική διάμετρος 1 mm) ήταν προσαρμοσμένη στην κάθε άκρη του κυλίνδρου και ήταν συνδεδεμένη σε διαφορικό μετατροπέα πίεσης (Validyne).

Μέγιστες στατικές εισπνευστικές (P_Imax) και εκπνευστικές (P_Emax) στοματικές πιέσεις μετρήθηκαν στον υπολειπόμενο όγκο (RV) και ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) αντίστοιχα, με καταγραφή των πιέσεων που διατηρήθηκαν για 1 sec⁸. Για να εκτιμηθεί ο χειρισμός της P_Imax ζητήθηκε από τα άτομα να εκπνεύσουν όσο περισσότερο μπορούσαν δια μέσου της στοματικής συσκευής και στη συνέχεια να εκτελέσουν απότομη μέγιστη εισπνοή και να την κρατήσουν για 1 - 2 sec. Για τον χειρισμό της P_Emax ζητήθηκε να γεμίσουν τους πνεύμονές τους στον μέγιστο δυνατό βαθμό και στη συνέχεια να εκτελέσουν απότομη μέγιστη εκπνοή και να την κρατήσουν για 1 - 2 sec. Μετρήσεις έγιναν με τα άτομα καθιστά με το πρόσωπο προς οθόνη παλμογράφου στην οποία απεικονίζοντο οι επιδόσεις τους σχετικά με τις στοματικές πιέσεις με καθυστέρηση 1-2 sec. Ρινικά clips ήταν τοποθετημένα και δεν υπήρχε περιορισμός στις κινήσεις του σώματος. Από όλες τις συνεδρίες στις οποίες έγιναν οι μετρήσεις του σώματος προηγήθηκαν περίοδοι άσκησης με σκοπό την εξοικείωση του ατόμου με την συσκευή και τη βελτίωση της τεχνικής και οι χειρισμοί εγίνοντο εναλλάξ με περιόδους ανάπαυσης για την αποφυγή κόπωσης.

Το άλλο τοποθετημένο στο στομάχι σε απόσταση 65 - 70 cm από την άκρη του μπαλονιού μέχρι τους ρώθωνες, περιέχον 1.5 - 2.0 ml αέρα μετρούσε ταυτόχρονα γαστρική πίεση (P_g). Οι καθετήρες με το μπαλόνι είχαν περαστεί ταυτόχρονα από τον ένα ρώθωνα μετά από τοπική αναισθησία του βλεννογόνου της ρινός (ψεκασμός Ξυλοκαΐνης) και λίπανση των καθετήρων (γέλη λιγνοκαΐνης BPC 2%) και κατάποσή τους από τα άτομα με παγωμένο νερό. Η P_di ελήφθη με ηλεκτρική αφαίρεση (P_di = P_g - P_{oes}) και η P_di στο τέλος της εκπνοής κατά την ανάπαυση (FRC) χρησιμοποιήθηκε σαν μηδενικό σημείο αναφοράς.

Η δια-διαφραγματική πίεση καταγράφηκε κατά τη διάρκεια μέγιστης απότομης εισπνευστικής προσπάθειας από τη μύτη (sniffs) στην FRC και μετρήθηκε σαν μέγιστη P_di⁷. Στα άτομα ζητήθηκε να εκτελέσουν μεμονωμένες οξείες απότομες εισπνευστικές κινήσεις απ' τη μύτη (sniffs) από το ήρεμο τέλος μιας αναπνοής, «όσο το δυνατόν πιο δυνατά» έτσι ώστε η μέγιστη P_di δεν διατηρήθηκε, με τουλάχιστον 2 ήμερες αναπνοές ανάμεσα σε κάθε απότομη εισπνευστική κίνηση απ' τη μύτη (sniff). Δεν υπήρχε περιορισμός της κινήσεως του σώματος. Εκ νέου μετρήσεις έγιναν με το άτομο καθιστό, με το πρόσωπο προς οθόνη παλμογράφου λανθάνοντος χρόνου που επεδείκνυε την με απότομα από τη μύτη εισπνευστική (sniff) P_di.

Τα δεδομένα κατεγράφοντο (Racal Score 7) και επιδεικνύοντο σε οθόνη παλμογράφου (Tektronix) και καταγραφέα χαρτιού (Minograf 800). Κατάλληλες

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ατόμων και μετρηθέντες όγκοι πνευμόνων πριν και μετά την άσκηση.

Ατομο	Φύλο	Ηλικία	Υψος cm	Βάρος kg	Πριν την άσκηση		Μετά την άσκηση	
					TLC l	RV l	TLC l	RV l
1	A	37	174	57.5	7.30	1.80	7.59	2.04
2	A	40	179	69.0	6.87	2.32	6.42	1.67
3	A	32	172	57.5	5.32	1.47	5.53	1.63
4	Θ	29	168	54.0	5.25	1.53	5.52	1.67

(TLC: ολική χωρητικότητα πνευμόνων, RV: Υπολειπόμενος όγκος μετρημένος σε σταθερού όγκου πληθυσμογράφο σώματος)

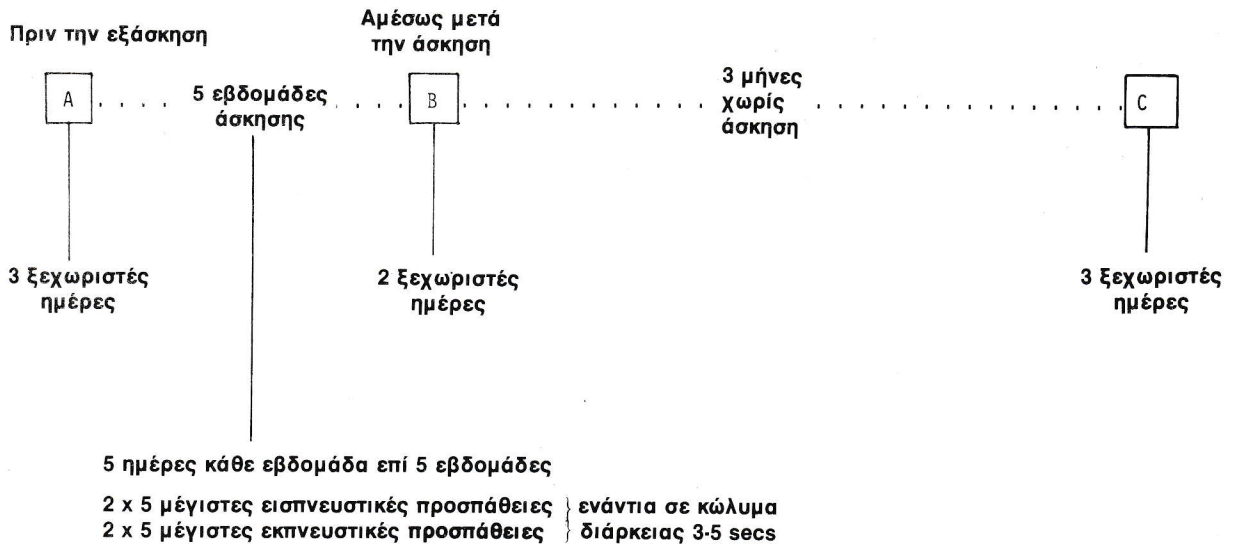
Δια-διαφραγματική πίεση

Η δια-διαφραγματική πίεση (P_di) μετρήθηκε με χρήση δύο καθετήρων με μπαλόνι 10 cm του εμπορίου (D.K. Morgan)⁹ εφαρμοσμένους σε μετατροπείς διαφορικής πίεσης (Validyne). Το ένα μπαλόνι τοποθετημένο στο μεσαίο τριτημόριο του οισοφάγου, περιέχον 0.5 ml αέρα μετρούσε οισοφαγική πίεση (P_{oes})¹⁰.

ρυθμίσεις (calibrations) κατά τον χρόνο κάθε δοκιμής με πρότυπες πιέσεις από υδατικά και υδραυρικά πιεσόμετρα με σωλήνα σχήματος U. Η συχνότητα ανταπόκρισης όλου του συστήματος μέτρησης εκτιμήθηκε από το σήμα που παρήγετο από είσοδο κύματος σχήματος τετραγώνου που αυξάνετο με μι-

σό χρόνο 6.3 ± 1.2 sec (μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση) και χωρίς διαπιστούμενη φάση ή διαφορά απόκλισης μεταξύ οισοφαγικής και γαστρικής ανταποκρίσεως.

Οι μετρήσεις των στοματικών πιέσεων και sniff Pdi έγιναν σε κάθε άτομο σε 3 ξεχωριστές ημέρες κατά την διάρκεια μιας εβδομάδας πριν την εξάσκηση προκειμένου να καθοριστούν βασικές τιμές. Σε κάθε συ-



Εικόνα 1. Πρωτόκολλο μελέτης. Στις Α, Β και C τα άτομα υποβλήθηκαν σε δοκιμασία της PEmax, PImax και μέγιστη sniff Pdi.

Πρωτόκολλο

Το πρωτόκολλο της έρευνας παρουσιάζεται εν περιλήψει στην Εικόνα 1.

Μετρήσεις πριν την εξέταση (Α).

Πριν την έναρξη του προγράμματος άσκησης έγιναν βασικές μελέτες σε κάθε άτομο.

1. Μέτρηση της ολικής χωρητικότητας των πνευμόνων (TLC) και υπολειπομένου όγκου (RV) σε πνευμογράφο (συνόλου) σώματος.
2. Μετρήσεις σωματικών πιέσεων: PImax και PEmax στον TLC όπως περιγράφηκαν προηγουμένως. Σε κάθε ημέρα δοκιμασίας το άτομο εξασκείτο και στους 2 χειρισμούς για να φθάσει επιπέδωση της τιμής (plateau) και στην συνέχεια εκτελούσε 9 PImax και 9PEmax χειρισμούς με κατάλληλες περιόδους ανάπαυσης.
3. Μετρήσεις της μέγιστης δια-διαφραγματικής πίεσης με απότομη εισπνευστική κίνηση απ' τη μύτη (sniff) στο τέλος εκπνοής (FRC). Σε κάθε ημέρα δοκιμασίας το άτομο εξασκείτο στον χειρισμό για να φθάσει επιπέδωση της τιμής (plateau) και στη συνέχεια εκτελούσε 30 μέγιστες sniffs με κατάλληλες περιόδους ανάπαυσης.

νεδρία μετρήσεων τα άτομα ελάμβαναν ενεργητική ενθάρρυνση από τον χειριστή προκειμένου να κάνουν μέγιστες προσπάθειες όπως οπτικά ερεθίσματα (επανατροφοδότηση - feedback) από την οθόνη παλμογράφου λαμβάνοντας χρόνο. Μια δοκιμαστική συνεδρία διαρκούσε μιάμιση έως δύο ώρες για κάθε άτομο.

Εξάσκηση

Αφ' ης στιγμής οι βασικές μετρήσεις συμπληρώθηκαν, τα άτομα άρχισαν την άσκηση. Το πρόγραμμα άσκησης ήταν όσο το δυνατόν πλησιέστερο εκείνου των Leith και Bradley¹. Τα άτομα ασκήθηκαν επί 5 ημέρες την εβδομάδα επί 5 εβδομάδες εκτελώντας μέγιστες στατικές εισπνευστικές και εκπνευστικές προσπάθειες στον RV και TLC αντίστοιχα ενάντια σε πλήρες κώλυμα (αντίσταση). Διενεργήθηκαν πέντε εισπνευστικοί και στη συνέχεια 5 εκπνευστικοί χειρισμοί και η όλη διαδικασία επαναλήφθηκε μια φορά ακόμα. Κάθε ημέρα η άσκηση άρχιζε με τον αντίθετο χειρισμό της προηγούμενης ημέρας. Κάθε προσπάθεια διατηρήθηκε επί 3 - 5 secs με κατάλληλες περιόδους ανάπαυσης ανάμεσα σε κάθε χειρισμό. Τα άτο-

μα έβλεπαν τις επιδόσεις πίεσής τους είτε σε ένα επιλογέα πίεσης (KDG) αν η άσκηση λάμβανε χώρα στο σπίτι ή σε οθόνη παλμογράφου αν η άσκηση λάμβανε χώρα στο εργαστήριο. Η άσκηση διαρκούσε 30 - 40 λεπτά την ημέρα.

Εκτίμηση αμέσως μετά την άσκηση (B)

Στοματικές πιέσεις και μέγιστες πιέσεις απότομης εισπνευστικής προσπάθειας από τη μύτη (sniff) Pdi μετρήθηκαν σε κάθε άτομο σε 2 ξεχωριστές ημέρες εντός 3 ημερών από την συμπλήρωση του προγράμματος άσκησης. Το ίδιο πρωτόκολλο δοκιμασίας ακολουθήθηκε όπως και για την εκτίμηση πριν απ' την άσκηση. Η πνευμονική λειτουργία επίσης επανεκτιμήθηκε.

Οψιμη εκτίμηση μετά την άσκηση (C)

Μετά από χρονική περίοδο 3 μηνών χωρίς περαιτέρω άσκηση, επαναλήφθηκαν μετρήσεις της μέγιστης στοματικής πίεσης και μέγιστες πιέσεις απότομης εισπνευστικής προσπάθειας απ τη μύτη (sniff) Pdi σε 3 ξεχωριστές ημέρες σε κάθε άτομο. Στατιστική ανάλυση με χρώση του Students' t-test ανά ζεύγη αποτέλεσε τη βάση για τη σημαντική διαφορά που αναφέρεται μεταξύ των περιόδων (A), (B) και (C).

οποιοδήποτε άτομο, συγκρίνοντας τις μέσες τιμές των μετρήσεων κάθε μιας ημέρας. Οι διαφορές μεταξύ αυτών των βασικών ημερών ήταν σε μερικές περιπτώσεις σε υψηλό βαθμό στατιστικά σημαντικές. Υπήρχε επίσης στο ίδιο άτομο κάποια διακύμανση στις άμεσες και όψιμες μετά την άσκηση εκτιμήσεις μολονότι δεν ήταν τόσο έντονη όσο στις πριν την άσκηση μετρήσεις.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται εν περιλήψει οι μέσες τιμές PEmax, PImax και sniff Pdi που λήφθηκαν την καλύτερη για κάθε άτομο ημέρα σε κάθε μια από τις 3 περιόδους δοκιμασίας. Αυτά τα αποτελέσματα παρουσιάζονται επίσης σε γραφική παράσταση στα σχήματα 2, 3, 4 αντίστοιχα και χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η επίδραση της άσκησης.

Μετά την άσκηση η ισχύς των εκπνευστικών μυών (PEmax) (Σχ.2) αυξήθηκε σημαντικά σε όλα τα άτομα κατά μέσο όρο 30.5% αλλά με μεγάλο εύρος μεταξύ των ατόμων (9.2% έως 60.5%). Συνολικά η ισχύς των εισπνευστικών μυών (PImax) (Σχ. 3) αυξήθηκε κατά μέσο όρο 13.7% επίσης με μεγάλη διακύμανση (-5.4% έως + 25.9%) και στο άτομο 4 μειώθηκε με την άσκηση μολονότι στα άλλα 3 άτομα η αύξηση ήταν σημαντική. Η ισχύς του διαφράγματος (sniff Pdi) (Σχ. 4) αυξήθηκε κατά μέσο όρο 4.3% με αύξηση 15.7% στο άτομο 2 αλλά μεταβολές μόνον -3.4%, +2.1% και +2.8% στα άλλα. Το άτομο 1 που παρουσίασε την με-

Πίνακας 2. Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση των καλύτερων μετρήσεων της ημέρας για κάθε άτομο από κάθε μία από τις περιόδους δοκιμασίας, πριν την άσκηση (A), αμέσως μετά την άσκηση (B) και μετά από 3 μήνες χωρίς άσκηση (C). Η στατιστική διαφορά μεταξύ των περιόδων υποσημαίνεται με την τιμή του P NS = όχι στατιστικά σημαντική

Subject	PImax cm H ₂ O			PEmax cmH ₂ O			Sniff Pdi cm H ₂ O		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	154 ± 9 p<0.001	213 ± 7 p<0.01	192 ± 15 p<0.01	108 ± 8 p<0.001	136 ± 5 p<0.001	128 ± 5 p<0.02	152 ± 6 p<0.05	147 ± 10 p<0.01	147 ± 9 NS
2	136 ± 6 p<0.001	218 ± 16 NS	163 ± 7 p<0.001	116 ± 6 p<0.001	138 ± 4 p<0.001	128 ± 2 p<0.001	147 ± 6 p<0.001	170 ± 7 p<0.001	154 ± 6 p<0.001
3	131 ± 5 p<0.001	143 ± 7 p<0.001	156 ± 8 p<0.01	98 ± 7 p<0.001	112 ± 2 p<0.01	108 ± 7 NS	117 ± 5 NS	119 ± 8 NS	115 ± 7 p<0.05
4	125 ± 8 p<0.01	141 ± 11 p<0.001	150 ± 7 p<0.05	104 ± 3 p<0.1	98 ± 7 p<0.02	111 ± 4 p<0.01	114 ± 4 p<0.02	117 ± 5 p<0.01	117 ± 6 NS

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρήσαμε διακύμανση μεταξύ βασικών πριν την εξάσκηση μετρήσεων στην PEmax και PImax για

γαλύτερη άνοδο της PImax (+ 25.9%) δεν παρουσίασε άνοδο της sniff Pdi (-3.4%).

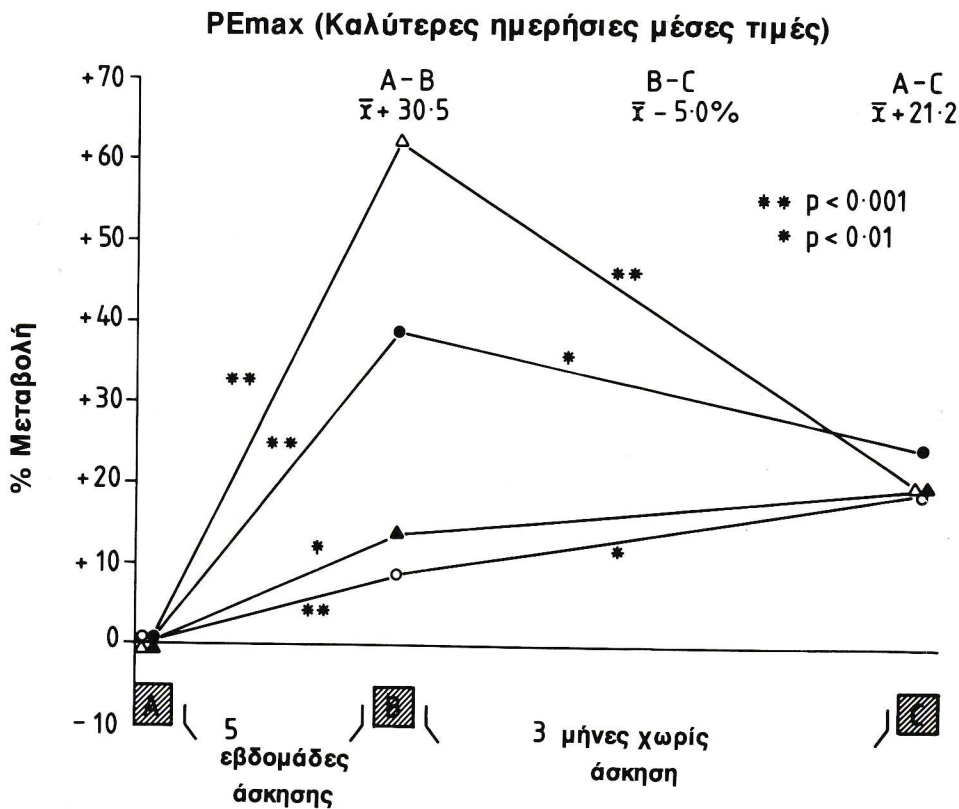
Επανεκτίμηση μετά από 3 μήνες χωρίς περαιτέρω άσκηση εμφάνισε σημαντική πτώση προς τις βασικές πριν την άσκηση τιμές σε 2 άτομα (1 και 2) που είχαν παρουσιάσει τη μεγαλύτερη βελτίωση της ισχύος αμέσως μετά την άσκηση. Σε αντίθεση τα δύο άτομα (3 και 4) που είχαν εμφάνισι μόνον μέτριες αυξήσεις (9.2% και 13.5%) με την άσκηση εμφάνισαν περαιτέρω σημαντικές αυξήσεις στην PEmax μετά από 3 μήνες χωρίς άσκηση (9.1% και 5.9%, $p < 0.01$ και $p < 0.05$).

Οι μετρήσεις των μεγίστων εισπνευστικών στοματικών πιέσεων χωρίς άσκηση επίσης εμφάνισαν διάφορες τάσεις σε διάφορα άτομα. Το άτομο 2 εμφάνισε σημαντική πτώση της PImax προς τις πριν απ' την άσκηση τιμές (-7.4%, $p < 0.001$). Τα άτομα 1 και 3 εμφάνισαν μικρές μειώσεις (-5.7% και -3.9%, $p = 0.01$ και $p < 0.05$) και το άτομο 4 εμφάνισε σημαντική αύξηση (+ 12.5%, $p < 0.01$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Βελτιώσεις στη λειτουργία των αναπνευστικών αναζητήθηκαν σε διάφορες ομάδες ασθενών, όπου δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών παίζει αποδεδειγμένα ή πιθανά ρόλο στις αναπνευστικές δυσχέρειες, μετά την αρχική περιγραφή σε φυσιολογικά άτομα¹. Αυτά τα προγράμματα ισχύος και/ή αντοχής έχουν δώσει ποικίλα αποτελέσματα^{2,3,11-19}. Η διακύμανση της απάντησης που βρέθηκε από διάφορους συγγραφείς σε ποικίλες ομάδες ασθενών υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί και παράγοντες που καθορίζουν τις αυξήσεις της ισχύος με την άσκηση είναι πολύπλοκοι.

Στη μελέτη αυτή βρήκαμε απογοητευτικά μικρές αυξήσεις με άσκηση στην ισχύ των εισπνευστικών και εκπνευστικών μυών. Το πρωτόκολλο ήταν βασισμένο και παρόμοιο εκείνου των Leith και Bradley¹ οι οποίοι



Εικόνα 2. Δεδομένα της PEmax για κάθε άτομο εκφρασμένα σαν ποσοστιαία μεταβολή από τα βασικά πριν την άσκηση δεδομένα.
 • άτομο 1; Δ άτομο 2, ο άτομο 3, ▲ άτομο 4

Η ισχύς του διαφράγματος (sniff Pdi) που είχε εμφάνισι μικρή μεταβολή αμέσως μετά την άσκηση επίσης παρέμεινε σχετικά αμετάβλητη μετά 3 μήνες χωρίς άσκηση. Στο άτομο 2 που είχε εμφάνισι την μεγαλύτερη άνοδο μετά την άσκηση η sniff Pdi έπεσε προς τις βασικές τιμές (-9.3%, $p < 0.001$).

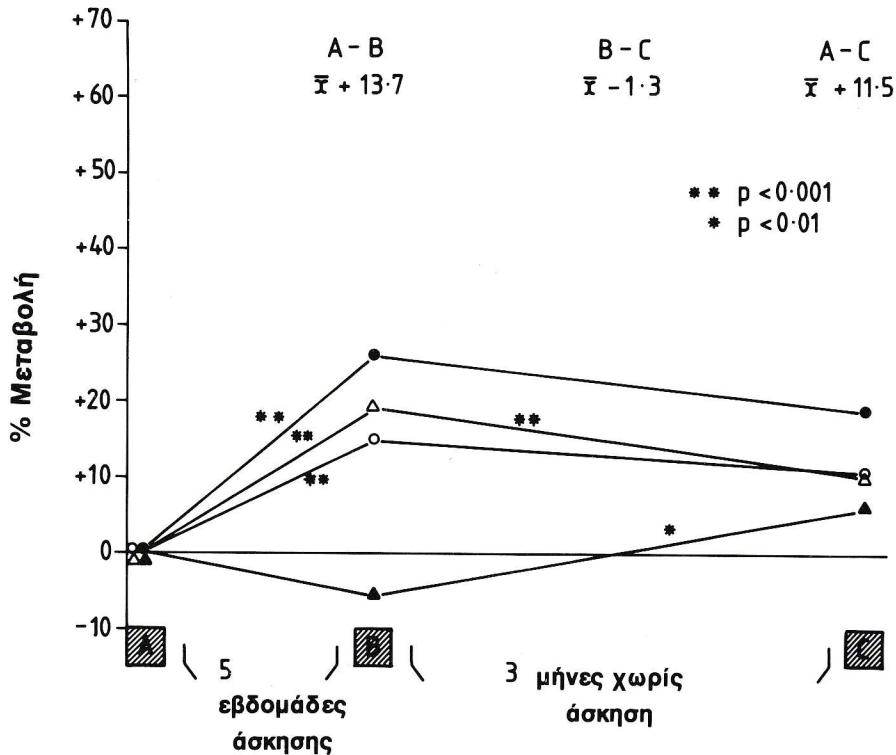
βρήκαν μέση αύξηση στην ισχύ των εκπνευστικών μυών 57% και ισχύ εισπνευστικών μυών 54% μετά άσκηση στα 4 φυσιολογικά άτομα τους. Τα άτομα της μελέτης μας παρουσίασαν μικρότερες αυξήσεις ισχύος με άσκηση της τάξεως του 30.5% για εκπνευστικούς και 13,7% για εισπνευστικούς μυς με μεγάλη

διακύμανση μεταξύ των ατόμων.

Το μέγεθος της αύξησης της ισχύος σε μυς των άκρων που έχουν δημοσιευθεί σε φυσιολογικά άτομα είναι επίσης πολύ ποικίλο και οι σχετικά χαμηλές τιμές που βρήκαμε στους αναπνευστικούς μυς φαίνονται να μην είναι παράλογες αν συγκριθούν προς αυτές²¹⁻²³.

θειών είναι εκσεσημασμένα μικρότερη εκείνης που καταγράφεται κατά την μεγίστη κάμψη του κορμού. Με εξαίρεση τον βήχα η μεγίστη δύναμη των κοιλιακών μυών δεν χρησιμοποιείται για την αναπνευστική λειτουργία αλλά φαίνεται ότι μπορεί να ασκηθεί να συμμετέχει περισσότερο. Η συνολική μέτρια αύξηση της εισπνευστικής ισχύος μπορεί να συσχετιζόταν

P1max (Καλύτερες ημερήσιες μέσες τιμές)



Εικόνα 3. Δεδομένα της P1max για κάθε άτομο εκφρασμένα σαν ποσοστιαία μεταβολή από τα βασικά δεδομένα πριν την άσκηση.
 ● άτομο 1; Δ άτομο 2, ο άτομο 3, ▲ άτομο 4

Οι μεταβολές της ισχύος των εισπνευστικών μυών ήταν μικρές (-5,4% έως 25,9%), πρακτικής σημασίας μόνο σε 2 άτομα και πολύ μικρότερες αυτών που δημοσιεύθηκαν από τους Leith και Bradley¹. Το εύρος των αυξήσεων της ισχύος των εκπνευστικών μυών μεταξύ των ατόμων ήταν μεγάλο (9,2% έως 60,5%) αλλά πλησιέστερα προς εκείνο των Leith και Bradley. Η σχετική ευκολία με την οποία οι εκπνευστικοί μυς ασκήθηκαν μπορεί να σχετίζεται προς την μεγάλη μη χρησιμοποιούμενη εφεδρεία των κοιλιακών μυών. Οι Campbell και Green²⁴ κατέδειξαν ότι η ηλεκτρική δραστηριότητα των κοιλιακών μυών κατά τη διάρκεια της μεγίστης εκπνευστικών ή εξωθητικών προσπά-

στον μικρό συνολικό εισπνευστικό χρόνο άσκησης των 8 ωρών μόνον. Όμως χρησιμοποιώντας παρόμοιους χρόνους άσκησης οι Leith και Bradley¹ βρήκαν μεγαλύτερες αυξήσεις. Οι μικρότερες αυξήσεις της παρούσας μελέτης μπορεί να αντικατοπτρίζουν διακύμανση μεταξύ των ατόμων σε απάντηση στην άσκηση.

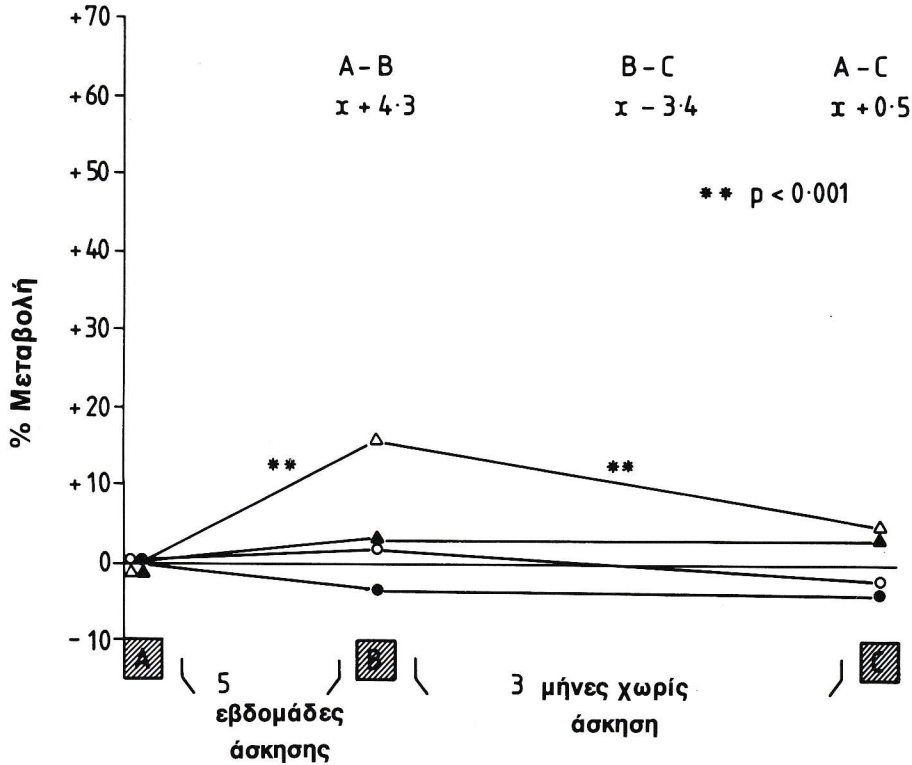
Υπάρχουν πολλοί αναγνωρισμένοι παράγοντες που επιδρούν στο μέγεθος και ρυθμό αύξησης της ισχύος των σκελετικών μυών με την άσκηση. Σημαντικοί μεταξύ αυτών είναι η μάθηση, ο ρυθμός της μάθησης, η δραστηριοποίηση (κίνητρα), τυχαία άσκηση, και βασικά αρχικά επίπεδα ισχύος²⁵ επιπλέον της εν-

δογενούς διακύμανσης των δοκιμασιών ισχύος αυτών καθ' εαυτών. Η άσκηση των μυών μπορεί να ορισθεί σαν η προσπάθεια, εκούσια ή τυχαία με σκοπό την βελτίωση της μυϊκής λειτουργίας.

βρήκαμε μεταξύ των ατόμων με την άσκηση των αναπνευστικών μυών.

Η εκμάθηση θεωρείται διαφορετική από την άσκηση, μολονότι μία πτυχή της εκμάθησης, δηλαδή η κι-

Sniff Pdi (Καλύτερες ημερήσιες μέσες τιμές)



Εικόνα 4. Δεδομένα μεγίστης sniff Pdi για κάθε άτομο εκφρασμένα σαν ποσοστιαία μεταβολή από τα βασικά δεδομένα πριν την άσκηση.
 • άτομο 1; Δ άτομο 2, ο άτομο 3, ▲ άτομο 4

Η μέγιστη επιτυγχανόμενη ισχύς με συνεχή άσκηση έχει ονομασθεί περιοριστική ισχύς (limiting strength)²⁵. Όσο λιγώτερο ασκημένος ο μυς ή η ομάδα μυών είναι στην αρχή της περιόδου άσκησης, τόσο θα κερδίσει σε ισχύ και τόσο περισσότερος χρόνος θα απαιτηθεί μέχρι να φθάσει στο τελικό σημείο της ισχύος. Αυξήσεις ισχύος ανέρχονται σχεδόν γραμμικά με την αύξηση μέχρι περίπου το 75% της περιοριστικής ισχύος. Άνω του 75% ο ρυθμός της αύξησης μειώνεται προοδευτικά για να μηδενισθεί στο σημείο της περιοριστικής ισχύος. Αυτή η πρόοδος της αύξησης μυϊκής ισχύος με την άσκηση έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια για όλα τα άτομα, με διαφόρους μύς, ηλικίες και φύλα²⁵. Μ' αυτόν τον τρόπο η βασική τιμή της ισχύος των αναπνευστικών μυών ή του διαφράγματος μπορεί να επηρεάσει το τελικό αποτέλεσμα ενός προγράμματος άσκησης αύξησης ισχύος και μπορεί να έχει συμβάλει στην ευρεία διακύμανση που

νητοποίηση μεγαλύτερου αριθμού μυϊκών ινών σε πλαίσιο πιό αποτελεσματικού τρόπου σύσπασης είναι αναμφισβήτητα ενδογενές μέρος της άσκησης. Η εκμάθηση του πώς να εκτελούνται οι δοκιμασίες μυϊκής ισχύος μπορεί να επιτείνει τα αποτελέσματα του προγράμματος της άσκησης εκτός αν τα άτομα είναι πλήρως και συγκρίσιμα εξασκημένα στους χειρισμούς της δοκιμασίας.

Σ' αυτή τη μελέτη, 3 ομάδες μετρήσεων εκτελέστηκαν κατά τη διάρκεια 7 ημερών πριν από την έναρξη της άσκησης, ώστε να προληφθή κάθε στοιχείο βραχυπρόθεσμης εκμάθησης, δεδομένου ότι, κατά την έναρξη τα άτομα είχαν ποικίλη εμπειρία των χειρισμών. Ο μέσος όρος των δεδομένων για κάθε ημέρα σ' αυτή την πριν από την άσκηση περίοδο παρέχει απόδειξη εκμάθησης. Τρία από τα 4 άτομα είχαν στατιστικά σημαντική αύξηση της PImax από την πρώτη μέχρι την τρίτη ημέρα των δοκιμασιών πριν την άσκη-

ση. Καθώς δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της PImax τη δεύτερη και τρίτη ημέρα δοκιμασίας (στα 3 από τα 4 άτομα) θεωρήθηκε, ότι, είχε επιτευχθεί επιπέδωση (plateau). Το άτομο 4 παρουσίασε συνεχιζόμενη επίδραση εκμάθησης στην εκτέλεση των χειρισμών της PEmax πριν την άσκηση και έτσι συμπλήρωσε δοκιμασία κατά την τέταρτη ημέρα ώστε να εξασφαλισθεί ότι η επιπέδωση (plateau) εκμάθησης είχε επιτευχθεί πριν απ' την έναρξη της άσκησης. Σε αντίθεση δεν υπήρχε οφθαλμοφανής τάση εκμάθησης στην snift Pdi στην πριν την άσκηση περίοδο. Προκειμένου να μην συμπεριληφθεί καμία από τις επιδράσεις εκμάθησης στην ερμηνεία της άσκησης, οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση των μεταβολών της ισχύος καθενός ατόμου προέρχονταν από την απόδοση της καλύτερης του/της ημέρας από κάθε μια των περιόδων A, B και C (Πίνακας 2).

Τα δεδομένα μας έτσι υποδηλώνουν ότι μετρήσεις στοματικών πιέσεων (εισπνευστικών και εκπνευστικών) επηρεάζονται από βραχυπρόθεσμη εκμάθηση, σε αντίθεση με άλλες μελέτες. Οι Black και Hyatt⁷ και Cook και συν.²⁶ εξέτασαν την διακύμανση στις μετρήσεις στοματικών πιέσεων κατά την διάρκεια 2 - 3 ημερών και συμπέραναν ότι η επίδραση της βραχυπρόθεσμης εκμάθησης ήταν μηδαμινή. Η τελική ομάδα μετρήσεων δηλαδή εκείνες που έγιναν μετά από 3 μήνες χωρίς περαιτέρω άσκηση, μπορούσαν επίσης να είχαν επηρεασθεί από την εκμάθηση. Μετρήσεις εκπνευστικών στοματικών πιέσεων που έγιναν κατ' αυτόν τον χρόνο ήταν σημαντικά αυξημένες σε 2 άτομα, σε σύγκριση με τις πιέσεις που μετρήθηκαν αμέσως μετά το πέρας της άσκησης. Η «μακροχρόνια» εκμάθηση μπορεί να παρέχει ερμηνεία αυτής της αύξησης. Εναλλακτικά συνεχιζόμενη άσκηση μπορεί να είχε συμβεί. Είναι γνωστό ότι μικρού βαθμού άσκηση είναι απαραίτητη για την διατήρηση των αυξημένων της ισχύος²⁵. Όμως έγιναν προσπάθειες διατήρησης της περαιτέρω άσκησης στο ελάχιστον και τα άτομα αποκλείστηκαν από του να εκτελούν σχετικούς χειρισμούς κατά την διάρκεια των 3 μηνών που μεσολάβησαν.

Μια άλλη ερμηνεία είναι οι αυτόματες διακυμάνσεις στην μυϊκή ισχύ. Αυτές έχουν αναγνωρισθεί επαρκώς: Οι Darcus και Sulter²¹ δημοσίευσαν σημαντικές διακυμάνσεις στις μετρήσεις της μέγιστης ισχύος των μυών των άκρων σε διαφορετικές ημέρες δοκιμασίας σε κάθε ένα άτομο. Συμπέραναν ότι μέρος αυτής της διακύμανσης οφειλόταν στη δυσκολία εκ μέρους του ατόμου στο να γνωρίζει πότε αυτός ή αυτή είχε φθάσει την μέγιστη επίδοση όπως και διακυμάνσεις στην επιθυμία των ατόμων να ασκήσουν τον εαυτό τους πλήρως. Οι Mungall και Hainsworth²⁷ ομοίως παρατήρησαν σημαντικές διακυμάνσεις σε πρότυπες δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας και υπομέγιστες δοκιμασίες άσκησης σε σταθερούς ασθενείς με χρόνια απόφραξη των αεραγωγών. Εμείς βρήκαμε τέτοια διακύμανση σε φυσιολογικά άτομα με υψηλού βαθμού ενεργοποίηση σε περίοδο 4 1/2 μηνών, πράγμα που υποδηλώνει ότι η αυτόματη διακύμανση είναι ακόμη ένας παράγοντας που περιπλέκει την ερμηνεία των προγραμμάτων άσκησης.

Η ενεργοποίηση του ατόμου μολονότι καλά αναγνωρισμένη είναι πολύ δύσκολο να ελεγχθεί. Οι Ika

και Steinhaus²⁸ πρότειναν ότι η πραγματική ικανότητα ισχύος, που εξαρτάται από την δομή και την φυσιολογική κατάσταση των εκτελούντων μυών δεν μπορεί να καθοριστεί λόγω φυσιολογικών παραγόντων που περιορίζουν την απόδοση. Θεωρείται ότι η άσκηση μπορεί, σε κάποιο βαθμό, να ελαττώσει τις φυσιολογικές ανασταλτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διανευρωνικών οδών με αποτέλεσμα μεγαλύτερη κινητοποίηση κινητικών μονάδων και έτσι την ανάπτυξη μεγαλύτερης ισχύος. Ατομικές ανταποκρίσεις στην άσκηση μπορούν ως ένα βαθμό να αντανακλούν τον βαθμό στον οποίο οι ανασταλτικές επιδράσεις μπορούν να υπερπηδηθούν. Όλα τα άτομα συμμετείχαν ενεργητικά στην μελέτη και ήταν ενεργοποιημένα σε υψηλό βαθμό. Ενθαρρύνθηκαν σημαντικά ώστε να εκτελούν στο μέγιστο επίπεδό τους σε κάθε ημέρα δοκιμασίας και επιπλέον η οπτική απεικόνιση της επιτυγχανόμενης πίεσης παρέιχε στο άτομο αίσθημα ότι κατόρθωνε κάτι. Ο βαθμός της άσκησης που επετεύχθη από κάθε άτομο μπορεί να υποστηριχθεί ότι απλά αντικατοπτρίζει το επίπεδο ενεργοποίησής του/της.

Ένα άτομο ενεργοποιημένο σε μεγαλύτερο βαθμό μπορεί σε κάθε ημέρα δοκιμασίας να αποδίδει σε υψηλότερο ποσοστό του ή της πραγματικής ικανότητας ισχύος και έτσι μπορεί να αναμένεται ότι θα ασκείται πιο αποτελεσματικά. Αύξηση της ισχύος μπορεί να προσδοκάται να είναι άριστη στην ομάδα αυτή.

Μερικά άτομα παραπονέθηκαν για δυσάρεστα (αν όχι σοβαρά) συμπτώματα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Αίσθηση των καρδιακών σφύξεων στο κεφάλι (throbbing) κατά την εκτέλεση εκπνευστικών χειρισμών και πετέχειες γύρω από τα χείλια δεν ήταν ασυνήθιστα ευρήματα. Αυτά μπορεί να είχαν ανασταλτική επίδραση στο να επιτευχθεί η μέγιστη απόδοση. Ο Graig²⁹ θεωρεί ότι αναστολή των μέγιστων εκπνευστικών προσπαθειών όταν δεν υπάρχει κίνηση αέρα και αν το άτομο ήταν ικανό να διακινήσει αέρα και να μεταβάλλει τον όγκο του πνεύμονα κατά την διάρκεια κάθε χειρισμού, η πίεση θα ήταν πιο πιθανόν να είναι μέγιστη. Η στοματική συσκευή που χρησιμοποιήθηκε κατά την άσκηση δεν επέτρεπε ροή αέρα, μολονότι η μέτρηση των μέγιστων στοματικών πιέσεων συμπεριέλαβε μικρή διαφυγή αέρα⁸.

Η ισχύς του διαφράγματος εκτιμήθηκε από την μέγιστη snift Pdi η οποία έχει περιγραφεί σαν ακριβής και αναπαραγώγιμη για την ποσοτική εκτίμηση της ισχύος του διαφράγματος^{7,30}. Οι βασικές μετρήσεις πριν απ' την άσκηση επιβεβαιώνουν ότι είναι σε υψηλό βαθμό αναπαραγώγιμη σε αυτά τα άτομα, χωρίς απόδειξη βραχυπρόθεσμης σε αντίθεση προς τις στοματικές πιέσεις. Η εκτίμηση της ισχύος του διαφράγματος αμέσως μετά τις 5 εβδομάδες άσκησης των αναπνευστικών μυών παρουσίασε μικρή μεταβολή (μέση αύξηση 4.3%) και ήταν μικρότερη από την αύξηση στην εισπνευστική μυϊκή ισχύ (μέση αύξηση 13.7%). Οι λόγοι για τις μικρές αυξήσεις της ισχύος του διαφράγματος δεν είναι ξεκάθαροι. Είναι δυνατό ότι το διάφραγμα είναι ήδη σε υψηλό βαθμό «ασκημένο» σε φυσιολογικά άτομα με υψηλές αρχικές βασικές τιμές και λίγο μπορεί να προστεθεί προτού να επιτευχθεί η περιοριστική ισχύς. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα εκτελούσαν εισπνευστική άσκηση με πρόσθια κάμψη της σπονδυλικής στήλης ενώ εξέπνεαν προς τον RV, ενώ

στην συνέχεια η μέγιστη εισπνοή συνδυαζόταν με έκταση της σπονδυλικής στήλης προς καθιστή θέση με όρθια θέση της πλάτης σε εκσεσημασμένο βαθμό.

Οι στερνοκλειδομαστοειδείς μυς προείχαν έντονα και σε όλα τα άτομα παρατηρήθηκε δυσχέρεια (πόνος) σ' αυτούς τους μυς σε κάποιο στάδιο κατά τη διάρκεια της άσκησης και της δοκιμασίας. Κατά την διάρκεια της εισπνευστικής άσκησης επομένως, πολλοί μυς κινητοποιήθηκαν και η συμμετοχή εφεδρικών μυών ήταν εκσεσημασμένη. Η άσκηση μπορεί να είχε κατευθυνθεί προς τους εφεδρικούς μύς (πιθανώς σημαντικά χαμηλότερα απ' την περιοριστική ισχύ σε φυσιολογικά άτομα) μάλλον παρά στο διάφραγμα.

Συμπερασματικά αυξήσεις στην αναπνευστική μυϊκή ισχύ σε φυσιολογικά άτομα με άσκηση δεν είναι

εύκολο να επιτευχθούν και οι απαντήσεις είναι σε υψηλό βαθμό εξατομικευμένες. Βελτιώσεις της εισπνευστικής μυϊκής ισχύος δεν μπορεί να υποτεθεί ότι περιλαμβάνουν βελτιώσεις της ισχύος του διαφράγματος. Η αύξηση των μετρήσεων της ισχύος που παρατηρήθηκε σε μερικά άτομα μετά περίοδο χωρίς άσκηση δίνει έμφαση στο γεγονός ότι οφθαλμοφανείς βελτιώσεις της ισχύος μετά από άσκηση θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή. Αυτά τα ευρήματα είναι δυνατόν να θέσουν σε αμφιβολία την αξία της άσκησης των αναπνευστικών μυών με σκοπό την αύξηση της ισχύος σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά προβλήματα και υποδεικνύουν με βεβαιότητα ότι μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες με μάρτυρες θα πρέπει να αναληφθούν πριν γίνει ευρεία χρήση προγραμμάτων άσκησης σε τέτοιες ομάδες³¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leith, D.E. and Bradley, M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J. Appl. Physiol.*, 1976; 41:508-516
2. Gross, D., Ladd, H.W., Riley, E.J., Macklem, P.T. and Grassino, M.D. Effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegia. *Am. J. Med.* 1980; 68:21-25.
3. Keens, T.G., Krastins, I.R.B., Wannamaker, E.M., Levison, H., Crozier, D.N. and Bryan, A.C. Ventilatory muscle endurance training in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116:853-860.
4. Braun, N.M.T., Faulkner, J., Hughes, R.L., Roussos, C. and Sahgal, V. When should respiratory muscles be exercised? *Chest*, 1983; 84:76-84.
5. Kim, M.J., Druz, W.S., Danon, J., Machnach, W. and Sharp, J.T. Mechanisms of the canine diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1976; 41:369-382.
6. Newson Davis, J., Goldman, M., Loh, L. and Casson, M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Quart. J. Med.* 1976; 45:87-100.
7. Miller, J.M., Moxham, J. and Green, M. Sniffs as a test of diaphragm function. *Thorax*, 1983; 38:232.
8. Black, L.F. and Hyatt, R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99:696-702.
9. Agostoni, E. and Rahn, H. Abdominal and thoracic pressures at different lung volumes. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15:1087-1092.
10. Milic-Emili, J., Mead, J., Turner, J.M. and Glauser, E.M. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19:207-211.
11. Anderson, J.B., Dragsted, L., Kann, T. and Johanson, S.H. Resistive breathing training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Scand. J. Respir. Dis.* 1979; 60:151-156.
12. Belman, M.J. and Mittman, C. Ventilatory muscle training improves exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121:273-280.
13. Belman, M.J. Respiratory failure treated by ventilatory muscle training (VMT). A report of 2 cases. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62:391-395.
14. Belman, M.J. and Kendregan, B.A. Physical training fails to improve ventilatory muscle endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982; 81:440.
15. Bjerre-Jepsen, K., Secher, N.H. and Kok-Jensen, A. Inspiratory resistance training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62:405-411.
16. Pardy, R.L., Rivington, R.N., Despas, P.J. and Macklem, P.T. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:421-425.
17. Pardy, R.L., Rivington, R.N., Despas, P.J. and Macklem, P.T. The effects of inspiratory muscle training on exercise performance in chronic airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:426-433.
18. Robinson, E.P. and Kjeldgaard, J.M. Improvement in ventilatory muscle function with running. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52:1400-1406.
19. Sonne, L.J., Davis, J.A. and Wasserman, K. Effect of inspiratory resistive training on respiratory muscle strength and endurance in severe chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123:63.
20. Salter, N. The effect on muscle strength of maximum isometric and isotonic contractions at different repetition rates. *J. Physiol. (London)*, 1955; 130:109-113.
21. Darcus, H.D. and Salter, N. The effect of repeated muscular exertion on muscle strength. *J. Physiol. (London)* 1955; 129:325-336.
22. Petersen, F.B. Muscle training by static concentric and eccentric contractions. *Acta Physiol. Scand.* 1960; 48:406-416.
23. Costill, D.L., Coyle, E.F., Fink, W.F., Lesmes, G.R. and Witzmann, F.A. Adaptations in skeletal muscle following strength training. *J. Appl. Physiol.* 1975; 46:96-99.
24. Campbell, E.J.M. and Green, J.H. The expiratory function of the abdominal muscles in man. An electromyographic study. *J. Physiol. (London)* 1953; 120: 409-418.
25. Muller, E.A. Influence of training and inactivity on muscle strength. *Arch. Phys. Med. & Rehab.* 1970; 51: 449-461.
26. Cook, C.D., Mead, J. and Orzalesi, M.M. Static volume pressure characteristic of the respiratory system dur-

- ing maximal efforts. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 1016-1022.
27. Mungall, I.P.F. and Hainsworth, R. Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1979; 34:254-258.
28. Ikai, M. and Steinhaus, A.H. Some factors modifying the expression of human strength. *J. Appl. Physiol.* 1961; 16:157-163.
29. Craig, A.B. Maximal work of one breathing cycle. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15:1098-1100.
30. Miller, J.M., Moxham, J. and Green, M. Reproducibility of transdiaphragmatic pressure during sniffing. *Clin. Sc.* 1985; 69:91-96.
31. Evans, T.W., Howard, P. Whistle for your wind. *British Med. J.*, 1984; 289:449-450.

Άτυπα μυκοβακτηρίδια στην Ελλάδα: πρώτη φάση μελέτης

Γ.Ε. Δασκαλόπουλος και Σ.Η. Κωνσταντόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε 14.282 άνδρες των Ενόπλων Δυνάμεων έγινε έλεγχος υπερευαισθησίας σε άτυπα μυκοβακτηρίδια με μία από τις δερμοαντιδράσεις PPD-B (*m. intracellulare*), PPD-G (*m. scrofulaceum*), PPD-Y (*m. Kansasii*) και PPD-A (*m. avium*). Σε όλους έγινε και PPD-RT 23 (*m.tb*) ενώ σε 508 έγιναν και οι 5. Από τους 4973 άνδρες που ελέγχθηκαν με PPD-G 8.0% είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m. scrofulaceum*. Τα αντίστοιχα ποσοστά για *m. intracellulare*, *m. Kansasii* και *m. avium* ήταν 1,8%, 0,36% και 1,9%, ενώ ο δείκτης μόλυνσεως με *m.tb* (PPD-RT 23 ≥ 10 mm) ήταν 11,4%. Τέλος, από 323 εξετασθέντες με PPD-G και PPD-RT 23, με αντιδράσεις PPD-RT 23 5-9 mm οι 233 (72,2%) θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m.tb* και μόνο 27,8% με άτυπα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι: i) ο δείκτης μόλυνσεως με άτυπα μυκοβακτηρίδια σε νέα άτομα στην Ελλάδα είναι 8-10% με συχνότερα το *m. scrofulaceum* και ότι ii) η πλειοψηφία των «αμφίβολων» φυματινοαντιδράσεων οφείλεται στο *m.tb* και όχι σε άτυπα.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1988) 1:176-178

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (AM) (non tuberculous mycobacteria) ενδιαφέρουν ιδιαίτερα την Ελλάδα για δύο κυρίως λόγους. Ο πρώτος είναι ότι η φυματίωση αποτελεί ακόμη σημαντικό πρόβλημα στον τόπο μας¹ και όπως είναι γνωστό, ο δείκτης μόλυνσεως με AM επηρεάζει τόσο την διαγνωστική αξία της φυματινοαντιδράσεως Mantoux όσο και την προφυλακτική αξία του αντιφυματικού εμβολίου BCG. Έτσι όταν σε έναν τόπο ο δείκτης αυτός είναι υψηλός, φυματινοαντίδραση 5-9 mm θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως σε AM ενώ αν είναι χαμηλός σε μυκοβακτηρίδιο φυματιώσεως (*m.tb*)². Επίσης όταν ο δείκτης μόλυνσεως με AM είναι υψηλός, ο πληθυσμός έχει μερική ανοσία στην φυματίωση και συνεπώς εμβολιασμός με BCG δεν «προσθέτει» ανοσία σε σημαντικό βαθμό³. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι η γεωγραφική διαμόρφωση της Ελλάδας ευνοεί την ανάπτυξη AM. Ως γνωστόν τα AM δεν μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο αλλά με εισπνοή σταγονιδίων που προέρχονται μεταξύ άλλων και από τη θάλασσα ή λίμνες⁴. Έτσι η Ελλάδα με τα χιλιάδες χιλιόμετρα ακτών ίσως αποτελεί πρόσφορο έδαφος.

Για τους παραπάνω λόγους θεωρήσαμε σκόπιμο να ελέγξουμε το δείκτη μόλυνσεως σε AM σε ένα όσο το δυνατόν μεγαλύτερο αριθμό νέων ατόμων. Σκοπός μας ήταν: i) να διαπιστώσουμε πόσο συχνή είναι η μόλυνση με AM στην Ελλάδα, ii) ποιά AM είναι το συχνότερο και iii) πόσο επηρεάζουν τα AM την φυματινοαντίδραση. Η πρώτη φάση της μελέτης αυτής παρουσιάζεται παρακάτω.

ΥΛΙΚΟ — ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε 14.282 άνδρες των Ενόπλων Δυνάμεων ηλικίας 18-35 (μ.τ. 22.6) έγιναν δερμοαντίδραση φυματινής (με PPD-RT 23, Inst. Patseur) και μία από τις ακόλουθες δερμοαντιδράσεις για AM (Statens, Serum Institut, Copenhagen): PPD-G (Gause = *m. scrofulaceum*) σε 4973, PPD-B (Battey = *m. intracellulare*) σε 2777, PPD-Y (*m. Kansasii*) σε 2776 και PPD-A (*m. avium*) σε 3756. Σε κάθε άτομο ενίετο 0.1 ml PPD-RT 23 στο ένα αντιβράχιο και 0,1 ml PPD- άτυπου στο άλλο από έναν των συγγραφέων (Γ.Δ.). Σε 508 άτομα έγιναν και οι 5 δερμοαντιδράσεις. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος γινόταν από έναν των συγγραφέων (Γ.Δ.) τυφλά. Προηγούμενη μόλυνση με *m.tb* (Φ) ή άτυπο (Α) ορίστηκε ως εξής (10 = 10 mm σκληρία):

1. $\Phi \geq 10 > A < 10 = \Phi$
2. $\Phi \geq 10 \geq A > 10 = \Phi + / \eta A^*$
3. $\Phi > 10 < A > 10 = \Phi + / \eta A^*$
4. $\Phi = 5-9 \geq A = \Phi$
5. $\Phi = 5-9 < A = A$
6. $\Phi > 5 < A > 5 = A$

*Αν $\Delta > 5$ = μόλυνση με το επικρατέστερο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με βάση τα προηγούμενα, από τα 4973 άτομα που έκαναν PPD-RT 23 και PPD-G: 15,5% θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m.tb* και 8,0% με *m. scrofulaceum*. Από 2777 που έκαναν PPD-RT 23 και

PPD-B: 16,3% είχαν *m.tb* και 1,8% *m. intracellulare*. Από 2776 που έκαναν PPD-RT 23 και PPD-Y: 16,0% είχαν *m.tb* και 0,35% *m. Kansasii* και από 3756 που έκαναν PPD-A: 17,5% είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m.tb* και 1,9% με *m.avium*.

Από τα 508 άτομα που έκαναν και τις 5 δερμοαντιδράσεις, 94 (18,5%) είχαν τουλάχιστον μία δερμοαντίδραση για άτυπα ≥ 5 mm. Από αυτούς, 48 (51%) είχαν μεγαλύτερη την PPD-G, 21 (22%) την PPD-B, 13 (14%) την PPD-Y και 12 (13%) την PPD-A. Η PPD-G δεν ήταν μόνο η συχνότερη θετική δερμοαντίδραση αλλά ήταν θετική και όταν αντίδραση για άλλο άτυπο ήταν μεγαλύτερη. Έτσι, 70/94 (74,4%) αυτών που είχαν κάποια δερμοαντίδραση σε AM θετική, είχαν PPD-G ≥ 5 mm. Αν εξαιρεθούν αυτοί που θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m.tb* τότε 36/45 (80%) είχαν θετική PPD-G.

Ο δείκτης μόλυνσεως (ή διαμολύνσεως) από *m.tb* ήταν 11,4% με βάση τα άτομα που είχαν Mantoux ≥ 10 mm.

Από τα άτομα που έκαναν PPD-RT 23 και PPD-G, 561 είχαν PPD-RT 23 ≥ 10 mm. Από αυτά, 27 (4,8%) ίσως είχαν μόλυνση με AM αφού η αντίδραση με PPD-G ήταν τουλάχιστον 5 mm μεγαλύτερη από ό,τι με PPD-RT 23. Άλλα 323 άτομα της ομάδας αυτής είχαν PPD-RT 23 5-9 mm. Από αυτά, 233 (72,2%) είχαν μεγαλύτερη αντίδραση στην PPD-RT 23 και θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m.tb* και μόνο 90 (27,8%) είχαν μεγαλύτερη αντίδραση στην PPD-G και θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m. scrofulaceum*.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (ο πιάδ σωστός όρος είναι: μη φυματιώδη, non-tuberculous) ονομάστηκαν έτσι επειδή, ενώ είναι μυκοβακτηρίδια, δεν έχουν τους τυπικούς χαρακτήρες του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (*m.tb*). Έτσι, όπως αναφέρθηκε, μεταδίδονται με εισπνοή σταγονιδίων αλλά όχι από άνθρωπο σε άνθρωπο. Προσβάλλουν τους πνεύμονες αλλά συνήθως πιά δύσκολα και πιά ήπια από το *m.tb*. Αντίθετα, θεραπεύονται πολύ δυσκολότερα ή και καθόλου με τα υπάρχοντα αντιφυματικά φάρμακα. Τέλος, προσβάλλουν πιά συχνά από το *m.tb* δέρμα και λεμφαδένες⁵.

Τα AM έχουν τώρα χαρακτηριστεί ικανοποιητικά και δεν είμαστε αναγκασμένοι να χρησιμοποιούμε την κατά Runyon ταξινόμηση σε φωτοχρωμογόνα, σκοτοχρωμογόνα κλπ. αλλά το όνομα κάθε AM. Τα σημαντικότερα παθογόνα για τον άνθρωπο AM είναι το *m. avium*, *m. intracellulare*, *m. scrofulaceum* (και τα τρία μαζί απαρτίζουν το MAIS complex, έχουν πολλές κοινές ιδιότητες, κοινά αντιγονικά στοιχεία και κοινό γνώρισμα, την μεγάλη δυσκολία θεραπείας με αντιφυματικά φάρμακα) και το *m. Kansasii* που θεραπεύεται με αντιφυματικά φάρμακα και έχει κοινά, αντιγόνα ιδίως, στοιχεία με το *m.tb*.

Ούτε η συχνότητα των πνευμονικών λοιμώξεων από AM ούτε η συχνότητα μόλυνσεως από αυτά σε διάφορες περιοχές του κόσμου είναι σαφώς καθορισμένες. Έτσι θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν από 1% ως 15% των νοσούντων από μυκοβακτηρίδια⁶. Ο δεί-

κτης μόλυνσεως είναι πολύ ψηλός στις ΝΑ πολιτείες των ΗΠΑ (άνω του 70% στις περιοχές της Φλώριδας, Γεωργίας κ.ά.)⁴, ενώ αρχικά αποτελέσματα μελέτης σε 13 χώρες της Ευρώπης δείχνουν επίσης ότι είναι συχνότερα σε παράλιες χώρες με εύκρατο κλίμα⁷, όπως οι ΝΑ πολιτείες των ΗΠΑ αλλά και η Ελλάδα.

Στον ελληνικό χώρο το πρόβλημα των AM διερευνήθηκε για πρώτη φορά από τον Δημακόπουλο το 1970⁸. Ελέγχθηκαν 3555 στρατιώτες με PPD-G και βρέθηκε μόλυνση με *m. scrofulaceum* σε 5,8% ενώ 25,0% είχαν προηγούμενη μόλυνση με *m.tb*. Άλλα AM δεν ελέγχθηκαν. Δύο εργασίες πάνω στο θέμα έχει κάνει και ο Ωραιόπουλος^{9,10}. Το 1971 ελέγχθηκαν 1082 μαθητές από την Κέρκυρα και την Ήπειρο με PPD-A, B και Y και βρέθηκε μόλυνση σε 5,5%, 11,6% και 1,0% αντίστοιχα. PPD-G δεν είχε γίνει. Το 1974 έγινε PPD-G σε 294 μαθητές της Κόνιτσας και 27,5% αυτών αντέδρασαν θετικά. Τα αποτελέσματα των εργασιών του Ωραιόπουλου, επειδή αναφέρονται σε ορισμένη περιοχή και όχι σ' ολόκληρο τον ελληνικό χώρο, είναι δύσκολο να συγκριθούν με τα δικά μας. Σύγκριση μπορεί να γίνει με αυτά του Δημακόπουλου. Κατ' αρχήν η επιλογή του να χρησιμοποιήσει PPD-G ήταν σωστή, αφού όπως φαίνεται στη δική μας εργασία το *m. scrofulaceum* και το πιάδ συχνό AM είναι και έχει διασταυρούμενη ανοσία με τα άλλα. Το ποσοστό του (5,8%) δεν διαφέρει πολύ από το δικό μας (8,0%). Αντίθετα, υπάρχει μεγάλη διαφορά στο δείκτη μόλυνσεως με *m.tb* από 25% σε 11,4%. Η διαφορά αυτή δείχνει ότι ενώ η μόλυνση με *m.tb* υποδιπλασιάστηκε στην Ελλάδα από το 1970 ως σήμερα, η μόλυνση με AM όχι μόνο δε μειώθηκε αλλά είχε και μικρή αύξηση. Αυτό δεν είναι περίεργο αν αναλογισθεί κανείς τις διαφορές στον τρόπο μεταδόσεως. Στη φυματίωση όπου κύρια πηγή μεταδόσεως είναι ο ασθενής με φυματίωση που δεν κάνει θεραπεία, η μείωση του αριθμού των ατόμων αυτών είναι, ο καλύτερος τρόπος για μείωση του προβλήματος. Τα AM όμως δεν μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Έτσι μείωση του δείκτη μόλυνσεως από AM δεν προβλέπεται και μπορεί τα μυκοβακτηρίδια αυτά να αποτελέσουν πρόβλημα σχετικά σημαντικό όταν μειωθεί πολύ ο δείκτης μόλυνσεως με *m.tb*.

Μετά τα αρχικά αυτά αποτελέσματα αποφασίσαμε να συνεχίσουμε με PPD-G προκειμένου να διαπιστωθεί σε μεγαλύτερο αριθμό ο δείκτης μόλυνσεως καθώς και η τυχόν διαφορά του δείκτη ανάμεσα σε παράλια και ορεινά χωριά. Έχουμε αρχίσει εν τω μεταξύ μελέτη ασθενών που νοσηλεύονται με φυματίωση για να εξακριβώσουμε πόσοι από αυτούς έχουν λοίμωξη από AM. Επί του παρόντος το κυριότερο πρακτικό συμπέρασμα της εργασίας αυτής είναι ότι αμφίβολη PPD (5-9 mm) για την Ελλάδα σήμερα, σημαίνει τις περισσότερες φορές φυματίωση και όχι AM.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tuberculosis in the world. U.S. Department of Health Education and Welfare, Center for Disease Control. March 1976.
2. Chaparas, S.D.: Immunity in tuberculosis. Bulletin of the WHO 1982; 60(4): 447-462.
3. Stanford, J.L.: How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG. *Tubercle* 1981; 62:55-62.

4. Gruft, H., Katz, J. and Blaichord, D.C.: Postulated source of m. intracellulare (Battey) infection. *Am. J. Epidemiology* 1975; 102:311-318.
5. Iseman, M.D., Corpe, R.F., O'Brien, R.J., Rosenzweig, D.Y. and Wolinsky, E.: Disease due to m. avium - intracellulare. *Chest* 1985; 139 S - 149 S.
6. Weg, J.G.: Chronic respiratory tract infections; in C.A. Guenther and M.H. Welch (editors). *Pulmonary Medicine* p. 429, Lippincott 1982.
7. Bleiker, M.A., Misljenovic: Report on a study on the prevalence of specific and non-specific tuberculin sensitivity in school children in Europe. *Bulletin of the IUAT*. 61:24, 1986 (Abstract).
8. Δημακόπουλος, Α.Κ.: Επιδημιολογική έρευνα επί της εξ ατύπων μυκοβακτηριδίων μόλυνσεως νεοσυλλέκτων οπλιτών. Διατριβή επί διδακτορία. Αθήνα 1970.
9. Ωραιόπουλος, Λ.Γ. Κήττας, Δ.: Η ειδική και μη ειδική φυματινική ευαισθησία στην Ήπειρο. *Ιατρική* 1971, 20:548-554.
10. Ωραιόπουλος, Λ.Γ., Μαρέττα-Παπακώστα, Α.: Ειδική και μη ειδική φυματινική αντίδραση επί 294 μαθητών ηλικίας 12-19 ετών. *Παιδιατρική* 1974, 37:340-356.

Non-tuberculous mycobacteria in Greece; a preliminary report

G.E. Dascalopoulos and S.H. Gonstantopoulos

SUMMARY

Skin hypersensitivity to non-tuberculous mycobacteria (NTMB) was evaluated in 14.282 recruits of the Hellenic Armed Forces using one of the following sensitins; PPD-B (*m. intracellulare*), PPD-G (*m. scrofulaceum*), PPD-Y (*m. Kansasii*) and PPD-A (*m. avium*). All recruits had also PPD-RT 23 (*m. tuberculosis*) while all 5 skin tests were performed in 508. From 4973 who were evaluated with PPD-G 8.0% had positive reaction suggesting previous infection with *m. scrofulaceum*. The respective numbers were 1.8% for *m. intracellulare*, 0.36% for *m. Kansasii* and 1.9% for *m. avium*. The tuberculosis infection rate (PPD-RT 23 ≥ 10 mm) was 11.4%. Of those who had PPD-RT 23 reaction 5-9 mm 233/323 (72.2%) were considered having previous infection with *m.tb* and only 27.8% with NTMB. Our results suggest that i) the rate of previous infection with NTMB in young adults in Greece is 8.0-10.0%, ii) the commonest NTMB is *m. scrofulaceum*, iii) skin reaction to PPD-RT 23 between 5-9 mm in Greece should be considered most likely a result of previous infection with *m.tb* and not NTMB.

PNEUMON (1988) 1:179-181

INTRODUCTION

Non-tuberculous mycobacteria (NTMB) are of interest for Greece mainly for two reasons. The first is that there is still a tuberculosis problem in Greece¹ and it is well known that the incidence of NTMB influences both the diagnostic value of tuberculin sensitivity and the prophylactic value of BCG vaccination. Thus, in areas with high NTMB infection rate, tuberculin reactions between 5-9 mm are considered a result of NTMB rather than *m.tb*². Also since NTMB induce a partial immunity against the more virulent *m.tb* the role of BCG is weakened³. The second reason is that the geography of Greece with its thousands of miles of coastline favors NTMB. These organisms are not transmitted from person to person but rather via droplets originating in water reservoirs like the sea and lakes¹. Greece could be an ideal place for them.

For all above reasons we considered that a study should be made to evaluate i) how frequent NTMB infection is in Greece, ii) which NTMB predominates and iii) how NTMB affect tuberculin skin hypersensitivity. The preliminary results of this study are presented.

MATERIAL — METHODS

Delayed hypersensitivity to different NTMB was evaluated in 14.282 recruits of the Hellenic Armed Forces using PPD-RT 23 (*m. tuberculosis*) (Institut Pasteur) PPD-G (Gause = *m. scrofulaceum*) PPD-B (Battey = *m. intracellulare*) PPD-Y (*m. Kansasii*) and PPD-A (*m. avium*) (Statens Serum Institut, Copenhagen). PPD-RT 23 was used in all 14.282 PPD-G in 4973, PPD-B in 2777, PPD-Y in 2776, PPD-A in 3756 while 508 recruits had all 5 skin tests. The skin test reaction was performed and evaluated blindly by one of the authors (GD).

Previous infection from *m.tb* or NTMB was defined as follows (10 = 10 mm induration).

1. PPD-RT 23 ≥ 10 > NTMB < 10 = *m.tb*
2. » ≥ 10 > » > 10 = *m.tb* +/- or NTMB*
3. » ≥ 10 < » > 10 = *m.tb* +/- or NTMB*
4. » 5-9 \geq NTMB = *m.tb*
5. » 5-9 < NTMB = NTMB
6. » < 5 < NTMB 5 = NTMB

*If difference > 5mm = infection only from the predominant

RESULTS

In accordance to our definition of previous infection from 4973 recruits who were tested with PPD-G and PPD-RT 23, 15.5% had previous infection with m.tb and 8.0% with m. scrofulaceum. From 2777 who were tested with PPD-B and RT 23 16.3% had m.tb and 1.8% m. intracellulare. From 2776 with PPD-Y and RT 23, 16.0% had m.tb and 0.36% m. Kansasii. From 3756 with PPD-A and RT 23 17.5% had previous m.tb infection and 1.9% m. avium.

From 508 recruits who had all skin tests 94 (18.5%) had at least one NTMB skin test positive \geq 5 mm. From those, 48/94 (51%) had larger reaction to PPD-G, 21 (22%) to PPD-B, 13 (14%) to PPD-Y and 12 (13%) to PPD-A. Furthermore, PPD-G was positive often when another NTMB skin test was larger. Thus, 70/94 (74.4%) from those with any NTMB skin reaction \geq 5 mm, had positive PPD-G. If one excludes those considered to have previous m.tb infection 36/45 (80%) had positive PPD-G.

The m.tb infection rate, as judged by the percent of recruits with PPD-RT 23 \geq 10 mm was 11.4%.

From the recruits tested with PPD-G and PPD-RT 23 561 had PPD-RT 23 \geq 10 mm. Twenty seven of them (4.8%) might have had previous NTMB infection since PPD-G reaction was \geq 5 mm larger than PPD-RT 23. Another 323 from this group had PPD-RT 23 reaction between 5-9 mm. Of those, 233 (72.2%) had larger reaction to PPD-RT 23 and were considered to have had previous infection with m.tb and only 90 (27.8%) had larger reaction to PPD-G and were thought to have previous infection with m.scrofulaceum.

DISCUSSION

Non-tuberculous mycobacteria are also called «atypical» mycobacteria because although they are mycobacteria they do not have the typical features of mycobacterium tuberculosis. Thus, although they are transmitted via inhaled droplets person-to-person transmission has never been documented. They affect the lungs but overt disease is more difficult and more subtle than with m.tb. On the other hand when established it is very difficult to eradicate with the usual antituberculosis regimen. Finally, they affect lymphnodes and skin more frequently than m.tb does⁵.

NTMB are now characterized satisfactorily and we do not have to use the Runyon classification (photochromogens, scotochromogens, etc), but the name of each NTMB. The most important human pathogens are m. avium, m. intracellulare, m. scrofulaceum (MAIS complex) and m. Kansasii. The MAIS complex NTMB have common clinical and immunologic features and are extremely resistant to the usual antituberculous regimens. M. Kansasii shares many common features with m.tb and is treated satisfactorily with the usual anti-tb regimens.

NTMB represent a worldwide problem whose magnitude is not well established. Thus they may represent 1% to 15% of mycobacterial overt disease⁶. The infection rate with NTMB is very high in the Southeast US, while a preliminary report from Europe demon-

strates also that countries with a coast line and moderate latitude like the Southeast US, but also like Greece, have increased infection rate with NTMB⁷.

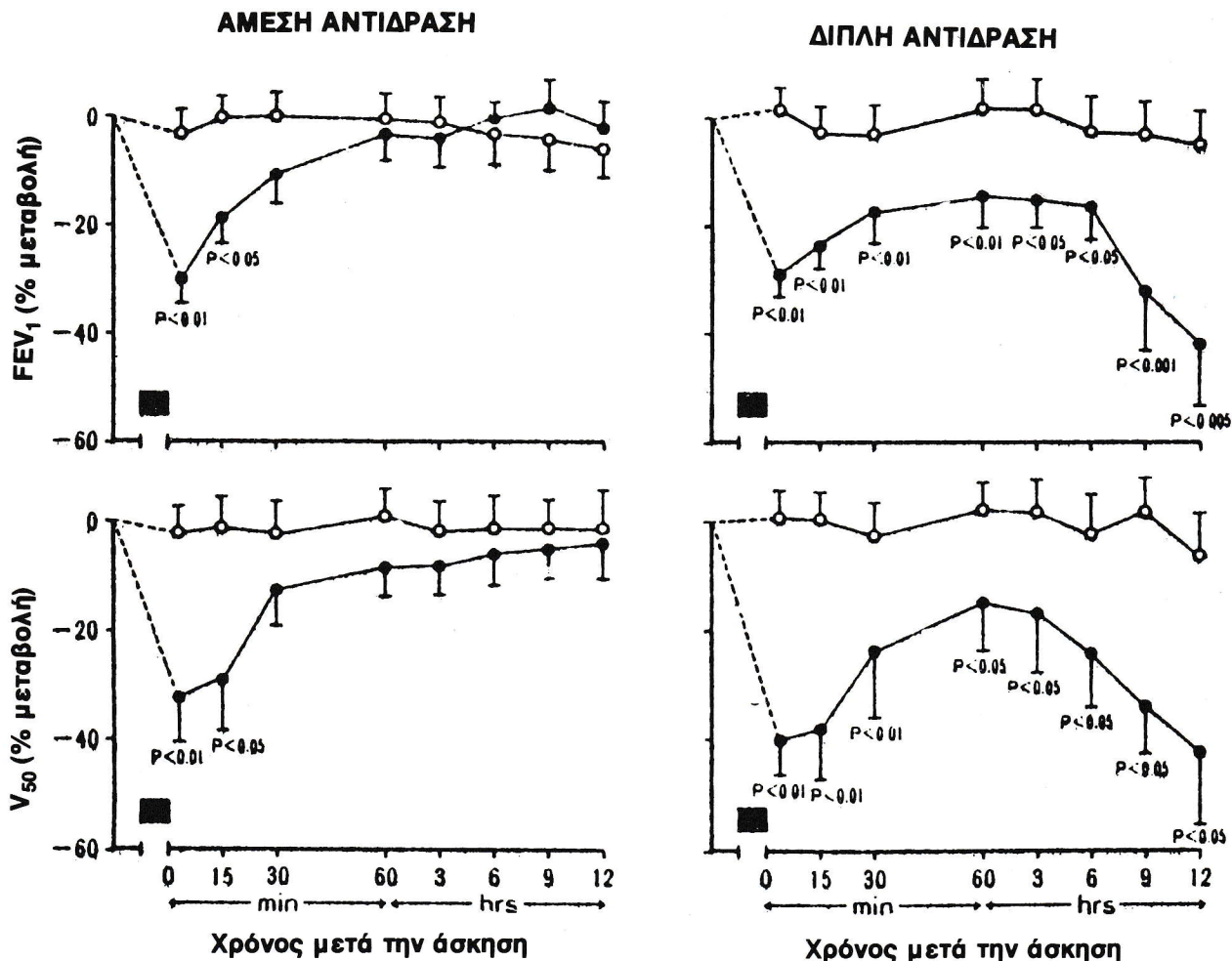
The problem of NTMB in Greece was first addressed by Demakopoulos in 1970⁸. He examined 3555 recruits with PPD-G and found that 5.8% reacted positively, while 25% reacted to PPD-RT 23. Sensitivity to other NTMB was not evaluated. Oreopoulos et al^{9,10} addressed the issue in 1971 and 1974. In 1971 they evaluated 1082 pupils of Corfu and Epirus with PPD-A, PPD-B and PPD-Y and found 5.5%, 11.6% and 1.0% sensitivity respectively. PPD-G was not used. In 1974 PPD-G was used in 297 pupils of Konitsa, Epirus and 27.5% reacted. These results of Oreopoulos et al are not comparable with ours since they refer to a limited geographic area. The results of Demakopoulos are comparable though. The first comment is that his use of PPD-G was a wise one, since from our work it is clearly demonstrated that it is not only the commonest but it also cross reacts with other NTMB and is thus suitable for evaluating the NTMB problem as a whole. Demakopoulos' NTMB infection rate (5.8%) does not differ significantly from ours (8.0%). There is however a significant difference in the m.tb sensitivity, which dropped from 25% in 1970 to 11.4% today. This discrepancy is easy to explain when one considers the differences in transmission between NTMB and m.tb. Tuberculosis is transmitted from person to person from the active non-treated patients. Thus treatment of these patients will lead to decreased infection rate. NTMB are not transmitted from person to person and thus their infection rate is not predicted to drop. Therefore they may in the future become a relatively significant problem when m.tb infection rate decreases.

After our preliminary results we decided that continuation of the project using only PPD-G is suitable in order to determine mainly the geographic distribution of NTMB in relation to Greece's coast-line. We have also started evaluating individuals with recent active tuberculosis to evaluate if some of them have disease caused by NTMB. In the meantime we think that the main practical result from this project is that PPD reactions between 5-9 mm in Greece are usually caused by m.tb and not by NTMB.

REFERENCES

1. Tuberculosis in the world. U.S. Department of Health Education and Welfare, Center for Disease Control. March 1976.
2. Chaparas, S.D.: Immunity in tuberculosis. Bulletin of the WHO 1982; 60(4): 447-462.
3. Stanford, J.L.: How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG. *Tubercle* 1981; 62:55-62.
4. Gruff, H., Katz, J. and Blaichord, D.C.: Postulated source of m. intracellulare (Battey) infection. *Am. J. Epidemiology* 1975; 102:311-318.
5. Iseman, M.D., Corpe, R.F., O'Brien, R.J., Rosenzweig, D.Y. and Wolinsky, E.: Disease due to m. avium - intracellulare. *Chest* 1985; 139 S - 149 S.
6. Weg, J.G.: Chronic respiratory tract infections; in C.A. Guenther and M.H. Welch (editors). *Pulmonary Medicine* p. 429, Lippincott 1982.

7. Bleiker, M.A., Misljenovic: Report on a study on the prevalence of specific and non-specific tuberculin sensitivity in school children in Europe. Bulletin of the IUAT. 61:24, 1986 (Abstract).
8. Demakopoulos, A.K.: Epidemiologic research on the infection from atypical mycobacteria in army recruits. MD Thesis, Athens, 1970.
9. Oreopoulos, L.G., Kittas, D.: Specific and non specific tuberculin sensitivity in Epirus. *Iatriki* 1971; 20:548-554.
10. Oreopoulos, L.G., Maretta-Papakosta, A.: Specific and non specific tuberculin reaction in 294 pupils age 12-19. *Pediatrics* 1974; 37:340-356.



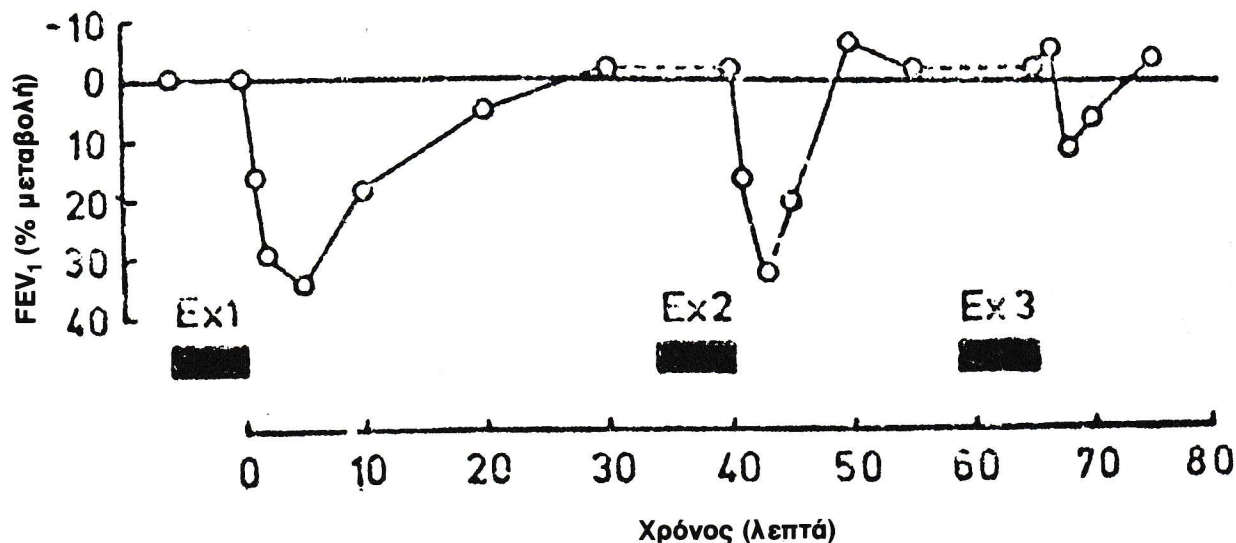
Εικόνα 1. Εκατοστιαία μεταβολή της FEV₁ και της ροής στο 50% της ζωτικής χωρητικότητας (V₅₀) πριν (○) και μετά την άσκηση (●) σε ασθενείς που παρουσίασαν άμεση και καθυστερημένη αντίδραση²¹ Περίοδος άσκησης.

2. Θεωρία μεταβολής της ωσμωτικότητας του επιθηλίου

Παρά την αποδεδειγμένη συμμετοχή της απώλειας της αναπνευστικής θερμότητας (ΑΑΘ) στην παθογένεια του ΑΚ, τελευταίες ενδείξεις δημιούργησαν αμφιβολίες στο αν η ΑΑΘ είναι η μόνη αιτία του ΑΚ: α) Η θερμοκρασία των αεραγωγών επανέρχεται στα προ της άσκησης επίπεδα σε 5 min μετά το τέλος της άσκησης, ενώ ο περιορισμός της αναπνευστικής ροής συνεχίζεται. β) Μετά την άσκηση η δημιουργία της καθυστερημένης αντίδρασης αρκετές ώρες μετά την υποχώρηση της αρχικής ελάττωσης της θερμοκρασίας, είναι εναντίον της θεωρίας ΑΑΒ. Οι Hahn et al. το 1984 υπέβαλαν 10 ασθματικούς σε άσκηση πάνω σε κυλιόμενο τάπητα επί 8 λεπτά, μεταβάλλοντας τη θερμοκρασία του αέρα από 10°C μέχρι 35°C ενώ, το περιεχόμενο σε υδατμούς του αέρα διατηρείτο σταθερό. Παρατήρησαν ότι η απάντηση των αεραγωγών δεν διέφερε παρά την κατά 25°C μεταβολή της θερμοκρασίας του εισπνεόμενου αέρα¹⁰. Ανάλογες παρατηρήσεις έγιναν και από άλλους ερευνητές¹¹. Άλλωστε ήταν γνωστή από παλαιότερα

η επίδραση της περιεκτικότητας σε υδατμούς του εισπνεόμενου αέρα στην τροποποίηση της απώλειας θερμότητας από τους αεραγωγούς¹². Είναι δηλαδή δυνατό να αυξομειώσουμε την απόφραξη των αεραγωγών που παρατηρείται με την άσκηση μεταβάλλοντας τη θερμοκρασία και το περιεχόμενο σε υδατμούς του εισπνεόμενου αέρα. Η χρησιμοποίηση αέρα σε συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας όπως του σώματος, αναστέλλει πλήρως την επίδραση της άσκησης επί των αεραγωγών. Τα αποτελέσματα αυτά εύκολα εξηγούνται γιατί το κολύμπι που συνήθως γίνεται το καλοκαίρι και με υψηλά σχετικά επίπεδα υγρασίας, είναι τόσο λίγο ασθματογόνο.

Όταν ο αέρας που εισπνέεται είναι συγχρόνως ξηρός και χαμηλής θερμοκρασίας, ο βρογχικός βλεννογόνος θα χάσει νερό και θερμότητα για να γίνει κατάλληλος κλιματισμός στις κυψελιδικές συνθήκες. Αυτό δημιουργεί μεταβολή της ωσμωτικότητας του επιθηλίου και ψύχραση του βλεννογόνου. Επιπλέον, ο Eschenbacher και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η εισπνοή ισο-ωσμωτικού διαλύματος δεξτρόζης δεν προκαλεί βρογχοσπασμό ενώ, το αντίθετο συμβαί-



Εικόνα 2. Προοδευτική μείωση της FVE₁ και εξάντληση του άσθματος μετά κόπωση όταν η δοκιμασία της άσκησης επαναλαμβάνεται σε χρονικά διαστήματα μικρότερα της ώρας. 1η, 2η και 3η περίοδος άσκησης³

νει με την εισπνοή υπερ-ωσμωτικού διαλύματος δεξτρόζης¹³. Η βρογχοσύσπαση με υπέρ- ή υποτονικά διαλύματα είναι δυνατό να ανασταλλεί με την προ της πρόκλησης χορήγηση δινατριούχου χρωμογλυκίνης (DSCG) ή ατροπίνης¹⁴.

Κατ' αυτόν τον τρόπο καθιερώνεται η θεωρία της μεταβολής της ωσμωτικότητας σαν βασικό βρογχοσυσπαστικό ερέθισμα στην περίπτωση του ΑΚ.

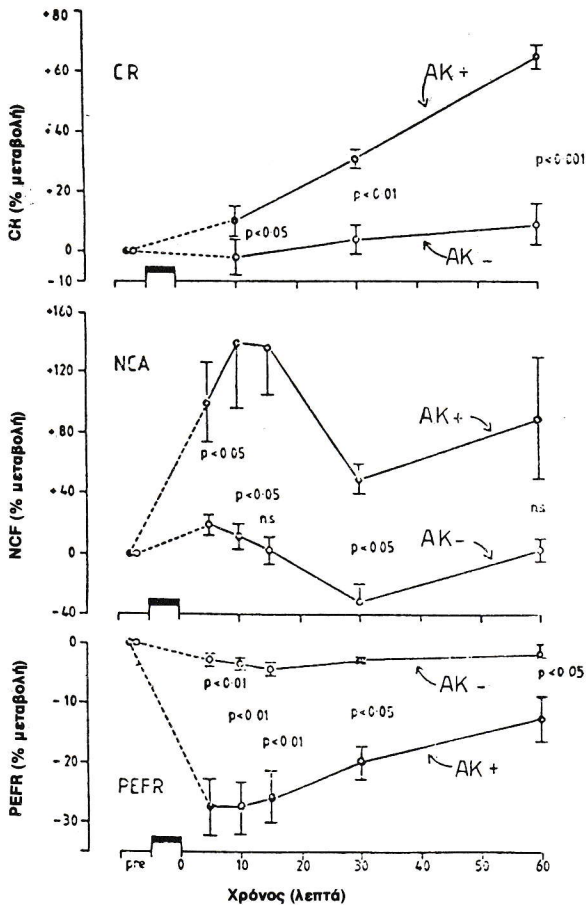
3. Θεωρία της έκκρισης των μεσολαβητών της υπερευαισθησίας

Μετά την άσκηση παρατηρείται αύξηση της ισταμίνης και του χημειοτακτικού παράγοντα για τα ουδετερόφιλα κύτταρα (NCF) μόνο στο περιφερικό αίμα ασθματικών που παρουσίασαν άσθμα μετά κόπωση (AK+) ενώ δε συμβαίνει το ίδιο σε άτομα φυσιολογικά ή ασθματικά των οποίων οι αεραγωγοί δεν αντέδρασαν στο ερέθισμα της άσκησης (AK-)¹⁶. Η εμφάνιση των μεσολαβητών συνοδεύει τη δημιουργία της βρογχοσύσπασης (Εικ. 3) και η έκκρισή τους αναστέλλεται αν, προ της άσκησης, χορηγηθεί εισπνεόμενη χρωμογλυκίνη (DSCG)(Εικ. 5)¹⁵. Η χρωμογλυκίνη δεν επηρεάζει την έκκριση ισταμίνης από τα βασεόφιλα κύτταρα. Επομένως, οι εκκρινόμενοι μεσολαβητές δεν προέρχονται από τα βασεόφιλα παρά την παρατηρούμενη μετά την άσκηση βασεοφιλία. Αύξηση των βασεοφίλων κυττάρων παρατηρείται μετά την άσκηση σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς ανεξάρτητα από το αν παρουσίασαν άσθμα ή όχι. Ομως, ισταμίνη και NCF απελευθερώνονται μόνο στους ασθενείς με AK+¹⁷.

Η βρογχική πρόκληση με ισταμίνη και μεταχολίνη που μπορεί να προκαλέσει ίσης έντασης βρογχόσπασμο με την άσκηση, δεν συνοδεύεται από έκκριση μεσολαβητών στην κυκλοφορία¹⁸. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η έκκριση των μεσολαβητών δεν είναι αποτέλεσμα αυτού καθ' εαυτού του βρογχόσπασμου.

Μια άλλη ένδειξη της παρουσίας των μεσολαβητών στο ΑΚ είναι η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων (μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων) ασθματικών ασθενών που παρουσίασαν άσθμα μετά την άσκηση πάνω σε κυλιόμενο τάπητα (Εικ. 3). Η ενεργοποίηση αυτή ελέγχεται μέσω της αυξημένης έκφρασης των υποδοχέων για το συμπλήρωμα (CR) στη μεμβράνη αυτών των κυττάρων και ακολουθεί την αύξηση της συγκέντρωσης του NCF στον ορό του αίματος¹⁶. Στην περίπτωση των καθυστερημένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, που παρατηρούνται 3-9 ώρες μετά την άσκηση (Εικ. 4) σε ωρισμένους ασθματικούς, οι μεσολαβητές επανεκκρίνονται⁶ και φαίνεται ότι δημιουργείται μια εκ νέου ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων όπως, τουλάχιστον γνωρίζουμε, στην περίπτωση του άσθματος μετά τη βρογχική πρόκληση με εισπνεόμενο αντιγόνο¹⁹. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η πρό της άσκησης χορήγηση DSCG αναστέλλει την ενεργοποίηση των κυττάρων (Εικ. 5)¹⁸. Η καθυστερημένη αντίδραση, που στην περίπτωση του ΑΚ ακολουθεί την άμεση αντίδραση - διπλή αντίδραση (dual response) και όχι μεμονωμένα καθυστερημένη (single late reaction)-, εξαρτάται μερικά τουλάχιστον από την ένταση της άμεσης αντίδρασης⁶ και προκαλεί μια αξιοσημείωτη επίταση των συμπτωμάτων ιδιαίτερα στα παιδιά²⁰. Αυτό δείχνει ότι η καθυστερημένη αντίδραση μετά την άσκηση επιδεινώνει τα κλινικά συμπτώματα, όπως άλλωστε συμβαίνει στην καθυστερημένη αντίδραση μετά βρογχική πρόκληση με αντιγόνο²¹.

Όταν δείγματα αίματος ασθματικών ελέγχθηκαν με χρωματογραφικές μεθόδους, ο NCF που υπήρχε στα μετά την άσκηση δείγματα των ασθενών με AK+, υπολογίστηκε να έχει ένα μοριακό βάρος ≥ 600.000 daltons. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να πρόκειται περί του ίδιου NCF που παράγεται μετά την πρόκληση με εισπνεόμενο αντιγόνο²². Το υψηλό μοριακό βάρος ί-



Εικόνα 3. Μεταβολές των υποδοχέων για το συμπλήρωμα (CR) και του NCF σε σχέση με την εκπνευστική ροή (OEFR) μετά την άσκηση¹⁶

σως είναι υπεύθυνο για την απουσία του NCF μετά τον ΙΥΑ, εμποδίζοντας την γρήγορη διάχυσή του, ενώ το αντίθετο είναι δυνατό να συμβαίνει με την ισταμίνη²³. Παρόμοιος NCF έχει παλαιότερα ανιχνευτεί στον ορό ασθενών με urticaria μετά τη σχετική πρόκληση. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι ο μεσολαβητής αυτός συνδέεται με τα μαστοκύτταρα και η απελευθέρωσή του συνοδεύει την έκκριση άλλων σίγουρα προερχομένων από τα μαστοκύτταρα μεσολαβητών όπως η ισταμίνη και ο χημειοτακτικός παράγοντας για τα ηωσινόφιλα (ECF-A)²⁴.

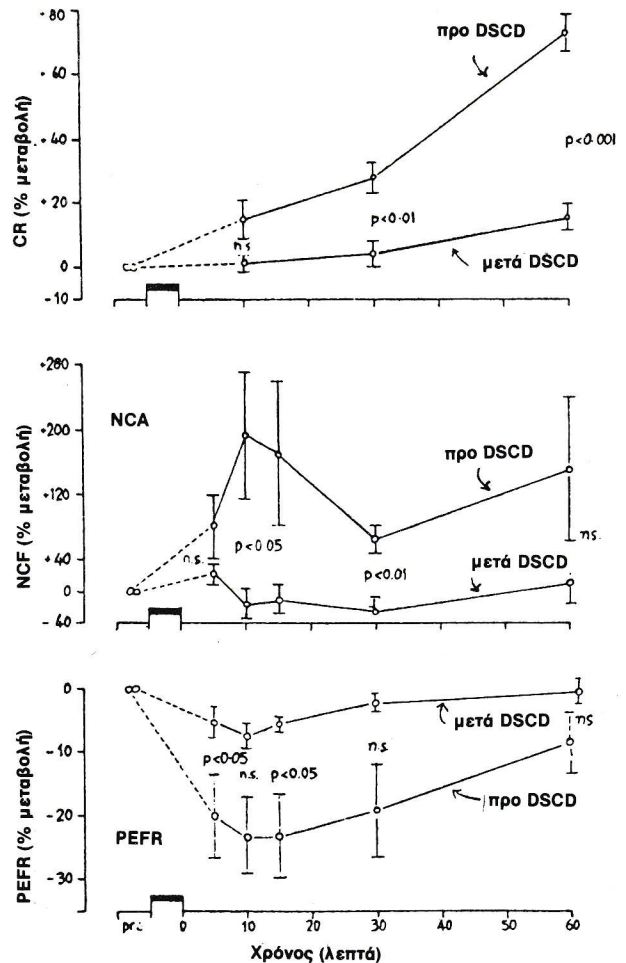
4. Ισοκαπνικός υπεραερισμός (ΙΥΑ)

Η απώλεια της αναπνευστικής θερμότητας είναι ανάλογη του κατά λεπτόν αερισμού και το επίπεδο του αερισμού αποτελεί σπουδαίο καθοριστικό στοιχείο της μεταφοράς και επομένως απώλειας θερμότητας από το βρογχικό βλεννογόνο. Το ίδιο μέγεθος απόφραξης των αεραγωγών που προκαλείται μετά την άσκηση μπορεί να αναπαραχθεί με ισοκαπνικό υπεραερισμό (ΙΥΑ) όπου, όπως φαίνεται από το ονομα, διατηρείται σταθερό το CO₂ μέσω ενός ειδικού συστήματος από το οποίο αναπνέουν οι ασθενείς²⁵. Ο υπεραερισμός με αέρα πλήρως κεκορεσμένο σε υδρατμούς θερμοκρασίας σώματος (ροή θερμότητας = 0), δεν

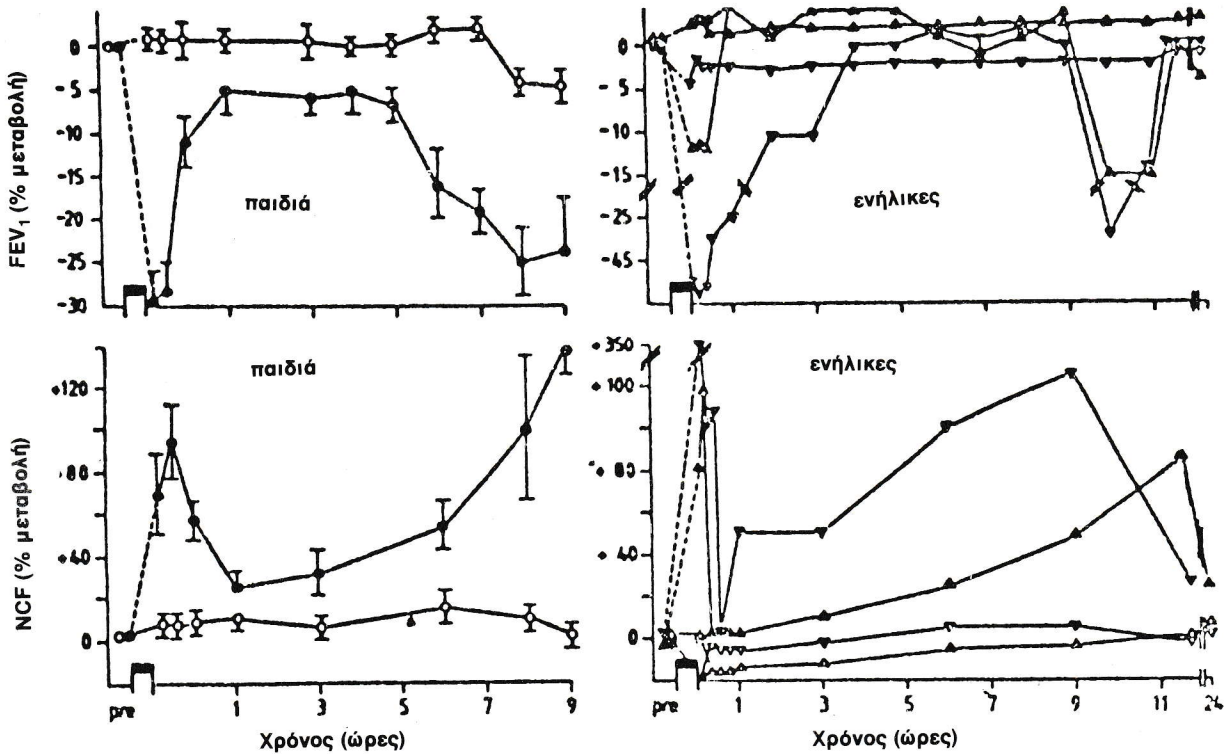
προκαλεί βρογχοσπασση. Όταν όμως η περιεκτικότητα σε υδρατμούς και η θερμοκρασία του εισπνεόμενου αέρα ελαττωθούν, τότε θα δημιουργηθεί βρογχόσπασμος. Η πρόκληση με θεληματικό υπεραερισμό χωρίς άσκηση μπορεί, έτσι, να φανεί χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση παθήσεων όπως καρδιακή ανεπάρκεια και άσθμα αποδεικνύοντας την ύπαρξη της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών που υπάρχει στο τελευταίο.

Η άσκηση, όμως, και ο ΙΥΑ, παρ' ό,τι συνδέονται στενώτατα, παρουσιάζουν ουσιαστικές διαφορές που φαίνονται στον πίνακα. Από τα σημαντικότερα σημεία είναι η παρουσία ανερέθιστης περιόδου μετά την άσκηση ενώ, για την περίπτωση του ΙΥΑ υπάρχει διαμάχη στη βιβλιογραφία, και η παρουσία των μεσολαβητών στον ορό του αίματος των ασθματικών που παρουσίασαν ΑΚ (ΑΚ+).

Δύο βασικές υποθέσεις προσπαθούν να εξηγήσουν τη διαφορά στην περίπτωση της ανερέθιστου περιόδου: α) διάφορος βαθμός συμπαθητικο-αδρενεργικής απάντησης στις δύο καταστάσεις και β) διαφορετική δράση των μεσολαβητών της υπερευαισθησίας.



Εικόνα 4. Εκατοστιαία μεταβολή της FEV₁ και του NCF πριν (○) και μετά (●) την άσκηση σε 13 παιδιά και 2 ενήλικες που παρουσίασαν καθυστερημένη αντίδραση μετά εξάλεπτη άσκηση σε κυλιόμενο τάπητα⁶

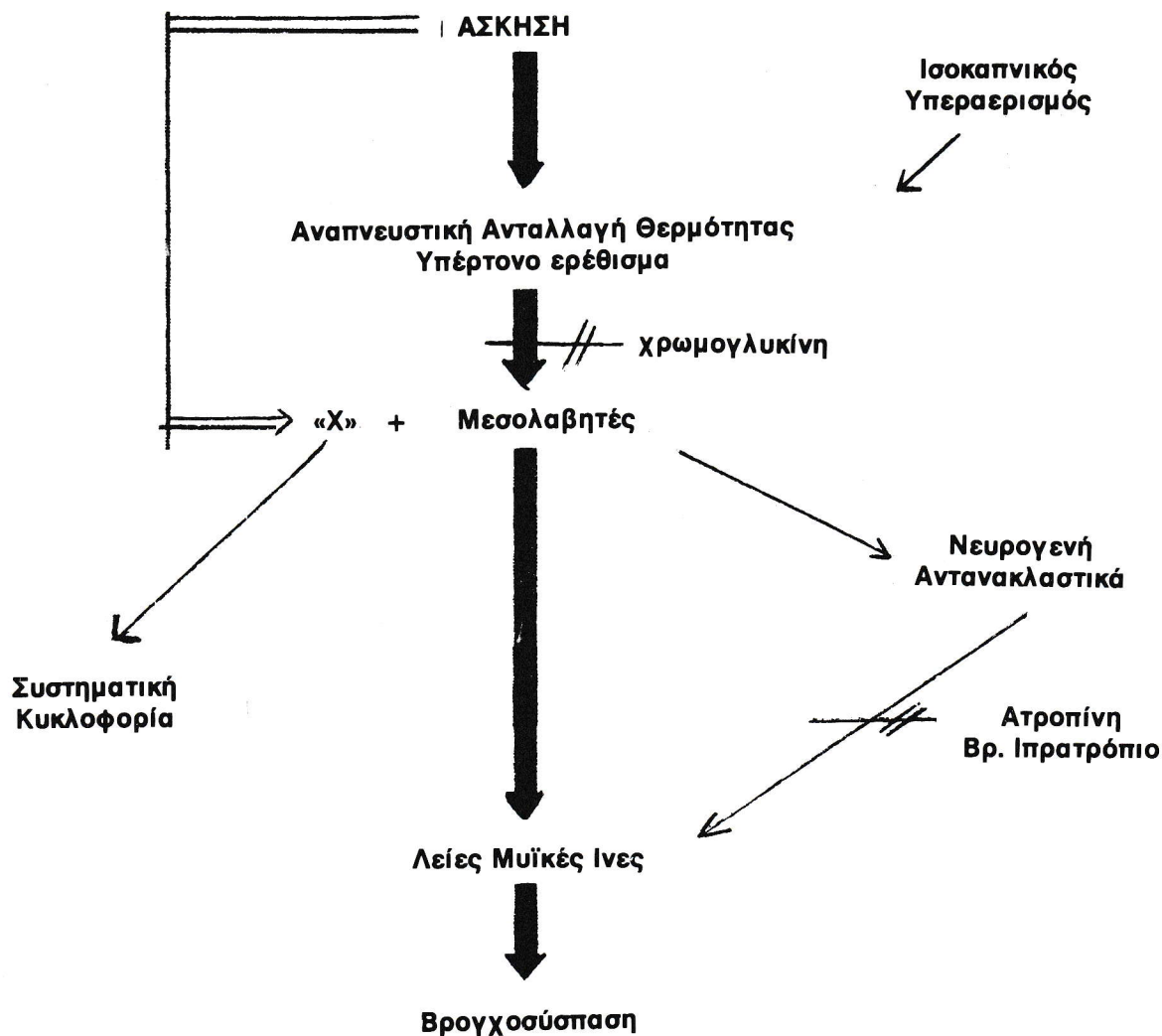


Εικόνα 5. Αναστολή των παρατηρουμένων μετά την άσκηση μεταβολών των CR, NCF και PEFZR με την δράση της δινατριούχου χρωμογλυκίνης¹⁶

Ως προς την πρώτη υπόθεση, δεν φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά η επινεφρίνη με τη μια ή την άλλη διαδικασία²⁶. Μέχρι πρόσφατα θεωρείτο ότι οι κατεχολαμίνες αυξάνονται μόνο στην περίπτωση του AK+ και στην πιθανή αύξηση των κατεχολαμινών μετά την άσκηση αποδιδόταν η ύπαρξη της ανερεθίστου περιόδου στο AK+ και όχι στον ΙΥΑ³. Αυτό όμως δεν συμφωνεί με νεώτερα δεδομένα που έδειξαν ότι μετά την επίδραση της άσκησης επί των αεραγωγών οι ασθματικοί δεν αντιδρούν στον ΙΥΑ. Το αντίθετο επίσης ισχύει, δείχνοντας ότι υπάρχει περίοδος ανερεθιστικότητας μετά τον ΙΥΑ²⁷. Εξάλλου, την αδυναμία της έκκρισης των κατεχολαμινών να εξηγήσουν την ανερέθιστο περίοδο δείχνει η παρατήρηση ότι υπάρχει χαμηλότερη έκκριση κατεχολαμινών σε ασθματικούς από ό,τι σε φυσιολογικούς μετά την άσκηση²⁶. Η ελάττωση αυτή θεωρήθηκε υπεύθυνη για τον προκαλούμενο βρογχόσπασμο στους ασθματικούς λόγω της αποτυχίας διέγερσης των β₂ υποδοχέων. Δυστυχώς όμως, παρά την πληθώρα των εργασιών, είναι δύσκολη η ερμηνεία της βιβλιογραφίας επί του θέματος. Οι κατεχολαμίνες μεταβολίζονται γρήγορα στην κυκλοφορία και οι διαφορές των ευρημάτων μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης των κατεχολαμινών στο αίμα.

Η δεύτερη υπόθεση έχει σχέση με την έκκριση των μεσολαβητών. Έκκριση NCF δεν παρατηρείται κατά τον ίσης έντασης με τον προκαλούμενο από την άσκηση βρογχόσπασμο μετά από ΙΥΑ¹⁷. Η ισταμίνη παράγεται και στην περίπτωση του ΙΥΑ αλλά 15 λεπτά αργότερα από την άσκηση²⁸. Η καθυστερημένη εμφάνιση της ισταμίνης και η απουσία του NCF στον ΙΥΑ δείχνουν ότι οι δύο αυτοί μεσολαβητές πιθανώς εκκρίθηκαν στον πνεύμονα αλλά εμποδίστηκε η κυκλοφορία τους στο αίμα. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τις αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την προσπάθεια της άσκησης που δε γίνονται κατά τον ΙΥΑ.

Η ανάπτυξη ανερεθίστου περιόδου μετά επαναλαμβανόμενες ασκήσεις συχνά θεωρείται σαν ένδειξη πλήρους εξάντλησης των μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα. Η εισπνοή όμως αέρα σε συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας όπως του σώματος, ενώ δεν δημιουργεί AK, συνοδεύεται από ανερέθιστο περίοδο. Εξάλλου, μόνο 50% των ασθματικών με ανερέθιστο περίοδο μετά από άσκηση, δεν αντιδρούν σε βρογχική πρόκληση με εισπνεόμενο αντιγόνο²⁹, δείχνοντας ότι πρέπει να υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί, άγνωστοι μέχρι στιγμής, που να συμμετέχουν στη δημιουργία της ανερέθιστης περιόδου.



Εικόνα 6. Υπόθεση για την παθογένεια άσθματος μετά από κόπωση

Πίνακας. Σύγκριση άσθματος μετά κόπωση και ισοκαπνικού υπεραερισμού

	ΑΣΚΗΣΗ	ΙΣΟΚΑΠΝΙΚΟΣ ΥΠΕΡΑΕΡΙΣΜΟΣ
1. Σχέση βρογχικής απόφραξης με απώλεια θερμότητας	ΝΑΙ	ΝΑΙ
2. Ψύχρανση ενδοθωρακικών αεραγωγών	ΝΑΙ	ΝΑΙ
3. Αέρας σε θερμοκρασία σώματος καταργεί την απάντηση	ΝΑΙ	ΝΑΙ
4. Επηρεασμός από φάρμακα	ΝΑΙ	ΝΑΙ
5. Ανερέθιστος περίοδος	ΝΑΙ	ΝΑΙ (;)
6. Απελευθέρωση μεσολαβητών	ΝΑΙ	ΟΧΙ
7. Συμπαθητικο-αδρενεργική απάντηση	ΟΧΙ	ΟΧΙ

Συμπεράσματα

Η υπέρπνοια κατά τη διάρκεια της άσκησης οδηγεί σε απώλεια ύδατος και πιθανώς θερμότητας από το αναπνευστικό σύστημα με αποτέλεσμα αύξηση της υπερωσμωτικότητας του επιθηλίου των αεραγωγών. Το ερέθισμα αυτό προκαλεί την έκκριση μεσολαβητών από τα πνευμονικά μεσολαβητικά κύτταρα από τα οποία το σημαντικότερο είναι το μαστοκύτταρο. Οι μεσολαβητές δρουν είτε απευθείας στους λείους μυς των βρόγχων, είτε μέσω νευρογενών αντανακλαστικών ή ακόμα μέσω της συγκέντρωσης ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κυττάρων όπως στην περίπτωση των καθυστερημένων αντιδράσεων μετά την άσκηση.

Ο ρόλος των μεσολαβητών μπορεί να συνδέεται ιδιαίτερα με την παθογένεια του ΑΚ στους ασθματικούς που το βασικό σημείο βρογχικής απόφραξης με-

τά την άσκηση βρίσκεται περιφερικά. Σ' αυτά τα άτομα η χορήγηση DSCG προ της άσκησης αναστέλλει το ΑΚ ενώ, η ατροπίνη δεν είναι σε θέση να σταματήσει το βρογχόσπασμο³⁰. Είναι πιθανό όμως, και τα αντιχολινεργικά να σταματούν το βρογχόσπασμο μετά την άσκηση σε ορισμένους ασθενείς. Στους ασθενείς αυτούς η απόφραξη βρίσκεται κεντρικά και η δράση των μεσολαβητών εξασκεύεται μέσω νευρογενών αντανακλαστικών (Εικ. 6)³¹.

Τελευταία, οι αιμοδυναμικές μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της άσκησης, πιθανόν να διευκολύνουν την εμφάνιση του NCF στην κυκλοφορία των ασθενών με ΑΚ + ενώ κάτι τέτοιο δε συμβαίνει κατά το βρογχόσπασμο με ΙΥΑ. Η θεωρία όμως αυτή, που σημειώνεται με «Χ» στην εικόνα 6, χρειάζεται περαιτέρω διεκκρίση.

Exercise - induced asthma

In this review article current aspects regarding the pathogenesis of exercise induced asthma are presented.

In conclusion hyperpnoea during exercise leads to water and possibly heat loss through the respiratory system which in turn results in increased osmolality of the airways epithelium. This induces secretion of mediators from the pulmonary mediating cells the most important being the mastocyte. These mediators act either directly on the smooth bronchial muscles or through neurogenic reflexes or even by concentrating activated inflamed cells as in the case of delayed post exercise reactions.

The role of mediators may be closely related with the pathogenesis of exercise induced asthma in asth-

matics, where the principal point of post exercise bronchial obstruction is peripheral. In these subjects pre - exercise DSCG administration may prevent the attack while atropine fails to relieve bronchospasm. However, some patients with exercise induced asthma may benefit from the administration of anticholinergic drugs. In these patients the obstruction is central and mediators act through neurogenic reflexes.

It has recently been suggested that haemodynamic changes occurring during exercise may facilitate the appearance of NCF in the circulation of patients with exercise induced asthma but not in bronchospasm with isocapnic hyperventilation. However this theory warrants further evaluation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Godfrey, S., Konig, P.Q Exercise - induced bronchoconstriction in wheezy children and their families. *Paediatrics* 1975; 56:(suppl) 851.
- Anderson, S.D., Silverman, M., Konig, P., Godfrey, S.: Exercise - induced asthma. *Br. J. Dis. Chest* 1975; 69:1.
- Stearns, D., McFadden, E.R. Jr., Breslin, F.J., Ingram, R.H. Jr.: Reanalysis of the refractory period in exertional asthma. *J. Appl. Physiol.* 1981; 50:503.
- Schnall R.P. and Landau L.I.: The protective effects of short sprints in exercise - induced asthma. *Thorax*; 1980; 35:828.
- Fitch, K.D., Morton, A.R., Blanksby, B.A.: Effects of swimming training on children with asthma. *Arch. Dis. Childhood* 1976; 51:190.
- Lee, T.H., Nagakura, T., Papageorgiou, N., Iikura, R.H. and Kay, A.B.: Exercise - induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308:1502.
- Strauss, R.H., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Deal, E.C., Jaeger, J.J., Stearns, D.: Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J. Clin. Invest.* 1978; 61:433.
- Deal, E.C., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Strauss, R.H., Jaeger, J.J.: Role of respiratory heat exchange in the production of exercise - induced asthma. *J. Appl. Physiol.* 1977; 46:467.
- Deal, E.C., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Jaeger, J.J.: Oesophageal temperature during exercise in asthmatic and non asthmatic subjects. *J. Appl. Physiol.* 1979; 46:484.
- Hahn, A., Anderson, S.D., Morton, A.R., Block, J.L., Fitch, K.: 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.
- Cheney, F.W., Butler, J.: The effects of ultrasonically - produced aerosols on airway resistance in man. *Anesthesiology* 1968; 39:1099.
- Chen, W.Y., Horton, D.J.: Heat and water loss from the airway and exercise - induced asthma. *Respiration* 1977; 34:305.
- Eschenbacher, W.C., Sheppard, D.: Respiratory water loss as a stimulus to exercise - induced asthma. *J. All. Clin. Immunol.* 1984; 73:640.
- Anderson, S.D., Schoeffel, R.E., Follet, R., Perry, C.P., Daviskas, E., Kendall, M.: Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63:459.
- Lee, T.H., Brown, M.J., Nagy, L., Causon, R., Walport M.J., Kay A.B.: Exercise - induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics. *J. All. Clin. Immunol.* 1982; 70:73.

16. Papageorgiou, N., Carroli, M., Durham, S.R., Lee, T.H., Walsh, G.M., Kay, A.B.: Complement receptor enhancement as evidence of neutrophil activation following exercise - induced asthma. *Lancet* 1983; 2:1220.
17. Nagakura, T., Lee, T.H., Assoufi, B.K., Newman Taylor, A.J., Denison, D.M., Kay A.B.: Neutrophil chemotactic factor in exercise - and hyperventilation - induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128:294.
18. Howart, P.H., Lee, T.H., Nagakura, T., Durham, S.R., Kay A.B.: Mediator release associated with clinical models of asthma. *Thorax* 1984; 39:69B (abstract).
19. Carroll, M., Durham, S.R., Walsh, G.M., Kay, A.B.: Activation of neutrophils and monocytes after allergen and histamine - induced bronchoconstriction. *J. All. Clin. Immunol.* 1985; 75(2):290.
20. Warner J.O.: Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51:905.
21. Iikura, Y., Inui, H., Kagakura, T., Lee, T.H.: Factors predisposing to exercise - induced late asthmatic reactions. *J. All. Clin. Immunol.* 1985; 75(2):285.
22. Deal, E.C., Wasserman, S.I., Soter, N.A., Ingram, R.H., McFadden, E.R.: Evaluation of role played by mediators of immediate hypersensitivity in exercise - induced asthma. *J. Clin. Invest.* 1980; 65:659.
23. Lee, T.H., Assoufi, B.K., Cromwell, O., Kay, A.B.: Exercise - induced asthma and the mast cell. *Lancet* 1983; 2:164.
24. Kay, A.B., Austen, K.F.: The IgE - mediated release of an eosinophil leucocyte chemotactic factor from human lung. *J. Immunol.* 1971; 107:899.
25. Deal, E.C., McFadden, E.R., Ingram, R.H., Jaeger, J.J.: Hyperpnea and Heat - flux: initial reaction sequence in exercise - induced asthma. *J. Appl. Physiol.* 1979; 46:476.
26. Barnes, P.J., Brown, M.J., Silvermann, M., Dollery, C.T.: Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. *Thorax* 1981; 36:435.
27. Ben - Dov, I., Bar - Yishay, E., Godfrey, S.: Refractory period following exercise - induced asthma unexplained by respiratory heat loss. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125:530.
28. Lee, T.H., Cromwell, O., Nagakura, T., Kay, A.B.: Mediators in exercise - induced asthma. In: Kay A.B., Lichtenstein, L.M., Austen, K.F. eds. *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and Treatment*. London, Academic Press.
29. Weiler - Ravell D., Godfrey, S.: Do exercise - and antigen - induced asthma utilize the same pathways? *J. All. Clin. Immunol.* 1981; 67:391.
30. McFadden, E.R., Ingram, R.H., Heynes R.L., Wellman, J.J.: Predominant site of flow limitation and mechanisms of post - exertional asthma. *J. Appl. Physiol.* 1977; 42:476.
31. Thomson, N.C., Patel, K.R., Kerr, J.W.: Sodium chromoglycate and ipratropium bromide in exercise - induced asthma. *Thorax* 1978; 33:694.

Υποθρεψία, εμπύρετο και αμφοτερόπλευρες σκιάσεις πνευμόνων

Ε. Κοσμάς¹, Δ. Δουράτσος², Α. Παπαβασιλείου¹, Ι. Λύχρος¹, Δ. Πολυζωγόπουλος¹, Θ. Κορδόσης²

1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Αιτία εισαγωγής: Πυρετός, δύσπνοια στην κόπωση, καχεξία.

Παρούσα νόσος: Πρόκειται για γυναίκα, 35 ετών, καπνίστρια 5 p.y. Από το 1985, λόγω συναισθηματικών προβλημάτων αναφέρεται αποστροφή προς το φαγητό μαζί με εμέτους και κρίσεις ημικρανίας. Από τότε αρχίζει προοδευτική απώλεια βάρους. Πριν από πεντάμηνο οι έμετοι επιτείνονται, η απώλεια βάρους γίνεται πλέον εμφανής (περίπου 20 kg) και συνοδεύεται από μεγάλη καταβολή δυνάμεων. Κατά τον αυτό χρόνο διακόπτεται η εμμηνορρυσία. Υποβλήθηκε τότε σε ακτινολογικό έλεγχο ανωτέρου πεπτικού που έδειξε έλκος ελάσσονος τόξου του στομάχου για το οποίο της χορηγήθηκαν ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων από το στόμα. Η ακτινογραφία θώρακα που έγινε κατά την αυτή περίοδο δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα (Εικ. 1). Ένα μήνα πριν από την εισαγωγή της προστέθηκαν στη συμπτωματολογία νυκτερινός πυρετός (μέχρι 38,5°C), εφιδρώσεις, άφθονη βλεννοπιώδης απόχρεμψη, δύσπνοια κοπώσεως ενώ, τέλος, η απώλεια βάρους ήταν ραγδαία.

Ατομικό αναμνηστικό: Λοιμώδη νοσήματα της παιδικής ηλικίας.

Οικογενειακό αναμνηστικό: Η μητέρα πάσχει από αρτηριακή υπέρταση. Ο πατέρας και τα τρία αδέρφια είναι υγιείς.

Συνήθειες και τρόποι ζωής: Ανύπαντρη. Ζει μόνη της σε επαρχιακή πόλη και είναι δικαστική λειτουργός. Καπνίζει από ηλικίας 25 χρόνων.

2. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Γενική κατάσταση: Άτομο καχεκτικό (σωματικό βάρος 26,5 Kgr, ύψος 1,53 μ.) σε σημείο που η έγερσή της από την κατακεκλιμένη θέση ήταν αδύνατη. Η όψη της ήταν γηρασμένη, υπήρχε μεγάλη αφυδάτωση και ψηλός πυρετός (39°C).

¹4η Κλινική Νοσοκομείου νοσημάτων Θώρακος Αθηνών

²Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αναπνευστικό σύστημα: Ταχύπνοια (36 αναπνοές/min). Υγροί ρόγχοι στο αριστερό άνω πνευμονικό πεδίο και εξαφάνιση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στο σύστοιχο μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο.

Κυκλοφορικό σύστημα: Φλεβοκομβική ταχυκαρδία (100 σφύξεις/min), Α.Π. 80/55 mmHg.

Περιφερικοί λεμφαδένες: Αψηλάφητοι.

Πεπτικό σύστημα: Απώλεια δοντιών και συρρίκνωση ούλων, εκσεσημασμένη καντιντίαση του στοματοφάρυγγα, ήπαρ διογκωμένο (δύο εγκάρσιους δακτύλους κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο) και ευαίσθητο με ομαλό χείλος, σπλήνας αψηλάφητος. Υπήρχε διάταση κοιλίας με προπέτεια στα πλάγια και μετακινούμενη αμβλύτητα κατά την επίκρουση. Οι εντερικοί ήχοι ήσαν ελαττωμένοι.

Αρθρώσεις: Η δεξιά πηχεοκαρπική, η αριστερή κνήμη και η αριστερή ποδοκνημική ήσαν διογκωμένες και φλεγμονώδεις.

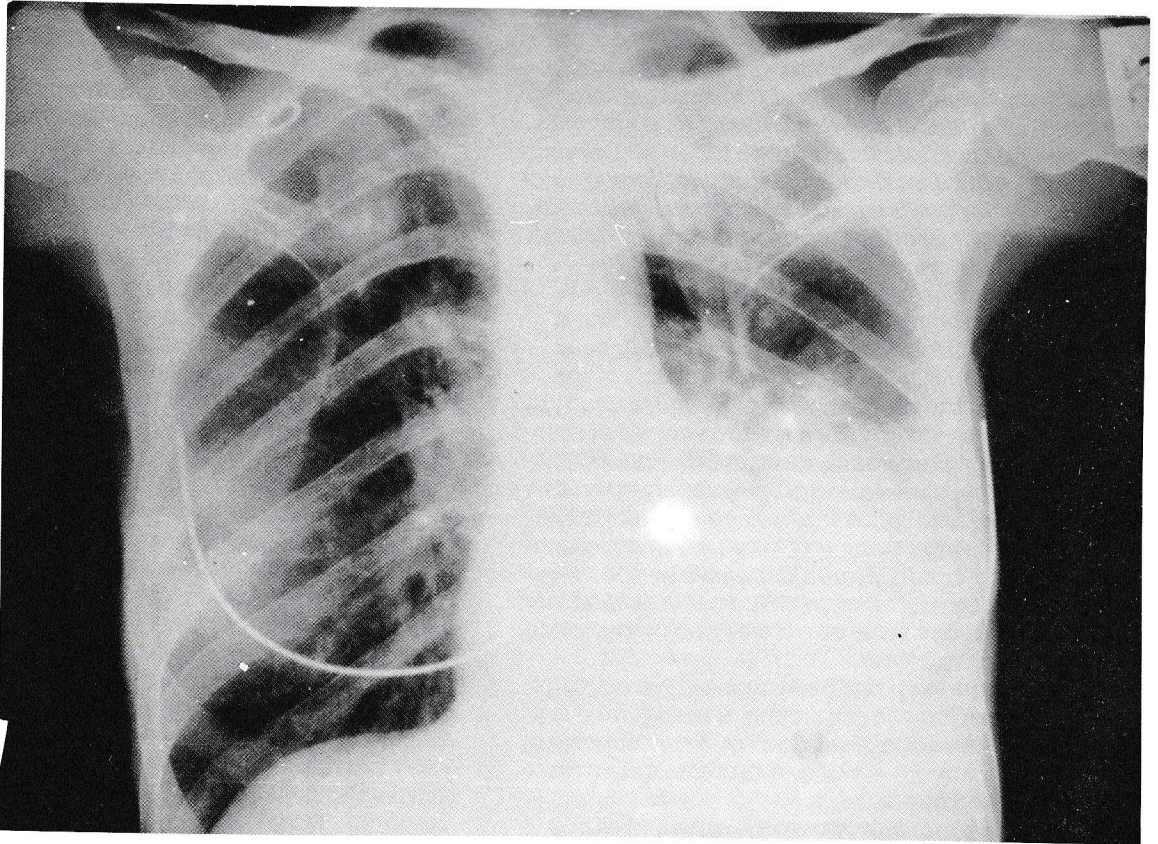
Κεντρικό νευρικό σύστημα: Διαύγεια συνειδήσεως με διαταραχές συμπεριφοράς, η οποία μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν απότομη. Το δύστροπο της άρρωστης επιδεινωνόταν, όταν γινόταν συζήτηση για τη λήψη φαγητού. Μηνιγγιτιδικά σημεία αρνητικά, τενόντια αντανάκλαστικά και αισθητικότητα κατά φύση. Η εξέταση της μυϊκής ισχύος ήταν αδύνατη λόγω της καχεξίας.

Θυρεοειδής: Φυσιολογικός στην ψηλάφηση.

Δέρμα και τριχωτό κεφαλής: Εκσεσημασμένη ρυτίδωση δέρματος και μεγάλη απόπτωση τριχών κεφαλής και φρυδιών.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Hct 26%, Hb 8,2 g%, λευκοκύτταρα 11.100 (Πολ. 90% - Λεμφ. 6%, Μ. Μον. 4%), PTL 187.000/mm³, TKE 37 χιλ./1η ώρα, σάκχαρο αίματος 0,83 mg%, ουρία 0,18 mg%, EB ούρων 1016 με μικροσκοπική αιματουρία, χολερυθρίνη 0,30 mg%, ολικά λευκώματα 4,80 g% (αλβουμίνη 1,90 g%, σφαιρίνες 2,90 g%, πηλίκο 0,65), SGOT 29, SGPT 31, αλκαλική φωσφατάση 6,5 μον. Κ.Α., LDH 670 μον., κρεατινίνη 0,90 mg%, κάλιο 3,4 mEq/l, νάτριο 140 mEq/l, χρόνος Quick 13"/12" (77%), αέρια αρτηριακού αίματος: (σε ηρεμία) PO₂ 59 mmHg, PCO₂ 26mmHg, pH 7,52 HCO₃⁻ 21,2, Β.Ε. -0,6, Mantoux (2 μον. PPD-RT 23) αρνητική, ακτινογραφία θώρακα (Εικ. 2).



Εικόνα 1. Δ

Εικόνα 2. ▽



4. ΑΝΑΓΝΩΣΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΑ

Ανομοιογενής σκίαση οζιδιακού τύπου με ασαφή όρια και βοτρυδιακή κατανομή, που καταλαμβάνει το αριστερό μέσο πνευμονικό πεδίο. Ομοιογενής σκίαση, που καταλαμβάνει το αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο. Ανομότιμη νεφελοειδής σκίαση με ασαφή όρια και πιθανή τήξη στο αριστερό άνω πνευμονικό πεδίο. Σκίαση δεξιά υποκλειδίως με ασαφή όρια και πιθανή τήξη.

5. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. **Φυματίωση:** Υπέρ της διάγνωσης ο πυρετός, η υποθρεψία που οδήγησε σε καχεξία και προηγήθηκε του νοσήματος καθώς και τα γενικά συμπτώματα. Η αρνητική Μαντουχ πρέπει να ερμηνευθεί στο πλαίσιο της υποθρεψίας και της λεμφοπενίας. Εναντίον της διάγνωσης η έλλειψη ιστορικού φυματίωσης στο άμεσο περιβάλλον, καθώς και το συστηματικό της πάθησης (η γενικευμένη μορφή της φυματίωσης δεν είναι συνηθισμένη στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια).
2. **Νεόπλασμα πνεύμονα:** Υπέρ της διάγνωσης η γενική κατάσταση της άρρωστης, η απίσχναση, η αναιμία, τό κάπνισμα. Εναντίον της διάγνωσης η ταχεία ακτινολογική εξέλιξη, η αμφίπλευρη κατανομή, το φύλο και η ηλικία.
3. **Πνευμονία από *Pneumocystis carinii*:** Υπέρ της διάγνωσης η υποθρεψία, η λεμφοπενία, η τοξική κατάσταση της άρρωστης. Κατά της διάγνωσης το σύστημα της πάθησης.
4. **Καντιντίαση πνεύμονα:** Υπέρ της διάγνωσης η εκσεσημασμένη καντιντίαση του στοματοφάρυγγα και πιθανά του οισοφάγου, η υποθρεψία, η λεμφοπενία. Κατά της διάγνωσης η ακτινολογική εικόνα (η προσβολή των κορυφών δεν είναι τυπική της καντιντίας).
5. **Νεόπλασμα στομάχου με πνευμονικές μεταστάσεις:** Υπέρ της διάγνωσης το διαπιστωμένο έλκος ελάσσονος τόξου του στομάχου, το κάπνισμα, η μεγάλη ανορεξία και απίσχναση και η από μηνών συμπτωματολογία των εμέτων. Εναντίον της διάγνωσης η τοξική κατάσταση της άρρωστης, η έλλειψη επιγαστραλγίας και το συστηματικό των ευρημάτων.

6. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1. Εξέταση πτυέλων, ούρων και γαστρικού υγρού για βακτηρίδια Koch με χρώση κατά Zeehl-Nielsen.
2. Βυθοσκόπηση.
3. Γενική εξέταση πλευριτικού υγρού.
4. Γενική εξέταση ασκτικού υγρού.
5. Κυτταρολογική εξέταση πτυέλων.
6. Βρογχοσκόπηση με διαβρογχική βιοψία.
7. Καλλιέργεια πτυέλων για κοινά βακτηρίδια και μύκητες.
8. Κυτταρολογική εξέταση γαστρικού υγρού.
9. Γαστροσκόπηση.
10. Αξονική τομογραφία.

7. ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ενεργός πνευμονική φυματίωση με αιματογενή διασπορά (βυθοσκόπηση: διάσπαρτα φυμάτια αμφιβληστροειδούς. Η εξέταση πτυέλων και ούρων με χρώση Zeehl-Nielsen έδειξε αφθονία οξεαντόχων μυκοβακτηριδίων) επί εδάφους ψυχογενούς ανορεξίας.

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ

Η ασθενής τέθηκε σε αντιφυματική θεραπεία που περιλάμβανε στρεπτομυκίνη, εθαμβουτόλη, ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη σε δοσολογία που υπολογίστηκε με το σωματικό βάρος, κετοκοναζόλη για την καντιντίαση ενώ στα αρχικά στάδια χορηγήθηκαν μεταγγίσεις αίματος και πλάσματος. Πρώιμα κατά τη θεραπεία η άρρωστη παρουσίασε σηψαιμία από *Staphylococcus aureus*, η οποία αντιμετωπίστηκε με αντισταφυλοκοκκική αγωγή.

Από άποψη θρέψης άρχισε σταδιακή από το στόμα σίτιση με γάλα, αυγά, ζωϊκό λεύκωμα και φρούτα σε συνδυασμό με φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β12 και Κ. Τελικά επιτεύχθηκε η από του στόματος διατροφή με επαρκείς ποσότητες ζωϊκού λευκώματος και βιταμινών, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της αναιμίας, της λεμφοπενίας, της λευκωματίνης του ορού και του χρόνου προθρομβίνης.

Κατά το πρώτο τρίμηνο της νοσηλείας της η άρρωστη εμφάνιζε υψηλό πυρετό (38-40°C), ο οποίος υφέθηκε μετά την παρέλευση του τρίτου μήνα. Μετά από τετραμήνη νοσηλεία εξήλθε, αφού οι εξετάσεις πτυέλων και ούρων για *B. Koch* είχαν αρνητικοποιηθεί με σωματικό βάρος 35 kg. Έκτοτε παρακολουθείται κάθε μήνα στο εξωτερικό ιατρείο, το δε τελευταίο της σωματικό βάρος είναι 40 kgr.

9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τον περασμένο αιώνα ο Sir William Gull περιέγραψε για πρώτη φορά την ψυχογενή ανορεξία και της έδωσε την ονομασία *anorexia nervosa*¹. Περιέγραψε ότι κυρίως προσβαλλόντουσαν θήλεα κατά την περιηβική ηλικία καθώς και νεαρές γυναίκες, και ότι η αποκατάσταση ήταν ο κανόνας παρ' όλο που δεν υπήρχε ειδική θεραπεία. Ακόμα δεν γνωρίζουμε την ακριβή αιτιολογία της νόσου, η οποία περιγράφεται είτε σαν ψυχιατρική είτε σαν ενδοκρινική - μεταβολική διαταραχή είτε σαν συνδυασμός των δύο². Οι άρρωστοι αυτοί μπορεί να παραπεμφθούν στον Παθολόγο, στον Ψυχίατρο είτε στο Γυναικολόγο.

Ο σύγχρονος αδρός ορισμός της ψυχογενούς ανορεξίας είναι ο παρακάτω:

α) Παρουσία ανώμαλης συμπεριφοράς του αρρώστου σχετικά με το βάρος και το σχήμα του σώματος του.

β) Σημαντική αυτοπροκαλούμενη απώλεια βάρους (ωρισμένοι ερευνητές απαιτούν απώλεια βάρους τουλάχιστον 25% του ιδανικού βάρους του αρρώστου σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και το ύψος).

γ) Αμηνόρροια διαρκείας τουλάχιστον τριών μηνών στις γυναίκες ή ελαττωμένη *libido* στους άνδρες για το αυτό διάστημα³. Η επίπτωση της *anorexia nervosa* είναι περίπου 0,6/100.000 πληθυσμού κατ' έτος, οι δε γυναίκες προσβάλλονται δέκα φορές συχνότερα

από τους άνδρες. Πιστεύεται ότι είναι συχνότερη σε άτομα υψηλού πνευματικού, κοινωνικού και οικονομικού επιπέδου.

Η έναρξη των συμπτωμάτων συνήθως συμπίπτει με περιόδους stress, όπως συνήθως συμβαίνει κατά τη διάρκεια των σχολικών διαγωνισμών. Στην περίπτωση μας, τα αρχικά συμπτώματα παρουσιάστηκαν ταυτόχρονα με ερωτική απογοήτευση. Η κλινική παρουσίαση του ανορεξικού αρρώστου χαρακτηρίζεται από την άρνηση παραδοχής προβλήματος σχετικού με το βάρος του. Τα φυσικά σημεία της ψυχογενούς ανορεξίας είναι τα ίδια με της πείνας: ψυχρά άκρα, βραδυκαρδία, υπόταση και οίδημα, ενώ πολλές φορές εκφύεται χνούδι κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, στα χέρια, στα πόδια και στις παρειές. Έχει αποδειχθεί ότι οι ανορεξικοί υπερεκτιμούν το μέγεθος του σώματός τους, ενώ ωρισμένες πειραματικές μελέτες συνηγορούν υπέρ της αλλοίωσης του αισθήματος της γεύσης⁴. Συνήθως προτιμούν να τρώνε μόνοι τους και κρυφά όπως στην περίπτωση μας η άρρωστη προτιμούσε να τρώει μόνη της στο σπίτι της. Ο αυτοπροκαλούμενος έμετος είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα και συνήθως έπεται κρίσεων βουλιμίας, σκοπό δε έχει την αποφυγή πρόσληψης βάρους. Παροδικές ψυχωσικές καταστάσεις, που προσομοιάζουν με τη σχιζοφρένεια, έχουν κατά καιρούς περιγραφεί σε συνδυασμό με την ψυχογενή ανορεξία.

Από τις ενδοκρινικές διαταραχές, ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - γονάδες⁵. Στην οξεία φάση της ανορεξίας τα επίπεδα των γοναδοτροφινών (LH, FSH) καθώς και τα επίπεδα τεστοστερόνης και οιστρογόνων έχουν περιγραφεί ότι είναι ελαττωμένα. Μη ειδικές διαταραχές στο εγκεφαλογράφημα περιγράφονται στο 10-15% των περιπτώσεων, ενώ η υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου ενίοτε αναδεικνύει εγκεφαλική και παρεγκεφαλιδική «ψευδοατροφία», η οποία πιστεύεται ότι είναι αναστρέψιμη μετά από επαρκή θρέψη.

Η αιτιολογία της ψυχογενούς ανορεξίας παραμένει άγνωστη. Πέντε είναι κυρίως οι επικρατούσες θεωρίες³ για τον παθογενετικό μηχανισμό. Η πρώτη υποστηρίζει ότι τα συμπτώματα αναφύονται λόγω των δυσκολιών που οι ανορεξικοί υφίστανται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της προσωπικότητάς τους σ' ένα περιβάλλον από προστατευτικούς γονείς με ισχυρό χαρακτήρα. Η «ψυχοσωματική οικογένεια» είναι η βάση της δεύτερης θεωρίας, η οποία πάλι χαρακτηρίζεται από οικογενειακή υπερπροστασία και αποφυγή τριβών. Παρ' όλο ότι δεν λήφθηκε πλήρης ψυχιατρικό ιστορικό από τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, η προσωπική μας επαφή συνηγορεί αρκετά υπέρ της θεωρίας αυτής στην περίπτωση μας. Το ψυχοβιολογικό πρότυπο παλινδρόμησης έχει υποστηριχθεί από άλλους και πιστεύεται ότι η ασθένεια αντιπροσωπεύει παλινδρόμηση σε πρώιμα στάδια της παιδικής ηλικίας με σκοπό την αποφυγή της σεξουαλικής διαπάλης της ενηλικίωσης και της μελλοντικής δημιουργίας οικογένειας. Η πνευματική θεωρία υποστηρίζει ότι τα θήλα υιοθετούν την έντονη θηλυκότητα, παλεύουν δε απεγνωσμένα για να καθιερώσουν το κατά τη γνώμη τους θηλυκό στερεότυπο. Τέλος, η οργανική άποψη θεωρεί σαν αίτιο τις ενδοκρινικές διαταραχές και υποστηρίζει ότι η αποτυχία της απο-

καταστάσεώς τους στο φυσιολογικό ακόμα και μετά την ανάκτηση του βάρους, συνηγορεί υπέρ του παραπάνω αίτιου. Η υποκείμενη διαταραχή προτείνεται ότι είναι υποθαλαμικής αιτιολογίας.

Θεραπευτικά, η επανασίτιση είναι το βασικό σκέλος της θεραπείας και οι άρρωστοι ενθαρρύνονται να καταναλώσουν μεταξύ 3-5.000 θερμίδων την ημέρα, παράλληλα με συστηματικό έλεγχο της σίτισής τους. Η ψυχοθεραπεία αποτελεί το δεύτερο βασικό στοιχείο της θεραπευτικής αγωγής. Όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή, έχουν δοκιμαστεί πολλά φάρμακα (φαινοθειαζίδες, κυπροεπταδίνη, levodopa) αλλά με αμφίβολα αποτελέσματα. Η παράταση της αμηνόρροιας μετά την επανασίτιση μπορεί να αντιμετωπισθεί με την χορήγηση κλομιφαίνης.

Η θνησιμότητα ανέρχεται περίπου στο 5% και η κυριότερη αιτία είναι η αυτοκτονία. Η φυματίωση αναφέρεται σαν σπανιότατη αιτία θανάτου και για το λόγο αυτό η άρρωστή μας παρακολουθείται ανά μήνα στο εξωτερικό ιατρείο.

Οι δυσκολίες στη θεραπευτική αντιμετώπιση της φυματίωσης ενός τέτοιου περιστατικού είναι αρκετές, και αυτό διότι αποτελεί πλέον κοινή αντίληψη ότι η ίαση από την φυματίωση επιτυγχάνεται κύρια από τα μακροφάγα ενώ τα φάρμακα σκοπό έχουν κυρίως την αποτροπή του έντονου πολλαπλασιασμού των μυκοβακτηριδίων.

Ο μοναδικός χρόνος στη ζωή του βάκιλλου του Koch που αυτός μπορεί να φονευθεί από το φάρμακο είναι τη στιγμή του έντονου πολλαπλασιασμού του, όταν το DNA οργανώνεται για διαίρεση⁶. Συνεπώς τα φάρμακα μπορούν να φονεύσουν τον πληθυσμό που βρίσκεται κύρια έξω από τα μακροφάγα. Η ριφαμπικίνη κύρια και η πυραζιναμίδη έχουν την δυνατότητα να εισέλθουν στα μακροφάγα, γι' αυτό και η ανακάλυψη της ριφαμπικίνης επέφερε επανάσταση στη σύγχρονη αντιφυματική αγωγή⁷. Όσον αφορά τα μακροφάγα, εύκολα φαγοκυτταρώνουν τα μυκοβακτηρίδια αλλά αυτά είναι ανθεκτικά στα εκκρινόμενα ένζυμα του φυσιολογικού μακροφάγου. Η αύξηση της βακτηριοκτόνου δράσης των μακροφάγων γίνεται από μεταβιβαστές (λμφοκίνες) που παράγονται από ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα.

Στην υποθρεψία η φαγοκυτταρική και μικροβιοκτόνος δράση των μακροφάγων επηρεάζονται σημαντικά, ενώ τα T-λεμφοκύτταρα εξαφανίζονται από το θύμο και τις T-εξαρτώμενες περιοχές του σπλήνα και των λεμφαδένων, ενώ τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα είναι ελαττωμένα μέχρις εξαφανίσεως⁸. Στην περίπτωση μας η άρρωστη είχε 6% λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα καθώς και δερμοαντίδραση Mantoux αρνητική.

Από πλευράς υποθρεψίας πιστεύεται ότι το υπό περιγραφή περιστατικό εμπίπτει στις μικτές καταστάσεις μεταξύ μαρασμού και Kwashiorkor, που είναι και η συνηθέστερα απαντώμενη μορφή. Το ελάχιστο επιτρεπόμενο βάρος της άρρωστης βάσει διεθνών πινάκων είναι 49,5 kg. Συνεπώς η απώλεια βάρους ήταν 45% (σύμφωνα με διεθνή δεδομένα μπορεί να είναι ασυμβίβαστο με τη ζωή). Είναι γνωστό ότι σε υποσιτισμένους, η μέση ισχύς των αναπνευστικών μυών (RMS)⁹, ο μέγιστος εκούσιος αερισμός (MVV) και η ζωτική χωρητικότητα (VC) ελαττώνονται κατά πολύ, ενώ

ο δείκτης Tiffeneau (% FEV₁/VC) είναι μέσα σε φυσιολογικά όρια¹⁰. Οι υποσιτιζόμενοι παρουσιάζουν επίσης μειωμένη ικανότητα διατήρησης αερισμού (VEN), γεγονός που επιτείνει την τάση δημιουργίας της οξείας ανεπάρκειας αερισμού. Σε αυτούς τους αρρώστους βρίσκομε και μειωμένη διαδιαφραγματική πίεση (TPG), η οποία δεν οφείλεται αποκλειστικά στην ελάττωση της μυϊκής μάζας, αλλά απεικονίζει και κάποια απώλεια της έντασης συστολής ανά μυϊκή μονάδα. Συμπερασματικά, το διάφραγμα σε υποσιτιζόμενους, εμφανίζει μυοπάθεια¹¹. Γι' αυτό λοιπόν, η άρρωστη τέθηκε σε ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία σε συνδυασμό με τακτικές μετρήσεις της ζωτικής χωρητικότητας (VC), της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (MIP) και των αερίων αρτηριακού αίματος, για τήν έγκαιρη διάγνωση της κόπωσης των αναπνευστικών μυών και κύρια του διαφράγματος.

Στην υποθρεψία την κύρια διαταραχή υφίσταται η λευκωματίνη του ορού. Αυτό έχει σαν συνέπεια ωρισμένες δυσκολίες στην φαρμακοκινητική των αντιφυματικών φαρμάκων¹². Η ισονιαζιδή απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα και δεν συνδέεται με πρωτεΐνες, συνεπώς δεν επηρεάζεται από την κατάσταση θρέψης. Η ριφαμπικίνη απορροφάται από το γαστρεντερικό και συνδέεται κατά 80-85% με πρωτεΐνες στον ορό, συνεπώς στην περίπτωσή μας πιστεύεται ότι η μεταφορά της ριφαμπικίνης στα όργανα και στους ιστούς υπολείπεται. Η στρεπτομυκίνη δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό και είναι υδροδιαλυτή, ενώ η εθαμβουτόλη απορροφάται από το γαστρεντερικό και είναι υδροδιαλυτή. Για να αντιμετωπισθεί το μειονέκτημα αυτό της ριφαμπικίνης, έχει προταθεί η αύξηση της χορηγούμενης δόσης ανά kg. βάρους σώματος¹³.

Η προτίμησή μας στην εντερική θρέψη της άρρω-

στης ξεκινά από το γεγονός ότι δεν υπήρχε βασική, -πλην της καντιντίασεως-, παθολογοανατομική αλλοίωση στον πεπτικό σωλήνα είτε προϋπάρχουσα χειρουργική επέμβαση στο λεπτό έντερο. Βασικός κανόνας στη θρέψη είναι η χρησιμοποίηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Έχει αποδειχθεί ότι μακρά περίοδος αιτίας επιφέρει ατροφία των εντερικών λαχνών. Η χορήγηση παρεντερικής διατροφής σε αυτούς τους αρρώστους θα επιτείνει την ατροφία και η μελλοντική αποκατάσταση της λειτουργίας του λεπτού εντέρου θα βραδύνει. Η έναρξη της επανασίτισης έχει σαν αποτέλεσμα την σταδιακή αποκατάσταση στο φυσιολογικό των λαχνών. Ένα δεύτερο στοιχείο που συνηγορεί είναι ότι κατά την εντερική διατροφή χρησιμοποιούνται όλες οι ορμόνες του πεπτικού συστήματος, -τα εκκριτικά κύτταρα των οποίων είναι ατροφικά-, η λειτουργία των οποίων έχει σαν αποτέλεσμα την καλύτερη απορρόφηση και μεταβολισμό της τροφής^{14,15}.

Όσον αφορά την μη χορήγηση κορτιζόνης σχολιάζεται ότι η κορτιζόνη αφ' ενός μεν έχει λεμφοπενική δράση, συνεπώς στην περίπτωσή μας θα επέτεινε την βαριά υπάρχουσα λεμφοπενία, αφ' ετέρου έχει καταβολική δράση, πράγμα που στην περίπτωσή μας ήταν απευκταίο. Άλλωστε η χορήγηση κορτιζόνης στις φυματιώδεις ορογονίτιδες έχει αποδειχθεί γενικά ότι δεν υπερτερεί της σύγχρονης αντιφυματικής θεραπείας¹⁶.

Συμπερασματικά πιστεύεται ότι ο Παθολόγος - Πνευμονολόγος, πρέπει να είναι έτοιμος να αντιμετωπίσει τέτοια περιστατικά που διεθνώς αναφέρεται ότι αυξάνουν. Ο εμπλουτισμός του ιατρικού curriculum με βασικές γνώσεις διατροφής και φαρμακοκινητικής, θεωρείται πλέον απαραίτητος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gull, W.W.: Transactions of the Clinical Society of London, 1874; 7, 22.
- Mattingly, D. and Bhanji, S.: The Diagnosis of Anorexia Nervosa: J.R.C. Physicians (London) 1982; 16 (3): 191-194.
- Johnson-Sabine, E. and Wakeling, A.: Anorexia Nervosa and Related Eating Disorders (1983). Hosp. Update 9 (12): 1341-1353.
- Garfinkel, P.E., Moldofsky, H., Ganner, D.M., Stancer, H.C., Cocina, D.V.: Body awareness in anorexia nervosa: disturbances in body image and satiety. *Psychosom. Med.* 1978; (40):487-497.
- Russell, G.F.M.: The present status of anorexia nervosa. *Psychol. Med.* 1977; (7):363-367.
- Taussig, M.J.: Processes in pathology and microbiology Blackwell Scientific Publications, 1984; p. 147.
- Dutt, A.K. and Stead W.W.: Present Chemotherapy for Tuberculosis. *J. Infec. Dis.* 1982; 146(5):698-704.
- Keusch, G.T.: Nutrition and infection. In Current Clinical Topics in infectious diseases. J.S. Remington and M.N. Swartz (Editors). *Mc Graw Hill Book Company*, 1984: 106-163.
- Szeinberg, A., England, S., Mindorf, C., Fraser, I.M., Levinson, H.: Maximal inspiratory and Expiratory Presures are Reduced in Hyperinflated, Malnourished, young adult male patients with cystic fibrosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1985; 132 (4): 766-769.
- Palmer, E.P., Guay, A.T.: Reversible Myopathy secondary to abuse of ipecac in patients with major eating disorders. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313(23): 1457-1459.
- Rochester, D.F. and Arora, N.S.: Respiratory muscles. *In Medical Clinics of North America (Respiratory Failure)*, 1983; p. 88-94.
- McKenzie, M.S., Buckart, G.J., Chien, L.T.: Drug Treatment of Tuberculous Meningitis in Childhood. *Clin. Paediatr.* 1979; 18(2): 75-84.
- Polasa, K. and Krishnaswamy, K.: Rifampicin (600 mg) kinetics in the undernourished. *Indian J. Med. Res.* 1986; (83): 175-178.
- Καλφαρέντζος, Φ.: Τεχνητή Διατροφή. Διαταραχές της θρέψης σε Νοσοκομειακούς Ασθενείς. Διάγνωση και θεραπεία. *Εκδόσεις Λίτσας*, 1986, 99-103.
- Alpers, D.H., Clouse, R.E., Stenson, W.F.: Manual of Nutritional Therapeutics. *Little Brown Co.*, 1984; 203-268.
- Ross, J.D. and Horne, N.W.: Modern Drug Treatment in Tuberculosis. *The Chest, Heart and Stroke Association*. London, 1983; p. 85.



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 συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και ACTH λόγω της πιθανής αναπτύξεως φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας στους εξαρτημένους από τα στεροειδή ασθενείς. Στις περιπτώσεις αυτές η ανάκτηση φυσιολογικής αδρενούποφυσεϊκής 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 οδήγησεως 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 οινοπνεύματος. 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

Aerolin Becotide Rotacaps



Ο συνδυασμός
AEROLIN (Salbutamol) και
BECOTIDE (Beclomethasone)
ROTACAPS
είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία
για το επιδεινούμενο άσθμα
και τη χρόνια βρογχίτιδα

Αντενδείξεις - Προφυλάξεις - Παρενέργειες

Το **Aerolin** χορηγείται με προσοχή σε θυρεοτοξίκωση. Τρόμος των σκελετικών μυών και αύξηση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να συμβούν, ιδιαίτερα με τα δισκία. Κατά την εγκυμοσύνη ως αποφεύγεται στους πρώτους 3 μήνες και στους πρώτους 6 μήνες σε επαπελούμενη αποβολή. Για το **Becotide** ισχύουν όλες των κορτικοστεροειδών. Πριν την αναγραφή η ανάγνωση των οδηγιών είναι απαραίτητη.

Glaxo α.ε.β.ε.

Λ. Ιωνίας 226, 111 44 Αθήνα