

# ΠΝΕΥΜΟΝ

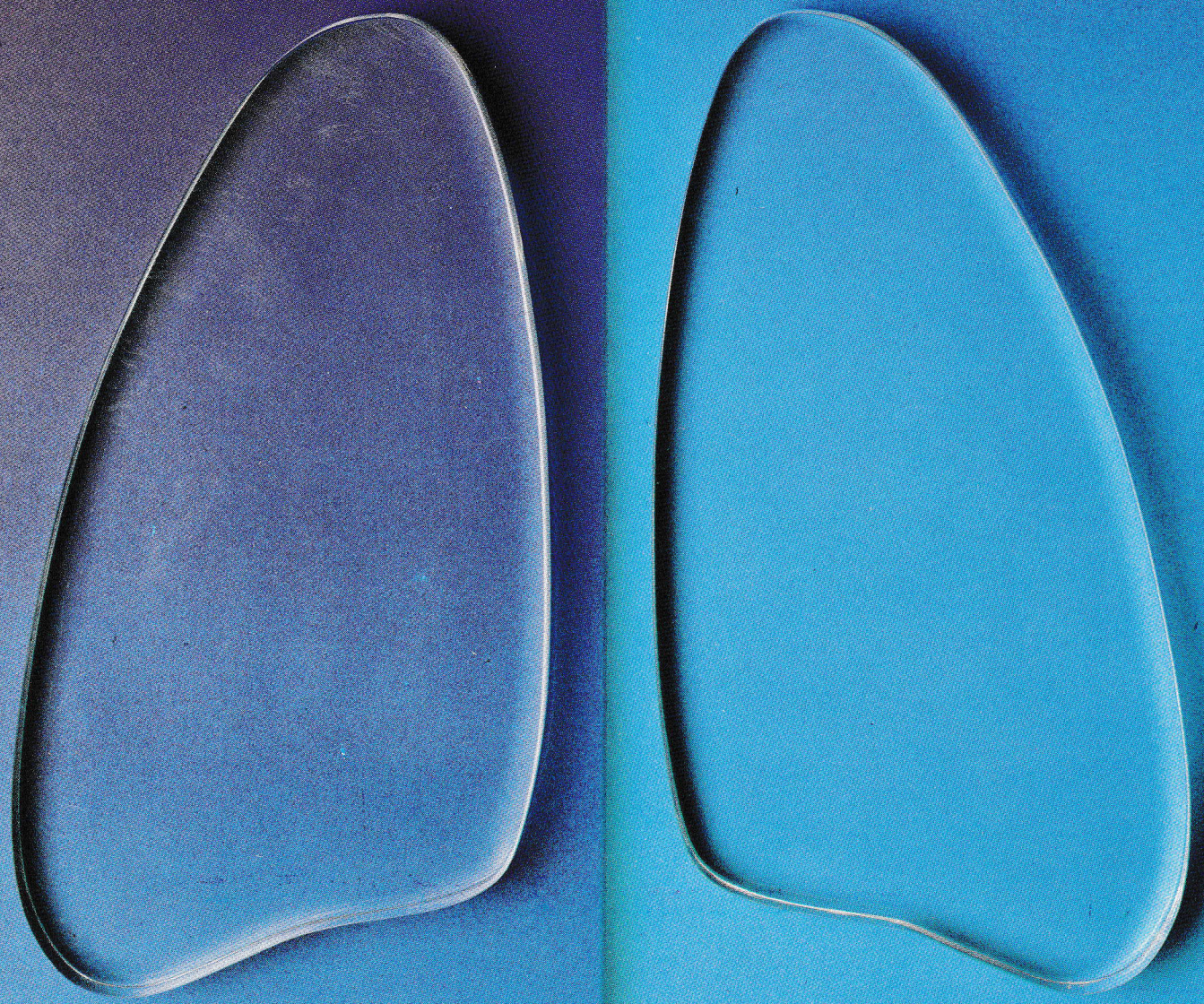
ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL



ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 5 • ΤΕΥΧΟΣ 1  
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ  
ATHENS

PNEUMON • VOL 5 • No 1  
JANUARY-MARCH

NEO

# RULID® 150mg

ΔΙΣΚΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

roxithromycine, ROUSSEL



το σύγχρονο αντιβιοτικό  
για τις καθημερινές λοιμώξεις  
του αναπνευστικού

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Οι ενδείξεις περιορίζονται στους ενήλικες ασθενείς: -σε λοιμώξεις από ευαίσθητους μικροοργανισμούς, (όπως καθορίζεται παραπάνω) και κυρίως σε: • Ω.Ρ.Λ. λοιμώξεις • λοιμώξεις του αναπνευστικού • λοιμώξεις του γεννητικού, εκτός από τις γονοκοκκικές λοιμώξεις • λοιμώξεις του δέρματος • προφυλαξη μετά από επαφή με μηνιγγοκοκκική μηνιγγιτίδα. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** • γνωστή αλλεργία στις μακρολίδες • συνδυασμός με αγγειοσπαστικά αλκαλοειδή της εργοταμίνης, κυρίως εργοταμίνη και διδροεργοταμίνη (βλ. αλληλεπιδράσεις). • κύηση ή ασφάλεια της ταξινόμησης σε γυναίκες κατά την κύηση δεν έχει διαπιστωθεί. Μελέτες σε πολλά πειραματόζωα δεν έδειξαν καμία τερατογενετική ή εμβρυοτοξική δράση σε δόσεις μέχρι και 200 mg/Kg/ημέρα, δηλ. 40 φορές μεγαλύτερη από τη δόση που συνιστάται στον άνθρωπο • κατά το θηλασμό. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** • δυσπεπτικά φαινόμενα: ναυτία, έμετος, επιγαστραλγία, διάρροια, αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος • πιθανή αύξηση της AST-ALT άλλων αγγειοσπαστικών ουσιών. Ένας τέτοιος συνδυασμός αντενδείκνυται. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ-ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Ενήλικες: Από το στόμα 300 mg/ημέρα, 1 δισκίο το πρωί και 1 το βράδυ, κατά προτίμηση πριν τα γεύματα. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Κουτί των 10 δισκίων σε blister. **Α. ΤΙΜΗ:** 4.062 Δρχ.

**ROUSSEL**  
HELLAS



ΛΕΩΦ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 20, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ - ΤΗΛ. 6849605-6  
ΑΙΓΑΙΟΥ 102, 55 133 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΤΗΛ. 031-421287

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

## PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

### ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Διευθυντές Σύνταξης: Χ. ΜΕΛΙΣΣΗΝΟΣ — Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ  
Μέλη: Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ — Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ  
Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ — Μ. ΑΛΧΑΝΑΤΗΣ

### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Επιστημονική Αλληλογραφία  
Συνδρομές — Διαφημίσεις  
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ  
Παπαδιαμαντοπούλου 4  
Αθήνα 115 28  
Τηλ.: 7211.845

### ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

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

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

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

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

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

Οι Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις επιλέγονται από τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στις Διανοσκομειακές συγκεντρώσεις της Βρογχολογικής Εταιρείας. Τα άρθρα σύνταξης, τα 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»  
ΠΑΠΑΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ 4  
ΑΘΗΝΑ 115 28**

### 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

## OFFICIAL MEDICAL PUBLICATION OF



THE HELLENIC  
THORACIC  
SOCIETY

THE GREEK  
BRONCHOLOGIC  
SOCIETY



OWNER: GREEK BRONHOLOGIC SOCIETY

Editors: C. MELISSINOS — P. BEHRAKIS  
Associate editors: N. SIAFAKAS — A. RASIDAKIS  
E. ZACHARIADIS — M. ALCHANATIS

## EDITORIAL BOARD

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

Address:  
PNEUMON  
Medical Journal  
4 papdiamantopoulou str.,  
Athens 115 28  
Greece  
Tel.: 7211.845

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

## NOTICE TO CONTRIBUTORS

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

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

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

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

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

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

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

The list of references should be typed in numerical order on separate pages at the end of the paper.

References should include number, author's names and initials (all authors), title of article, name of Journal year, volume, the first and last page numbers. e.g. 1. Milic-Emili J., Henderson J.A.M., Dolovich M.B., Trop D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759.

For Books: Number, author(s), chapter's title (if applicable), book title, place of publication, publisher, year and page number. e.g. 2. Gibson J.G. and Pride N.B.: Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function. Roussos C. and Macklem D.T. (eds) 1st edition, Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.

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

**Submission:** The original typescript and two copies should be sent to the **PNEUMON, 4 Papdiamantopoulou st., Athens 115 28, 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

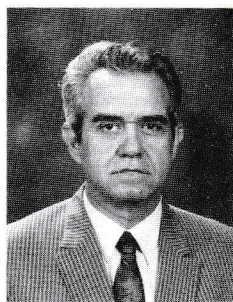
από τη σύνταξη	Εναλλακτικές μορφές αναπνοής Α. Ρασιδάκης .....	6
πρωτότυπες εργασίες	Περιφερικές και αυτόνομες νευροπάθειες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Θ. Κοντακιώτης, Σ. Πειόγλου-Χαρμούση, Δ. Πατάκας, Ι. Μυλώνας, Α. Αντωνιάδης .....	12
ειδικό άρθρο	Μέση κυψελιδική πίεση: Προσδιοριστικοί παράγοντες και μετρήσεις Γ. Νάκος, J. Marini .....	31
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Ασύνηθης ακτινολογική εμφάνιση φυματίωσης. Συνύπαρξη με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο Κ. Κατής, Ξανθή Τσιφάκη, Παναγούλα Σπανού, Μ. Τουμπής, Κ. Πετράκης, Ε. Μαρίνης, Δ. Λιανός, Φωτεινή Αποστολοπούλου .....	43
	Νεαρός ασθενής με αναπνευστική ανεπάρκεια και πληκτροδακτυλία Γ. Χρυσοχεράκης, Ι. Παρασκευόπουλος, Μ. Αγγελίδου, Ε. Ζαχαριάδης, Γ. Αδάμ, Φ. Αποστολοπούλου .....	48
	Εχينوκοκκίαση καρδιάς Γ. Χατζηκώστας, Δ. Φιλίππου, Λ. Σιχλετίδης, Σ. Πράπας, Γ. Μίσσιος, Β. Χαλβατζούλης, Π. Βορδογιάννη, Κ. Βασιλειάδης, Χρ. Βάμβαλης, Π. Σπύρου .....	53
	Εξωνοσοκομειακή GRAM αρνητική λοίμωξη του αναπνευστικού Γ. Μαθιουδάκης, Α. Αμφιλοχίου, Ν. Μπαχλιτζανάκης, Ι. Νικολακόπουλος, Β. Χανδρινός .....	56
	Διάχυτες πνευμονικές σκιάσεις και υπερδυναμική κυκλοφορία σε άρρωστο με πολλαπλούν μυέλωμα Σ. Ζακυνθινός, Χ. Ρούτση, Ε. Ζακυνθινός, Μ. Δημάδη, Α. Σωτήρη, Γ. Μαύρου .....	60

## Contents

editorial	Alternatives to Breathing A. Rasidakis .....	6
original article	Peripheral and Autonomic neuropathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease Th. Kontakiotis, S. Peioglou-Xarmoussi, D. Patakas, J. Mylonas, A. Antoniadis .....	22
special article	Mean alveolar pressure: Physiologic determinants and measurements G. Nakos, J. Marini .....	37

## Εναλλακτικές μορφές αναπνοής

Διατηρείται η ζωή μετά από παύση της αναπνοής. Ποιοι είναι οι δεσμοί ανάμεσα στην αναπνοή στο υγρό και την αναπνοή στον αέρα; Η ανθρώπινη τεχνολογία είναι απλά η αντιγραφή της φύσης; Οι εναλλακτικές μορφές αναπνοής για τις οποίες δημοσιεύτηκαν, το περασμένο χρόνο εκατοντάδες άρθρα, το επιβεβαιώνουν και προβληματίζουν.



## Alternatives to Breathing

Is life possible after breathing stops? What is the connection between liquid ventilation and breathing in air? Is human technology simply a copy of nature? Alternatives to breathing for which hundreds of articles written last year confirm it and pose more questions.

### Εξωσωματική οξυγόνωση (ECMO - ECCO<sub>2</sub> - R)

Η ανάγκη των επεμβάσεων ανοιχτής καρδιάς δημιούργησε την τεχνολογία της εξωσωματικής οξυγόνωσης (Extracorporeal Membrane Oxygenation - ECMO) με τη βοήθεια ημιδιαπερατών μεμβρανών μεγάλης επιφάνειας 9-12 m<sup>2</sup>, οι οποίες συμπεριφέρονται σαν μια τεράστια κυψελίδα<sup>1</sup>. Η κυψελίδα χωρίζει το αίμα από αέρα εμπλουτισμένο σε οξυγόνο και οι διαφορές μερικής πίεσης επιταχύνουν τη διάχυση των αερίων. Η εξωσωματική οξυγόνωση μεταφέρθηκε με καθυστέρηση από τα χειρουργεία (βραχεία υποκατάσταση φυσιολογικών πνευμόνων) στις Μονάδες Εντατικής Αγωγής (μακρά αποκατάσταση νοσούντος πνεύμονος) και σε μη χειρουργικές ειδικότητες (Πνευμονολογία-Παθολογία)<sup>2</sup>. Δοκιμάστηκε χωρίς σημαντικά αποτελέσματα και εγκαταλείφθηκε στη δεκαετία του '70. Η αποτυχία της αποδόθηκε εκ των υστέρων στην εντατικοποιημένη Μηχανική Αναπνοή με την οποία συνδυάστηκε τουλάχιστον στους ενήλικες<sup>3</sup>.

Η ECMO επανήλθε δριμύτερη μετά από δραστικές τροποποιήσεις της ομάδας των Kolobow-Gattinoni (1977). Οι ερευνητές αυτοί αντιμετώπισαν την οξυγόνωση του αίματος και την αποβολή διοξειδίου σαν δύο ξεχωριστές διαδικασίες. Στο πρότυπο του Gattinoni (Extra Corporeal CO<sub>2</sub> Removal ή ECCO<sub>2</sub>-R) ένας τεχνητός πνεύμων 9 μ<sup>2</sup> χρησιμοποιείται για την αφαίρεση του διοξειδίου<sup>1,3</sup>. Η οξυγόνωση επιτυγχάνεται με τη βοήθεια κυρίως της διαχύσεως και λιγότερο του αερι-

### Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO-ECCO<sub>2</sub>-R)

Open heart surgery created the technology of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) using semi permeable large surface membranes (9-12<sup>2</sup>m) which behave like a huge alveola<sup>1</sup>. An alveola separates blood from air enriched with oxygen and the partial pressure differences accelerate gas diffusion. ECMO was transferred with delay from the operating theater (short substitution of diseased lung) to intensive care units (long substitution of diseased lung) and also to non-surgical specialities (pneumology, internal medicine)<sup>2</sup>. It was tried with no significant results and was abandoned in the 1970s. Its failure was later attributed to intensive mechanical ventilation with which it was combined in adults<sup>3</sup> ECMO made a strong come-back after drastic changes from the group of Kolobow-Gattinoni (1977). These researchers dealt with blood oxygenation and CO<sub>2</sub> excretion as two separate processes. In Gattinoni's prototype (Extra Corporeal CO<sub>2</sub> Removal or ECCO<sub>2</sub>-R) a 9 m<sup>2</sup> artificial lung is used for CO<sub>2</sub> removal (1-3). Oxygenation is achieved with the aid mainly of diffusion and to a lesser degree ventilation which is maintained at a low level. It has of course been well known since the 1950's that oxygenation could be achieved with little or no ventilation (Apneic Oxygenation). Lungs connected to a ventilator are ventilated slowly (4-5 breaths/min) in volumes

σμού ο οποίος διατηρείται μικρός. Ήταν γνωστό άλλωστε από το 1950 ότι οξυγόνωση μπορεί να επιτευχθεί με ελάχιστο ή και καθαρό αερισμό (Arneic Oxygenation). Οι πνεύμονες συνδεδεμένοι στον αναπνευστήρα αερίζονται με ραθυμία (4-5 αναπνοές το λεπτό), σε όγκους πάνω από την FRC (τελοεκπνευστική πίεση 15 cm H<sub>2</sub>O) και ξεκουράζονται. Η ανάπαυση αυτή επιτρέπει την ταχύτερη ίαση του πάσχοντος οργάνου (ARDS) και κυρίως περιορίζει τις επιπλοκές της Εντατικής Μηχανικής Αναπνοής που συχνά είναι πιο επικίνδυνες από την ίδια τη νόσο. Με προβλεπόμενη θνητότητα 94%, η επιβίωση της ECCO<sub>2</sub>-R σήμερα ξεπερνά το 50% και εφαρμόζεται σε πολλά κέντρα σ' όλο τον κόσμο. Οι τροποποιήσεις του αρχικού προτύπου είναι πολλές και αφορούν στις μεθόδους μηχανικής αναπνοής ή στον τύπο των οξυγονωτών. Η βασική θεωρηση παραμένει η ίδια. Το ζητούμενο είναι η αφαίρεση του διοξειδίου. Η οξυγόνωση ακολουθεί διαφορετική και ευκολότερη διαδικασία. Η φύση έχει και σ' αυτό το «παράδοξο» μια απάντηση. Πολλά ψάρια ή και αμφίβια οξυγονώνονται από τα βράγχια ή τους πνεύμονες αλλά μπορούν να αποβάλλουν διοξείδιο και από το δέρμα τους!

#### «Εμβρυική» αναπνοή (Liquide Ventilation)

Δεν έχει αποδειχθεί ότι στην εμβρυική ζωή ανταλλάσσονται με ευχέρεια αέρια στις κυψελίδες δια μέσου του υγρού που πληρεί τους πνεύμονες. Δύο σημαντικές δυσχέρειες είναι η μειωμένη αιμάτωση των πνευμόνων και η μικρή χωρητικότητα του νερού σε οξυγόνο (μόλις 3%). Τι θα γίνει αν γεμίσουν οι πνεύμονες με οξυγονούχο υγρό; Από το 1920 ήταν γνωστό ότι η πλήρωση του πνεύμονος με φυσιολογικό ορό σταθεροποιεί τα κυψελιδικά τοιχώματα και προκαλεί αύξηση της διατασιμότητας. Από το 1960 δείχθηκε ότι ζώα που βυθίζονται σε φυσιολογικό ορό εμπλουτισμένο με οξυγόνο στις 5 ατμόσφαιρες (15%) αντί να πνιγούν, επιζούν επί πολλές ώρες αλλά καταλήγουν από υπερκαπνία<sup>4</sup>. Το 1970 όμως οι Sargent και Seffr δημιούργησαν τους φθοριοϋδρογονάνθρακες (ηλεκτροχημική φθορίωση υδρογονανθράκων) με τους οποίους συντηρείται η έρευνα του τεχνητού αίματος (Fluosol), αλλά όχι μόνο.

Οι ουσίες αυτές με τις μοναδικές ιδιότητες: έχουν το 1/4 της επιφανειακής τάσης του ύδατος και περιεκτικότητα τριπλάσια για το διοξείδιο του άνθρακος (160 ml/100) και δεκαεξαπλάσια για το οξυγόνο (48%)! Ζώα που εμβραπίζονται σε φθοριοϋδρογονάνθρακες (FC-80) μπορούν να επιζήσουν επί πολύ χρόνο και όταν επανέλθουν στον αέρα δεν παρουσιάζουν καμία πνευμονική βλάβη<sup>5</sup>. Από το 1980 η ομάδα του Shaffer αλλά και άλλοι, πειραματίστηκαν εντατικά πάνω

above FR (15cm H<sub>2</sub>O) and are rested. This rest allows the faster improvement of ARDS and mainly restricts intensive mechanical ventilation complications which are frequently more dangerous than the disease itself. ECCO<sub>2</sub>-R, with an anticipated mortality of 94% today exceeds 50% and is in use in many centres all over the world. There are many modifications of the initial prototype which concern methods of mechanical ventilation or oxygenator types. The basic consideration remains the same, that is CO<sub>2</sub> removal. Oxygenation follows a different and easier process. Nature has an answer to this "paradox". Many fish and/or amphibians oxygenate through gills or lungs but they are able to excrete CO<sub>2</sub> through their skin.

#### Liquid ventilation

It has not been proved that during fetal life there is an easy gas exchange in alveoli through the liquid which fills the lungs. Two significant difficulties are the low lung blood supply and small capacity of water in oxygen (only 3%). What happens if the lungs fill with water rich in oxygen? Since 1920 it was well known that filling the lungs with normal saline stabilises the alveoli cell walls which in turn results in increased expandability. In 1960 it was shown that animals which are emerged in normal saline enriched with oxygen (15%), instead of drowning, survive for many hours but finally die of hypercapnia<sup>4</sup>. In 1970 Sargent and Seffr created the fluorocarbohydrate by which research on artificial blood continues. These substances, by their unique properties possess 1/4 surface tension of water and contain 3 times the CO<sub>2</sub> (160 ml/100) and 16 times the O<sub>2</sub> (48%). Animals emerged in fluorocarbohydrate (FC-80) can survive for a long time and when returned to air do not show any pulmonary damage<sup>5</sup>. Since 1980 Shaffer's group and others, experimented intensively on the use of FC-80 in the premature mammal or on foetus where various problems arise because of immaturity of breathing apparatus. Breathing through FC-80 was proven equal or more beneficial than mechanical ventilation in air. The foetus is not emerged in liquid any longer but it is taken in by mechanical means. "Fetal" ventilation, provided that the term is able to represent "liquid ventilation" is adopted on the same subject alternatively with mechanical ventilation. However, CO<sub>2</sub> excretion is the main problem which depends on the flow of intake and excretion of fluid, the degree of diffusion and the capacity of carbohydrate in CO<sub>2</sub><sup>4</sup>. The best conditions are achieved with low in-

στη χρήση των FC-80 σε πρόωρα θηλαστικά ή και σε έμβρυα που έχουν λόγω ανωριμότητας της αναπνευστικής συσκευής ποικίλλα προβλήματα. Η αναπνοή μέσω FC-80 αποδείχθηκε ίση ή και ωφελιμότερη της Μηχανικής Αναπνοής στον αέρα. Τα έμβρυα δεν εμβραπίζονται πλέον στο υγρό αλλά το εισροφούν, με τη βοήθεια μηχανικών μέσων. Η «εμβρυική» αναπνοή, αν ο όρος μπορεί να εκπροσωπήσει το «Liquid Ventilation», εφαρμόζεται εναλλάξ με τη μηχανική αναπνοή στο ίδιο άτομο. Η αποβολή του διοξειδίου είναι και εδώ το κύριο πρόβλημα. Εξαρτάται από τη ροή εισροφίσεως και αποβολής του υγρού, το ρυθμό διαχύσεως και τη χωρητικότητα του υδρογονάνθρακος σε διοξείδιο<sup>4</sup>. Οι καλύτερες συνθήκες επιτυγχάνονται με χαμηλές ροές εισρόφησης-αποβολής, χαμηλές συχνότητες αναπνοής και σχετικά μεγάλους όγκους. Οι σκαπανείς της μεθόδου υποστηρίζουν ότι πολλές δυνατότητες υπάρχουν για την εφαρμογή «εμβρυικής» αναπνοής, όπως το σύνδρομο αποσυμπίεσης των δυτών και το σύνδρομο επιταχύνσεως. Στο σύνδρομο επιταχύνσεως (αστροναύτες) προκαλείται μεγάλη υποξαιμία λόγω αιφνιδίου και μεγάλου βραχυκυκλώματος. Ακόμη οι FC-80 προκαλούν εύκολη και ελεγχόμενη υποθερμία κατάλληλη για επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς (8<sup>0</sup>/h). Τέλος στη Νεογνολογία οι FC-80 ίσως έχουν την πρώτη και ουσιαστικότερη ένδειξη κλινικής εφαρμογής. Εδώ και 3 χρόνια η ομάδα του Shaffer δοκίμασε για πρώτη φορά την εμβρυική αναπνοή σε πρόωρα νεογνά με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας όπου όλες οι σύγχρονες μέθοδοι είχαν αποτύχει ή δεν μπορούσαν να εφαρμοσθούν. Τα πρόωρα ήσαν σε καταστολή και θέση Trendelenburg. Η Μηχανική Αναπνοή τους διατηρούσε συχνότητα 2-3 αναπνοών το λεπτό. Το FC-80 χορηγήθηκε σε δόσεις 30 ml/kg ανά έγχυση μέσα στη τραχεία από διαυλικό τραχειοσωλήνα επί 5 δευτερόλεπτα. Το υγρό παρέμενε στους πνεύμονες επί 10 sec και έβγαινε αυτόματα με τη βαρύτητα. Ανά 6 λεπτά η μέθοδος εναλλάσσονταν με CMV+PEEP διάρκειας 15 λεπτών. Το FC-80 απορροφάται ελάχιστα από τα τριχοειδή, μειώνει την επιφανειακή τάση, τις ατελεκτασίες, και διανοίγει τις κυψελίδες. Αυξάνεται η PaO<sub>2</sub> και η ενδοτικότητα. Μειώνεται η (A-a)PO<sub>2</sub> ή PaCO<sub>2</sub> και η πίεση εκπύξεως του πνεύμονος. Δεν αποβάλλεται το surfactant και εμποδίζεται ο μηχανισμός υαλίνης μεμβράνης<sup>5,6</sup>. Η μέθοδος προκάλεσε παράταση ζωής 20 ωρών μόνο αλλά μπήκε επίσημα στη κλινική πράξη.

#### Αποβολή διοξειδίου με αιμοδιύλιση και αιμοδιήθηση

Οι προσπάθειες κατασκευής τεχνητού νεφρού-πνεύμονος άρχισαν το 1962<sup>7</sup>. Η αποβολή διοξειδίου μέσω

take flow-excretion low breathing frequency and relatively large volumes. Supporters of this method claim that there are many possibilities for application of "liquid ventilation" such as in the Diver's decompression syndrome and the acceleration (Astronauts) syndrome. In addition FC-80 creates easy and controlled hypothermia suitable for open heart operations. Finally FC-80 may have the most important clinical application. For the last three years Shaffer's group tested liquid ventilation for the first time in human pre-term neonates with acute respiratory failure syndrome where all the other methods had failed or were not suitable for use. The pre-term neonates were sedated and placed in Trendelenburg's position. With the aid of mechanical ventilation they had a breathing frequency of 2-3 breaths/min and FC-80 was administered in a dose of 30 ml/kg endotracheally for 5 seconds. The liquid remained in the lungs for 10 seconds and was excreted automatically by gravity. Every 6 minutes this method was changed for KMV and PWP for a total of 50 minutes. FC-80 was slightly absorbed by small vessels, reduced surface tension and opened the alveoli. In addition PaCO<sub>2</sub> compliance was increased. On the other hand (A-a)PO<sub>2</sub> or PaCO<sub>2</sub> was reduced. Surfactant was not excreted and therefore the hialine membrane was hindered (5-6). The method resulted in only 20 hours prolonged life but despite this officially entered daily medical practice.

#### CO<sub>2</sub> removal by haemodialysis

The first attempts at manufacturing artificial kidney-lung began in 1962<sup>7</sup>. CO<sub>2</sub> removal by haemodialysis is an alternative method of ventilation of great interest. It is based on the fact that CO<sub>2</sub> concentrations, as bicarbonates, are twofold higher than dissolved CO<sub>2</sub>. During haemodialysis large quantities of bicarbonate can be removed<sup>8</sup>. The amount of bicarbonate removed must be such so as to avoid metabolic acidosis. For this reason various electrolyte solutions are tested so as to make blood or better still the dialysis fluid relatively alkaline<sup>9,10</sup>. The achievement of electrolyte and acid base balance is the greatest drawback of this method. The alkalinisation of the dissolvant is related to an abrupt pH increase which may result in haemodialysis, cardiac arrest, cardiac arhythmias, pulmonary hypertension, etc. Haemodialysis can be combined with mechanical ventilation, apneic oxygenation and/or spontaneous ventilation with CPAP<sup>1</sup>. The method has been test not only in acute but also in acute on chronic hypercapnic pulmonary insufficiency in

αιμοδιύλισης είναι μια εναλλακτική μέθοδος αναπνοής με σημαντικό ενδιαφέρον. Στηρίζεται στο γεγονός ότι 20πλάσια ποσά διοξειδίου κυκλοφορούν στο αίμα, με τη μορφή διττανθρακικών, σε σχέση με το διαλυμένο διοξείδιο. Κατά τη διάρκεια αιμοδιύλισης, ανάλογα με τη σύνθεση του διαλυτικού, μπορεί να αποβληθούν μεγάλα ποσά διττανθρακικών<sup>8</sup>. Το ποσό των αποβαλλομένων διττανθρακικών πρέπει να είναι τόσο ώστε να μην προκαλείται μεταβολική οξέωση. Για το σκοπό αυτό δοκιμάζονται διάφορα ηλεκτρολυτικά διαλύματα που αλκαλοποιούν σε ανάλογο μέτρο το αίμα ή καλύτερα το υγρό της αιμοδιύλισης<sup>9,10</sup>. Η επίτευξη ηλεκτρολυτικής και οξεοβασικής ισορροπίας είναι η μεγαλύτερη δυσχέρεια της μεθόδου. Η αλκαλοποίηση του διαλυτικού συνοδεύεται από απότομη αύξηση του pH με αποτέλεσμα αιμόλυση, καρδιακή ανακοπή, αρρυθμίες, πνευμονική υπέρταση κλπ. Η αιμοδιύλιση μπορεί να συνδυασθεί με μηχανική αναπνοή, απνοϊκή οξυγόνωση, ή και αυτόματη αναπνοή με CPAP, π.χ. για την εξασφάλιση και της οξυγονώσεως<sup>11</sup>. Η μέθοδος έχει δοκιμασθεί όχι μόνο στην οξεία αλλά και σε οξεία επί χρόνιας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, σε συνδυασμό με μηχανική αναπνοή<sup>12</sup>. Μια εναλλακτική μέθοδος συνεχούς αρτηριο-φλεβικής αιμοδιήθησης με ταυτόχρονη παροχή οξυγόνου δια του φίλτρου αιμοδιήθησης, μπορεί να απλουστεύσει σημαντικά τη διαδικασία, τις επιπλοκές και τις τεχνικές δυσχέρειες των ανωτέρω συστημάτων παρέχοντας μερική ανταλλαγή αερίων<sup>13,14</sup>. Η τεχνική αυτή βρίσκεται κοντίτερα στο ζητούμενο (συσκευή τεχνητού νεφρού-πνεύμονος) γιατί χρησιμοποιεί μια και μοναδική μεμβράνη για την ανταλλαγή αερίων και την αποβολή υγρού και διαφόρων τοξικών μεταβολιτών. Για τον ίδιο σκοπό έχουν χρησιμοποιηθεί άλλες μεμβράνες, όπως ο πλακούντας και το περιτόναιο σε διάφορα πολύπλοκα πειραματικά πρότυπα<sup>15</sup>.

### Ενδοαγγειακός οξυγονωτής (IVOX)

Μετά αρχικά IVOX (Intra Vascular Oxygenator) έγινε γνωστή μια λεπτή συσκευή που τοποθετείται στην κάτω κοίλη φλέβα. Η συσκευή αυτή με διαστάσεις καθετήρος, αποτελείται από ένα θύσανο 500-1000 τριχοειδών μεγάλης διαπερατότητας δια των οποίων διοχετεύεται σε σταθερές ροές οξυγόνο. Το οξυγόνο καταλήγει στο τυφλό άκρο του καθετήρος-θυσάνου και επιστρέφει στην έξοδο από ένα ευρύτερο κεντρικό αγωγό. Μέρος αυτού διαχέεται προς το φλεβικό αίμα και αντίθετα διοξείδιο παρασύρεται και αποβάλλεται επιβηθούμενο και από τη ροφή (ventouri) και από τη διαφορά μερικής πίεσης<sup>16</sup>. Η συσκευή έχει υποστεί αρκετές τροποποιήσεις αλλά από 3ετίας δοκιμάζεται και σε ανθρώπους. Ειδική επίστρωση και επεξεργασία

combination with mechanical ventilation<sup>12</sup>. An alternative method of continuous arterio-venous haemodialysis, with simultaneous O<sub>2</sub> supply through the haemodialysis filter, can make the process simpler, the complications fewer and the technical difficulties fewer<sup>13-14</sup>. For the same reasons other membranes have been used such as placenta and peritonium, in various complicated experimental prototypes.

### Intravascular oxygenator

A delicate apparatus positioned in the inferior vena cava is known by the abbreviation IVOX. This apparatus has the diameter of a catheter and consists of a tuft of 500-1000 capillaries of great permeability through which O<sub>2</sub> is supplied in a constant flow<sup>16</sup>. It has been modified various times but for the last three years has been tested on humans. The presence of this apparatus does not result in venous blood return and can cover one third of the needs of oxygenation and CO<sub>2</sub> excretion. Pulmonary embolism or other serious complications have not been reported by using this technique. Various sizes of IVOX transfer from 40-100 ml O<sub>2</sub>/min. The IVOX is positioned through the femoral vein by using the Seldinger technique<sup>17,18</sup>. In combination with mechanical ventilation it is believed that IVOX reduces its duration and complications.

### Revelations of apneic oxygenation

The theory of apneic oxygenation, described since 1950, considers that during apnea alveoli do not fill easily with CO<sub>2</sub> because the latter swamps the tissues (90%) and only 1/10 reaches the lungs<sup>19</sup>. Apneic oxygenation in various prototypes of breathing support, seems to have solved the problem of correcting the PaO<sub>2</sub>, not only in situations of clear hypoventilation, but also in parenchymal disease (eg ARDS)<sup>20</sup>. In Gattinoni's prototype of extracorporeal oxygenation, which has been established, a simple type of apneic oxygenation has been used (1-3), but nobody has so far described that intratracheal oxygen delivery has other properties. During the last two years it has been found that intratracheal O<sub>2</sub> delivery by thin catheter of flow 3-5 l/min, creates a variation of high frequency breathing. This method can cause a reduction of PaCO<sub>2</sub> of up to 40%<sup>21</sup> and can be applied during mechanical ventilation allowing low pressure to be maintained<sup>22</sup>. CO<sub>2</sub> removal is continuous but greater during exhalation than inha-

επί των ινών προστατεύει από την ανάπτυξη θρόμβων. Η παρουσία της συσκευής δεν μειώνει τη φλεβική επιστροφή και μπορεί να καλύψει το 1/3 των αναγκών σε οξυγόνωση και αποβολή διοξειδίου. Δεν αναφέρονται πνευμονικές εμβολές ούτε ουσιαστικές επιπλοκές εκτός από θρόμβωση των ινών με χρήση >20 ημερών. Διάφορα μεγέθη IVOX μεταφέρουν από 40-120 ml O<sub>2</sub> /min. Ο IVOX τοποθετείται και με διαδερμική τομή από τη μηριαία φλέβα ή με τεχνική Seldinger<sup>17,18</sup>. Σε συνδυασμό με μηχανική αναπνοή θεωρείται ότι μειώνει τη διάρκεια και τις επιπλοκές της, καθώς συμπληρώνει την ανταλλαγή αερίων που επιτυγχάνει η τελευταία με οριακά ασφαλές πιέσεις αεραγωγών και πυκνότητες οξυγόνου.

### Αποκαλύψεις της απονοϊκής οξυγονώσεως

Η εμφύσηση οξυγόνου στη τραχεία ενός ατόμου που δεν αναπνεύει προκαλεί οξυγόνωση του αίματος αλλά και υπερκαπνία εφ' όσον καταργείται ο αερισμός. Η θεωρία της απονοϊκής οξυγονώσεως που περιγράφεται από το 1950 πρεσβεύει ότι κατά τη διάρκεια απονοϊας οι κυψελίδες δεν γεμίζουν από διοξείδιο τόσο εύκολα γιατί το τελευταίο διαποτίζει με περισσότερη ευχέρεια τους ιστούς (90%). Μόνο 1/10 αυτού οδεύει προς τους πνεύμονες<sup>19</sup>. Άλλωστε και σε κανονικές συνθήκες αναπνοής το περίσσειμα (30%) του μεταβολικού διοξειδίου αποβάλλεται. Έτσι δίδεται η ευχέρεια στο οξυγόνο να γεμίσει μεγάλο μέρος των κυψελίδων και να περάσει γρήγορα στο αίμα, δημιουργώντας ακόμα και μικροατελεκτασίες εξ απορροφήσεως. Η απονοϊκή οξυγόνωση, με διάφορα πρότυπα υποστηρίξεως της αναπνοής φαίνεται ότι έλυσε το πρόβλημα της διορθώσεως του PaO<sub>2</sub>, όχι μόνο σε καταστάσεις αμιγούς υποαερισμού αλλά και σε νοσήματα του παρεγχύματος (π.χ. ARDS)<sup>20</sup>. Στο πρότυπο εξωσωματικής οξυγονώσεως του Gattinoni που έχει περισσότερο καθιερωθεί χρησιμοποιείται ουσιαστικά μια μορφή απονοϊκής οξυγονώσεως<sup>1,3</sup>. Αλλά κανείς δεν περιέγραψε μέχρι πρόσφατα ότι η εμφύσηση οξυγόνου στην τραχεία έχει και άλλες ιδιότητες. Τα τελευταία 2 χρόνια βρέθηκε π.χ. ότι η χορήγηση οξυγόνου με λεπτό καθετήρα στο ύψος της τρόπιδας, σε ορές 3-5 l/min δημιουργεί μια παραλλαγή της αναπνοής υψηλής συχνότητας. Πιο συγκεκριμένα προκαλεί αύξηση του αερισμού, έκπλυση του νεκρού χώρου από το μείγμα αερίων των περιφερικών αεροχωρών και το πιο σημαντικό μείωση του PaCO<sub>2</sub> μέχρι και 40%<sup>21</sup>. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοσθεί κατά τη διάρκεια συμβατικής μηχανικής αναπνοής στην οποία μπορεί να διατηρηθούν έτσι χαμηλές πιέσεις και όγκοι<sup>22</sup>. Η αποβολή διοξειδίου (έκπληση) είναι συνεχής αλλά πολύ μεγαλύτερη στην εκπνοή παρά στην εισπνοή<sup>23</sup>. Τα ευρήματα

lation<sup>23</sup>. These findings have been confirmed by at least six reports in animals and humans<sup>24</sup>. Recently with the combination of continuous arterio-venous haemofiltration and intratracheal O<sub>2</sub> delivery (4 l/min) experimental animals with normal acid basis balance have been kept alive with complete apnea. These animals are led to apnea (VTI0 and PEEP=7) with gradual hypoventilation and 10 hours after apnea maintain PaO<sub>2</sub>/150 and PaCO<sub>2</sub><35 torr<sup>25</sup>.

The alternative types of breathing are a challenge to research and the imagination, and those which have been applied in clinical practice have saved lives. Apneic oxygenation has opened new pathways in medical gas exchange and "liquid" ventilation, from the dark existence of water and embryo, aims at a brighter future. Perhaps mermaids have not disappeared from our lives.

A. RASIDAKIS

### REFERENCE

- Gattinoni L., Pesenti A., Macheroni D., et al.: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure. JAMA, 1986, 256 (7): 881-886.
- Zapol W., Snider M., Mill D., et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. JAM, 1979, 242:2193-2196.
- Kolobow T., Gattinoni L., Tomlinson T., et al.: An alternative to breathing. J. Thor. Cardio. Surg. 1978, 75(2): 261-266.
- Shaffer T.: A brief review: Liquid Ventilation. Undersea Biomed. Res., 1987, 14(2): 169-177.
- Wolfson M., and Shaffer T.: Liquid Ventilation during early development: Theory, physiologic processes and application. J. Devel. Physiol., 1990, 13:1-12.
- Greenspan J., Wolfson M., Rubenstein D., and Shaffer T.: Liquid Ventilation of human preterm neonates. J. Pediatrics, 1990, 117(1): 106-111.
- Updike S., and Shultz M.: Excretion of carbon dioxide using an artificial kidney. J. Appl. Physiol., 1973, 34(2): 274-276.
- Gille J., Saunier C., Schrijen F., et al.: Metabolic CO<sub>2</sub> removal by dialysis: THAM versus NaOH infusion. Int. J. Artif. Organs, 1989, 12(11): 720-727.
- Nolte S., Jonitz W., Grau J., Roth H., and Assenbaum E. Hemodialysis for extracorporeal bicarbonate CO<sub>2</sub> removal and apneic oxygenation for respiratory failure in the newborn. Theory and preliminary results in animal experiments. ASAO, 1989, 35(1): 30-34.
- Mancini P., Whittlesey G., Song J., et al.: CO<sub>2</sub> removal for ventilatory support: A comparison of dialysis with and without carbonic anhydrase to a hollow fiber lung. ASAO, 1990, 36(3): 675-678.
- Nolte S., Benfer R., and Gray J. Extracorporeal CO<sub>2</sub> removal with hemodialysis: How to make-up for the

αυτά έχουν επιβεβαιωθεί από 6 τουλάχιστον αναφορές σε ζώα και σε ανθρώπους<sup>24</sup>. Πρόσφατα, με συνδυασμό συνεχούς αρτηριο-φλεβικής αιμοδιήθησης και ενδοτραχειακής εμφυσήσεως οξυγόνου σε μέτριες ροές (4 l/min), έχουν διατηρηθεί πειραματόζωα με φυσιολογική οξεοβασική ισορροπία, επί 10 και πλέον ώρες, με πλήρη άπνοια. Η συνεχής αρτηριοφλεβική αιμοδιήθηση τροποποιημένη ώστε να προκαλεί ανταλλαγή αερίων, αφαιρεί κυρίως διοξείδιο και προκαλεί μέτρια διόρθωση της υποξυγοναιμίας, ενώ αντίθετα δρα και συμπληρώνει τις διαφορές η ενδοτραχειακή εμφύσηση οξυγόνου. Τα πειραματόζωα οδηγούνται με προοδευτικό υποαερισμό σε άπνοια (VT=0) και σε PE-EP≈7cm για την πρόληψη ατελεκτασιών. Δέκα ώρες μετά την άπνοια διατηρούν PaO<sub>2</sub>>150 και PaCO<sub>2</sub><35 torr<sup>25</sup>.

Οι εναλλακτικές μορφές αναπνοής είναι πρόκληση στην έρευνα και τη φαντασία, αλλά όσες απ' αυτές καθιερώθηκαν στην κλινική πράξη σώζουν ζωές. Η απνοϊκή οξυγόνωση άνοιξε νέους δρόμους στη Μηχανική Ανταλλαγή των αερίων, και η «εμβρική» αναπνοή, μέσα από την σκοτεινή ζωή του νερού και του εμβρύου, στοχεύει σε φωτεινότερο μέλλον. Μήπως και δεν χάθηκαν οι γοργόνες από τη ζωή μας;

A. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ

- bicarbonate loss? *Int. J. Artif. Organs*, 1991, 14(12): 759-764.
12. Matsunobe S., Isohe J., Mizuno H., et al.: Extracorporeal CO<sub>2</sub> removal by hemodialysis in patients with chronic respiratory failure. *ASAIO Trans.*, 1987, XXXIII: 441-445.
  13. Rasidakis A., Kostopoulos C., Vardas P., et al.: Cellulose acetate fibers for blood-gas exchange in a pumpless model of hollow fiber oxygenator. *Life Support Systems*, 1985, 3:228, 231.
  14. Kostopoulos C., Rasidakis A., Johios J., et al: Cuprophane and cellulose acetate hemodialyzers for partial respiratory support. *Life Support Systems*, 1986, 4:279-281.
  15. Shah B.S.: Extraction of carbon dioxide via modified peritoneal dialysis in Neon-Adult Resp. Failure (edit. CILLE J), 1989:221-228.
  16. Mortensen H.: Intravenacaval blood exchange device. *Trans. ASAIO*, 1987, XXXIII:570-573.
  17. Zwischenberger J., and Cox C.: A new intravascular membrane oxygenator to augment blood gas transfer in patients with acute respiratory failure. *Tex. Med.*, 1991, 87(12):60-63.
  18. Bagley B., Bagley A., Henrie J., et al.: Quantitative gas transfer into and out of circulating venous blood by means of an intravenacaval oxygenator. *Trans ASAIO*, 1991, 37(3):413-415.
  19. Frumin M., Epstein R., and Cohen J.: Apneic oxygenation in man. *Anesthesiology*, 1959, 20(6):789-797.
  20. Branditz F., Kern K., and Campbell S.: Continuous transtracheal oxygen delivery during cardio-pulmonary resuscitation. *CHEST*, 1989, 95(2):441-448.
  21. Agriliano M., Kolobow T., Rossi N., et al. Intratracheal pulmonary ventilation in the management of acute respiratory failure. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, Suppl. A., 445.
  22. Ravenscraft S., Burke W., Nahum A., et al: Intratracheal gas insufflation augments alveolar ventilation during volume cycled mechanical ventilation in patients. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, Suppl. A, 529.
  23. Burke W., Nahum S., Ravenscraft S., et al: Phase specific intratracheal gas insufflation augments alveolar ventilation. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, Suppl. A, 445.
  24. Rasidakis A., Kostopoulos C., Gougoulakis S., et al. Blood gas exchange by intratracheal oxygen insufflation in mechanically hypoventilated animal model. *ESAO 92 Congress*, 1992, (in press).
  25. Rasidakis A., Kostopoulos Ch., Kandiloros J., et al: Total respiratory support with intratracheal oxygen insufflation and continuous. A-V hemofiltration in experimental ventilatory failure. *ESAO 92 Congress*, 1992, (in press).

## Περιφερικές και αυτόνομες νευροπάθειες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Θ. ΚΟΝΤΑΚΙΩΤΗΣ\*, Σ. ΠΕΛΟΓΛΟΥ ΧΑΡΜΟΥΣΗ\*\*, Δ. ΠΑΤΑΚΑΣ\*, Ι. ΜΥΛΩΝΑΣ\*\*, Α. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ\*

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υποκλινικές περιφερικές νευροπάθειες βρέθηκε να είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η σχετική ελάττωση των ταχυτήτων αγωγής κυρίως στα νεύρα των κάτω άκρων με την έλλειψη μεταβολών του εύρους δυναμικού είναι περισσότερο συμβατή με απομυελινωτική νευροπάθεια. Επειδή από την μελέτη μας αυτή αποκλείστηκαν άτομα που ήταν βαρείς καπνιστές ή αλκοολογικοί υποθέτουμε ότι ο αιτιοπαθολογικός παράγοντας της περιφερικής νευροπάθειας είναι η υποξυγοναιμία. Η εξέλιξη της νευροπάθειας στους ασθενείς αυτούς φαίνεται να είναι βραδεία.

Αποδείχθηκε επίσης ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζονται αυτόνομες νευροπάθειες πιο συχνά απ' ό,τι στα άτομα αντίστοιχης ηλικίας. Εν τούτοις η παρουσία περιφερικής νευροπάθειας στους ασθενείς με ΧΑΠ δεν φαίνεται να είναι προδιαθετικός παράγοντας για ανάπτυξη αυτόνομης νευροπάθειας.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1992) 12-21

Οι εγκεφαλικές διαταραχές σε ασθενείς με Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια (ΧΑΑ) είναι κυρίως γνωστές από τις άμεσες επιδράσεις της υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Αντίθετα οι διαταραχές του Περιφερικού Νευρικού Συστήματος (ΠΝΣ) σε ασθενείς με ΧΑΑ φαίνεται να είναι περισσότερο συχνές απ' ό,τι μέχρι σήμερα πιστεύουμε. Πρώτοι APPENZELLER και συν<sup>1</sup> περιέγραψαν αμφοτερόπλευρη συμμετρική προσβολή των νεύρων σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) στους οποίους συνυπήρχε και απώλεια βάρους λόγω της νόσου. Αργότερα οι Kisman και συν<sup>2</sup> τόνισαν την συχνότητα των αισθητικών διαταραχών σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη του ΠΝΣ έδειξε διαταραχές της αγωγιμότητας στο 60-70% των εξετασθέντων ασθενών χωρίς κλινικά σημεία Πε-

ριφερικής Νευροπάθειας (ΠΝ).

Φαίνεται πως οι ΠΝ σε ασθενείς με ΧΑΠ αφορούν και διαταραχές του ΑΝΣ. Πράγματι σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει βρεθεί ελαττωμένη ευαισθησία του Παρασυμπαθητικού και του Συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε άτομα της ίδιας ηλικίας<sup>7</sup>. Επιπλέον στους ίδιους ασθενείς βρέθηκε ελαττωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων σε ενδοφλέβια έγχυση phenylephrine.

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να εξετάσει εάν ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν κλινικά ή υποκλινικά ευρήματα ΠΝ ή και νευροπάθεια του ΑΝΣ αν στους ασθενείς αυτούς αποκλεισθούν άλλοι προδιαθετικοί παράγοντες, όπως μεταβολικές διαταραχές (Σακχαρώδης Διαβήτης, Νεφρική Ανεπάρκεια, Διαταραχές της Θρέψης), ή τοξικοί παράγοντες (κάπνισμα, αλκοολισμός).

Λέξεις κλειδιά:

- Περιφερική νευροπάθεια
- Αυτόνομη νευροπάθεια
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος

\* Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας ΑΠΘ

\*\* Β' Νευρολογική κλινική ΑΠΘ

Για την μελέτη αυτή επιλέχθηκαν 28 ασθενείς με ΧΑΠ (25 άνδρες και 3 γυναίκες). Επιπλέον εξετάστηκαν 21 φυσιολογικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Οι περισσότεροι από αυτούς ήταν συγγενείς του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού του νοσοκομείου μας.

Οι ασθενείς μας επιλέχθηκαν από τους ασθενείς με ΧΑΠ που παρακολουθούσαν στα Εξωτερικά Ιατρεία (ΕΙ) της Μονάδας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας (ΜΑΑ) και είχαν μέγιστο εκπνεόμενο όγκο στο 1ο δευτερόλεπτο ( $FEV_1$ ) μικρότερο από 65% της ζωτικής χωρητικότητας (FVC) (μέσο όρο  $54.4 \pm 12.5$ ) και σημαντικές διαφορές στα αέρια αίματος. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου δεν παρουσίαζαν διαταραχές (ΧΑΠ) με βάση τον πλήρη έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας που συμπεριελάμβανε σπιρομέτρηση και έλεγχο αερίων αρτηριακού αίματος (Πίνακας I). Όλοι οι ασθενείς και

## Κλινική εξέταση

Από όλους τους εξετασθέντες ασθενείς και τα φυσιολογικά άτομα πήραμε λεπτομερές ιστορικό και τους εξετάσαμε κλινικά για ύπαρξη ΠΝ. Το λίπος του σώματος εκτιμήθηκε έμμεσα με την μέθοδο Durnin και Womersley και εκφράστηκε σαν % ποσοστό της μάζας σώματος. Ο Δείκτης Σωματικής Μάζας Body Mass Index (BMI) υπολογίστηκε από το Βάρος (W) (σε Kgr) και το Ύψος (H) (σε μέτρα) σύμφωνα με τον τύπο

$$BMI = W/H^{11}$$

## Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Η μελέτη έγινε σε ζεστό δωμάτιο (θερμοκρασία δω-

Πίνακας 1. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

	Ηλικία (έτη)	BMI <sup>1</sup> Kgr/m <sup>2</sup>	λίπος σώματος %	FEV <sub>1</sub> % προβλεπομένης <sup>2</sup>	FVC % προβλεπομένης	PaCO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg
ΧΑΠ	61.5 ± 1.6	25.5 ± 5.4	32.1 ± 7.8	38.3 ± 8.8	52.9 ± 15.4	57.3 ± 6.4	43.2 10.0
Φυσιολογ.	4.0 ± 7.0	23.0 ± 7.35	34.3 ± 4.0	107.3 ± 9.6	97.9 ± 8.4	92 ± 4.5	35.7 2.1

1. BMI = Body Mass Index = Δείκτης σωματικής μάζας = Βάρος (kgr) / Ύψος<sup>2</sup> (m)

2. Cotes JE<sup>9</sup>

τα φυσιολογικά άτομα υπέγραψαν υπεύθυνη δήλωση ότι αποδέχονται τις προτεινόμενες εξετάσεις. Αποκλείστηκαν άτομα μεγαλύτερα από 70 χρονών όπως και άτομα που παρουσίαζαν προδιαθετικούς παράγοντες Περιφερικής Νευροπάθειας (όπως Σακχαρώδη Διαβήτη, αλκοολισμό ή μεταβολικές διαταραχές). Κανείς από τους ασθενείς δεν ήταν σε αγωγή με Almitrine Bismesilate. Πριν την μελέτη όλα τα άτομα εξετάστηκαν κλινικά και εργαστηριακά για ύπαρξη προδιαθετικών παραγόντων ΠΝ. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε γενική εξέταση αίματος, σάκχαρο, ουρία, και λοιπές βιοχημικές εξετάσεις. Όλα τα άτομα είχαν φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, και φυσιολογικά επίπεδα φολικού οξέως και βιταμίνης B<sub>12</sub>. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς και φυσιολογικά άτομα που κάπνιζαν περισσότερο από 10 τσιγάρα την ημέρα τα τελευταία πέντε χρόνια. Επιπλέον ότα τα εξετασθέντα άτομα είχαν επίπεδο HbCo στο αρτηριακό αίμα <3%.

ματίου 21-23°C) και λήφθηκε μέριμνα το άτομο να είναι κατά το δυνατόν ήρεμο. Σε όλα τα περιστατικά χρησιμοποιήθηκε ο ΗΜΓ της Modeltec. Η διέγερση των περιφερικών νεύρων έγινε με επιφανειακά ηλεκτρόδια που εμβαπτίζονταν σε φυσιολογικό ορό ενώ η κάθοδος ετοποθετείτο περιφερικότερα της ανόδου σε σχέση με τα καταγραφικά ηλεκτρόδια. Το ενεργό ηλεκτρόδιο ετοποθετείτο πάνω από την κοιλία του προς καταγραφή μυός ενώ το ηλεκτρόδιο αναφοράς (Reference electrode) ετοποθετείτο πάνω από τον μυϊκό τένοντα στη βάση του αντίστοιχου μετακαρπίου οσταρίου. Η συχνότης διέγερσης ήταν 1Hz και η διάρκεια του κύματος 0.2 sec. Οι καταγραφές γίνονταν στο θέναρ, το οπισθέναρ, τον βραχύ εκτείνοντα τους δακτύλους μύ και τον απαγωγό μύ του πρώτου δακτύλου αντίστοιχα για το μέσο. Η ρύθμιση της καταγραφόμενης απόκλισης (gain setting) ήταν 0.5 mV για τον Λανθάνοντα Χρόνο (ΛΧ) και 5 mV για το εύρος δυναμικού αντίστοιχα. Μετρήθηκαν ο τελικός ΛΧ, το εύρος

δυναμικού (από την μεγαλύτερη θετική προς την μεγαλύτερη αρνητική απόκλιση του M κύματος) και η ταχύτητα αγωγής του κινητικού και αισθητικού ερεθίσματος στο μέσο, το ωλένιο, το κνημιαίο, και το περονιαίο νεύρο από την δεξιά πλευρά. Οι τιμές εθεωρούντο παθολογικές αν διέφεραν από τα όρια των φυσιολογικών για το εργαστήριό μας (Πίνακες II και III)<sup>120</sup>.

Τα F— κύματα των ανωτέρων νεύρων καταγραφόταν από τα προαναφερόμενα νεύρα από τον βραχύ απαγωγό του αντίχειρα μύ, από τον βραχύ απαγωγό του μικρού δακτύλου μύ, από τον βραχύ εκτείνοντα τους δακτύλους του ποδός μύ, και από τον απαγωγό του πρώτου δακτύλου του ποδός μύ. Χρησιμοποιήθηκε η ίδια διάταξη των ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή του M-κύματος. Κάθε νεύρο ερεθίζετο με «υπερμέγιστο» ερέθισμα με συχνότητα διέγερσης 1Hz και διάρκεια δυναμικού 0.2 msec ενώ η καταγραφή γινόταν σε ταχύτητα σάρωσης της οθόνης (sweep speed) 5 msec/cm και ευαισθησία 0.2-0.5 mv/div. Τα F-κύματα απομονώνονταν από την ταυτόχρονη καταγραφή των M-κυμάτων. Επιτυχής διέγερση εθεωρείτο αν είχε επιτευχθεί η καταγραφή 20 τουλάχιστον F κυμάτων. Ο ΛΧ του F-κύματος εθεωρείτο η απόσταση μεταξύ του παράσιτου διέγερσης και της πρώτης απόκλισης του F-κύματος. Για κάθε νεύρο καταγράφετο ο μέγιστος και ο ελάχιστος χρόνος του F-κύματος. Η μόνιμη καταγραφή γινόταν σε Polaroid film και το αποτέλεσμα αξιολογείτο σε σχέση με την ηλικία και το ύψος του ασθενούς.

## Η αξιολόγηση του Αυτόνομου Νευρικού συστήματος

Η αξιολόγηση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) γινόταν σύμφωνα με την μέθοδο των Ewing και Clark<sup>15</sup>. Το Παρασυμπαθητικό σύστημα αξιολογείτο από 1: Την απάντηση της καρδιακής συχνότητας στη δοκιμασία Valsava. Υπελογίζετο το πηλίκο Valsava δηλαδή ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος μετά την δοκιμασία προς το βραχύτερο R-R διάστημα κατά την δοκιμασία. 2: Την διακύμανση της καρδιακής συχνότητας κατά την ήρεμη βαθιά εισπνοή-εκπνοή. Η μέση μέγιστη και ελάχιστη διαφορά της καρδιακής συχνότητας υπολογιζόταν σε 6 εισπνοές και εκπνοές και 3: Η άμεση απάντηση της καρδιακής συχνότητας στην έγερση. Υπολογίσαμε τον λόγο του ελάχιστου R-R διαστήματος προς τον μέγιστο R-R διάστημα. Το Συμπαθητικό νευρικό σύστημα αξιολογείτο 1: από την απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην έγερση. Υπολογίσαμε την διαφορά της συστολικής πίεσης όταν ο ασθενής ήταν κατακεκλιμένος και αμέσως όταν ο ασθενής σηκωνόταν όρθιος. Και 2: από την απάντηση της ΑΠ σε ισομετρική προσπάθεια. Υπολογίσαμε την διαφορά της διαστολικής αρτηριακής πίεσης όταν ο ασθενής εξασκούσε ισομετρική πίεση σε δυναμόμετρο στο 30% της μέγιστης δύναμής του για 5min.

Οι ασθενείς αξιολογούνταν σαν «φυσιολογικοί» (δηλ. πως έχουν φυσιολογικό ΑΝΣ) όταν όλες οι δοκι-

Πίνακας 2. ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΣ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΤΟΜΑ, ΧΑΠ, ΧΑΠ 2η ΕΞΕΤΑΣΗ

	ΜΕΣΟ				ΩΛΕΝΙΟ				ΠΕΡΟΝΙΑΙΟ			ΚΝΗΜΙΑΙΟ		
	MCVc	MCVp	MLT	M-RA	MCVc	MCVp	MLT	M-RA	MCV	MLT	M-RA	MCV	MLT	M-RA
<b>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ</b>														
	61-77	49-67	2.8-4.2	8-27	55-81	49-67	2-3.4	5.5-22.5	40-58	2-5.5	0.5-9.7	40-58	2-8	2-9.8
<b>ΜΑΡΤΥΡΕΣ</b>														
x	57.2	66.9	3.8	13.3	56.9	68.5	3.0	9.7	53.2	3.9	6.1	55.6	5.5	9.5
SD	7.9	7.9	0.5	5.6	6.1	9.1	0.4	3.2	6.1	1.2	2.7	9.0	7.4	5.0
<b>ΧΑΠ (1η εξέταση)</b>														
x	51.5	60.1	4.7	11.4	52.7	62.7	3.2	10.3	45*	4.2	5.4	47.8*	4.5	6.3*
SD	11.2	14.0	0.6	5.1	7.9	9.7	1.7	3.6	6.9	0.6	3.4	6.0	0.9	3.8
<b>ΧΑΠ (2η εξέταση)</b>														
x	52.6	60.8	12.5	53.9	63.1	2.9	9.9	45.8*	4.9	6.1	45.7*	4.1	8.0	
SD	9.7	10.8	0.7	3.4	7.2	9.7	0.4	2.9	5.3	2.3	2.0	8.8	0.8	3.8

x= μέσες τιμές SD = σταθερή απόκλιση του μέσου όρου.

\* σημαντική διαφορά (p<0.05) μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και 1ης και 2ης εξέτασης ασθενών με ΧΑΠ (Mann-Wittney U test)

MCV: Motor conduction velocity = Κινητική ταχύτητα αγωγής (p περιφερική, c κεντρική), m/sec.

MLT: Motor terminal latency = Κινητικός τελικός λανθάνων χρόνος, millseconds.

M-RA: M response amplitude = εύρος δυναμικού M-κύματος, m.

Πίνακας 3. ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΣ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ, ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΧΑΠ 1η ΕΞΕΤΑΣΗ, ΧΑΠ 2η ΕΞΕΤΑΣΗ

	ΜΕΣΟ		ΩΛΕΝΙΟ		ΓΑΣΤΡΟΚΝΗΜΙΑΙΟ	
	NAP	SCV	NAP	SCV	NAP	SCV
<b>ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ</b>						
	9-58	42-68	5-32	47-67	5-33	36-48
<b>ΜΑΡΤΥΡΕΣ</b>						
x	10.9	37.9	7.8	46.1	13.3	44.6
SD	4.7	10.0	4.5	16.0	7.1	18.2
<b>ΧΑΠ (1η εξέταση)</b>						
x	11.5	37.7	6.0	40.6	11.3	38.1*
SD	4.0	5.5	2.6	6.0	6.1	13.4
<b>ΧΑΠ (2η εξέταση)</b>						
x	12.3	36.0	6.5	37.9	9.5	37.0
SD	5.1	6.6	2.7	12.8	7.8	20.7

Mann Wittney U test,  $p < 0.05$

NAP, Nerve Action Potential = Δυναμικό ενεργείας του νεύρου (microvolts) SVC, Sensory conduction velocity = Αισθητική ταχύτητα αγωγής (m/sec).

μασίες ήταν φυσιολογικές, σε έχοντες «οριακή» βλάβη του ΑΝΣ όταν μία από τις δοκιμασίες ήταν παθολογική και με βλάβη του Παρασυμπαθητικού» όταν τουλάχιστον δύο από τις δοκιμασίες του παρασυμπαθητικού ήταν παθολογικές. Σαν έχοντα «συνδυασμένη βλάβη του ΑΝΣ» χαρακτηρίστηκαν τα άτομα όταν είχαν δύο από τις δοκιμασίες του παρασυμπαθητικού παθολογικές σε συνδυασμό με μία παθολογική από τις δοκιμασίες του συμπαθητικού.

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τέσσερεις από τους ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν κλινικά και Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα Περιφερικής Νευροπάθειας (ΠΝ). Τα κύρια κλινικά ευρήματα που παρουσίασαν οι ασθενείς αυτοί ήταν απώλεια της παλλαισθησίας στα κάτω άκρα και ελάττωση των τενοντίων αντανακλαστικών. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη έδειξε σημαντική (<10%) ελάττωση των κινητικών και αισθητικών ταχυτήτων αγωγής στα νεύρα των κάτω άκρων. Επιπλέον 10 από τους ασθενείς είχαν «ήπια» ευρήματα κλινικά ευρήματα περιφερικής νευροπάθειας (ΠΝ) (διαταραχές μόνο στην παλλαισθησία) και η ταχύτητα αγωγής ήταν 5-10% κάτω από τα φυσιολογικά όρια.

Κανείς από τα 21 φυσιολογικά άτομα δεν παρουσίασε πλήρη συμπτωματολογία ΠΝ. Δέκα από αυτούς είχαν ελαττωμένες ταχύτητες αγωγής (5-10% μικρότε-

ρες από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια) και μόνο 5 από αυτούς είχαν ήπια κλινικά ευρήματα.

Οι πίνακες I και II συγκρίνουν τα ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα. Οι τιμές των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών με ΧΑΠ ήταν πλησίον των κατωτέρων φυσιολογικών ορίων. Υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αγωγιμότητα μεταξύ των ασθενών και των φυσιολογικών ατόμων. Διαπιστώσαμε ότι οι διαφορές του εύρους δυναμικού ήταν στατιστικά σημαντικότερες απ' ό,τι οι διαφορές στον λανθάνοντα χρόνο μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των φυσιολογικών ατόμων. Επιπλέον η ταχύτητα αγωγής του αισθητικού ερεθίσματος ήταν στατιστικά διαφορετική μόνο για το γαστροκνημιαίο νεύρο μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών με ΧΑΠ.

Στα φυσιολογικά άτομα της μελέτης ο μέγιστος λανθάνων χρόνος των F-κυμάτων (F-min) ήταν  $31.31 \pm 2.77$  msec για το μέσο νεύρο,  $31.2 \pm 2.8$  για το ωλένιο νεύρο,  $48.1 \pm 2.77$  msec για το περονιαίο και  $53.7 \pm 3.4$  msec για το κνημιαίο νεύρο. Οι αντίστοιχες τιμές για τον ελάχιστο λανθάνοντα χρόνο (F-min) βρέθηκαν  $26.8 \pm 3.4$ ,  $27.0 \pm 2.64$ ,  $41.5 \pm 16.9$  και  $46.5 \pm 5.9$  msec. Στους ασθενείς μας με ΧΑΠ βρέθηκε πως ο F max ήταν  $32.9 \pm 4.8$  msec για το μέσο νεύρο,  $31.0 \pm 2.64$  msec για το ωλένιο,  $51.8 \pm 20.6$  msec για το περονιαίο νεύρο και  $56.8 \pm 12.9$  για το κνημιαίο νεύρο. Οι αντίστοιχες F min ήταν  $26.5 \pm 2.63$ ,  $27.7 \pm 2.83$ ,  $43.0 \pm 17.5$  και  $46.14 \pm 17.5$ . Κατά τη δεύτερη εξέταση οι τιμές αυτές δεν είχαν μεταβληθεί σημαντικά για τους ασθενείς με ΧΑΠ. Είναι γνωστό πως ο ΑΧ των F-κυμάτων εξαρτάται από το ύψος και την ηλικία των ατόμων. Οι φυσιολογικές τιμές σε σχέση με το ύψος έχουν δημοσιευθεί<sup>14</sup>. Χρησιμοποιήσαμε τους αντίστοιχους πίνακες των φυσιολογικών τιμών και βρήκαμε πως το ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ και αυξημένο (>10%) μέγιστο και ελάχιστο χρόνο των F-κυμάτων στο περονιαίο και κνημιαίο νεύρο ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ( $\chi^2$  test) από τον αντίστοιχο των φυσιολογικών ατόμων. Επιπλέον ο αντίστοιχος αριθμός των ατόμων με ΧΑΠ που είχαν παθολογικά αυξημένο F-max για το ωλένιο νεύρο ήταν μεγαλύτερος από τα φυσιολογικά άτομα.

Στον πίνακα IV συγκρίνουμε τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας με τις ταχύτητες αγωγής των νεύρων των κάτω άκρων των ασθενών με ΧΑΠ. Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση για το κνημιαίο, το περονιαίο και το γαστροκνημιαίο νεύρο. Οι συσχετίσεις αυτές ήταν σημαντικότερες για την  $PO_2$ . Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ταχυτήτων αγωγής και της  $PCO_2$ . Επίσης δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των ταχυτήτων αγωγής και των δεικτών διαστροφής (BMI και % λίπος σώματος).

Ηλεκτρομυογραφικές διαφορές βρέθηκαν σε 4 α-

Πίνακας 4. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΑΧΥΤΗΤΩΝ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

NCV	FVC	FEV <sub>1</sub>	%FEV <sub>1</sub>	PaCO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>
Περινιαίο	0.237	0.345	0.440a	0.494b	-0.303
Κνημιαίο	0.378a	0.440a	0.387a	0.409a	-0.305
Γαστροκνημιαίο	0.434a	0.455a	0.336	0.510b	-0.078

a: p<0.05 b: p<0.01

Mann Wittney U test, p<0.05

NAP, Nerve Action Potential = Δυναμικό ενεργείας του νεύρου (microvolts) SVC, Sensory conduction velocity = Αισθητική ταχύτητα αγωγής, m/sec).

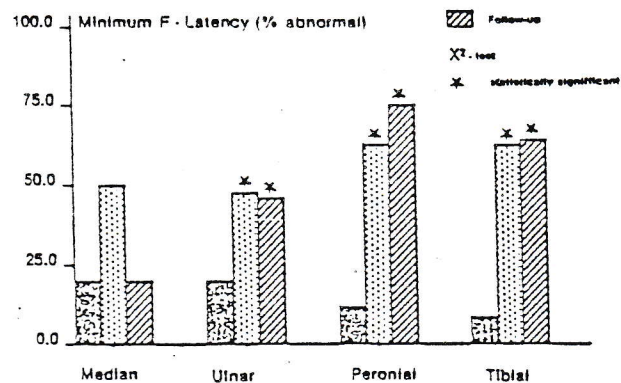
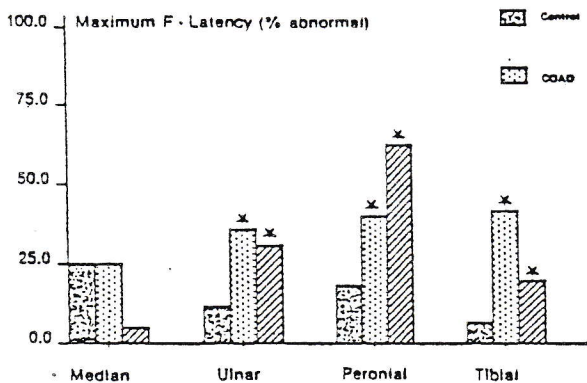
σθeneίς με ΧΑΠ και κυρίως ήταν πτωχό διάγραμμα συμβολής, μεγάλου εύρους πολυφασικά δυναμικά και ινιδισμοί στον βραχύ εκτείνοντα τους δακτύλους και στον πρόσθιο κνημιαίο. Η νευρολογική εξέταση στους ασθενείς αυτούς έδειξε σε όλους ελάττωση των τενοντίων αντανακλαστικών και ελάττωση της αντίληψης θέσης και παλλαισθησίας στα κάτω άκρα. Οι κλινικές διαταραχές εσυνίστατο σε περιφερική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια και εσυνοδεύετο από μυική ατροφία.

Τοξικοί παράγοντες όπως η φαρμακευτική αγωγή και το κάπνισμα μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αγωγιμότητα των περιφερικών νεύρων. Οι παράγοντες αυτοί αποκλείστηκαν από την μελέτη δεδομένου ότι τα συνήθη φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς με ΧΑΠ (β-2 διεγέρτες, διουρητικά) δεν θεωρούνται νευροτοξικά. Κανείς από τους ασθενείς με μυική ατροφία δεν ήταν σε κορτικοστεροειδή. Επιπλέον εκτιμήθηκε ο πι-

θανός λόγος του καπνίσματος στη παθογένεια των ΠΝ των ασθενών με ΧΑΠ. Από τους 28 ασθενείς και τα 21 φυσιολογικά άτομα λήφθηκε λεπτομερές ιστορικό των καπνιστικών τους συνηθειών. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών με ΧΑΠ ως προς τον συνολικό αριθμό των τσιγάρων (σε πακέτα, έτη) που είχαν καταναλωθεί από τις 2 ομάδες των ατόμων που εξετάσαμε (13.9±5.9 πακέτα έτη οι φυσιολογικοί με 12.3±8.2 οι ασθενείς με ΧΑΠ). Ειδικότερα σε 5 από τους 9 ασθενείς με ΧΑΠ που δεν κάπνιζαν βρέθηκαν διαταραχές της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων όπως επίσης και σε 11 από τους 19 καπνιστές. Δεκατρία από τα φυσιολογικά άτομα ήταν καπνιστές και από αυτούς 7 είχαν ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα ΠΝ. Η στατιστική ανάλυση αυτών των αναλογιών (χ<sup>2</sup> test) έδειξε στατιστικά μη σημαντικές διαφορές.

Δεκαεπτά από τους ασθενείς μας με ΧΑΠ επανεξετάστηκαν μετά από 6-18 μήνες. Στη δεύτερη εξέταση βρέθηκε μέση FVC 50.5±29.1, FEV<sub>1</sub> 39.3±19.2 (% των προβλεπόμενων τιμών), %FEV<sub>1</sub> 58.7±5.7, PaO<sub>2</sub> 257.2±10.5 mmHg και PaCO<sub>2</sub> 46.2±6.8 mmHg. Η σύγκριση των τιμών αυτών με τις αντίστοιχες της πρώτης εξέτασης έδειξε στατιστικά μη σημαντικές διαφορές. Επιπλέον δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους της νευρικής αγωγιμότητας μεταξύ της 1ης και της 2ης εξέτασης (βλέπε πίνακες I και II).

Ο πίνακας V δείχνει τα αποτελέσματα των δοκιμασιών του ΑΝΣ σε σχέση με τις παραδεκτές διεθνώς διακυμάνσεις των φυσιολογικών τιμών<sup>12</sup>. Οι δοκιμασίες ελέγχου του παρασυμπαθητικού (δηλ. ο λόγος της δοκιμασίας Valsalva και η απάντηση του καρδιακού ρυθμού στην έγερση) ήταν στατιστικά σημαντικά ελαττωμένες στη μελέτη αυτή. Από τις δοκιμασίες ελέγχου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος η α-



Εικόνα 1: Ο αριθμός των ατόμων με ΧΑΠ και παθολογικό F-κύμα (δηλ. επιμηκυμένο μέγιστο και ελάχιστο λανθάνοντα χρόνο

του F<sub>1</sub>-κύματος) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος από τα φυσιολογικά άτομα με παθολογικό F-κύμα. (χ<sup>1</sup> test, p<0.05).

Πίνακας 5. ΜΕΣΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΝΣ ΣΕ ΜΑΡΤΥΡΕΣ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΣ	Μάρτυρες	ΧΑΠ	Φυσιολογική διακύμανση		
			κφ τιμές	οριακές	παθολογικές
— Λόγος δοκιμασίας Valsalva	1.42±0.25	1.21±9.16*	>1.21	1.11-1.20	<1.10
— Μέγιστη-ελάχιστη καρδιακή συχνότητα σε βαθιές αναπνοές (σφύξεις / min)	12.62±5.41	12.11±7.72*	>15	11-14	<10
— Απάντηση του καρδιακού ρυθμού στην έγερση (30ος / 15ο παλμός)	1.08±0.11	1.04±0.05*	>1.05	1.01-1.03	<1.00
<b>ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΣ</b>					
— Πτώση της συστολικής ΑΠ στην έγερση (mmHg)	11.9±10.3	17.91±8.9*	<10	11-29	>30
— Αύξηση της διαστολικής ΑΠ σε ισομετρική μυική σύσπαση (mmHg)	17.0±7.2	18.4±6.1	>16	11-15	<19

\* test <0.05 μεταξύ μαρτύρων και ασθενών με ΧΑΠ

πάντηση της αρτηριακής πίεσης στην έγερση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.

Ο Πίνακας VI δείχνει τον αριθμό των φυσιολογικών ατόμων και των ασθενών με ΧΑΠ με παθολογικές και φυσιολογικές παραμέτρους της νευρικής αγωγιμότητας που είχαν παθολογικές τις δοκιμασίες του ΑΝΣ. Μόνο ένα από τα φυσιολογικά άτομα είχε παθολογικές τις δοκιμασίες του ΑΝΣ. Αντίθετα 7 από τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς περιφερική νευροπάθεια και 10 με ΠΝ είχαν παθολογικές τις δοκιμασίες του ΑΝΣ. Στους ασθενείς με ΧΑΠ οι βλάβες του ΑΝΣ ήταν περισσότερο συχνές απ' ό,τι στα φυσιολογικά άτομα ( $\chi^2 = 16.55$ ,

$p < 0.001$ ). Αντίθετα το ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ και περιφερική νευροπάθεια που είχε διαταραχές του ΑΝΣ σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ χωρίς ΠΝ που είχε διαταραχές του ΑΝΣ δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό.

Υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας και των δοκιμασιών ελέγχου του ΑΝΣ (Πίνακας VII). Αναλυτικότερα υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub> και PaO<sub>2</sub> και των δοκιμασιών ελέγχου του ΑΝΣ (εκτός από την δοκιμασία της αύξησης της διαστολικής πίεσης σε ισομετρική προσπάθεια).

Πίνακας 6. ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

	Φυσιολογικό	Οριακό Παρασυμπαθητικό	Παθολογικό Παρασυμπαθητικό	Συνδιασμένη Αυτόνομη Νευροπάθεια
Μάρτυρες με Περιφερική Νευροπάθεια	10	10	—	—
Μάρτυρες χωρίς Περιφερική νευροπάθεια	11	10	—	1
ΧΑΠ με Περιφερική Νευροπάθεια	14	4	4	4
ΧΑΠ με Περιφερική Νευροπάθεια	14	7	3	2

Πίνακας 7. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

	<i>FVC</i>	<i>FEV<sub>1</sub></i>	<i>FEV<sub>1</sub></i>	<i>PaO<sub>2</sub></i>	<i>PaCO<sub>2</sub></i>
Λόγος Valsalva	-0.207	0.634*	0.561*	0.621*	-0.081
Μέγ-ελάχ καρδ. συχνότητα σε βαθειά αναπνοή	-0.212	0.373*	0.289	0.376*	-0.251
Απάντηση της καρδ. συχν. στην έγερση	-0.131	0.630*	0.586*	0.604*	-0.192
Πτώση της συστολικής ΑΠ στην έγερση	-0.100	-422*	-0.296	-0.532	0.278
Αύξηση της διαστολικής ΑΠ σε ισομετρική μυική σύσπαση	-0.97	0.071	0.068	-0.045	0.167

\* όλες τις τιμές >0.323 είναι στατιστικά σημαντικές  $p < 0.05$

Πίνακας 8. ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΤΑΧΥΤΗΤΩΝ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΝΣ

	ΤΑΧΥΤΗΤΕΣ ΑΓΩΓΗΣ		
	<i>Περνιαιό</i>	<i>Κνημιαίο</i>	<i>Γαστροκνημιαίο</i>
Λόγος Valsalva	0.237	0.207	0.554*
Μέγ-ελάχ καρδ. συχνότητα σε βαθειά αναπνοή	1.101	0.023	0.286
Απάντηση της καρδ. συχν. στην έγερση	0.144	0.093	0.330
Πτώση της συστολικής ΑΠ στην έγερση	-0.138	0.093*	-0.119
Αύξηση της διαστολικής ΑΠ σε ισομετρική μυική σύσπαση	-0.016	0.065	0.139

\*  $p < 0.050$

Τέλος ο πίνακας VIII δείχνει τη συσχέτιση μεταξύ των ταχυτήτων αγωγής του περονιαίου, κνημιαίου και γαστροκνημιαίου νεύρου και των δοκιμασιών ελέγχου του ΑΝΣ. Υπήρχε μόνο στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του λόγου της δοκιμασίας Valsalva και των ταχυτήτων αγωγής των νεύρων των κάτω άκρων.

#### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν πως ασθενείς με υποξυγοναιμική ΧΑΠ παρουσιάζουν συχνά υποκλινικά ευρήματα Περιφερικής Νευροπάθειας (ΠΝ) συγκρινόμενα με φυσιολογικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας. Δεκαπέντε από τους ασθενείς μας με ΧΑΠ είχαν διαταραχές της αγωγιμότητας των περιφερικών νεύρων κυρίως των κάτω άκρων, ενώ 10 από τα φυσιολογικά άτομα (47%) είχαν επίσης διαταραγμένη την αγωγιμότητα των περιφερικών νεύρων.

Σε αντίθεση με τις προαναφερόμενες ομοιότητες υπήρχαν αρκετές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Στους ασθενείς με ΧΑΠ τα κλινικά σημεία ΠΝ ήταν πιο συχνά απ' ό,τι στα φυσιολογικά άτομα. Πλήρης συμπτωματολογία ΠΝ υπήρχε σε 4 από τους ασθενείς και «ήπια» σε 10 ασθενείς. Μόνο 5 από τα 21 φυσιολογικά άτομα είχαν «ήπια» συμπτωματολογία. Σε άλλες μελέτες 5,15,15 η συχνότητα της ΠΝ σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν αντίστοιχα 80%, 63% και 27%.

Ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα ΠΝ βρέθηκαν σε 4 ασθενείς με ΧΑΠ και ήταν πιο συχνά στους περιφερικούς μυς. Κανένα από τα φυσιολογικά άτομα δεν είχε ΗΜΦφικά ευρήματα ΠΝ.

Οι ταχύτητες αγωγής του περονιαίου, κνημιαίου και ωλενίου νεύρου ήταν αντίστοιχα μικρότερες στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα (πίνακες II και III). Επιπλέον ο αριθμός των ασθενών με ΧΑΠ και παθολογικό μέγιστο και ελάχιστο χρόνο των

F-κυμάτων ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος από τον αριθμό των φυσιολογικών ατόμων με τα ίδια ευρήματα.

Η σχετική ελάττωση των κινητικών ταχυτήτων αγωγής στα νεύρα των κάτω άκρων χωρίς σημαντικές αλλαγές στο εύρος δυναμικού είναι περισσότερο συμβατή με απομυελινωτική νευροπάθεια. Στην παρούσα μελέτη δεν έγιναν βιοψίες του περονιαίου νεύρου. Οι Stebner και συν σε βιοψίες του επιπολής περονιαίου νεύρου που έγιναν σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΠΝ διεπίστωσαν την ταυτόχρονη συνύπαρξη απώλειας μυελίνης και εκφύλισης κατά Wallerian. Αρκετοί από τους ασθενείς με ΧΑΠ είχαν παθολογικά αυξημένο το μέγιστο και ελάχιστο ΛΧ των F-κυμάτων γεγονός που μάλλον υποδηλώνει σημαντικά απομυελινωτική βλάβη των μακρών άλφα νευραξόνων<sup>18-19</sup>.

Τα ευρήματά μας αυτά είναι διαφορετικά από αυτά άλλων ερευνητών<sup>3,17</sup> που παρατήρησαν ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα συμβατά με εκφυλιστική μεταβολική νευροπάθεια.

Η επιβράδυνση της κινητικής ταχύτητας αγωγής σε ασθενείς με απώλεια βάρους ίσως να αντανάκλα την επίδραση της ελάττωσης της θερμοκρασίας στη μείωση της νευρικής αγωγιμότητας που έχει υπολογιστεί σε 2 m/sec/°C. Όλος ο νευροφυσιολογικός έλεγχος έγινε στο ίδιο εργαστήριο με σταθερή θερμοκρασία στους 23°C στην οποία η νευρική αγωγιμότητα θεωρείται πως δεν μεταβάλλεται. Από την έρευνα της θρεπτικής κατάστασης των εξετασθέντων ατόμων (% λίπος σώματος, BMI) βρέθηκε πως κανείς από τους ασθενείς με ΧΑΠ δεν παρουσίαζε διαταραχές της θρέψης.

Νικοτινικοί υποδοχείς έχουν βρεθεί στους νευράξονες και στις απολήξεις τους, στις κινητικές και αισθητικές ίνες. Η κατάληψη των υποδοχέων αυτών από νικοτίνη σε μεγάλες δόσεις επηρεάζει την αγωγιμότητα των νεύρων και ίσως είναι ο καλύτερος αιτιολογικός παράγων για την πολυνευροπάθεια σε ασθενείς με ΧΑΠ. Το κάπνισμα ίσως συνδυάζεται με τις αισθητικές νευροπάθειες ιδίως σε ασθενείς που είχαν καπνίσει περισσότερα από 60 πακέτα-έτη, γεγονός που ίσως συσχετίζεται με την παθογένεια των ΠΝ που συχνά παρατηρούνται σε καπνιστές που έχουν αναπτύξει ΧΑΠ.

Η ηλικία έχει αποδειχθεί πως επηρεάζει το εύρος του αισθητικού δυναμικού<sup>23</sup>. Ο προδιαθετικός αυτός παράγοντας είχε αποκλεισθεί από την δικιά μας μελέτη επειδή οι ασθενείς με ΧΑΠ και τα φυσιολογικά άτομα ήταν αντίστοιχης ηλικίας.

Η εξέλιξη των πολυνευροπαθειών σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν αρκετά βραδεία<sup>18</sup>. Πράγματι και εμείς δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης εξέτασης σε καμία από τις εξετασθέντες παραμέτρους της νευρικής αγωγιμότη-

τας στους 17 ασθενείς που εξετάσαμε για 2η φορά.

Η σύγκριση των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας με την αγωγιμότητα των νεύρων των κάτω άκρων έδειξε σημαντική συσχέτιση FVC, FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub> και των ταχυτήτων αγωγής των νεύρων των κάτω άκρων. Η μέση PaCO<sub>2</sub> των ασθενών μας ήταν 43.2±10 mmHg. Στη μελέτη αυτή δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της PaCO<sub>2</sub> και των ταχυτήτων αγωγής των νεύρων των κάτω άκρων. Κανείς από τους ασθενείς μας δεν ήταν σε οξεία ανεπνευστική ανεπάρκεια και οι τιμές του pH ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια, γεγονός που σημαίνει ότι τα ευρήματά μας δεν σχετίζονται με τις μεταβολές του pH. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την εξάρτηση της νευρικής αγωγιμότητας από την οξυγόνωση των περιφερικών νεύρων σε μη θηλαστικά και σε θηλαστικά<sup>23</sup>. Στον άνθρωπο έχει επίσης αποδειχθεί η επίδραση της ισχαιμίας στη νευρική αγωγιμότητα<sup>24</sup>. Το ανοξικό αποτέλεσμα σε χρόνια απόφραξη μεγάλων αρτηριών πιστεύεται πως είναι ο κύριος παράγων νευροπάθειας που παρατηρείται στους ασθενείς με χρόνια αρτηρίτιδα. Πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ αναπτύσσουν ιστική υποξία και το επίπεδο της PaO<sub>2</sub> συνδέεται με την επιβίωση. Πράγματι σε ασθενείς με ΧΑΠ και φυσιολογικά αέρια αίματος σε ηρεμία και άσκηση η θνησιμότητα ήταν 9.1% και αυξάνετο σε 34.6% σε ασθενείς με παθολογικά αέρια αίματος<sup>28</sup>. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν υποξυγοναιμία ή σοβαρότητα της οποίας ευσυχετιζότο με τον βαθμό ελάττωσης της ταχύτητας αγωγής στα νεύρα των κάτω άκρων. Είναι πολύ πιθανόν πως η χρόνια υποξυγοναιμία ίσως είναι μερικά τουλάχιστον υπεύθυνα για τις διαταραχές της αγωγιμότητας που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η αντανάκλαστική ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΧΑΠ προϋποθέτει τη φυσιολογική λειτουργία του ANS. Οι δοκιμασίες που εφαρμόσαμε στη μελέτη μας είναι γνωστές κυρίως για την διάγνωση των αυτονόμων νευροπαθειών σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη<sup>14</sup>. Με την μελέτη αυτή αποδείξαμε ότι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν πιο συχνά αυτόνομες νευροπάθειες απ' ό,τι φυσιολογικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας.

Η σοβαρότητα της αναπνευστικής αρρυθμίας εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα, την αναπνευστική συχνότητα και την ηλικία<sup>30,31</sup>. Σημαντικές μεταβολές στην ενδοθωρακική πίεση δεν είναι συνήθεις σε ήρεμη αναπνοή ασθενών με ΧΑΠ. Αυτές οι μεταβολές μπορούν να επηρεάσουν την καρδιακή λειτουργία και την αρτηριακή πίεση<sup>31</sup> προκαλώντας μεταβολές του καρδιακού ρυθμού από την ανεξάρτητη διέγερση των έξω και ενδοθωρακικών υποδοχέων<sup>33</sup>. Η αύξηση των μεταβολών των ενδοθωρακικών και εξωθωρακικών πιέσεων σε φυσιολογικά άτομα (όπως σε αναπνοή διαμέσου αντιστάσεων) δεν επηρεάζει τα καρδιοαναπνευ-

στικά αντανάκλαστικά, ενώ ασθενείς με βρογχικό άσθμα έχουν αυξημένα τα αντανάκλαστικά αυτά γεγονότα που σημαίνει ότι η ενδοθωρακική πίεση δεν είναι σημαντικός παράγων στη διακύμανση των αντανάκλαστικών αυτών. Μικρή είναι επίσης και η επίδραση του αναπνευστικού όγκου στις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού. Μια αύξηση κατά 50% του αναπνευστικού όγκου επιφέρει 15% αύξηση του αναπνευστικής αρρυθμίας. Ασθενείς με ΧΑΠ δεν αυξάνουν τον αναπνευόμενο όγκο αέρα όταν δεν είναι σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Πιστεύουμε πως η ελάττωση των αντανάκλαστικών που ρυθμίζονται από το ΑΝΣ σε ασθενείς ΧΑΠ πιθανόν να οφείλεται σε ελάττωση της δραστηριότητας των τασεοϋποδοχών ή στην «αδράνεια» των συνδέσεων στο εγκεφαλικό στέλεχος, γεγονότα που έχουν σαν τελικό την ελάττωση της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού<sup>36</sup>. Είναι πιθανόν ότι η υποξία ή η υπερκαπνία σε ασθενείς με ΧΑΠ επιδρούν στο ΚΝΣ και επηρεάζουν με αυτό τον τρόπο τα αντανάκλαστικά που ρυθμίζονται από το ΑΝΣ.

Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ των τιμών των δοκιμασιών του ΑΝΣ και των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας (FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub>, PaO<sub>2</sub>) αλλά δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των δοκιμασιών του ΑΝΣ και των ταχυτήτων αγωγής των περιφερικών νεύρων. Επίσης η ύπαρξη των περιφερικών νευροπαθειών δεν αποτελούσε και προδιαθετικό παράγοντα αυτόνομης νευροπάθειας στους ασθενείς με ΧΑΠ. Δηλαδή ο αριθμός των ασθενών με ΧΑΠ και ταυτόχρονη ύπαρξη περιφερικής και αυτόνομης νευροπάθειας ήταν περίπου ο ίδιος με τον αριθμό των ατόμων με ΧΑΠ στους οποίους η ΠΝ δεν συνοδεύταν από Αυτόνομη νευροπάθεια (πίνακας VI). Όλα αυτά τα ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν με την υπόθεση πως οι διαταραχές που συσχετίζονται με την ΧΑΠ, όπως η υποξυγοναιμία, είναι υπεύθυνη για την δημιουργία ΠΝ και Αυτόνομης νευροπάθειας στους ασθενείς αυτούς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Appenzeller O., Parks RD., MacGee J.: Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract. *Am J Med* 1968, 44:873-880.
2. Kinsman RA., Yaroush RA., Fernandez E., Dirks JF., Shcock M., Fukuhara J.: Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest* 1983, 85:755-761.
3. Faden A., Mendoza E., Flynn F.: Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease: possible pathophysiologic role of smoking. *Arch Neurol* 1981, 3:639-642.
4. Moore N., Lerebours G., Senant J., Ozenne G., David Ph., Nouvet G.: Peripheral neuropathy in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985, 2:1311.
5. Narayan M., Ferranti R.: Nerve conduction impairment in patients with respiratory insufficiency and severe hypoxemia. *Arc Phys Med Rehabil* 1978, 58:188-192.
6. Valli G., Barbiery S., Sergi P., Fagoumi Z., Berardinelli P.: Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47:1117-21.
7. Argyropoulou P., Patakas D., Kioumis I., Kontakiotis Th.: Autonomic neuropathy in patients with COPD. 3rd Greek Thoracic Soc. Meeting. Thessaloniki 1986 (abst).
8. Patakas D., Louridas G., Kakavelas H.: Reduced baroreceptors sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1982, 37:292-295.
9. Cotes JE.: *Lung Function* Blackwell Oxford 1973.
10. Durnin JVGA, Womersley J.: Body fat assessed from total thickness: measurements on 481 man and women from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, 32:77-97.
11. Alpers DH., Clouse RE., Stenson WF.: *Manual of nutritional Therapeutics* 2nd ed Little, Brown and Co. Boston 1988.
12. Ewing DJ., Clark BF.: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br J Med* 1982, 916-918.
13. Peiglou-Harmoussi S.: *Studies in F-wave behaviour*. Ph D. Thesis 1983, University of Newcastle Upon Tyne.
14. Peiglou-Harmoussi S., Howel D., Fawcett PRW., Barwich DD.: F-response behavior in a control population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985, 48:1152-1158.
15. Lerebours G., Nouvet G., Senant J., Moore N., Arnaud F.: Neuropathie peripherique chez le bronchopathe chronique. Une etude sur 128 patients. *Prax Clin Pneumol.* 1988, 42:400-402.
16. Paramelle B., Vila A., Pollac P., Muller P.: Frequence des polyneuropathies dans des bronchopneumonopathies chroniques. *La presse Medicale* 1986, 15:12.
17. Nowak D., Eickhoff W., Pfeiffer G., Kunze K., Magnussen H.: Increased incidence of peripheral neuropathies in patients with hypoxic and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987, 215-21.
18. Dominique J., Shahani BT., Young RP.: In vivo documentation of dysfunction in alpha motor axons of different diameter. *Annals of Neurology* 1980, 8:126-131.
19. Shahani BT., Potts F., Dominique JN.: F-response studies in peripheral neuropathies. *Neurol Neurosurg.* 1980, 39:409-410.
20. Aminoff MJ.: *Electromyography in Clinical practice*. Mento Park, Calif. Addison Wesley 1978 pp 110-116.
21. Stoebner P., Gross R.: Histopathology of peripheral neuropathy in chronic obstructive lung disease. *Xth*

- International Cong of Neuropathology Stockholm 1986 (abst).
22. Simpson LL., Curtis DR.: Neuropoisons. Their pathophysiological action. New York Plenum Press 1974, Vol 2 pp 61-97.
  23. Buchtal F., Rosenfalk A.: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Res* 1966, 3:1-122.
  24. Lorento de Nor: Study of nerve physiology, stud Rockefeller. *Inst Med Res* 1947, 131:1-496.
  25. Maruhashi J., Wright EB.: Effect of oxygen lack on isolated mammalian (rat) nerve fibre. *J. Neurophysiol* 1967, 30:437-452.
  26. Nielsen IK., Kardel T.: Decremental conduction in normal nerves subjected to ischemia; *Acta Physiol Scand* 1974, 92:249-262.
  27. Daube JR., Dych PF.: Neuropathy due to peripheral vascular disease. In Dych, Thomas PK., Lambert IH, eds *Peripheral Neuropathy*, Philadelphia Saunders 1975 pp 714-733.
  28. Kreukniest J.: Death rate and pulmonary function in patients with chronic non specific lung disease (CNSLD) after a 10 year follow up. *Respiration* 1971, 28:314-330.
  29. Mithoeffer IC., Holford FD., Keigley JA.: The effect of oxygen administration on mixed venous oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1974, 66:122-132.
  30. Bennet T., Farguhar IK., Hosking DJ., Hampton JR.: Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes melitus. *Diabetes* 1978, 27:1167-74.
  31. Eckberg DL.: Human sinus arrhythmia as an index of vagal outflow. *J Appl Physiol* 1983, 54:961-66.
  32. Buda AJ., Pinsky MR., Ingles NB., Daugter GT., Stinson EB.: Effects of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979, 301:453-459.
  33. Fitzgerald RS. Robothan JL, Anand A.: Baroreceptors output during normal and obstructed breathing and Mullers manoeuvres. *Am J Physiol* 1981, 240:721-29.
  34. Kallenbach JM, Wesber T., Dwndeswell R.: Reflex heart rate control in asthma evidence of parasympathetic overactivity. *Chest* 1986, 87:644-48.
  35. Tobin M., Jenouri G., Birch B.: Breathing patterns: Normal subjects. *Chest* 1983:202-205.
  36. Kantona PG., Poitras JW., Barnet GO., Terry BS.: Cardiac vagal efferent activity and heart period in carotid sinus reflex. *Am J Physiol* 1970:1030-1037.

# ***Peripheral and Autonomic neuropathy in patients with chronic obstructive pulmonary disease***

Th. KONTAKIOTIS, PEIOGLOU XARMOUSSI S., PATAKAS D., MYLONAS J., ANTONIADIS A.

## **ABSTRACT**

Peripheral subclinical polyneuropathy was a common finding in our COPD patients. The considerable slowing of motor conduction velocities mainly in lower limbs with insignificant changes in axon potentials are most compatible with demyelinating neuropathy. The presumed etiopathogenic factor is hypoxia, since heavy smokers and alcoholics were excluded. The evolution of neuropathy in COPD patients seems to be very slow.

We have also demonstrated that in our COPD patients autonomic neuropathies were significantly more frequent than among the age matched controls. The existence of peripheral neuropathy is a not a factor predisposing to autonomic neuropathy in our VOPD patients.

PNEUMON (1992) 22-30

Cerebral impairment in patients with chronic respiratory failure is well known, as the role of hypoxia and hypercapnia in its emergence. Peripheral nervous system alterations during chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with respiration insufficiency seems more frequent than usual neurologic practice suggests. Appanzeller et al<sup>1</sup> first reported bilateral and symmetrical nerve disorders in patients who had wasting associated with COPD, later Kinsman et al<sup>2</sup> emphasized the frequency of sensory disturbances in patients with COPD. Electrophysiological studies demonstrated nerve abnormalities in 60-70% of the examined patients usually without any obvious clinical signs of neuropathy<sup>3,4,5,6</sup>.

It seems that neuropathy in COPD patients is extensive involving also the autonomic nerve system. The COPD patients had evidence of diminished parasympathetic and neural sympathetic drive com-

paired to normal subjects of the same age<sup>7</sup>. Also in the same patients diminished activity of their baroreceptors was found when their blood pressure was increased with IV phenylephrine injection<sup>8</sup>.

The purpose of the present study was to examine a cross section of patients with COPD to establish whether clinical or subclinical peripheral and autonomic neuropathy commonly occurs in the absence of specific metabolic disorders (diabetes, renal failure, malnutrition) or toxic agents (tobacco, alcohol), which could be implicated in the cause of this condition.

## **Patients and Methods**

Twenty eight patients (25 men and 3 women) with chronic obstructive pulmonary disease were selected for the study. Also 21 age-matched controls with

### **Key Words:**

- Peripheral neuropathy
- Autonomic neuropathy
- Chronic obstructive pulmonary disease

\* *Respiratory Failure Unit and 2nd Neurological Clinic, Uni. Thessaloniki Greece*

normal pulmonary function were used as the control group; most of them were relatives of our hospital personnel.

Our COPD subjects were selected from our pulmonary clinic and had a Forced Expiratory Volume at 1st (FEV<sub>1</sub>) that was 65% or less of their Vital Capacity (FVC) (means 54.4%±12.5) and significant changes in arterial blood gases. On the basis of complete pulmonary studies (spirometry and arterial blood gas determination) the diagnosis of COPD was excluded in our control subjects (table 1).

Informed consent was obtained from all of our patients and control subjects. Individual were excluded if they were older than 70 years, or if they had a history of any condition (eg diabetes, alcoholism, etc) or any medication known to be associated with polyneuropathy. None of our patients were on almitrine bismesilate. In addition, prior to the study, all subjects were screened for known cases of peripheral neuropathy. Laboratory tests included complete blood cell count, fasting blood glucose, VDRL, blood chemistry studies using an automatic multiple analysis system. All subjects had normal renal and liver function, normal serum folate level and B12. Patients and control subjects were excluded from our study if they had smoked more than 10 cigarettes a day for the last five years. In all patients and controls blood HbCO levels were less than 301.

### Clinical examination

A history was taken and complete neurologic examination performed on all patients and normal subjects. Body fat was estimated indirectly from measurements of body skinfold thickness using the method of Durnin and Womersley<sup>10</sup> and expressed as a percentage of body mass. The body mass index (BMI) was calculated from subjects Weight (W) in Kg

and height (h) in meters according to the formula:

$$BMI = W/h^2 \quad 11$$

### Electrophysiological tests

The investigations were carried out in a warm room and care was taken to ensure that the subject was relaxed. A Medalec MS6 EMG apparatus was used to carry out all studies. Stimulation was performed using surface pad electrodes soaked in saline with the cathode situated distally.

The active electrode was placed over the muscle belly and the reference electrode was positioned over the tendon at the base of the appropriate first metacarpal. A stimulus frequency of 1 Hz and pulse duration of 0.2 msec were used. Recordings were made from the thenar, hypothenar, extensor digitorum brevis and abductor halucis muscles for the median, ulnar, peronial and tibial respectively. Gain settings of 05 mV and 5 mV were used for measuring the latency and amplitude respectively. The terminal latency peak to peak M response amplitude, motor sensory conduction velocities and sensory nerve action potentials were determined in median, ulnar, peronial and tibial nerves unilaterally. Values were considered abnormal when they were below the range of distribution of normal values for our laboratory (tables II and III)<sup>120</sup>.

The F-responses in the above nerves were recorded from the abductor policis brevis (APB), abductor digiti minimi policis, extensor digitorum brevis and abductor hallucis respectively, using the same electrode arrangement as for conduction velocity studies.

Each nerve was stimulated supramaximally with stimulus frequency 1 Hz and pulse duration of 0.2 msec recordings were made with a sweep-speed of 5 msec/cm and a sensitivity of 0.2 or 0.5 mV/div.

Table 1. ANTHROPOMETRIC AND PULMONARY FUNCTION DATA

	Age (years)	BMI <sup>1</sup> Kgr/m <sup>2</sup>	Body fat %	FEV <sub>1</sub> % normal value <sup>2</sup>	FVC % normal value	PaCO <sub>2</sub> mmHg	PaCO <sub>2</sub> mmHg
COPD	61.5 ± 1.6	25.5 ± 5.4	32.1 ± 7.8	38.3 ± 8.8	52.9 ±15.4	57.3 ± 6.4	43.2 10.0
controls	4.0 ± 7.0	23.0 ±7.35	34.3 ± 4.0	107.3 ± 9.6	97.9 ± 8.4	92 ± 4.5	35.7 ± 2.1

1. BMI | Body Mass Index = Weight (kgr) height<sup>2</sup> (m)

2. Cotes JE<sup>9</sup>

Table 2. MOTOR NERVES CONDUCTION VALUES: NORMAL, Controls, COPD

	MEDIAN				ULNAR				PERONEAL			TIBIAL		
	MCVc	MCVp	MLT	M-RA	MCVc	MCVp	MLT	M-RA	MCV	MLT	M-RA	MCV	MLT	M-RA
<i>Normals (range)</i>	61-77	49-67	2.8-4.2	8-27	55-81	49-67	2-3.4	5.5-22.5	40-58	2-5.5	0.5-9.7	40-58	2-8	2-9.8
<b>CONTROLS</b>														
x	57.2	66.9	3.8	13.3	56.9	68.5	3.0	9.7	53.2	3.9	6.1	55.6	5.5	9.5
SD	7.9	7.9	0.5	5.6	6.1	9.1	0.4	3.2	6.1	1.2	2.7	9.0	7.4	5.0
<b>COPD (1st examination)</b>														
x	51.5	60.1	4.7	11.4	52.7	62.7	3.2	10.3	45*	4.2	5.4	47.8*	4.5	6.3*
SD	11.2	14.0	0.6	5.1	7.9	9.7	1.7	3.6	6.9	0.6	3.4	6.0	0.9	3.8
<b>COPD (2nd examination)</b>														
x	52.6	60.8	12.5	53.9	63.1	2.9	9.9	45.8*	4.9	6.1	45.7*	4.1	8.0	
SD	9.7	10.8	0.7	3.4	7.2	9.7	0.4	2.9	5.3	2.3	2.0	8.8	0.8	3.8

x=mean values, SD = standard deviation of the mean

\* significant difference ( $p < 0.05$ ) between controls and 1st and 2nd examination (mean-Wittney U test)

MCV: Motor conduction velocity (p peripheral, c central), m/sec.

MLT: Motor terminal latency, milliseconds.

M-RA: M response amplitude, m.

The F-responses were clearly isolated. The F-responses were isolated from the simultaneously recorded M-response. Successive stimuli were applied until a total of 20 F-responses were recorded. The latency of the F-response was taken as the interval between stimulus artifact and first deflection of the late evoked response; the minimum and the maximum latency values were determined for each nerve. Permanent recordings were made on polaroid film. The recorded values were evaluated in relation to the patients' height and age<sup>13,14</sup>.

### The Autonomic nervous system evaluation

The autonomic nervous system tests were performed using the method of Ewing and Clark<sup>15</sup>. The parasympathetic system was evaluated from: 1. The heart rate response to a Valsalva manoeuvre. We calculated the Valsalva ratio of the longest R-R interval after manoeuvre to the shortest R-R interval during quiet breathing. The mean maximum and minimum difference in heart rate was calculated during six inspirations and expirations, and 3. The immediate heart rate response to standing. We calculated the ratio of the minimum R-R interval to the maximum R-R interval. The sympathetic system was assessed by: 1. the blood pressure response to stand-

ing. We calculated the difference of the systolic blood pressure when the patient was lying down quietly and when immediately standing up and 2. The blood pressure response to sustained handgrip. We calculated the difference of diastolic blood pressure when the patient maintained a handgrip at 30% of his maximum force for up to 5 minutes.

Table 3. SENSORY NERVE VALUES: NORMALS, CONTROLS, COPD.

	MEDIAN		ULNAR		SURAL	
	NAP	SCV	NAP	SCV	NAP	SCV
<i>NORMALS (range)</i>	9-58	42-68	5-32	47-67	5-33	36-48
<b>CONTROLS</b>						
x	10.9	37.9	7.8	46.1	13.3	44.6
SD	4.7	10.0	4.5	16.0	7.1	18.2
<b>COPD (1h examination)</b>						
x	11.5	37.7	6.0	40.6	11.3	38.1*
SD	4.0	5.5	2.6	6.0	6.1	13.4
<b>COPD (2h examination)</b>						
x	12.3	36.0	6.5	37.9	9.5	37.0
SD	5.1	6.6	2.7	12.8	7.8	20.7

Mann Whittney U test,  $p < 0.05$

NAP, Nerve Action Potential (microvolts)

SVC, Sensory conduction velocity (m/sec)

Patients were granted "normal" when all the tests were normal, "slight disturbance" when one of the tests was abnormal and "parasympathetic lesion" when at least two of the tests were abnormal. Combined neuropathy was diagnosed when two or more parasympathetic tests were abnormal with at least one of the sympathetic tests.

## RESULTS

Four of the 28 COPD patients demonstrated clinical and electrophysiological symptomatology of peripheral neuropathy. Neurological examination results were abnormal in these patients showing diminished vibratory sense in the lower extremities and diminished or absence of ankle reflexes. Electrophysiological studies demonstrated a definite (more than 10%) decrease of motor or sensory conduction velocity in three nerves. Ten more of our COPD patients had incomplete clinical symptomatology (abnormalities only in vibratory sense) and their conduction velocities were 5-10% below the lowest range of our normal subjects.

None of the 21 normal age matched controls demonstrated a complete symptomatology of peripheral neuropathy. Ten of them had reduced conduction velocities 5-10% below the lowest range value) and only five of them had an incomplete clinical symptomatology.

The tables II and III compare electrophysiological findings. The values of our controls and COPD patients were in the low range of our normal values. There were significant differences between patients and the controls for the peroneal and tibial motor nerves, with the amplitude of motor nerve conduction velocities being discriminator of the two groups rather than the distal latency. In contrast sensory nerve conduction velocities were significantly different only for the sural nerve.

In our control subjects the maximum F-wave latency (F max) was  $31.31 \pm 2.77$  msec for the median nerve,  $31.2 \pm 2.8$  msec for the ulnar nerve  $48.1 \pm 18.9$  msec for the peroneal nerve and  $53.7 \pm 3.4$  msec for the tibial nerve. The corresponding values for F-waves minimal latency (F min) were found  $26.8 \pm 3.4$ ,  $27.0 \pm 2.64$ ,  $41.5 \pm 16.9$  and  $46.5 \pm 5.9$  msec. In our COPD patients we had found that the F max was  $32.9 \pm 4.8$  msec for the median nerve,  $31.0 \pm 2.64$  msec for the ulnar,  $51.8 \pm 20.6$  msec for the peroneal and  $56.8 \pm 12.9$  msec for the tibial nerve; the corresponding F min latencies were  $26.5 \pm 2.63$ ,  $27.7 \pm 2.83$ ,  $43.04 \pm 17.5$  and  $46.14 \pm 17.5$  msec. During our second examination 6-18 months later these values did not significantly

change.

It is well known that F waves latency depends on the subjects height and age; our normal values in relation to height have been reported elsewhere<sup>14</sup>. Using the normal values tables, we found that the percentage of COPD patients with increased (more than 10% over our mean normal values) F waves minimal and maximal latencies in the peroneal tibial and sural nerves were statistically significantly more ( $\chi^2$  test) than the corresponding control subjects. The number of COPD patients with abnormal F wave maximal latency in the ulnar nerve was also significantly higher than the number of control subjects with the same degree of abnormality (fig. 1).

In table IV we compare pulmonary function tests and blood gases with the conduction velocities of our COPD patients. There are significant correlations between FVC,  $FEV_1$ ,  $\%FEV_0$ , and motor conduction velocities of the peroneal, tibial and sural nerves. These correlations are higher for  $PaO_2$ ; we found no significant correlation between  $PaCO_2$  and conduction velocities. Also we found no significant correlations between motor conduction velocities and BMI and % of body fat.

Table 4. CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN CONDUCTION VALUES AND PULMONARY FUNCTION TESTS

NCV	FVC	$FEV_1$	$\%FEV_1$	$PaCO_2$	$PaO_2$
Peroneal	0.237	0.345	0.440a	0.494b	-0.303
Tibial	0.378a	0.440a	0.387a	0.409a	-0.305
Sural	0.434a	0.455a	0.336	0.510b	-0.078

a:  $p < 0.05$  b:  $p < 0.01$ .

Electromyographic abnormalities were found in 4 COPD patients and consisted of decreased interference pattern large amplitude polyphasic potentials and fibrillations in the extensor digitorum brevis and tibialis anterior muscles. Neurologic examination results were abnormal in all these patients, showing diminished or absent ankle reflexes and diminished position and vibratory sense in the lower extremities. Hypermalities were consistent with peripheral sensorimotor polyneuropathy; these patients had moderate muscle wasting.

Toxic factors including treatment medications and cigarette smoking might adversely affect nerve function. The former were excluded because the common drugs (b-agonists, diuretic) were not neurotoxic; none of the 4 patients with muscle atrophy were on

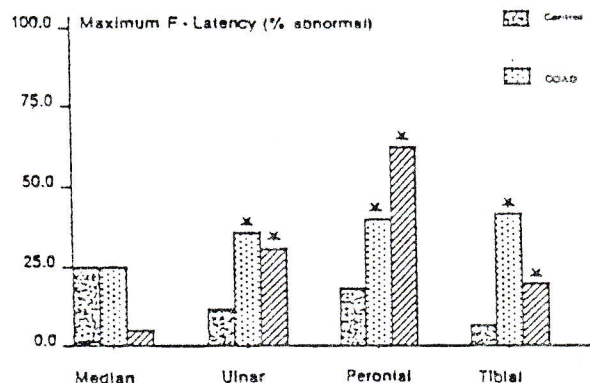
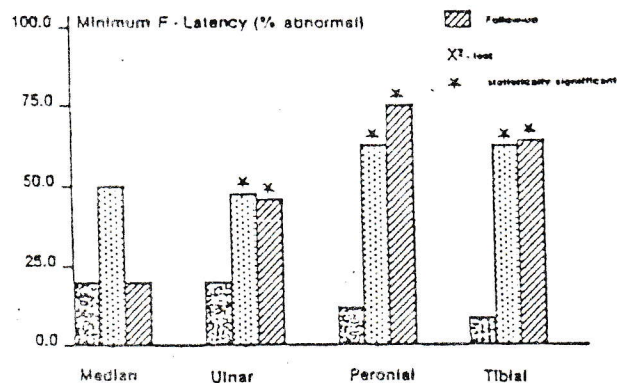


Fig. 1: The number of COPD patients with abnormal (prolonged) F waves maximal and minimal latency was statistical-



ly significantly higher than in our control subjects.  $\chi^2$  test,  $p < 0.05$ .

corticosteroids. However a possible role of cigarette smoking in the pathogenesis of COPD-associated neuropathy was considered. A careful smoking history was taken for the 21 controls and the 28 patients. Expressed as a pack-year, control subjects had no significantly lower cigarette consumption than COPD patients ( $13 \pm 5.1$  vs  $12.3 \pm 8.2$ ). Specifically in 5 of the 9 COPD non-smokers nerve function abnormalities were identified, and in 11 of the 19 COPD smokers. Thirteen controls were smokers and from them 7 had abnormal electrodiagnosis findings; among the 8 non smokers 3 had nerve function abnormalities. Statistical analysis of these proportions ( $\chi^2$  test) showed no significant differences.

Seventeen of our COPD patients had a second examination 6-18 months later. We found a mean of FVC  $50.5\% \pm 29.1$ , FEV<sub>1</sub>  $39.3 \pm 19.2$  (% predicted), % FEV<sub>1</sub>,  $58.7 \pm 5.7$ , PaO<sub>2</sub>  $57.2 \pm 10.5$  mmHg and PaCO<sub>2</sub>  $46.2 \pm 6.8$  mmHg. When we compared these values with the corresponding values of our first examination we found no statistically significant differences. Also electrodiagnostic differences between the first and second examination of our COPD patients were not identified (see tables I and III).

Table V shows the results of the autonomic nervous system tests together with the international standards<sup>12</sup>. The parasympathetic tests (Valsalva ratios) and heart rate response to standing were significantly decreased in our patients. In sympathetic

Table 5. MEAN VALUES IN TESTS OF CARDIOVASCULAR AUTONOMIC FUNCTION IN CONTROLS AND COPD PATIENTS

	Controls	COPD	Normal	Normal Values Borderline	Abnormal
<b>PARASYMPATHETIC FUNCTION TESTS</b>					
□ Valsalva ratio	1.42±0.25	1.21±9.16*	>1.21	1.11-1.20	<1.10
□ Min-max Heart rate in deep breathing (beats/min)	12.62±5.41	12.11±7.72*	>15	11-14	<10
□ Heart rate response to standing (30: 15 beat ratio)	1.08±0.11	1.04±0.05*	>1.05	1.01-1.03	<1.00
<b>SYMPATHETIC FUNCTION TESTS</b>					
□ Fall in systolic blood pressure in stading (mmHg)	11.9±10.3	17.91±8.9*	<10	11-29	>30
□ Increases in diastolic blood pressure to sustain handgrip (mmHg)	17.0±7.2	18.4±6.1	>16	11-15	<19

\* test  $< 0.05$  between controls and COPD

control tests the blood pressure response to standing was statistically significantly higher in our patients than in control group.

Table VI shows the number of control subjects and COPD patients with abnormal and normal electrodiagnostic tests who had abnormal parasympathetic and sympathetic function tests. Only one subject of our controls had abnormal autonomic nervous system tests. In contrast 7 of our COPD patients without peripheral neuropathy and 10 of those with peripheral neuropathy had abnormal autonomic nervous system tests. Between our COPD patients, autonomic nervous system abnormalities were statistically more frequent than in controls ( $\chi^2 = 15.55, p < 0.001$ ). In contrast the frequency of autonomic neuropathy among COPD patients with or without peripheral neuropathy was not statistically significantly different ( $\chi^2 = 1.347$ ).

There were good correlations between pulmonary function tests and autonomic nervous system tests (table VII). A statistically significant correlation was

found between  $FEV_1$ ,  $FEV_1\%$ , and  $PaO_2$ , and the autonomic function tests with exception the increase in diastolic BP to sustained handgrip.

Finally, Table VIII presents the correlation coefficients between the motor conduction velocity of peroneal, tibial and sural nerves and the autonomic nerve function tests. The correlations were poor and significant only between the Valsalva manoeuvre and conduction velocity of sural nerve.

COMMENTS

The findings of this study indicate that subclinical motor and sensory polyneuropathy was a common finding among our COPD patients and our age matched controls. Fifty (50%) of our COPD patients had abnormal findings in nerve conduction studies and impaired nerve conduction was more commonly found in the lower extremities than in the upper extremities. Ten of our controls (47%) had also abnormalities in nerve conduction studies.

Table 6. NUMBER OF CONTROL AND COPD SUBJECTS WITH ABNORMAL AUTONOMIC NERVOUS TESTS

		<i>Normals</i>	<i>Borderline Parasympathetic</i>	<i>Abnormal Parasympathetic</i>	<i>Combined Autonomic Neuropathy</i>
Controls with peripheral neuropathy:	10	10	—	—	—
Controls without peripheral neuropathy:	11	10	—	—	1
COPD with peripheral neuropathy:	14	4	4	2	4
COPD without peripheral neuropathy:	14	7	3	2	2

Table 7. CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM TESTS AND PULMONARY FUNCTION PARAMETERS

	<i>FVC</i>	<i>FEV<sub>1</sub></i>	<i>FEV<sub>1</sub></i>	<i>PaO<sub>2</sub></i>	<i>PaCO<sub>2</sub></i>
Vals. ratio	-0.207	0.634*	0.561*	0.621*	-0.081
Min-max HR in deep breathing	-0.212	0.373*	0.289	0.376*	-0.251
HR response to standing	-0.131	0.630*	0.586*	0.604*	-0.192
Fall in systolic BP to standing	-0.100	-0.422*	-0.296	-0.532	0.278
Increase in diastolic BP to sustain handgrip	-0.97	0.071	0.068	-0.045	0.167

\* all values  $>0.323$  are significant ( $p < 0.05$ )

Table 8. CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN CONDUCTION VELOCITIES AND AUTONOMIC NERVE FUNCTION TESTS

	MOTOR CONDUCTION VELOCITY		
	Peroneal	Tibial	Sural
Vals. Ratio	0.237	0.207	0.554*
Min-max HR in deep breathing	1.101	0.023	0.286
HR response in standing	0.144	0.093	0.330
Fall in systolic BP in standing	-0.138	0.093*	-0.119
Increase in diastolic BP to sustain handgrip	-0.016	0.065	0.139

\*  $p < 0.05$ 

In contrast to these similarities there are several differences between the two groups: Clinical signs suggesting peripheral neuropathy were more frequent between our COPD patients; a complete symptomatology of peripheral neuropathy was developed in 4 and incomplete in 10 of them. Only 5 of the 21 controls had an incomplete symptomatology of peripheral neuropathy. In other studies<sup>5,15,16</sup>, the percentage of COPD patients with clinical signs of peripheral neuropathy was estimated to be 80%, or 27%.

Electromyographic abnormalities were found in 4 COPD patients, in the lower extremities and were more frequent in the most distal muscles. None of our controls had electromyographic abnormalities.

The conduction velocities of peroneal tibial and ulnar nerves were significantly lower in COPD patients than in control subjects (tables II and III). Similarly the number of COPD patient with abnormal F wave maximal and minimal latency were significantly higher than the number of controls with the same abnormalities (Fig. 1).

The considerable slowing of motor conduction velocities of the lower limbs with insignificant changes in axon potentials are more compatible with demyelinating neuropathy. Peroneal nerve biopsy was not performed in this study. Appenzeller et al<sup>2</sup>, Stoebner and al<sup>21</sup> obtained peroneal nerve biopsy specimen from their patients with neuropathy; their findings appeared to be relatively non specific, showing loss of myelin and Wallerian degeneration. Several of our COPD patients developed an increased maximum and minimum F wave latency in peroneal and tibial nerves; these changes underline disfunction of long alpha neuron axons<sup>18,19</sup>

These findings differ from other studies<sup>3,17</sup> which

observed electrodiagnostic abnormalities compatible with axonal neuropathy, similar to those found in nondemyelinating metabolic neuropathy.

Slowing of motor conduction velocity, in patients with substantial wasting may reflect the effect of cooling on nerve conduction, estimated to 2m/sec/<sup>o</sup>C of temperature difference from normal. All of the studies were done in the same laboratory with a constant temperature of 23<sup>o</sup>C, a temperature at which the nerve conduction velocity is not influenced. Also from our nutrition indices (%body fat and BMI) we have demonstrated that none of our COPD patients suffer from malnutrition.

Nicotine receptors are found on the axons and terminals of many sensory and motor fibres, and since nicotine at high doses may affect sensory and neuromuscular transmission<sup>22</sup>, it is the most likely candidate for the neurotoxin in COPD-associated neuropathy. Cigarette smoking did correlate with sensory nerve impairment to a remarkable degree and these correlations are particularly striking for patients whose smoking history exceeds 60 pack-year<sup>3</sup> and suggests cigarette smoking as a toxic factor in the pathogenesis of the non demyelinating type of neuropathy observed in COPD patients who smoke.

Age has been demonstrated to affect the amplitude of sensory action potentials<sup>23</sup>; this factor has been excluded through the inclusion of an age matched control group and from the observation that sensory action potentials did not differ significantly between these two groups.

We feel that the differences between our study and the others can be attributed to the fact that the consumption of tobacco was smaller amongst our controls and COPD patients and probably the toxic effect of nicotine were minimal.

The evolution of neuropathy in COPD patients seems to be very slow<sup>18</sup>. We were unable to demonstrate any electrodiagnostic differences in 17 of our COPD patients who had a second examination after 6-18 months; pulmonary function tests values had also remained unchanged.

We found statistically significant correlations between FVC, FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>0</sub>, and conduction velocities of the peroneal, tibial and sural nerves. The mean PaCO<sub>2</sub> in the patients was 43.2±10 mmHg whereas in controls the average was 35.7±2.1 mmHg. Lorente<sup>24</sup> failed to report a reduction in the speed of impulses in the mammalian nerves in high concentration of CO<sub>2</sub>. From this study it does not appear that PaCO<sub>2</sub> can be mainly responsible for impairment of nerve conduction since we found no correlation between PaCO<sub>2</sub> and nerve conduction velocities. None of our patients had acute respiratory failure and their pH values were normal. Therefore it seems unlikely that the results can be explained on the basis of pH changes.

Severe hypoxemia was observed in all our patients and this was well correlated with the reduction of conduction velocities. The hypoxemia could be the significant influencing factor in slowing the nerve conduction velocities. Several studies showed the dependence of electrical activity on oxygenation in non mammalian<sup>34</sup> and in mammalian species<sup>24</sup>. In man however, the experiments were directed to the ischaemic effect on nerve conduction studies<sup>26</sup>. Neuropathy in chronic occlusion of the large arteries is a known entity at present which is again believed to be a result of the anoxia effect<sup>27</sup>. Several COPD patients developed tissue hypoxia, during the course of their disease. The level of PaO<sub>2</sub> is linked to survival; the mortality among those with normal blood gases at rest and exercise was 9.1%; in those with abnormal blood gases was 34.6%<sup>28</sup>. Also the mortality of COPD patients related to tissue hypoxia<sup>29</sup>. It is possible that chronic hypoxia was at least partly responsible for the aggravation of conduction abnormalities in our COPD patients.

The reflexed regulation of the heart rate is dependent on the normal function of the ANS. The tests that we have used in our study are well known mainly in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy<sup>14</sup>. We have demonstrated that in our COPD patients autonomic neuropathies were significantly more frequent than among the age matched controls.

The severity of respiratory arrhythmia is dependent on heart rate, respiratory rate and age<sup>30,31</sup>. Significant changes in endothoracic pressure are unusual during resting breathing in COPD patients; these

changes can affect cardiac function and arterial pressure<sup>31</sup> causing changes of heart rate from stimulation of endo and exothoracic receptors separately<sup>33</sup>. Increases in changes of endothoracic pressure in normal subjects (breathing through resistance) does not affect the cardiorespiratory reflexes and in patients with bronchial asthma these reflexes are increased<sup>34</sup>, which means that the intrathoracic pressure is not important for the attenuation of these reflexes.

The influence of tidal volume on the changes of heart rate is also small; a 50% increase of tidal volume causes 15% increase of respiratory arrhythmia<sup>31</sup>. Patients with COPD when they are not in acute respiratory failure do not decrease their tidal volume so as to cause a decrease of these reflexes<sup>35</sup>.

We believe that the decrease of the reflexes of the ANS in patients with COPD is probably due to the decrease of baroreceptor function or to the inactivity of the connections of the brain stem which are responsible for the respiratory fluctuations of the heart rate<sup>36</sup>. It is possible that hypoxia and hypercapnia are acting on the CNS and affect in this way the reflexes of these patients.

We found good correlations between autonomic nervous system tests and pulmonary function tests (FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub>, PaO<sub>2</sub>) but not with motor conduction velocities of the peripheral nerves. Also the existence of peripheral neuropathy is not a factor predisposing to autonomic neuropathy in our COPD patients; in our COPD patients with and without peripheral neuropathy the number of those with autonomic neuropathy was about the same (table VI). These findings suggest that factors (mainly hypoxia) related to COPD evolution and pathophysiology are responsible for peripheral and autonomic neuropathy in these patients.

## REFERENCES

1. Appenzeller O., Parks RD., MacGee J.: Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract. *Am J Med* 1968, 44:873-880
2. Kinsman RA., Yaroush RA., Fernandez E., Dirks JF., Shcock M., Fukuhara J.: Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest* 1983, 85:755-761.
3. Faden A., Mendoza E., Flynn F.: Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease: possible pathophysiologic role of smoking. *Arch Neurol* 1981, 3:639-642.

4. Moore N., Lerebours G., Senant J., Ozenne G., David Ph., Nouvet G.: Peripheral neuropathy in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985, 2:1311.
5. Narayan M., Ferranti R.: Nerve conduction impairment in patients with respiratory insufficiency and severe hypoxemia. *Arc Phys Med Rehabil* 1978, 58:188-192.
6. Valli G., Barbiery S., Sergi P., Fagoumi Z., Berardinelli P.: Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47:1117-21.
7. Argyropoulou P., Patakas D., Kioumis I., Kontakiotis Th.: Autonomic neuropathy in patients with COPD. 3rd Greek Thoracic Soc. Meeting. Thessaloniki 1986 (abst).
8. Patakas D., Louridas G., Kakavelas H.: Reduced baroreceptors sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1982, 37:292-295.
9. Cotes JE.: *Lung Function* Blackwell Oxford 1973.
10. Durnin JVGA, Womersley J.: Body fat assessed from total thickness: measurements on 481 man and women from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974, 32:77-97.
11. Alpers DH., Clouse RE., Stenson WF.: *Manual of nutritional Therapeutics* 2nd ed Little, Brown and Co. Boston 1988.
12. Ewing DJ., Clark BF.: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br J Med* 1982, 916-918.
13. Peioglou-Harmoussi S.: *Studies in F-wave behaviour.* Ph D. Thesis 1983, University of Newcastle Upon Tyne.
14. Peioglou-Harmoussi S., Howel D., Fawcett PRW., Barwick DD.: F-response behavior in a control population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985, 48:1152-1158.
15. Lerebours G., Nouvet G., Senant J., Moore N., Arnaud F.: Neuropathie peripherique chez le bronchopathe chronique. Une etude sur 128 patients. *Prax Clin Pneumol.* 1988, 42:400-402.
16. Paramelle B., Vila A., Pollac P., Muller P.: Frequence des polyneuropathies dans des bronchopneumonopathies chroniques. *La presse Medicale* 1986, 15:12.
17. Nowak D., Eickhoff W., Pfeiffer G., Kunze K., Magnussen H.: Increased incidence of peripheral neuropathies in patients with hypoxic and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987, 215-21.
18. Dominique J., Shahani BT., Young RP.: In vivo documentation of dysfunction in alpha motor axons of different diameter. *Annals of Neurology* 1980, 8:126-131.
19. Shahani BT., Potts F., Dominique JN.: F-response studies in peripheral neuropathies. *Neurol Neurosurg.* 1980, 39:409-410.
20. Aminoff MJ.: *Electromyography in Clinical practice.* Mento Park, Calif. Addison Wesley 1978 pp 110-116.
21. Stoebner P., Gross R.: Histopathology of peripheral neuropathy in chronic obstructive lung disease. Xth International Cong of Neuropathology Stockholm 1986 (abst).
22. Simpson LL., Curtis DR.: *Neuropoisons. Their pathophysiological action.* New York Plenum Press 1974, Vol 2 pp 61-97.
23. Buchtal F., Rosenfalk A.: Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Res* 1966, 3:1-122.
24. Lorento de Nor.: Study of nerve physiology, stud Rockefeller. *Inst Med Res* 1947, 131:1-496.
25. Maruhashi J., Wright EB.: Effect of oxygen lack on isolated mammalian (rat) nerve fibre. *J. Neurophysiolol* 1967, 30:437-452.
26. Nielsen IK., Kardel T.: Decremental conduction in normal nerves subjected to ischemia; *Acta Physiol Scand* 1974, 92:249-262.
27. Daube JR., Dych PF.: Neuropathy due to peripheral vascular disease. In Dych, Thomas PK., Lambert IH, eds *Peripheral Neuropathy*, Philadelphia Saunders 1975 pp 714-733.
28. Kreukniest J.: Death rate and pulmonary function in patients with chronic non specific lung disease (CNSLD) after a 10 year follow up. *Respiration* 1971, 28:314-330.
29. Mithoeffer IC., Holford FD., Keigley JA.: The effect of oxygen administration on mixed venous oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1974, 66:122-132.
30. Bennet T., Farguhar IK., Hosking DJ., Hampton JR.: Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes melitus. *Diabetes* 1978, 27:1167-74.
31. Eckberg DL.: Human sinus arrhythmia as an index of vagal outflow. *J Appl Physiol* 1983, 54:961-66.
32. Buda AJ., Pinsky MR., Ingles NB., Daugter GT., Stinson EB.: Effects of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979, 301:453-459.
33. Fitzgerald RS. Robothan JL, Anand A.: Baroreceptors output during normal and obstructed breathing and Mullers manoeuvres. *Am J Physiol* 1981, 240:721-29.
34. Kallenbach JM, Wesber T., Dwndeswell R.: Reflex heart rate control in asthma evidence of parasympathetic overactivity. *Chest* 1986, 87:644-48.
35. Tobin M., Jenouri G., Birch B.: Breathing patterns: Normal subjects. *Chest* 1983:202-205.
36. Kantona PG., Poiras JW., Barnet GO., Terry BS.: Cardiac vagal efferent activity and heart period in carotid sinus reflex. *Am J Physiol* 1970:1030-1037.

## Μέση κυψελιδική πίεση: Προσδιοριστικοί παράγοντες και μετρήσεις

Γ. ΝΑΚΟΣ, J. MARINI

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μέση κυψελιδική πίεση ( $\bar{P}_A$ ) είναι βασικός προσδιοριστικός παράγων της αρτηριακής οξυγόνωσης, καθώς επίσης και καθοριστικός παράγοντας κινδύνου βαροτραύματος και δυσμενών αιμοδυναμικών επιπτώσεων. Η μέση κυψελιδική πίεση δεν μπορεί να μετρηθεί απευθείας. Θεωρητικά οι μέσες πιέσεις μετρούμενες σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος των αεραγωγών συμπεριλαμβανομένων και των κυψελίδων, μπορούν να υπολογιστούν από την μέση πίεση των αεραγωγών μετρούμενη σε άλλη θέση με την χρήση της εξίσωσης:  $P_{aw2} = P_{aw1} + (V_E/60) \cdot (R_E - R_I)$ , όπου  $R_E$  και  $R_I$  οι εκπνευστικές και εισπνευστικές αντιστάσεις των αεραγωγών που συνδέουν δυο σημεία, το σημείο 1 και 2, όπου  $V_{EW}$  κατά λεπτός αερισμός.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1992) 31-36

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μέση κυψελιδική πίεση ( $\bar{P}_A$ ) μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί άθροισμα δυναμικών και μη δυναμικών παραμέτρων. Η δυναμική παράμετρος εκφράζεται με την μέση τιμή των ελαστικών δυνάμεων επαναφοράς μετά από εισπνοή αέρα ίσου με τον αναπνεόμενο όγκο. Οι μη δυναμικοί παράμετροι σχετίζονται με την μέση τιμή της τελοεκπνευστικής κυψελιδικής πίεσης ( $P_{EX}$ ) καθώς και με την στατική τελοεισπνευστική πίεση ( $P_{Ausc}$ ) που προσδιορίζονται χρονικά<sup>1</sup> (εικόνα 1).

Η μέση κυψελιδική πίεση μετρούμενη κατά την διάρκεια της παθητικής μηχανικής αναπνοής σχετίζεται με επιθυμητές και ανεπιθύμητες επιπτώσεις. Η  $\bar{P}_A$  είναι καθοριστικός παράγοντας της οξυγόνωσης, η δε αύξηση της σχετίζεται με την διάνοιξη των συμπεπνωμένων κυψελίδων και την ευνοϊκότερη κατανομή του υγρού των πνευμόνων και της αιματικής ροής.<sup>2,3</sup> Αν και η αύ-

ξηση της  $\bar{P}_A$  συνήθως βελτιώνει την ανταλλαγή του οξυγόνου, αυτό δεν συμβαίνει πάντα. Στην περίπτωση που οι λειτουργικές πνευμονικές μονάδες έχουν ήδη πλήρως διανοιχθεί, η αύξηση της  $\bar{P}_A$  μπορεί να αποδειχθεί αναποτελεσματική ή και επιζήμια.<sup>4,5</sup>

Η σχέση ανάμεσα στην διατασιμότητα των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος είναι εκείνη που καθορίζει την υπεζωκοτική πίεση και τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις που παρατηρούνται μετά από μια μεταβολή της. Η διατασιμότητα του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος προστίθενται παραλλήλως:

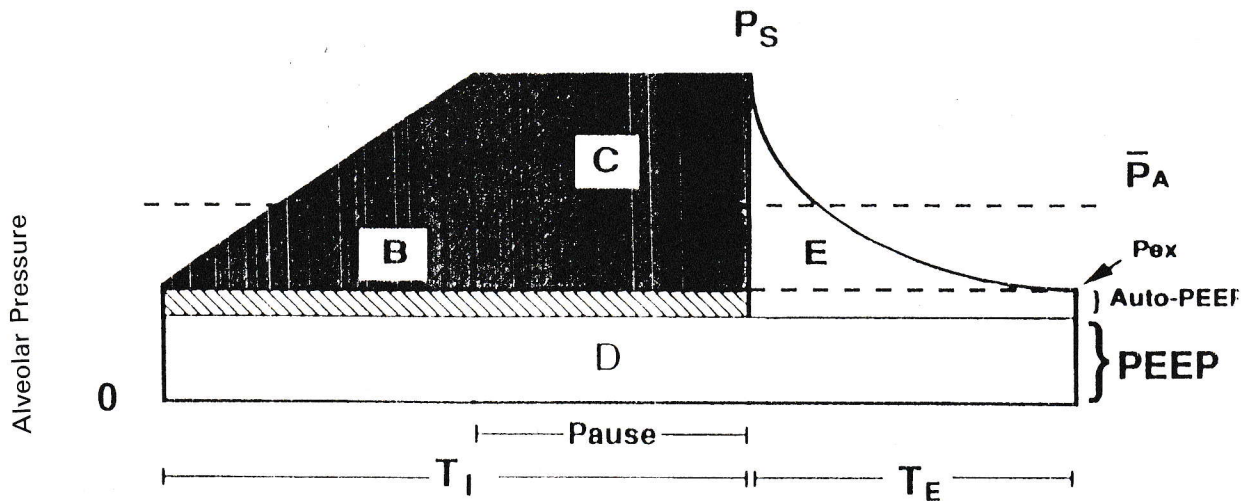
$$1/C_{RS} = 1/C_L + 1/C_W \rightarrow C_{RS} = C_L \cdot C_W / C_L + C_W$$

Η  $C_{RS}$ , η  $C_L$  και η  $C_W$  αναφέρονται στην διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος, των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος αντιστοίχως. Η ταυτόχρονη μεταβολή του όγκου του πνεύμονα ( $\Delta V_L$ ), του θωρακικού τοιχώματος ( $\Delta V_W$ ) και αναπνευστικού συστήματος ( $\Delta V_{RS}$ ) είναι ίδια και επομένως η μέση μετα-

### Λέξεις κλειδιά:

- Μέση κυψελιδική πίεση
- Προσδιοριστικοί παράγοντες
- Μετρήσεις

Σισμανόγλειο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο, Αθήνα.  
Πανεπιστήμιο Minnesota, Ιατρικό Κέντρο St. Paul-Ramsey



Εικόνα 1:

βολή της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης ( $\Delta\bar{P}_{PL}$ ) που αντιστοιχεί σε κάθε μεταβολή της μέσης κυψελιδικής πίεσης ( $\Delta\bar{P}_A$ ) μπορεί να υπολογισθεί ως ακολούθως:

$$\Delta V_W = \Delta V_{RS}$$

$$\Delta\bar{P}_{PL} \cdot C_W = \Delta\bar{P}_A \cdot C_{RS} \rightarrow \Delta\bar{P}_{PL} = \Delta\bar{P}_A (C_L/C_L + C_W)$$

Επειδή οι μεταβολές της  $P_{PL}$  επηρεάζουν πολύ το προφορτίο της δεξιάς κοιλίας καθώς και το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας, οι μεταβολές αυτές της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης προσδιορίζουν συνήθως τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις για κάθε δεδομένη συνθήκη μηχανικού αερισμού. Η υψηλότερη  $C_L$  και η χαμηλότερη  $C_W$  για την ίδια  $\bar{P}_A$  έχει σαν συνέπεια την ελάττωση της καρδιακής παροχής. Η φλεβική επαναφορά μειώνεται και η καρδιακή παροχή ελαττούται αν η μέση συστηματική πίεση δεν αυξηθεί ανάλογα με την αύξηση της πίεσης στον δεξιό κόλπο.<sup>6</sup>

Σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις, η αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης που προκαλείται από την αύξηση της  $\bar{P}_A$ , μπορεί να προκαλέσει και άλλα προβλήματα εκτός από την ελάττωση της καρδιακής παροχής. Η κατακράτηση των υγρών κατά την διάρκεια παρατεταμένου μηχανικού αερισμού σχεδόν πάντα σχετίζεται με την διάταση του δεξιού κόλπου ή/και την αυξημένη πίεση του δεξιού κόλπου που συνοδεύουν την αύξηση της  $\bar{P}_A$ .<sup>7</sup>

Το βαρότραυμα αδιαμφισβήτητα είναι αποτέλεσμα πολλών αλληλεπιδρόντων παραγόντων που επηρεάζουν την ευθραυστότητα των ιστών και τις διαπνευμονικές δυνάμεις. Η μέγιστη διατοιχωματική πίεση των αεραγωγών (peak transmural airway pressure) φαίνεται πως αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου τόσο για το βαρότραυμα «από ρήξη» (πνευμοθώρακας, πνευμομεσοθωράκιο, διάμεσο εμφύσημα, εμβολή αίρος), όσο και για το πνευμονικό οίδημα λόγω πίεσης.<sup>8-10</sup>

Επειδή η  $\bar{P}_A$  δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα, συχνά χρησιμοποιείται η μέση πίεση των αεραγωγών ( $\bar{P}_{aw}$ ) σαν έμμεσος τρόπος προσδιορισμού της  $\bar{P}_A$ . Αυτό γίνεται για δύο λόγους: η  $\bar{P}_{aw}$  είναι εύκολα μετρήσιμη και θεωρείται ότι προσεγγίζει ικανοποιητικά την  $\bar{P}_A$  στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι σύγχρονοι αναπνευστήρες μετρούν την πίεση των αεραγωγών ( $P_{aw}$ ) σε διάφορα σημεία — άλλοι στην συσκευή Y του κυκλώματος, άλλοι στο σημείο σύνδεσης του αναπνευστήρα με το εισπνευστικό κύκλωμα και άλλοι στο εκπνευστικό κύκλωμα κοντά στην βαλβίδα εκπνοής.

Αν και η συσχέτιση ανάμεσα στην  $\bar{P}_{aw}$  και  $\bar{P}_A$  έχει μελετηθεί τόσο κατά τον συμβατικό<sup>11</sup> όσο και κατά τον αερισμό υψηλής συχνότητας<sup>12</sup>, οι βασικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην  $\bar{P}_{aw}$  και την  $\bar{P}_A$  δεν έχουν γίνει επαρκώς κατανοητές.

#### ΣΧΕΣΗ ΜΕΣΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΚΑΙ ΜΕΣΗΣ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

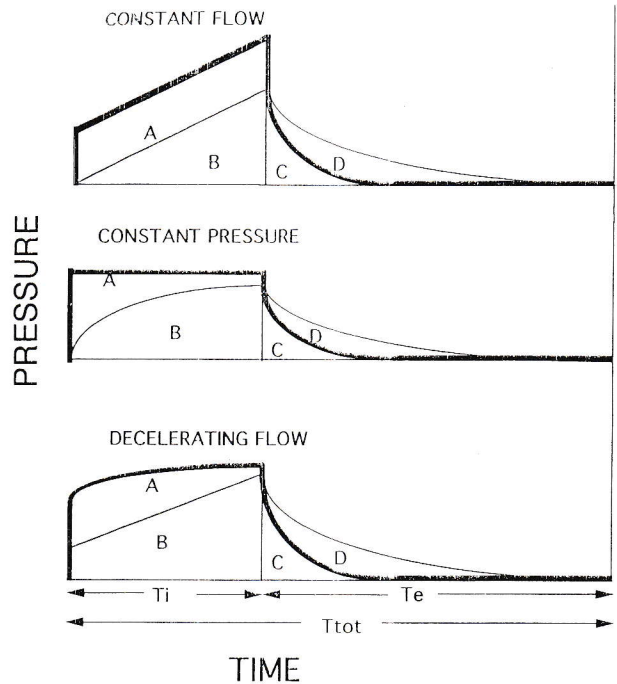
##### Γεωμετρική προσέγγιση

Όταν το αναπνευστικό σύστημα αερίζεται μηχανικά από το στόμιο των αεραγωγών, η απλοποιημένη εξίσωση κίνησης του συστήματος:<sup>13</sup>

$$P = R\dot{V} + V_T/C_{rs} + P_{ex} \quad (\text{εξίσωση 1})$$

σημαίνει ότι η ασκούμενη πίεση κατά την εισπνοή ( $P_{aw}$ ) έχει να υπερνικήσει 3 βασικά τμήματα: 1) Το πρώτο είναι οι αντιστάσεις ροής  $R_I:V_I$  όπου το  $R_I$  και το  $\dot{V}$  παριστούν την εισπνευστική αντίσταση και ροή αντιστοίχως. Η περιοχή A της εικόνας 2 παριστά το ολοκλήρωμα της σχέσης πίεσης-χρόνου που αντιστοιχεί στις εισπνευστικές αντιστάσεις ροής. 2) Το δεύτερο παριστά την πίεση που απαιτείται για την υπερνίκηση των

ελαστικών αντιστάσεων κατά την εισπνοή,  $V_T/C_{RS}$ , όπου το  $V_T$  παριστά τον αναπνευόμενο όγκο που διατείνει το σύστημα από την τελοεκπνευστική θέση ισορροπίας και το  $C_{rs}$  αποτελεί την διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος. Η περιοχή B της εικόνας 2 παριστά το ολοκλήρωμα πίεσης-χρόνου που αντιστοιχεί στο ελαστικό αυτό τμήμα. 3) Το τρίτο είναι το τμήμα της υπολειπομένης ελαστικής πίεσης,  $P_{ext}$ , που είναι το άθροισμα της PEEP και της auto PEEP (AP). Κατά την διάρκεια της παθητικής εκπνοής, η πίεση που προκαλεί την ροή του αέρα είναι η ελαστική πίεση επαναφοράς ( $V_T C_{rs}$ ) που συσσωρεύθηκε κατά την προηγούμενη εισπνοή. Η  $P_{aw}$  περιέχει ένα στοιχείο αντίστασης που οφείλεται κυρίως στην αντίσταση της εκπνευστικής βαλβίδας. Η πίεση αυτή δαπανάται στην εξουδετέρωση των αντιστάσεων του περιφερικού τμήματος ( $P_{external}$ ) πέραν δηλαδή από το σημείο όπου μετράται η  $P_{aw}$  και είναι υπεύθυνη για την διαφορά ανάμεσα στην  $P_{aw}$  και την ατμοσφαιρική πίεση. Το ολοκλήρωμα της σχέσης πίεσης-χρόνου των αεραγωγών κατά την διάρκεια της εκπνοής παριστάται από την περιοχή C της εικόνας 2. Επίσης η  $P_A$  κατά την εκπνοή μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από δυο μέρη. 1) Την διαφορά πίεσης ανάμεσα στην κυψελίδα ( $P_A$ ) και στο σημείο μέτρησης της πίεσης των αεραγωγών ( $P_A - P_{aw}$ ) η οποία δαπανάται στην υπερνίκηση των αντιστάσεων ροής των αεραγωγών από το σημείο μέτρησης της  $P_{aw}$  και κεντρικότερα (εικόνα 2, περιοχή D) και 2) την εξωτερική αντίσταση ροής (περιοχή C εικόνα 2). Μια γεωμετρική προσέγγιση της σχέσης ανάμεσα στην  $P_{aw}$  και στην  $P_A$  μπορεί να εκφραστεί ως ακολούθως. Η μέση τιμή της  $P_{aw}$  κατά την διάρκεια του πλήρους αναπνευστικού κύκλου ( $\bar{P}_{aw}$ ) υπολογίζεται με την εξίσωση



Εικόνα 2:

Η εξίσωση 4 μπορεί επομένως να γραφεί:

$$\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A = V_T / T_T \cdot (R_I - R_E) \quad \eta$$

$$\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A = \dot{V}_E / 60 \cdot (R_I - R_E) \quad (\text{εξίσωση 5})$$

και  $\bar{P}_A = \bar{P}_{aw} + (\dot{V}_E / 60) \cdot (R_E - R_I)$

Στο μοντέλο αυτό χρησιμοποιήσαμε μια τιμή τόσο για την εισπνευστική ( $R_I$ ) όσο και για την εκπνευστική ( $R_E$ ) αντίσταση. Οι  $R_I$  και  $R_E$  θεωρήθηκαν ανεξάρτητες από την ροή και τον όγκο ενώ οι ινοελαστικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος δεν ελήφθησαν υπ' όψιν.<sup>14</sup>

**Μαθηματική προσέγγιση**

Κάνοντας ορισμένες απλές παραδοχές, μπορεί να δημιουργηθεί θεωρητικά μια μαθηματική σχέση που συνδέει την μέση πίεση σε δύο σημεία ( $P_1$  και  $P_2$ ). Σύμφωνα με τις παραδοχές αυτές δεχόμαστε ότι το αναπνευστικό σύστημα συμπεριφέρεται σαν ένα μονόχωρο κλειστό κύκλωμα και ότι η συνολική αντίσταση αυτού του απλού συστήματος καθορίζεται από μια σταθερή εισπνευστική και εκπνευστική αντίσταση,  $R_I$

$$\bar{P}_{aw} = \frac{(A+B+C)}{T_T} \quad (\text{εξίσωση 2})$$

Παρόμοια η μέση τιμή της  $P_A$  κατά την διάρκεια του πλήρους αναπνευστικού κύκλου ( $\bar{P}_A$ ) ισούται με:

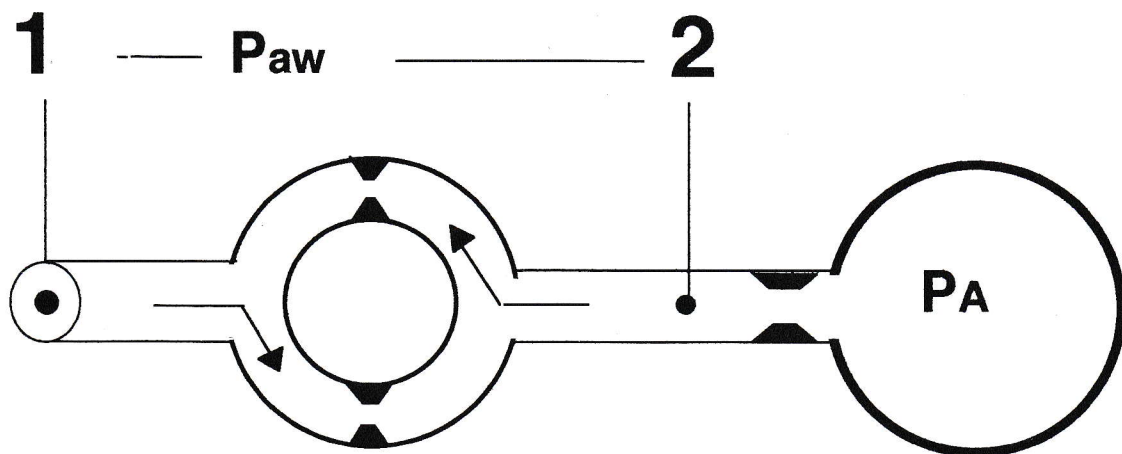
$$P_A = \frac{(A+C+D)}{T_T} \quad (\text{εξίσωση 3})$$

Επομένως η  $\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A$  είναι:

$$\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A = \frac{(A-D)}{T_T} \quad (\text{εξίσωση 4})$$

Εάν  $R_I$  και  $R_E$  θεωρηθούν σταθερές, τότε

$$A = R_I \int \dot{V} dt = R_I \cdot V_T \quad \text{και} \quad D = R_E \int \dot{V} dt = R_E \cdot V_T$$



**Single compartment model**  
**Μονόχωρο μοντέλο**

Εικόνα 3:

και  $R_E$  αντιστοίχως, μια σταθερή κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος,  $C_{rs}$  και από ένα εισπνευστικό  $V_T$  που ισούται με τον εκπνευστικό  $V_T$ .

*Μέση πίεση στο σημείο  $P_1$*

Η μέση πίεση στο  $P_1$  προσδιορίζεται μαθηματικά από την παρακάτω εξίσωση:

$$\bar{P}_1 = \frac{\int_{T_o}^{T_i} (P_1 - P_2) \cdot dt + \int_{T_o}^{T_i} P_2 \cdot dt + \int_{T_i}^{T_T} P_1 \cdot dt}{T_T} \quad (1)$$

Το πρώτο ολοκλήρωμα παριστά την πίεση για την αντιμετώπιση των εισπνευστικών αντιστάσεων ροής, το δεύτερο παριστά το τμήμα των ελαστικών αντιστάσεων και το τρίτο, το εκπνευστικό τμήμα αντιστάσεων ροής που οφείλεται στις αντιστάσεις του κυκλώματος πέραν του σημείου μέτρησης του  $P_1$ . Χρησιμοποιώντας την εξίσωση κίνησης του αναπνευστικού συστήματος μπορούμε να τροποποιήσουμε την εξίσωση 1 ως εξής:

$$\bar{P}_1 = \frac{\int_{T_o}^{T_i} (R_i \cdot \dot{V}) \cdot dt + \int_{T_o}^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} \cdot dt + \int_{T_i}^{T_T} (R_{ext} \cdot \dot{V}) \cdot dt}{T_T} \quad (2)$$

όπου η  $R_{ext}$  παριστά την αντίσταση πέραν του  $P_1$ .

Δοθέντος ότι οι  $R_i$  και  $R_{ext}$  είναι σταθερές και ότι  $V_T = \int \dot{V} \cdot dt$ , όπου  $\dot{V}$  η εισπνευστική ή εκπνευστική ροή, έχουμε:

$$\bar{P}_1 = \frac{R_i \cdot V_T + \int_{T_o}^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} + R_{ext} \cdot V_T}{T_T} \quad (3)$$

*Μέση πίεση στο σημείο  $P_2$*

Η μέση πίεση στο  $P_2$  μπορεί να εκφρασθεί μαθηματικά με την παρακάτω εξίσωση:

$$\bar{P}_2 = \frac{\int_{T_o}^{T_i} P_2 \cdot dt + \int_{T_i}^{T_T} (P_1 - P_2) \cdot V \cdot dt + \int_{T_i}^{T_T} P_1 \cdot dt}{T_T} \quad (4)$$

Στην εξίσωση αυτή το πρώτο ολοκλήρωμα παριστά το ελαστικό τμήμα, το δεύτερο το τμήμα των εκπνευστικών αντιστάσεων και το τρίτο είναι ένα επιπρόσθετο τμήμα που οφείλεται στην αντίσταση του κυκλώματος πέραν του σημείου μέτρησης της πίεσης ( $P_1$ ). Χρησιμοποιώντας την εξίσωση κίνησης του αναπνευστικού συστήματος μπορούμε να τροποποιήσουμε την εξίσωση αυτή ως ακολούθως

$$\bar{P}_2 = \frac{\int_{T_o}^{T_i} \frac{V_i}{C_{rs}} + \int_{T_i}^{T_T} (R_E \cdot V) \cdot dt + \int_{T_i}^{T_T} (R_{ext} \cdot \dot{V}) \cdot dt}{T_T} \quad (5)$$

Δοθέντος ότι οι  $R_E$  και  $R_{ext}$  είναι σταθερές και ότι  $V_T = \int \dot{V} \cdot dt$ :

$$\bar{P}_2 = \frac{\int_{T_0}^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} \cdot dt + R_E \cdot V_T + R_{ext} \cdot V_T}{T_T} \quad (6)$$

Έτσι, η διαφορά της μέσης πίεσης ανάμεσα στην  $P_1$  και  $P_2$  υπολογίζεται ως ακολούθως:

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \left( \frac{R_I \cdot V_T + \int_{T_0}^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} + R_{ext} \cdot V_T}{T_T} \right) - \left( \frac{\int_{T_0}^{T_i} \frac{V_i}{C_{rs}} + R_E \cdot V_T + V_T R_{ext}}{T_T} \right) \quad (7)$$

Απαλείφοντας τους όρους και θέτοντας τον  $T_T$  κοινό παρονομαστή προκύπτει:

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \frac{1}{T_T} \cdot (R_I \cdot V_T - R_E \cdot V_T) \quad (8)$$

ή

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \frac{V_T}{T_T} \cdot (R_I - R_E) \quad (9)$$

δεδομένου ότι  $T_T = 60/f$ :

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \frac{V_E}{60} \cdot (R_I - R_E) \quad (10)$$

Έτσι δημιουργήσαμε μια απλή εξίσωση η οποία συσχετίζει την διαφορά πίεσης ανάμεσα σε δυο σημεία του κυκλώματος με το γινόμενο  $\dot{V}_E/60$  επί την διαφορά ανάμεσα στις αντιστάσεις  $R_I$  και  $R_E$ . Τα σημεία αυτά θα μπορούσαν για παράδειγμα να αντιπροσωπεύουν στην πίεση ανάμεσα στο σημείο διάνοιξης των αεραγωγών ( $P_{ao}$ ) και την τραχεία ( $P_{tr}$ ) ή ανάμεσα στην πίεση των αεραγωγών ( $P_{aw}$ ) και την κυψελιδική πίεση ( $P_A$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### Περιορισμοί του μοντέλου

Στα περισσότερα μαθηματικά μοντέλα στα οποία μελετάται η δυναμική του αναπνευστικού συστήματος γίνονται κάποιες απλοποιημένες παραδοχές που διευκολύνουν την κατανόηση αλλά περιορίζουν την ακρίβεια. Στο δικό μας μοντέλο οι παραδοχές αυτές αφορούν την ευθύγραμμη σχέση πίεσης-ροής και την σταθερή αντίσταση κατά την διάρκεια κάθε φάσης του αναπνευστικού κύκλου. Το βιολογικό όμως, σύστημα στην πραγματικότητα χαρακτηρίζεται από συνύπαρξη γραμμικής και στροβιλώδους ροής. Δοθέντος δε ότι η αντίσταση είναι συνάρτηση της ροής και του όγκου, δεν παραμένει σταθερή κατά την διάρκεια της αναπνοής. Επίσης το μοντέλο που χρησιμοποιήσαμε είναι ένα γραμμικό μοντέλο σταθερών παραμέτρων και δεν περιλαμβάνει τα αμιγή ινοελαστικά στοιχεία και συνεπώς δεν μπορεί να περιγράψει την ινοελαστική συμπεριφορά του αναπνευστικού συστήματος.

### Σχέση ανάμεσα στην $\bar{P}_{aw}$ και την $\bar{P}_A$

Κατά την εισπνοή, η  $P_{aw(I)}$  είναι μεγαλύτερη από την  $P_{A(I)}$  ενώ κατά την εκπνοή η  $P_{aw(E)}$  είναι μεγαλύτερη από την  $P_{aw(E)}$  γεγονός που καθορίζει και την κατεύθυνση της ροής. Κατά την διάρκεια ολόκληρου του αναπνευστικού κύκλου, η  $\bar{P}_{aw}$  μπορεί να είναι ίση, μεγαλύτερη ή και μικρότερη από την  $\bar{P}_A$ .

Η διαφορά ανάμεσα στην  $\bar{P}_{aw}$  και την  $\bar{P}_A$  είναι συνάρτηση του γινομένου του κατά λεπτό αερισμού επί την διαφορά ανάμεσα στην  $R_I$  και  $R_E$  των αεραγωγών που συνδέουν τα σημεία μέτρησης των δύο πιέσεων. Η σχέση αυτή σημαίνει ότι αν οι απώλειες των πιέσεων λόγω των αντιστάσεων ήταν απόλυτα συμμετρικές από το σημείο της διάνοιξης των αεραγωγών μέχρι τις κυψελίδες και αντιστρόφως, τότε η  $\bar{P}_{aw}$  θα ήταν ίδια σ' όλα τα σημεία μέτρησης. Αν η  $\bar{P}_{aw}$  χρησιμοποιείται σαν δείκτης της  $\bar{P}_A$ , τότε η  $\bar{P}_{aw}$  υπερεκτιμά την  $\bar{P}_A$  αν η  $R_E < R_I$  και υποεκτιμά την  $\bar{P}_A$  αν η  $R_E > R_I$  ιδίως υπό συνθήκες υψηλού κατά λεπτό αερισμού.

Στην ιατρική βιβλιογραφία, οι τιμές της  $\bar{P}_{aw}$  και της  $\bar{P}_A$  έχουν θεωρηθεί παρόμοιες υπό συνθήκες συμβατικού αερισμού. Οι Fuhman και συν<sup>11</sup> εξέτασαν την σχέση των δύο αυτών παραμέτρων σε φυσιολογικά πειραματόζωα, μετά από χορήγηση ολεϊκού οξέος, μετά από πρόκληση με προπρανολολη-σεροτονίνη και σε πειραματόζωα με στένωση των αεραγωγών υπό συνθήκες συμβατικού αερισμού. Στην ως άνω μελέτη, η  $\bar{P}_{aw}$  μετρήθηκε απ' ευθείας στην άκρη του ενδοτραχειακού σωλήνα ενώ η  $\bar{P}_A$  υπολογίστηκε σε διά-

φορες φάσεις του αναπνευστικού κύκλου υπό συνθήκες διακοπής της ροής στο σημείο διάνοιξης των αεραγωγών. Σ' όλες τις περιπτώσεις διαπιστώθηκε στενή προσέγγιση των τιμών των  $\bar{P}_{aw}$  και  $\bar{P}_A$ . Αν και στην μελέτη του Fuhrman δεν αναφέρονται τα δεδομένα (αντιστάσεις), ή πιθανή εξήγηση της σύμπτωσης ανάμεσα στην  $\bar{P}_{aw}$  και την  $\bar{P}_A$  είναι ότι οι εισπνευστικές και εκπνευστικές αντιστάσεις είχαν σχεδόν ίσες τιμές σ' όλες τις συνθήκες της μελέτης.

Οι Simon και συνεργάτες<sup>12</sup> ερεύνησαν την υπόθεση ότι ο έλεγχος της  $\bar{P}_{aw}$  συνεπάγεται και αντίστοιχο έλεγχο της  $\bar{P}_A$  και συνεπώς και του πνευμονικού όγκου κατά την διάρκεια αερισμού με υψηλή συχνότητα. Διαπίστωσαν ότι η διορθωμένη σύμφωνα με το φαινόμενο Bernoulli τιμή της  $\bar{P}_{aw}$ , θα μπορούσε να υποεκτιμήσει σημαντικά την  $\bar{P}_A$ . Η διαφορά αυτή εκφράσθηκε σαν συνάρτηση της μέσης εισπνευστικής ροής. Οι συγγραφείς ερμήνευσαν την διαφορά ανάμεσα στην  $\bar{P}_{aw}$  και  $\bar{P}_A$  σαν αποτέλεσμα της ασυμμετρίας των συνολικών εισπνευστικών και εκπνευστικών αντιστάσεων που εξαρτάται από την γεωμετρία των αεραγωγών, την διατασιμότητα του συστήματος, τον όγκο του πνεύμονα και τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής. Η εξάρτηση της  $\bar{P}_{aw}-\bar{P}_A$ , που διεπίστωσαν οι Simon και συνεργάτες στον αερισμό υψηλής συχνότητας, με την ροή και τις εισπνευστικές αντιστάσεις, είναι απόλυτα σύμφωνη με την απλοποιημένη εξίσωση που αναφέρθηκε στην μελέτη αυτή:

$$\bar{P}_{aw}-\bar{P}_A = \dot{V}_E/60 \cdot (R_I-R_E).$$

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marini J., Ravenscraft S.: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance. Crit Care Med 1992; in press.
2. Malo J., Jameel A., Wood L.: How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? J Appl. Physiol 1984; 57:1002-1010.
3. Tyler D.: Positive end-expiratory pressure: A review. Crit Care Med 1983; 11:300-308.
4. Boros S.: Variations in inspiratory: expiratory ratio and airway pressure waveform during mechanical ventilation. The significance of mean airway pressure. J Pediatr 1979; 94:114-117.
5. Kanarak D., Shannon D.: Adverse effect of positive end-expiratory pressure on pulmonary perfusion and arterial oxygenation. Am Rev Respir Dis 1975; 112:457-459.
6. Katz J., Zinn S., Ozanne G., Fairley H.: Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. Chest 1981; 80:304-311.
7. Sladen A., Laver M., Pontoppidan HJ.: Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. N. Engl J Med 1986; 279:448-453.
8. Dreyfuss D., Basset G., Soler P., Saumon G.: Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressure produces pulmonary microvascular injury in rats. Am Rev Respir Dis 1985; 132:880-884.
9. Kolobow T., Moretti M., Fumagalli R. et al.: Severe impairment in lung function induced by peak airway pressure during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1987; 135:312-315.
10. Marini J., Culver B.: Systemic air embolism consequent to mechanical ventilation in ARDS. Ann Intern Med 1989; 110(9):699-703.
11. Fuhrman B., Smith-Wright D., Vankataraman S., Orr R., Howland D.: Proximal mean airway pressure: a good estimator of mean alveolar pressure during continuous positive-pressure breathing. Crit Care Med 1989; 17:666-670.
12. Simon B., Weinmann G., Mitzner M.: Mean airway pressure and alveolar pressure during high-frequency ventilation. J Appl Physiol 1984; 57(4):1069-1078.
13. Otis A., Fenn W., Rahn H.: Mechanics of breathing in man. J Appl Physiol 1950; 2:592-607.
14. Nakos G., Adams A., Burkie W., et al.: Estimating mean alveolar pressure from airway pressure in mechanical and biological model. Crit Care Med 1992; in press.

# Mean alveolar pressure: Physiologic determinants and measurements

GEORGE NAKOS, JOHN MARINI

## ABSTRACT

Mean alveolar pressure ( $\bar{P}_A$ ), a key determinant of arterial blood oxygenation, hemodynamic compromise and risk of barotrauma cannot be measured directly in patients. Theoretically, the mean pressures measured at any site along the airway, from airway opening to alveolus, can be estimated from the mean airway pressure measured elsewhere using the relationship:  $P_{aw2} = P_{aw1} + (V_E/60) \cdot (R_E - R_I)$ , where  $R_E$  and  $R_I$  are expiratory and inspiratory resistance of the segment between point 1 and 2 and where  $V_{EW}$  is minute ventilation.

PNEUMON (1992) 37-42

## INTRODUCTION

Mean alveolar pressure ( $\bar{P}_A$ ) can be considered as the sum of dynamic and nondynamic elements. The dynamic component is the mean value of tidal elastic pressure. The non-dynamic components are the time averaged mean value of end-expiratory alveolar pressure ( $P_{EX}$ ) and the static end-inspiratory (pause) pressure.<sup>1</sup> (figure 1).

Mean alveolar pressure measured during passive mechanical ventilation correlates with both desirable and undesirable outcomes.  $\bar{P}_A$  is the major determinant of oxygenation, increased  $\bar{P}_A$  is related with the recruitment of otherwise collapsed alveolar units and the advantageous redistribution of lung water or blood flow.<sup>2,3</sup> While increased  $\bar{P}_A$  usually improves pulmonary oxygen exchange, it does not always do so. If lung units are already fully recruited, raising of  $\bar{P}_A$  may prove ineffectual and even detrimental.<sup>4,5</sup> The relationship between the compliance of the lung and chest wall is the determi-

nant of the pleural pressure and the haemodynamic consequences observed in response to a change in  $\bar{P}_A$ . The lung and chest wall compliance add in parallel:

$$1/C_{RS} = 1/C_L = 1/C_W \rightarrow C_{RS} = C_L \cdot C_W / C_L + C_W$$

$C_{RS}$ ,  $C_L$  and  $C_W$  correspond to respiratory, lung and chest wall compliance. The simultaneous volume change of the lung ( $\Delta V_L$ ), chest wall ( $\Delta V_W$ ), and the respiratory system ( $\Delta V_{RS}$ ) are identical, so that the average pleural pressure change ( $\Delta \bar{P}_A$ ) can be computed as:

$$\Delta V_W = \Delta V_{RS} \\ \Delta \bar{P}_A \cdot C_W = \Delta \bar{P}_A \cdot C_{RS} \rightarrow \Delta P_{PL} = \Delta \bar{P}_A (C_V / C_L + C_W)$$

Because alterations in  $P_{PL}$  strongly influence right ventricular preload and left ventricular afterload, this change in intrapleural pressure usually determines the haemodynamic impact of a given ventilatory intervention. For the same  $\bar{P}_A$ , a higher  $C_L$  and lower  $C_W$  will be associated with a greater depres-

### Key Words:

- Mean alveolar pressure
- Determinants
- Measurements

\* Sismanoglu General District Hospital, Athen University of Minnesota, St. Paul-Ramsey Medical Center.

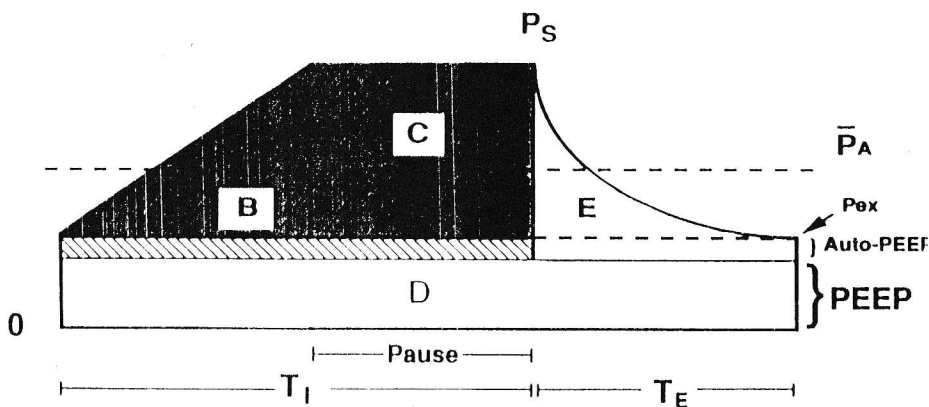


Fig. 1:

sion of cardiac output. Venous return decreases and cardiac output falls if mean systemic pressure does not rise commensurately with increase in right atrial pressure.<sup>6</sup> In certain clinical settings,  $\bar{P}_A$  - induced elevations of central venous pressure can cause problems distinct from those of impaired cardiac output. Fluid retention during protracted mechanical ventilation almost certainly relates to the right atrial distension and/or increased backpressure to venous return that accompany  $\bar{P}_A$  elevation.<sup>7</sup>

Barotrauma is undoubtedly a consequence of many interacting factors that affect tissue fragility and transpulmonary stretching forces. Peak transmural airway pressure appear to be the primary risk factor, both for "rupture" barotrauma (pneumothorax, pneumomediastinum, interstitial emphysema, gas embolism) and pressure-induced pulmonary edema.<sup>8-10</sup>

Because  $\bar{P}_A$  cannot be directly measured, the mean pressure airway opening ( $\bar{P}_{aw}$ ) is often used to indicate  $\bar{P}_A$  indirectly. This is done for two reasons:  $\bar{P}_{aw}$  is easily accessible, and it is assumed that  $\bar{P}_{aw}$  reflects  $\bar{P}_A$  closely enough for most clinical purposes. Modern ventilators measure airway pressure ( $P_{aw}$ ) at various positions - some at the Y-piece (wye) of the circuit, some at the connection of the ventilator with the inspiratory circuit, and still others on the expiratory side of the circuit tubing proximal to the exhalation valve.

Although the correlation between  $\bar{P}_{aw}$  and  $\bar{P}_A$  has been examined during conventional<sup>11</sup> and high frequency ventilation<sup>12</sup> fundamental interactions between  $\bar{P}_{aw}$  and  $\bar{P}_A$  remain poorly understood.

RELATION BETWEEN MEAN AIRWAY AND MEAN ALVEOLAR PRESSURE

**Geometrical approach**

When the system is mechanically inflated from

the airway opening the simplified equation of motion for the respiratory system<sup>13</sup>:

$$P = R\dot{V} + V_T/C_{rs} + P_{ex} \quad \text{(Equation 1)}$$

states that, the pressure applied on inspiration across the system ( $P_{aw}$ ) has 3 major components: 1) The first is the flow-resistive component,  $R_i \cdot \dot{V}_i$ , where  $R_i$  and  $\dot{V}_i$  are inspiratory resistance and flow, respectively. Area of figure 2 represents the corresponding pressure-time integral of this component. 2) The second is the tidal elastic component,  $V_T/C_{rs}$ , where  $V_T$  is the tidal volume distending the system above the end-expiratory position and  $C_{rs}$  is compliance of the respiratory system. Area B of figure 2 represents the pressure-time integral of the tidal elastic component. 3) The third is the residual elastic pressure component,  $P_{ext}$ , the sum of PEEP and auto PEEP (AP).

During passive exhalation, the pressure driving flow is the elastic recoil pressure ( $V_T/C_{rs}$ ) stored during inspiration.  $P_{aw}$  has a resistive component due primarily to expiratory valve resistance; this pressure is dissipated against resistance downstream to the site of  $P_{aw}$  measurement resistance ( $R_{external}$ ) and accounts for the difference between  $P_{aw}$  and atmosphere. The airway pressure-time integral during exhalation is illustrated by area C, in figure 2.  $P_A$  on expiration can also be considered to comprise two components: 1) The pressure difference between alveolus ( $P_A$ ) and the site of airway pressure measurement ( $P_A - P_{aw}$ ), which accounts for the pressure dissipated across the flow resistance of the airway proximal to the site of the  $P_{aw}$  measurement (figure 2, area D) and 2) the external flow resistance element, area C in figure 2. A geometrical approach to the relationship between  $P_{aw}$  and  $P_A$  can be developed as follows:

The average  $P_{aw}$  over the entire ventilatory cycle ( $\bar{P}_{aw}$ ) is calculated by the equation:

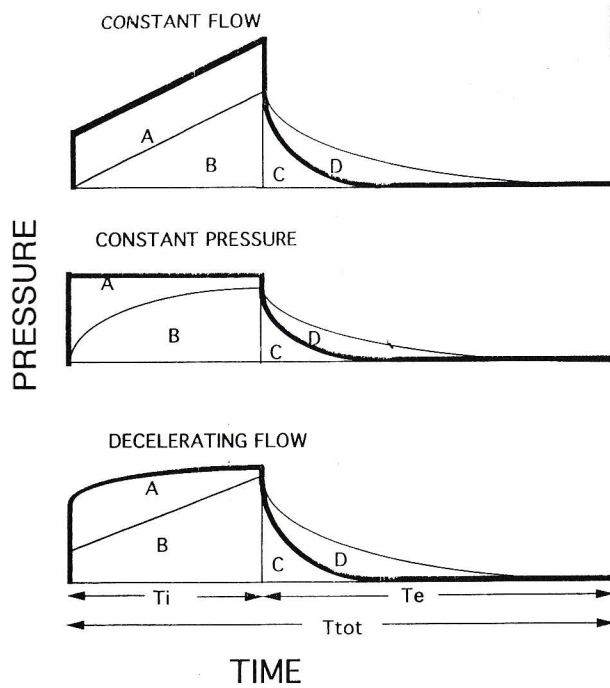


Fig. 2:

$$\bar{P}_{aw} = \frac{(A+B+C)}{T_T} \quad \text{(equation 2)}$$

In a similar fashion, the average  $P_A$  over the entire ventilatory cycle ( $\bar{P}_A$ ) is equal to:

$$\bar{P}_A = \frac{(B+C+D)}{T_T} \quad \text{(equation 3)}$$

$\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A$  is therefore:

$$\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A = \frac{(A+D)}{T_T} \quad \text{(equation 4)}$$

If  $R_I$  and  $R_E$  are given constants, then:

$$A = R_I \int \dot{V} dt = R_I \cdot V_T \quad \text{and} \quad D = R_E \int \dot{V} dt = R_E \cdot V_T$$

Equation 4 can therefore be rewritten:

$$\begin{aligned} \bar{P}_{aw} - \bar{P}_A &= V_T / T_T \cdot (R_I - R_E) \quad \text{or} \\ \bar{P}_{aw} - \bar{P}_A &= \dot{V}_E / 60 \cdot (R_I - R_E) \quad \text{(equation 5)} \end{aligned}$$

and  $\bar{P}_A - \bar{P}_{aw} + (\dot{V}_E / 60) \cdot (R_E - R_I)$

In this model we used single values for inspiratory ( $R_I$ ) and expiratory ( $R_E$ ) resistance.  $R_I$  and  $R_E$  were assumed to be independent of flow and volume and the viscoelastic properties of the respiratory system were not considered.<sup>14</sup>

### Mathematical approach

By making several simplifying assumptions, a theoretically derived mathematical function can be developed that relates mean pressure at  $P_1$  to the mean pressure at the  $P_2$ . These assumptions require that respiratory system behaves as a single close compartment, and that impedance to this single compartment can be described by a constant inspiratory and expiratory resistance,  $R_I$  and  $R_E$  respectively, a single respiratory system compliance,  $C_{rs}$ , and inspiratory  $V_T$  equal expiratory  $V_T$  (figure 3).

#### Mean pressure at $P_1$

Mathematically, the mean pressure at  $P_1$  can be determined by the following equation:

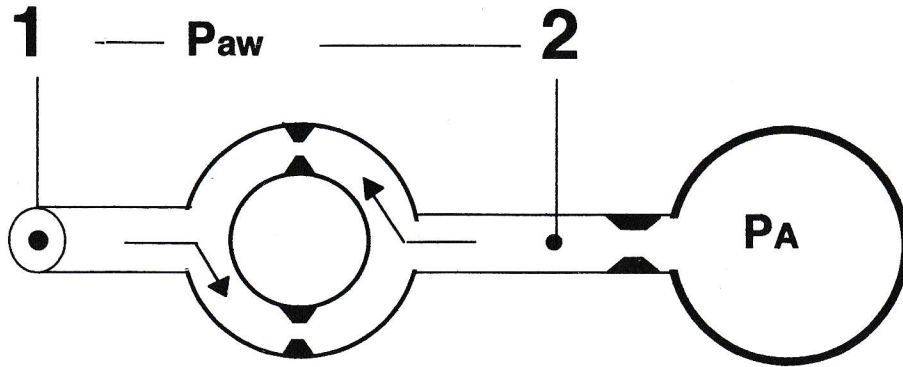
$$\bar{P}_1 = \frac{\int_0^{T_i} (P_1 - P_2) \cdot dt + \int_0^{T_i} P_1 \cdot dt + \int_0^{T_T} P_1 \cdot dt}{T_T} \quad (1)$$

The first integral is the inspiratory resistive component, the second is the tidal elastic component and the third is the expiratory resistive component that occurs due to resistance in the circuit external to  $P_1$ . Using the equation of motion, we can rewrite the equation 1:

$$\bar{P}_1 = \frac{\int_0^{T_i} (R_I \cdot \dot{V}) \cdot dt + \int_0^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} \cdot dt + \int_0^{T_T} (R_{ext} \cdot \dot{V}) dt}{T_T} \quad (2)$$

where  $R_{ext}$  is the resistance external to  $P_1$ . Since  $P_1$  and  $R_{ext}$  are constants and  $V_T = \int \dot{V} dt$ , here  $\dot{V}$ : inspiratory or expiratory flow.

$$\bar{P}_1 = \frac{R_I \cdot V_T + \int_0^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} + R_{ext} \cdot V_T}{T_T} \quad (3)$$



**Single compartment model**  
**Μονόχωρο μοντέλο**

Fig. 3:

*Mean pressure at P<sub>2</sub>*

Mathematically, the mean pressure at P<sub>2</sub> can be determined by the following equation:

$$P_1 = \frac{\int_{T_o}^{T_i} P_2 \cdot dt + \int_{T_i}^{T_T} (P_1 - P_2) \cdot V \, dt + \int_{T_T}^{T_i} P_1 \cdot dt}{T_T} \quad (4)$$

The first intergal in this equation is the tidal elastic component, the second intergal is the expiratory resistive component and the third is an additional expiratory component that occurs due to resistive in the circuit external to P<sub>1</sub>. Using the equation of motion, we can rewrite this equation:

$$\bar{P}_2 = \frac{\int_{T_o}^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} + \int_{T_i}^{T_T} (R_E \cdot V) \, dt + \int_{T_T}^{T_i} (R_{ext} \cdot V) \, dt}{T_T} \quad (5)$$

since R<sub>E</sub> and R<sub>ext</sub> are constants and V<sub>T</sub> = ∫V̇ dt:

$$\bar{P}_2 = \frac{\int_{T_o}^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} \cdot dt + R_E \cdot V_T = R_{ext} \cdot V_T}{T_T} \quad (6)$$

Now, the mean pressure difference between P<sub>1</sub> and P<sub>2</sub> can be calculated as follows:

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \left( \frac{R_i \cdot V_T + \int_{T_o}^{T_i} \frac{V_T}{C_{rs}} + R_{ext} \cdot V_T}{T_T} \right) -$$

$$\left( \frac{\int_{T_o}^{T_T} \frac{V_T}{C_{rs}} + R_E \cdot V_T + V_T R_{ext} \cdot V_T}{T_T} \right) \quad (7)$$

Canceling tems and factoring T<sub>T</sub> out yields:

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \frac{1}{T_T} \cdot (R_i \cdot V_T - R_E \cdot V_T) \quad (8)$$

Factoring out V<sub>T</sub>:

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \frac{V_i}{T_T} \cdot (R_i - R_E) \quad (9)$$

Since T<sub>T</sub> = 60/f:

$$\bar{P}_1 - \bar{P}_2 = \frac{V_E}{60} \cdot (R_i - R_E) \quad (10)$$

Thus, we have developed a simple equation that the relates the pressure difference between two points in a circuit to the product of V<sub>E</sub>/60 and the differences between R<sub>i</sub> and R<sub>E</sub>. These points could be between airway opening (P<sub>ao</sub>) and trachea pressure (P<sub>tr</sub>) or between airway pressure (P<sub>aw</sub>) and alveolar pressure (P<sub>A</sub>).

DISCUSSION

**Limitations of the model**

Most mathematical models of respiratory system dynamics have simplifying assumptions that facilitate conceptual understanding but limit precision. In

our model laminar flow with a linear pressure-flow relationship and constant resistance throughout each phase of the respiratory cycle were assumed. Biological systems, however, are characterised by a mixture of laminar and turbulent flow. Since resistance is a function of flow rate and lung volume, resistance is not constant during tidal breath.

The model we used is a constant-parameter linear model and does not include a pure viscoelastic component, therefore, it does not provide a description of the viscoelastic behavior of the respiratory system.

### Relationship between $\bar{P}_{aw}$ and $\bar{P}_A$

On inhalation,  $\bar{P}_{aw(I)}$  is greater than  $\bar{P}_{A(I)}$ , but on exhalation,  $\bar{P}_{A(E)}$  is greater than  $\bar{P}_{aw(E)}$  reflecting the direction of flow. Over the entire ventilatory cycle  $\bar{P}_{aw}$  can be equal, greater or less than the  $\bar{P}_A$ . The difference between  $\bar{P}_{aw}$  and  $\bar{P}_A$  is the product of minute ventilation ( $\dot{V}_E$ ) and the difference between  $R_I$  and  $R_E$  of the airway that connects the sites of pressure measurement. This relationship implies that if resistive pressure losses were perfectly symmetrical from airway opening to the alveolus in both directions, then  $\bar{P}_{aw}$  would be the same at all sites of measurement. When  $\bar{P}_{aw}$  is used as an indicator of  $\bar{P}_A$ ,  $\bar{P}_{aw}$  overestimates  $\bar{P}_A$  when  $R_E < R_I$  and underestimates  $\bar{P}_A$  when  $R_E > R_I$  especially under conditions of high minute ventilation.

In the medical literature, values of  $\bar{P}_{aw}$  and  $\bar{P}_A$  have been considered equivalent when administering conventional ventilation. Fuhrman and colleagues<sup>11</sup> examined the relationship of these two parameters in normal, oleic acid injured, propranolol-serotonin challenged, and airway-narrowed animal models ventilated at conventional rates. In the above study,  $\bar{P}_{aw}$  was measured directly at the end of the endotracheal tube whereas  $\bar{P}_A$  was estimated at multiple points in the respiratory cycle under stop-flow conditions at the airway opening. Close agreement between  $\bar{P}_{aw}$  and  $\bar{P}_A$  was found for all conditions. Although in Fuhrman's<sup>11</sup> study, data (resistances) were not provided but a probable explanation for their identity between  $\bar{P}_{aw}$  and  $\bar{P}_A$  is that they had nearly equivalent values of inspiratory and expiratory resistance in all study conditions. Simon and colleagues<sup>12</sup> tested the assumption that controlling  $\bar{P}_{aw}$  adequately controls  $\bar{P}_A$  and consequently lung volume during high frequency mechanical ventilation. They found that  $\bar{P}_{aw}$ , corrected for the Bernoulli effect, could significantly underestimate  $\bar{P}_A$ . The difference was expressed as a func-

tion of mean inspiratory flow rate. The authors explained the difference between  $\bar{P}_{aw}$  and  $\bar{P}_A$  as a result of the asymmetry in inspiratory and expiratory airway impedances that depend on airway geometry, compliance, lung volume and expiratory flow limitation. The dependency of  $\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A$ , which Simon and colleagues found in high frequency ventilation, on flow rate and inspiratory and expiratory resistance is quite consistent with the simplified formula presented here:

$$\bar{P}_{aw} - \bar{P}_A = \dot{V}_E / 60 ; (R_I - R_E).$$

### REFERENCES

1. Marini J., Ravenscraft S.: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance. Crit Care Med 1992; in press.
2. Malo J., Jameel A., Wood L.: How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? J Appl. Physiol 1984; 57:1002-1010.
3. Tyler D.: Positive end-expiratory pressure: A review. Crit Care Med 1983; 11:300-308.
4. Boros S.: Variations in inspiratory: expiratory ratio and airway pressure waveform during mechanical ventilation. The significance of mean airway pressure. J Pediatr 1979; 94:114-117.
5. Kanarak D., Shannon D.: Adverse effect of positive end-expiratory pressure on pulmonary perfusion and arterial oxygenation. Am Rev Respir Dis 1975; 112:457-459.
6. Katz J., Zinn S., Ozanne G., Fairley H.: Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. Chest 1981; 80:304-311.
7. Sladen A., Laver M., Pontoppidan HJ.: Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. N. Engl J Med 1986; 279:448-453.
8. Dreyfuss D., Basset G., Soler P., Saumon G.: Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressure produces pulmonary microvascular injury in rats. Am Rev Respir Dis 1985; 132:880-884.
9. Kolobow T., Moretti M., Fumagalli R. et al.: Severe impairment in lung function induced by peak airway pressure during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1987; 135:312-315.
10. Marini J., Culver B.: Systemic air embolism consequent to mechanical ventilation in ARDS. Ann Intern Med 1989; 110(9):699-703.
11. Fuhrman B., Smith-Wright D., Vankataraman S., Orr R., Howland D.: Proximal mean airway pressure: a good estimator of mean alveolar pressure during continuous positive-pressure breathing. Crit Care Med 1989; 17:666-670.

12. Simon B., Weinmann G., Mitzner M.: Mean airway pressure and alveolar pressure during high-frequency ventilation. *J Appl Physiol* 1984; 57(4):1069-1078.
13. Otis A., Fenn W., Rahn H.: Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol* 1950; 2:592-607.
14. Nakos G., Adams A., Burkie W., et al.: Estimating mean alveolar pressure from airway pressure in mechanical and biological model. *Crit Care Med* 1992; in press.

## Ασύνηθης ακτινολογική εμφάνιση φυματίωσης. Συνύπαρξη με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Κ. ΚΑΤΗΣ, ΞΑΝΘΗ ΤΣΙΦΑΚΗ, ΠΑΝΑΓΟΥΛΑ ΣΠΑΝΟΥ, Μ. ΤΟΥΜΠΗΣ, Κ. ΠΕΤΡΑΚΗΣ, Ε. ΜΑΡΙΝΗΣ, Δ. ΛΙΑΝΟΣ  
και ΦΩΤΕΙΝΗ ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

### 1. Ιστορικό

**Παρούσα νόσος:** Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 54 ετών η οποία κατά την εισαγωγή της στην κλινική παρουσίαζε ανώδυνη διόγκωση των τραχηλικών και των υπογναθίων λεμφαδένων άμφω που είχε εμφανισθεί από 4μήνου περίπου. Η ασθενής δεν ανέφερε άλλα συμπτώματα όπως πυρετό, καταβολή, απώλεια βάρους κ.ά.

**Συνήθειες και τρόπος ζωής:** Καπνίστρια 20 Ρ/Υ. Δεν έπινε οινόπνευματώδη. Οικοκυρά.

**Ατομικό αναμνηστικό:** Σε ηλικία 8 ετών ΚΑΛΑ-ΑΖΑΡ για την οποία έλαβε Neostibosan.

— Σε ηλικία 14 ετών έλαβε για ένα μήνα Στρεπτομυκίνη λόγω καταβολής και πυρετικής κίνησης που αποδόθηκε προφανώς σε TBC πρωτομόλυνση.

— Οκτώ μήνες πριν την εισαγωγή της νοσηλεύθηκε στην κλινική μας για εξιδρωματική πλευριτική συλλογή δεξιά και πυρετό μέχρι 37,5°C. Η ασθενής δεν είχε δεχθεί έλεγχο (βιοψία κ.ά.) και είχε εξέλθει παίρνοντας κοινή αντιβίωση. Ένα μήνα μετά, διαπιστώθηκε πλήρης ακτινολογική υποχώρηση της πλευριτίδας.

### 2. Φυσική εξέταση

**Αναπνευστικό:** Επισκόπηση, ψηλάφηση, επίκρουση και ακρόαση του πνεύμονα χωρίς παθολογικά ευρήματα.

**Κυκλοφορικό:** Καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμικοί. Φυσήματα: όχι. Σφύξεις: 80/min. Α.Π. = 140/80 mmHg. Οιδήματα: όχι.

**Πεπτικό:** Ήπαρ: ψηλαφητό 2 δάκτυλα, μαλακό, ανώδυνο. Σπλην: ψηλαφητός 4 δάκτυλα. Κοιλία: μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη.

**Μαστοί:** κ.φ.

**Λεμφαδένες:** Διογκωμένοι τραχηλικοί και υπογναθίοι λεμφαδένες άμφων, μαλακοί, ανώδυνοι, μη συμφοδόμενοι με τους υποκείμενους ιστούς. Κατά την επισκόπηση δεν παρουσίαζε ωχρότητα, κυάνωση και πληκτροδακτυλία.

### 3. Εργαστηριακά ευρήματα

Γ.αίματος: HT = 33,4%, HB = 10.5 gr%, Λευκά = 5.900/mm<sup>3</sup> (Π = 5%, Λ = 36%, Η = 4%, ΜΜ = 10%), Αιμοπετάλια = 211000/mm<sup>3</sup> T.K.E. = 20 mm, Γ.ούρων: κ.φ. Βιοχημικός έλεγχος: κ.φ. HBsAg = αρνητικό, χρόνος προθρομβίνης = 82%, Fe = 25 mmol/l, TIBC = 48,7 mmol/l, Φεριπτίνη ορού = 295 ng/ml.

Απλές εξετάσεις πτυέλων για B.Koch<sup>5</sup>: αρνητικές. Κυτταρολογικές πτυέλων X2: αρνητικές. Δερμοαντίδραση Mantoux με 2 μον. P.P.D. = 20mm. Αέρια αίματος: PO<sub>2</sub> = 82 mmHg, PCO<sub>2</sub> = 36 mmHg, pH = 7,45.

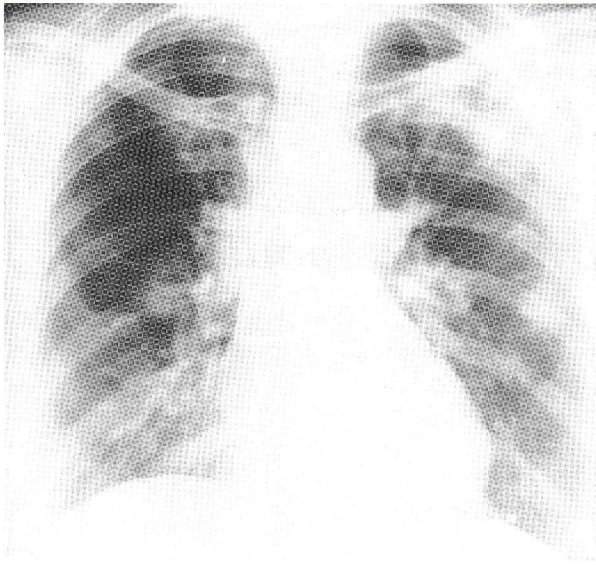
### 4. Περιγραφή ακτινογραφιών θώρακος

Εικ. 1, 2. Διάσπαρτες μεγαλοοζώδεις σκιάσεις άμφω με σχετικά ασαφές περίγραμμα στα άνω και μέσω πνευμονικά πεδία. Ελαφρά διεύρυνση του μεσοθωρακίου.

### 5. Διαφορική διάγνωση

#### 1. Λέμφωμα

υπέρ: κλινική εικόνα, ακτινολογική εικόνα κατά: θετική Mantoux.

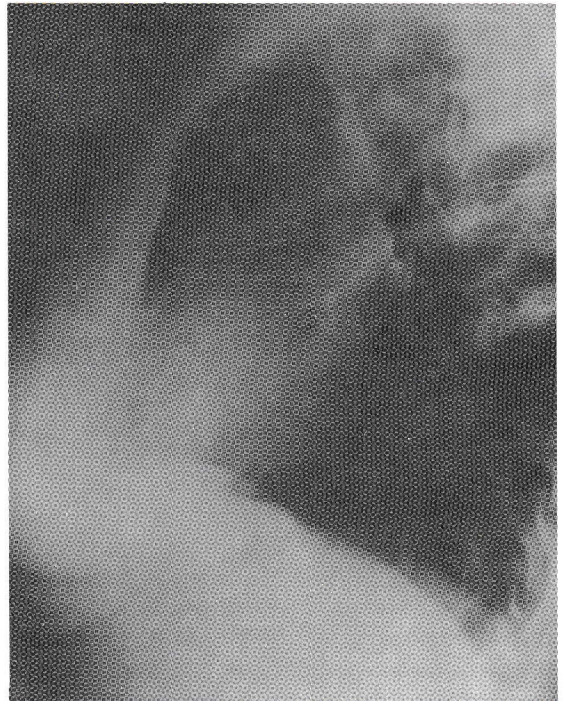


Εικόνα 1:

2. *Μεταστατικό καρκίνωμα*  
υπέρ: ακτινολογική εικόνα  
κατά: απουσία συμπτωμάτων, θετική Mantoux.
3. *Σαρκοείδωση*  
υπέρ: ακτινολογική εικόνα (οζώδης μορφή)  
κατά: θετική Mantoux.
4. *Φυματίωση*  
υπέρ: ακτινολογική εικόνα (οζώδης μορφή)  
κατά: σπληνομεγαλία, ακτινολογία εικόνα (σπάνια)
5. *Πρωτοπαθές καρκίνωμα του πνεύμονα*  
κατά: απουσία συμπτωμάτων, θετική Mantoux.
6. *Χρόνια μυελογενής λευχαιμία*  
κατά: απουσία εργαστηριακών ευρημάτων, θετική Mantoux.
7. *Ρευματοειδής νόσος*  
κατά: απουσία κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων
8. *Τοξοπλάσμωση*  
κατά: απουσία εργαστηριακών ευρημάτων
9. *Ιστοπλάσμωση*  
υπέρ: πολυαδενικό - υπατοσπληνικό σύνδρομο (οξεία μορφή)  
κατά: απουσία συμπτωμάτων (οξεία μορφή).

#### Προτεινόμενη διαγνωστική προσπέλαση

1. Βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα.
2. Βρογχοσκόπηση - Β.Α.Λ. και διαβρογχική βιοψία.
3. Αξονική τομογραφία θώρακα και κοιλίας.
4. Γυναικολογική εξέταση.
5. Στερνική παρακέντηση.



Εικόνα 2:

#### 7. Απαντήσεις εργαστηριακών εξετάσεων

##### α. Ιστολογική έκθεση τραχηλικού λεμφαδένα:

Η μικροσκοπική εξέταση περιορίστηκε σε δύο ιστολογικά πλακίδια χρωματισμένα με αιματοξυλίνη και ηωσίνη.

Πρόκειται για λεμφαδένα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του. Η τελευταία οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στην ανάπτυξη κοκκιωμάτων. Τα κοκκίωματα αντιστοιχούν σε αθροίσεις επιθηλιοειδών ιστοκυττάρων. Σε αρκετά κοκκίωματα περικλείονται κεντρικά ιδιαίτερα περιορισμένες σε έκταση νεκρώσεις. Γιγαντοκύτταρα σπάνια μόνο διακρίνονται ενώ σχηματισμός αποσηματίων δεν παρατηρείται. Σε μεμονωμένα κοκκίωματα παρατηρείται πασσαλοειδής διάταξη των επιθηλιοειδών κυττάρων. Τα ιστολογικά ευρήματα τοποθετούνται μέσα στα πλαίσια μιας κοκκιωματώδους λεμφαδενίτιδος που στερείται ειδικού χαρακτήρα.

Εντυπώματα νωπού υλικού του λεμφαδένα που εξετάστηκαν για ανεύρεση μυκοβακτηριδίων ήταν αρνητικά.

##### β. Ινοβρογχοσκόπηση:

Αριστερό και δεξιό βρογχικό δένδρο: ύπαρξη μικρών θηλοειδών λευκωπών εκβλαστήσεων ενδοβρογ-

χικά. Όλα τα στόμια είναι ανοικτά και χωρίς ενδοβρογχική βλάβη μέχρι επιπέδου υποτμηματικών.

Βιοψία βρόγχου: αρνητική.

Διαβρογχική βιοψία: αρνητική.

Δείγματα ψήκτρας για β-Koch: αρνητικά.

Βρογχοκυψελιδική έκπλυση: Μακροφάγα 65%. Λεμφοκύτταρα 35%.

Έλεγχος για β-Koch στο Βal: αρνητικός.

#### γ. CT θώρακα (εικ. 3):

Εκτεταμένες λεμφαδενικές διογκώσεις του μεσοθωρακίου κυρίως πίσω από την άνω κοίλη φλέβα και δεξιά παρατραχειακά καθώς και στον διχασμό της τραχείας και στην αζυγοισοφαγική γωνία. Συνυπάρχουν ελαφρές λεμφαδενικές διογκώσεις στις πύλεις άμφω. Παρατηρείται επίσης λεμφαδενική διόγκωση της δεξιάς υπερ- και υποκλείδιας χώρας. Από το πνευμονικό παρέγχυμα παρατηρούνται άμφω διάσπαρτες σκιάσεις με ασαφή όρια συμπαγούς υφής στα μέσα και άνω πνευμονικά πεδία.

#### δ. CT άνω και κάτω κοιλίας:

Μέτρια διάχυτη ηπατο-σπληνομεγαλία χολολιθίαση. Κυστικό μόρφωμα αριστερού επινεφριδίου.

#### ε. Μυελόγραμμα:

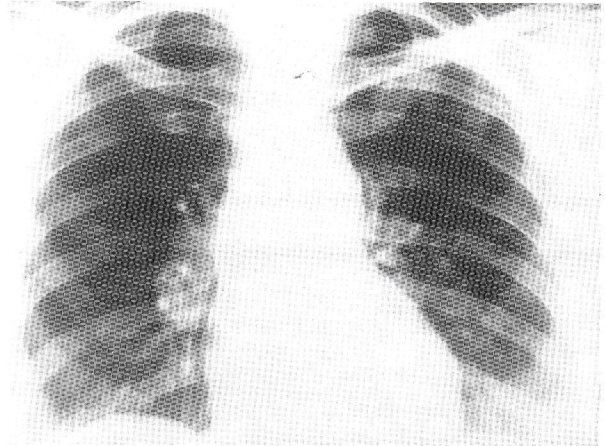
Μυελός υπερκυτταρικός με δυσπλαστικές αλλοιώσεις της κοκκιδώδους σειράς κυρίως και άωρα κύτταρα περίπου 15%.

## 8. Πορεία νόσου

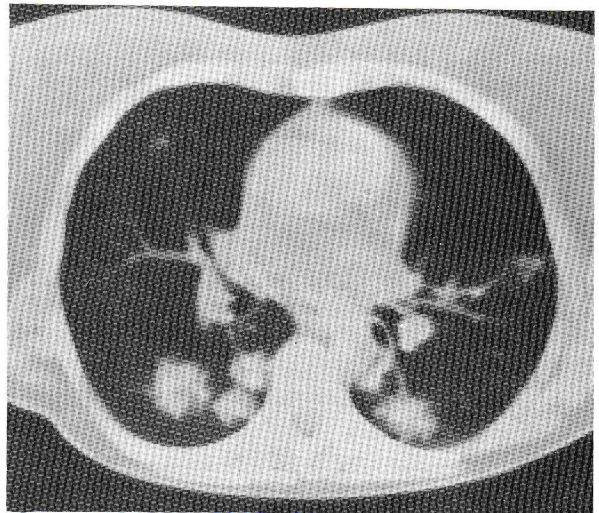
Είκοσι μέρες μετά την έξοδο της αρρώστου αναπτύχθηκαν δύο θετικές καλλιέργειες πτυέλων για β-Koch οπότε της χορηγήθηκε εξαήμενο αντιφυματικό θεραπευτικό σχήμα (INH, EMB, RFP, PRZ).

Η αιματολογική εικόνα της ασθενούς εμφάνιζε δυσπλαστικές αλλοιώσεις στο μυελό, που περιορίζονταν κυρίως στην κοκκιδώδη σειρά, ενώ στο περιφερικό αίμα υπήρχε μόνο μία ήπια ελάττωση του αιματοκρίτη. Επειδή υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις ότι πρόκειται για μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο —πιθανώτατα σε αρχικό στάδιο— παρ' όλο που η TBC είναι νόσος που μπορεί να προκαλέσει διάφορες αιματολογικές εικόνες, αποφασίστηκε παράλληλα με τη χορήγηση της αντι TBC θεραπείας να παρακολουθείται και ως προς την εξέλιξη των αιματολογικών παραμέτρων.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής της στα εξωτερικά ιατρεία διαπιστώθηκε σταδιακή υποχώρηση της διογκωσης των τραχηλικών και υπογνάθιων λεμφαδένων και βελτίωση της ακτινογραφίας θώρακα (εικ. 4).



Εικόνα 3:



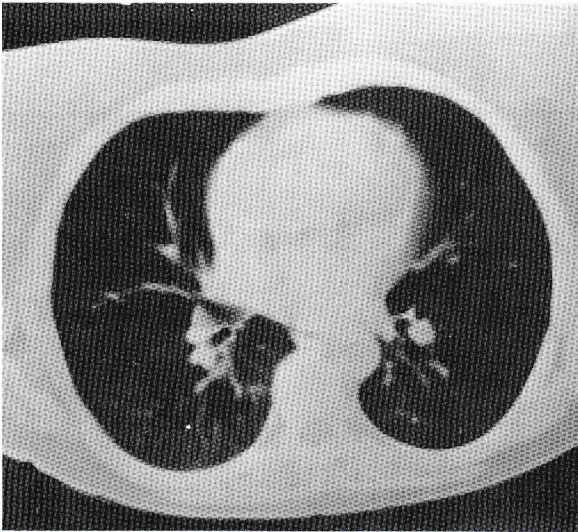
Εικόνα 4:

Η αξονική τομογραφία θώρακα, που έγινε έξι μήνες μετά το πέρας της θεραπείας, έδειξε ινωτικά στοιχεία στον αριστερό άνω λοβό και αποτιτανωμένους λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο (εικ. 5).

Ένα χρόνο μετά το πέρας της αντί TBC θεραπείας η ασθενής εμφάνισε γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια οπότε διαπιστώθηκε σημαντική αλλαγή στην εικόνα του περιφερικού αίματος και του μυελού, η οποία πλέον συνηγορούσε σαφέστατα υπέρ μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και δη χρόνιας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας πιθανώτατα σε εκτροπή.

Βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα: Διήθηση από βλαστικά κύτταρα.

Μυελόγραμμα: χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML) πιθανώτατα σε εκτροπή.



Εικόνα 5:

Η πορεία της ασθενούς υπήρξε φθίνουσα και κατέληξε μετά 3μηνο με εικόνα σηπτικού SHOCK.

## Συζήτηση

Η φυματιώδης λεμφαδενίτιδα είναι δυνατόν να είναι αποτέλεσμα: α) πρωτοπαθούς μόλυνσης, β) αναζωπύρωσης προηγούμενης μόλυνσης ή β) επέκτασης από γειτονική φυματιώδη εστία<sup>1</sup>. Από ένα σημαντικό αριθμό μελετών προκύπτει ότι οι εισαγωγές στα νοσοκομεία ασθενών με φυματιώδη λεμφαδενίτιδα αντιπροσωπεύουν τα 2-5% του συνόλου των εισαγωγών με φυματίωση. Η φυματιώδης λεμφαδενίτιδα παριστά, συχνότερα μία εκδήλωση γενικευμένης λεμφογενούς και αιματογενούς διασποράς, παρά μία καλοήγη εντοπισμένη νόσο, δεδομένου ότι από πολλές μελέτες διαπιστώνεται ότι αυτή συνυπάρχει με πνευμονική φυματίωση ή φυματίωση άλλων οργάνων στο 50% περίπου των περιπτώσεων<sup>2</sup>.

Η προσβολή των τραχηλικών λεμφαδένων αποτελεί τη συχνότερη κλινική εκδήλωση της φυματιώδους λεμφαδενίτιδας και είναι γνωστή από παλιά και ως «χοιράδωση». Κατά τη διάρκεια του μεσαίωνα ονομαζόταν «King's Evil» και η θεραπεία της, που πίστευαν ότι γίνεται με το άγγιγμα της πάσχουσας περιοχής από το χέρι του βασιλιά, έγινε γνωστή ως «Kings Touch»<sup>3</sup>. Το 19ο αιώνα άρχισε να γίνεται προφανής η συσχέτιση μεταξύ της φυματίωσης και της «χοιράδωσης». Από τότε και μέχρι, σχετικά, πρόσφατα η τραχηλική φυματιώδης λεμφαδενίτιδα αποδιδόταν σε μόλυνση από το μυκοβακτηρίδιο βοείου τύπου<sup>3</sup>. Το 1957, όπως οι Wilmoit και συν.<sup>4</sup> ανακοίνωσαν 81 περιπτώσεις φυμα-

τιώδους τραχηλικής λεμφαδενίτιδας και έδειξαν ότι το μυκοβακτηρίδιο ανθρώπινου τύπου ήταν υπεύθυνο για τις περισσότερες απ' αυτές.

Από τους τραχηλικούς λεμφαδένες αυτοί που προσβάλλονται συχνότερα από τη φυματίωση είναι οι σφαγιτιδικοί, οι αμυγδαλικοί και οι υπογνάθιοι<sup>2</sup>. Η έναρξη της φυματιώδους τραχηλικής λεμφαδενίτιδας είναι συνήθως ήπια και ανώδυνη, αλλά σε έντονα φυματινοευαίσθητα άτομα είναι δυνατόν να είναι οξεία με πυρετό και περιαδενική αντίδραση.

Η βιοψία των τραχηλικών λεμφαδένων αποτελεί τον προσφορότερο τρόπο διάγνωσης, αλλά η ιστολογική εικόνα μπορεί να ποικίλλει από την αντιδραστική υπερπλασία μέχρι το τυροειδοποιημένο κοκκίωμα. Η φυματιώδης αιτιολογία είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί και με την καλλιέργεια του βιοπτικού υλικού όπου το μυκοβακτηρίδιο αναπτύσσεται 70% περίπου των περιπτώσεων, αλλά και με την ανεύρεση οξεάντοχων βακτηριδίων στο 25-50% των επιχρισμάτων των ιστολογικών δειγμάτων<sup>3</sup>. Η φυματιώδης τραχηλική αδενίτιδα των ενηλίκων ανταποκρίνεται, κατά κανόνα, καλά στη συνήθη αντιφυματική θεραπεία. Χειρουργική θεραπεία επιβάλλεται στην περίπτωση τυροειδοποίησης και τήξης των αδένων, ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία συριγγίων.

Η ενδοθωρακική (μεσοθωρακική ή πυλαία) λεμφαδενοπάθεια που οφείλεται στη φυματίωση θεωρείται μία ασυνήθης, αλλά όχι σπάνια, κλινική και ακτινολογική εκδήλωση στους ενήλικες και αποτελεί το 5-7% περίπου του συνόλου των περιπτώσεων πνευμονικής φυματίωσης.<sup>5</sup> Σε μία μεγάλη σειρά που ανακοινώθηκε το 1959 από τους Lyons και συν.<sup>6</sup> η φυματίωση αποτελούσε την πέμπτη, κατά σειρά συχνότητας αιτία διεύρυνσης του μεσοθωρακίου (6%). Τα λεμφώματα ήταν η συχνότερη αιτία (26%) και ακολουθούσε η σαρκοείδωση (20%), τα νεοπλάσματα (16%) και η ιστοπλάσωση (7%). Η φυματιώδης λεμφαδενοπάθεια του μεσοθωρακίου στους ενήλικες αποτελεί συνήθως εκδήλωση πρωτοπαθούς φυματίωσης όπως και στα παιδιά, αλλά είναι πιθανόν να ενοχοποιείται σε μερικές περιπτώσεις και η αναζωπύρωση από μία λανθάνουσα αδενική εστία.<sup>7</sup> Από τους ενδοθωρακικούς λεμφαδένες προσβάλλονται από τη φυματίωση κατά σειρά συχνότητας: οι παρατραχειακοί (75%), οι παρατραχειακοί και οι πυλαίοι (48%), οι πυλαίοι μονόπλευρα (45%) και οι πυλαίοι αμφοτερόπλευρα (15%)<sup>5</sup>.

Η ιστολογική εξέταση των ενδοθωρακικών λεμφαδένων μετά μεσοθωρακοσκόπηση ή θωρακοτομή είναι συχνά απαραίτητη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Η εξέταση των πτυέλων για οξεοάντοχα βακτηρίδια είναι θετική στο 25% περίπου των περιπτώσεων, ακόμα και εάν οι παρεγχυματικές διηθήσεις είναι μικρές<sup>5</sup>. Η μείωση του μεγέθους των αδένων του μεσοθωρακίου, σε απάντηση της αντιφυματικής θεραπείας, συχνά α-

παιτεί μήνες ή χρόνια, ενώ είναι δυνατόν αυτοί που αυξάνουν σε μέγεθος αρχικά παρά τη θεραπεία<sup>2</sup>.

Η ακτινολογική εμφάνιση της φυματίωσης στους πνεύμονες με τη μορφή των πολλαπλών αμφοτερόπλευρων μεγαλοζωδών σκιάσεων, σε αντίθεση με τους κεχροειδείς όζους και τα φυματώματα, αποτελεί σπάνια εικόνα. Λόγω της σπανιότητας της μορφής αυτής της φυματίωσης, αυτή δεν συμπεριλαμβάνεται συνήθως στη διαφορική διάγνωση των πολλαπλών οζωδών διηθήσεων.<sup>8</sup> Οι πνευμονικές αυτές σκιάσεις, που η διάμετρος τους ποικίλλει (συνήθως 1-3 εκ. περίπου), είναι δυνατόν να συρρέουν δημιουργώντας μεγάλες διηθήσεις.<sup>9</sup> Η μεγαλοζώδης πνευμονική απεικόνιση θεωρείται αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς της φυματίωσης, ιδίως όταν οι όζοι είναι στρογγύλοι, σαφώς περιγεγραμμένοι και κατανεμημένοι συμμετρικά σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία.<sup>10</sup> Σε μία από τις ελάχιστες αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας στην ακτινολογική αυτή εμφάνιση της φυματίωσης οι Jacobson και Shapiro<sup>11</sup> αναφέρουν ότι οι πολλαπλοί όζοι είναι δυνατόν να οφείλονται και σε βρογχογενή διασπορά της νόσου.

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι αιματολογικές κακοήθειες όπου η νεοπλασματική διεργασία αφορά στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο (Stem-Cell) και συνεπώς εμφανίζουν λειτουργικές και μορφολογικές διαταραχές και στις τρεις μυελικές σειρές. Χαρακτηρίζονται από ανθεκτικές κυτταροπενίες, ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές μιας ή περισσοτέρων μυελικών σειρών και αυξημένη συχνότητα μετάπτωσης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Στα πλαίσια των λειτουργικών διαταραχών της λευκής σειράς, εμφανίζουν ελαττωμένη χημειοταξία και φαγοκυττάρωση των πολυμορφοκυττάρων με συνέπεια επιρρέπεια στις βακτηριδιακές λειμώξεις<sup>12</sup>. Δυσπλαστικές αλλοιώσεις μπορούν να προκαλέσουν διάφορες κακοήθειες, φάρμακα ή λοιμώξεις. Η φυματίωση είναι νόσος που σχετίζεται με πλειάδα αιματολογικών εικόνων: μονοκυττάρωση, λευκοπενία, λευκοερυθροβλαστική εικόνα<sup>13</sup> και λευχαιμοειδή αντίδραση μονοκυτταρική ή ομοιάζουσα με οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Η ύπαρξη φυματίωσης στις περιπτώσεις που αντιμετωπίζονται δυσπλαστικές αλλοιώσεις του αίματος δυ-

νατόν να δημιουργήσει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, γι' αυτό χρειάζεται πάντοτε παρακολούθηση και επανεκτίμηση της νόσου μετά από επαρκή αντί-TBC θεραπείας<sup>14</sup>.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weir and Thornton: Extrapulmonary mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Md.* 1985 79:473-479.
2. Ken D.C.: Tuberculosis lymphadenitis: Not a localized disease process. *Am. J. Med. Sci.* 1967; 254:866-874.
3. Cantrel R.W., Jensen J.H., Reid D.: Diagnosis and management of Tuberculous Cervical adenitis. *Arch. Otolaryngol.* 1975; 101:53-57.
4. Wilmot T.J., James E.F., Reilly L.V.: Tuberculous Cervical adenitis. *Lancet* 1957; 2:1184-1187.
5. Dhant S., Fisher M., Fewell J.W.: Intrathoracic Tuberculous Lymphadenopathy in adults. *Jama* 1979; 241:505-507.
6. Lyons H.A., Calvy G.L., Sammons B.P.: The diagnosis and classification of mediastinal masses: A study of 782 cases. *Ann. Intern. Med.* 1959; 51:897-932.
7. Amorosa J.K., Smith P.R., Cohen J.R.: Tuberculous mediastinal lymphadenitis in the adult. *Radiology* 1978; 126:365-368.
8. Politis J., Varkey B.: Tuberculosis presenting with multiple bilateral pulmonary nodules and a pneumothorax. *CMA Jouranal* 1980, 122:1395-97.
9. Μελισσηνος Χ. και συν.: Μεγαλοζώδης αιματογενής φυματίωση των πνευμόνων. *Ελλην. Πνευμ. Επιθεώρηση* 1987, 5-2:172-74.
10. Λιώκης Θ., Πολυζωγόπουλος Δ.: Σπάνια περίπτωση διάσπαρτου μεγαλοζώδους πνευμονικής φυματίωσης. *Ελλην. Πνευμον. και Φυματιολ. Επιθεώρηση* 1972, 1-2:87-92.
11. Jacobson & Shapiro: Pulmonary tuberculosis. *Radiol. Clin. North. Am.* 1963; 1:411.
12. Martin S., Baldock S.C., Ghohein A.T.M., Child J.A.: Defective neutrophil function and microbicidal mechanisms in the myelodysplastic disorder. *J. Clin. Pathol.* 1983; 36:1120-8.
13. Hoffbrand A.V., Lewis S.M.: *Postgraduate haematology*, 1981 2nd edition.
14. William J., Willimas: *Haematology*, 1983 3rd edition.

# Νεαρός Ασθενής με αναπνευστική ανεπάρκεια και πληκτροδακτυλία

Γ. ΧΡΥΣΟΧΕΡΑΚΗΣ\*\*\*, Ι. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ\*, Μ. ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ\*, Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ\*, Γ. ΑΔΑΜ\*\* και Φ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ\*

## Ιστορικό

Άνδρας ηλικίας 28 χρονών προσέρχεται στα Έκτατα Εξωτερικά Ιατρεία του Σισμανόγλειου Γ.Π.Ν.Α. με εικόνα λοίμωξης του Αναπνευστικού και Αναπνευστική Ανεπάρκεια.

**Κύρια ενοχλήματα:** Από ημερών ο ασθενής παρουσιάζει δύσπνοια στην ελάχιστη κόπωση ή και στην ηρεμία, βήχα με πυώδη απόχρεμψη, συριττούσα αναπνοή και δεκατική πυρετική κίνηση.

**Ατομικό αναμνηστικό:** Από την βρεφική ηλικία αναφέρονται συμπτώματα από το αναπνευστικό: επεισόδια δύσπνοιας με συριττούσα αναπνοή, βήχα ξηρό ή και βλενώδη απόχρεμψη. Στην εφηβία διαγνώσθηκε Πυρετός από Χόρτο. Υποβλήθηκε σε δερματικά αλλεργικά τεστς που βρέθηκαν θετικά σε διάφορα αλλεργιογόνα. Διαγνώσθηκε Αλλεργικό Βρογχικό Άσθμα (εκλυκτικοί παράγοντες βρογχόσπασμου, βελτίωση των συμπτωμάτων με εισπνοές  $\beta_2$ -διεγέρτου). Σε ηλικία 16 χρονών πήρε αντι-TB αγωγή για ένα χρόνο (μία απλή πτυέλων είχε βρεθεί θετική για B-koch με εμπλουτισμό). Σε ηλικία 20 χρονών παρουσίασε ενοχλήματα από το πεπτικό του που όμως δεν αξιολογήθηκαν (4-5 ασχημάτιστες κενώσεις την ημέρα). Σε ηλικία 23 χρονών υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση ρινικών πολυπόδων. Στον καύσωνα, τον Ιούλιο του '87, παρουσίασε σοβαρού βαθμού αφυδάτωση. Με την πάροδο του χρόνου τα συμπτώματα, κυρίως του αναπνευστικού, έγιναν πιο συχνά με αποτέλεσμα να εισάγεται επανειλημμένα σε Νοσοκομεία. Η απόχρεμψη μετατράπηκε σε πράσινη, παχύρρευστη, αιματηρή, συνοδευό-

μενη συχνά από μικρή πυρετική κίνηση. Αναπτύχθηκε, Αναπνευστική Ανεπάρκεια.

**Κληρονομικό Αναμνηστικό:** Πατέρας με σακχαρώδη διαβήτη, μητέρα με Αρτηριακή Υπέρταση και αδελφός φαινομενικά υγιής. Για τους άλλους συγγενείς δεν υπάρχουν πληροφορίες.

**Κοινωνικό Ιστορικό:** Γεννήθηκε στο Σύνδευ της Αυστραλίας. Ήλθε στην Ελλάδα έφηβος. Ηθοποιός στο επάγγελμα. Δεν εργάζεται λόγω της αναπηρίας του (Αναπνευστική Ανεπάρκεια). Απαλλάχθηκε από την στρατιωτική του θητεία λόγω βρογχικού άσθματος.

## Φυσική εξέταση

Ασθενής με δύσπνοια και όψη πάσχοντος που χρησιμοποιεί τους επικουρικούς αναπνευστικούς μυς. Κεντρικού τύπου κυάνωση. Πληκτροδακτυλία στα χέρια και στα πόδια. Θρέψη φυσιολογική. Ζωτικά σημεία: Αν: 32/min, Σφ: 118/min, Απ: 120/80mmHg και ΘΣ: 37,3°C. Μάτια υγρά, επιπεφυκότες εξέρυθροι.

Τράχηλος: διογκωμένες σφραγιτίδες χωρίς ηπατοσφαγιτιδική παλινδρόμηση. Θώρακας βαρελοειδής. Αναπνευστικό: διάχυτοι μουσικοί, κυρίως ρόγχοι καθώς και εντοπισμένοι μη μουσικοί (παχείς υγροί) στο μέσο πνευμονικό πεδίο δεξιά και στις βάσεις.

Καρδιά: ταχυκαρδία. Γαστρεντερικό: κοιλία προέχουσα, μετεωρισμένη. Εντερικοί ήχοι αυξημένοι σε ένταση και συχνότητα αλλά φυσιολογικής απήχησης. Ήπαρ ελαφρώς επώδυνο στην εν τω βάθει ψηλάφηση με όρια, υφή και χείλη φυσιολογικά. Κάτω άκρα: χωρίς οιδήματα.

## Γενικός εργαστηριακός έλεγχος

Τα ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο στα έ-

\* Σισμανόγλειο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο Αττικής Β Πνευμονολογικό Τμήμα.

\*\* Νοσοκομείο Παιδων Αθηνών Αγία Σοφία Τμήμα Ινοκυστικής νόσου.

\*\*\* Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός. Πρόγραμμα Βοήθεια στο σπίτι (Κολωνού) Αθήνα.

κτατα εξωτερικά ιατρεία ήταν:

1. Αέρια αρτηριακού αίματος:  $pO_2$ : 51 mmHg,  $pCO_2$ : 42 mmHg, pH: 7,42,  $HCO_3$ : 27 mmEq/L.

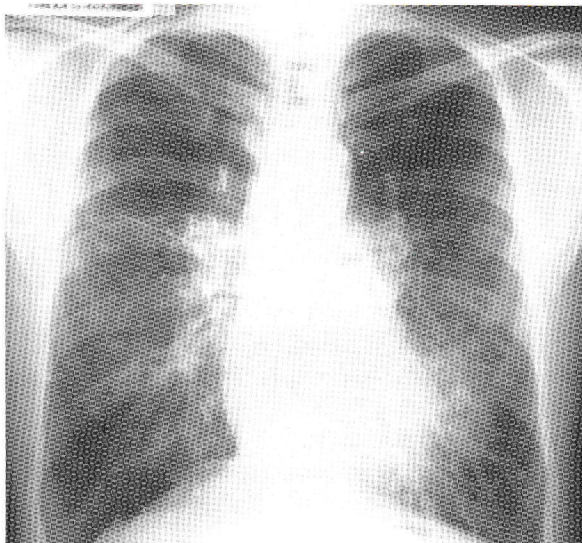
2. Γενική αίματος: Hct: 51%, WBC: 18.00/mm<sup>3</sup> (πολυμορφοπύρρηνα: 65% λεμφοκύτταρα: 28%, μονοπύρρηνα: 4%, ηωσινόφιλα: 4%). PLT: 379.000/mm.

3. Βιοχημικός έλεγχος αίματος: Σάκχαρο: 4.2mmol/L, BUN: 3.6 mmol/L, Κρεατινή: 52,7 mmol/L, Na: 138 mmol/L, LDH: 142 U/L.

4. Γενική ούρων: κ.φ.

5. Σπυρομέτρηση: FEV<sub>1</sub>: 0.94 L (22.5% του προβλεπόμενης), FEC: 1.35 L (25% του προβλεπόμενης). FEV<sub>1</sub>/FVC: 69%.

6. ΗΚΓ: φλεβοκομβική ταχυκαρδία.



Εικόνα 1:

### Ακτινολογικά ευρήματα από τον θώρακα

Εικόνες 1 και 2 (οπισθοπρόσθια και πλάγια ακτινογραφία θώρακα).

Παρατηρείται αύξηση του όγκου του πνεύμονα, επιπέδωση των διαφραγμάτων, αύξηση των μεσοπλευρίων διαστημάτων περιφερική αγγειακή ερήμωση, διόγκωση των πυλών άμφω (πνευμονική υπέρταση) έντονη βρογχοαγγειακή σκιαγράφιση από τις πύλες προς την περιφέρεια με εμφάνιση δακτυλιοειδών και οζιδών σκιάσεων καθώς και ασαφοποίηση του αριστερού καρδιακού χείλους.

### Διαφορική διάγνωση

Αξιοποιώντας τα ευρήματα κλειδιά του ασθενούς (εκδηλώσεις από το κατώτερο αναπνευστικό, προεξάρχουσες και πρώιμες εκδηλώσεις από το πεπτικό που είχαν υποεκτιμηθεί, ιστορικό χειρουργικής αφαίρεσης ρινικών πολυπόδων και ιστορικό σοβαρής αφυδάτωσης κατά την διάρκεια καύσωνα) συζητήθηκαν οι παρακάτω διαφορικές διαγνώσεις.

1. Βρογχικό άσθμα που πιθανόν έχει επιπλακεί από βρογχίτιδα ή/και βρογχεκτασίες.

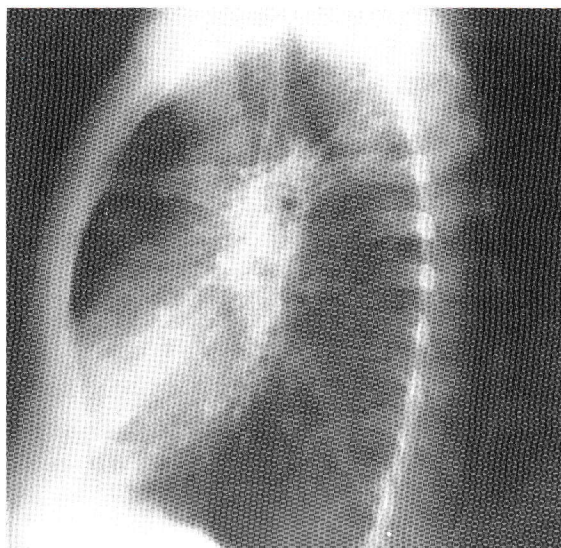
Υπέρ: ιστορικό επεισόδιο συρίττουσας αναπνοής και δύσπνοιας, τεκμηριωμένη ατοπία, καθορισμένη εκλυπτικοί παράγοντες βρογχόσπασμου, βελτίωση των συμπτωμάτων με εισπνοή β-διέγερτου, πολύποδες ρινός.

Κατά: δεν εξηγούνται τα δυσπεπτικά ενοχλήματα, η στεατόρροια, καθώς και η αφυδάτωση κατά την διάρκεια του καύσωνα.

2. Χρόνια βρογχίτιδα (ως πρωτοπαθής νόσος). Βρογχική διαπύηση.

Υπέρ: ομοίως όπως το 1.

Κατά: ομοίως όπως το 2.



Εικόνα 2:

3. Βρογχεκτασίες

α. Από πνευμονικές λοιμώξεις (ιλαρά, βρογχιολίτιδα, Πνευμονία, TB κ.ά.) στην παιδική ηλικία.

Υπέρ: πρώιμη έναρξη συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, άφθονη πυώδη απόχρεμψη, ενίοτε αιματηρή, πλητροδακτυλία.

Κατά: ομοίως όπως το 1, ρινικοί πολύποδες, αρνητικό το ατομικό αναμνηστικό.

β. Στην Κυστική Ίνωση (συμπτώματα από αναπνευστικό, πεπτικό και ιδρωτοποιούς αδένες).

Υπέρ: ομοίως όπως το α, πεπτικές διαταραχές, στε-

τόρροια, ιστορικό πολυπόδων ρινός, ιστορικό σοβαρής αφυδάτωσης κατά την διάρκεια καύσωνα.

Κατά: η ηλικία (σχετικό).

γ. Στο Σύνδρομο Ακινήτων Κροσσών (βρογχεκτασίες και παραρρινοκολπίτιδα και ακίνητα σπερματοζωάρια).

Υπέρ: ομοίως όπως το 3α, ιστορικό ρινικών πολυπόδων.

Κατά: ομοίως όπως το 1.

δ. Στο Σύνδρομο Young (χρόνιες λοιμώξεις του αναπνευστικού και αποφρακτική αζωοσπερμία με φυσιολογική σπερματογένεση).

Υπέρ: ομοίως όπως το 3α.

Κατά: ομοίως όπως το 3α.

ε. Στο Σύνδρομο Macleod (ετερόπλευρο πνευμονικό εμφύσημα).

Υπέρ: ομοίως όπως το 3α.

Κατά: ομοίως όπως το 1, ασύμβατη α/α θώρακα.

4. Πνευμονική TB (που δεν ανταποκρίθηκε στην θεραπεία) και Βρογχικό άσθμα (για το οποίο πιθανόν να είχε λάβει κορτιζόνη)

Υπέρ: ομοίως όπως το 3α, συχνή δεκαδική πυρετική κίνηση, προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική εικόνα, πιθανή TB εντέρου.

Κατά: ασυνήθης α/α θώρακα, ανεξήγητη η αιτιολογία της αφυδάτωσης κατά την διάρκεια καύσωνα.

5. Μυκοβακτηριδώσεις του πνεύμονα (π.χ. M. Intracellulare) και χρόνια βρογχίτιδα στο έδαφος της οποίας πολλές φορές αναπτύσσεται.

Υπέρ: ομοίως όπως το 3α, επιδείνωση της κλινικής εικόνας, δεν υπήρξε απάντηση στο θεραπευτικό κριτήριο με αντι-TB αγωγή, διαμονή στην Αυστραλία όπου το M. Intracellulare είναι συχνό, δεκαδική πυρετική κίνηση.

Κατά: ομοίως όπως το 1.

6. Λοίμωξη από Ασπέργιλλο σε έδαφος βρογχικού άσθματος,

Υπέρ: ομοίως όπως το 3α, επιδείνωση της κλινικής εικόνας.

Κατά: ομοίως όπως το 1.

Από την διαφορική διάγνωση φαίνεται ότι α) μόνο η κυστική ίνωση ερμηνεύει όλες τις πολυσυστηματικές εκδηλώσεις του ασθενούς και β) όλες οι άλλες πιθανές διαγνώσεις δεν μπορούν να εξηγήσουν από μόνες τους την πολυμορφία των συμπτωμάτων και ευρημάτων του ασθενούς. Επομένως η υποψία για Κυστική Ίνωση (KI) είναι ισχυρή.

### Ειδικός εργαστηριακός έλεγχος

Προκειμένου να τεκμηριωθεί η κλινική υποψία της KI προτείνεται ο εξής ειδικός εργαστηριακός έλεγχος.

1. Προσδιορισμός ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα γίνεται με την μέθοδο της ιοντοφόρησης με πιλοκαρπίνη (δοκιμασία ιδρώτος)<sup>1</sup>. Είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την διάγνωση της νόσου. Δυο μετρήσεις που έγιναν στο εργαστήριο του Τμήματος Ινκυστικής Νόσου του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Αγία Σοφία» έδωσαν παθολογικές τιμές για τον ασθενή μας Cl = 90 mEq/L (φ.τ. ενηλίκων <70 mEq/L) και Na = 96 mEq/L (φ.τ. ενηλίκων <70 mEq/L).

2. Προσδιορισμός θρυψίνης κοπράνων. Μετρήθηκε στο ίδιο Νοσοκομείο και ο τίτλος βρέθηκε παθολογικός 1.200.

3. Καλλιέργειες πτυέλων για Ψευδομονάδα. Απομονώθηκε κατ' επανάληψη στα πτύελα του ασθενούς Pseudomonas Aeruginosa.

4. Σπερμοδιάγραμμα, 5. Λίπος κοπράνων και 6. Ακτινογραφικός έλεγχος κόλπων προσώπου δεν έγιναν λόγω άρνησης του ασθενούς μας.

### Τελική Διάγνωση: Κυστική Ίνωση

Μετά την εργαστηριακή επιβεβαίωση της νόσου ακολουθήθηκε η παρακάτω θεραπευτική αγωγή. Αντιβίωση i.v., per os, ή σε εισπνοές, βλεννολυτικοί παράγοντες σε εισπνοές, φυσικοθεραπεία (παροχέτευση), παγκρεατικά ένζυμα per os, ειδική διαίτα (νορμοθεραπεία, νορμολιπιδική με συμπλήρωμα NaCl και βιταμίνες A, D, E, K, B-12) βρογχοδιαστολή, κορτικοειδή και οξυγονοθεραπεία.

Έκτοτε έχουν περάσει περίπου δύο χρόνια και ο ασθενής έχει εισαχθεί κατ' επανάληψη σε Νοσοκομεία. Η γενική του κατάσταση επιδεινώνεται. Ακολουθεί συντηρητική αγωγή περιμένοντας να υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνεύμονα.

### Συζήτηση

Η περίπτωση του ασθενούς μας θα μπορούσε να αποτελέσει μία διαγνωστική παγίδα γιατί η διάγνωση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας ή των Βρογχεκτασιών ήταν εύκολο να τεθεί. Υπήρχαν όμως συμπτώματα και ευρήματα από άλλα συστήματα που έπρεπε να μας είχαν κάνει να αμφισβητήσουμε την ορθότητα της διάγνωσης αυτής: διαταραχές στην πέψη, πολλές ασχημάτιστες λιπαρές κενώσεις, ιστορικό χειρουργικής αφαίρεσης ρινικών πολυπόδων καθώς και ιστορικό σοβαρής αφυδάτωσης κατά την διάρκεια του καύσωνα. Η σοβαρή αφυδάτωση ήταν το στοιχείο του ιστορικού που μας προβλημάτισε γιατί δεν μπορούσε να συσχετισθεί με καμμία συνηθισμένη πνευμονική νόσο. Αναζητήσαμε την αιτιολογία της. Αφυδά-

τωση σε νεαρά άτομα απαντάται κυρίως: α) εξ αιτίας του καθετήρα Levin, από όπου χάνονται μεγάλες ποσότητες ηλεκτρολυτών (υποχλωραιμική αλκάλωση και υπονατριάμια), β) από απώλεια ηλεκτρολυτών κυρίως Cl και Na με τις έντονες παρατεταμένες εφιδρώσεις στην ΚΙ λόγω δυσλειτουργίας των ιδρωτοποιών αδένων που φαίνεται να είναι η πιθανότερη αιτία στην περίπτωση μας. Βασιζόμενοι έτσι στην κλινική εικόνα που ήταν ύποπτη για ΚΙ προχωρήσαμε στον προσδιορισμό των ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα (Cl και Na) προκειμένου να τεκμηριώσουμε ή να απορρίψουμε την πιθανότερη διάγνωση. Οι τιμές του Cl και του Na στον ιδρώτα, σε δύο μετρήσεις, ήταν παθολογικές. Η διάγνωση της ΚΙ ετέθει με την αξιολόγηση των παθολογικών τιμών των ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς.

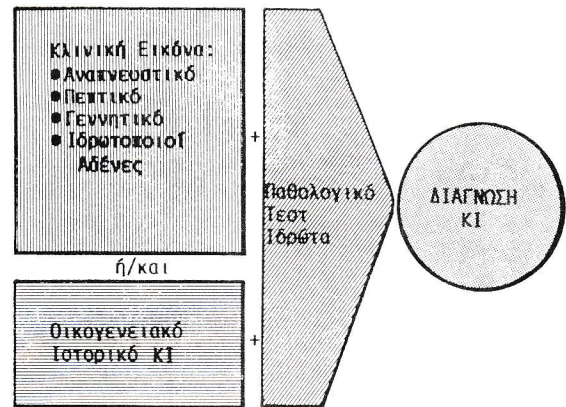
Ο ασθενής μας είναι η τρίτη δημοσιευμένη περίπτωση ΚΙ στην ελληνική βιβλιογραφία που πρωτοδιαγνώσθηκε στην ενήλικη ζωή και ο μεγαλύτερος από πλευράς ηλικίας<sup>2,3</sup>.

Η Κυστική Ίνωση (Cystic Fibrosis) ή Ινοκυστική Νόσος του Παγκρέατος ή Mucoviscidosis είναι το συχνότερο γενετικό νόσημα της νεογνικής, της βρεφικής, της παιδικής και της νεαρής εφηβικής ηλικίας στην καυκάσια φυλή<sup>4</sup> με εξαίρεση την χώρα μας όπου υπερτερεί η Μεσογειακή Αναιμία). Στην Ελλάδα αναμένεται ότι θα γεννιούνται κάθε χρόνο από 50 έως 60 παιδιά, αφού η συχνότητα της νόσου είναι 1:2000 ζωντανά νεογνά. Σήμερα, στην χώρα μας, όπως υπολογίζεται από το Κέντρο Ινοκυστικής Νόσου του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία» υπάρχουν περισσότεροι από 300 ασθενείς με ΚΙ από 0 έως 42 χρόνων.

Η διάγνωση της ΚΙ για πρώτη φορά στην ενήλικη ζωή είναι σπάνια και επομένως δύσκολη. Η ΚΙ του ενήλικα μπορεί να αποτελεί ήπια μορφή της νόσου, λόγω μικρής εκφραστικότητας του γόνου ή πλήρη μορφή που διέφυγε της διάγνωσης σε προγενέστερη ηλικία: μόνο το 3-17% των ενηλίκων ασθενών με ΚΙ διαγνώσθηκαν μετά την ηλικία των 13-16 χρόνων και στις μισές περιπτώσεις τα συμπτώματα υπήρχαν από την ηλικία του ενός χρόνου<sup>6</sup>.

Η διάγνωση της ΚΙ τίθεται όταν υπάρχουν παθολογικοί ηλεκτρολύτες στον ιδρώτα σε συνδυασμό με κλινική εικόνα συμβατή με την νόσο (συμπτώματα από το ανώτερο και το κατώτερο αναπνευστικό, το πεπτικό και γεννητικό σύστημα) ή οικογενειακό ιστορικό (σχήμα 1). Κατά την Hobson και συν. ΚΙ διαγιγνώσκεται σε άτομα με κλινική εικόνα συμβατή με την νόσο όταν σε δύο προσδιορισμούς ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα, σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, ευρεθούν αυξημένες τιμές Cl και Na<sup>7</sup>.

Αυξημένοι ηλεκτρολύτες στον ιδρώτα μπορεί να ευρεθούν και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις (πίνακας 1) στις οποίες όμως οι κλινικές εκδηλώσεις είναι



Εικόνα 1: Διάγνωση της Κυστικής Ίνωσης στον ενήλικα: τα τρία διαγνωστικά κριτήρια (κλινική εικόνα, οικογενειακό ιστορικό ΚΙ και παθολογικό τεστ ιδρώτα).

#### Πίνακας 1. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΟΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΥΡΕΘΟΥΝ ΑΥΞΗΜΕΝΟΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ ΣΤΟΝ ΙΔΡΩΤΑ

- \* Νόσος του Addison
- \* Εκτοδερμική δυσπλασία
- \* Νεφρογενής Ίσχυρος Διαβήτης
- \* Μεγάλου βαθμού Δυστροφία
- \* Βλεννοπολυσακχαρίδωση

τελείως διαφορετικές από αυτές της ΚΙ<sup>8</sup>.

Με την ευκαιρία της παρουσίασης του περιστατικού αυτού θέλουμε να υπενθυμίσουμε στους Έλληνες γιατρούς των ενηλίκων, ιδίως στους Πνευμονολόγους, ότι θα πρέπει να περιλαμβάνουν στην διαφοροδιάγνωση των χρόνιων πνευμονοπαθειών (ειδικά σε νεαρούς ασθενείς με βρογχεκτασίες ή με αποφρακτικό ή μικρό λειτουργικό σύνδρομο) και την Κυστική Ίνωση σαν πιθανή διάγνωση και το σπουδαιότερο, ότι θα πρέπει σύντομα να εξοικειωθούν με τη νόσο γιατί το 50% περίπου των ινοκυστικών παιδιών φτάνουν ή ξεπερνούν την ηλικία των 20 χρόνων<sup>6</sup>, ποσοστά που αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στα επόμενα χρόνια.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gibson L., Cooke R. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by intophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:545.
2. Μπούρος Δ., Κοττάκης Ι., Ζήρος Γ.: Κυστική Ίνωση πρωτοδιαγνωσθείσα σε ενήλικα. *Ιατρ. Εν. Δυν.* 1987; 21:353.

3. Γουγουλάκης Σ., Τουργουλιάνης Κ., Φιλίππου Ν., Βασιλόπουλος Ν., Αδάμ Γ.: Κυστική Ινώδης νόσος σε ενήλικα (περιγραφή περίπτωσης). Αρχ. Ελλ. Ιατρ. 1987; 4:385.
4. Μπαλασοπούλου Α., Αδάμ Γ., Λουκόπουλος Δ.: Προγεννητική διάγνωση της κυστικής ίνωσης. Η ελληνική εμπειρία. Αρχ. Ελλ. Ιατρ. 1988; 6:472.
5. Balassoroulou A., Loukopoulos D., Kollia P., Devoto M., Adam G., Arvanitakis S., Hajisevastou H.: Cystic fibrosis in Greece: Typing with DNA probes and identification of the common nuclear defect. Hum. Gen. 1990; 85:393.
6. Hodson M., Bedlon J., Power R., Duncan F., Bamber M., Batten J.: Sweat test to diagnose cystic fibrosis in adult. Br. Med. J. 1983; 286:1381.
7. Websder H.L.: Laboratory diagnosis in cystic fibrosis. C.R.C. Rev. Clin. Lab. Sci. 1983; 18:4.

# Εχينوκοκκίαση Καρδιάς

Γ. ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑΣ\*, Δ. ΦΙΛΙΠΠΟΥ\*, Λ. ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ\*, Σ. ΠΡΑΠΑΣ\*, Γ. ΜΙΣΣΙΑΣ\*, Β. ΧΑΛΒΑΤΖΟΥΛΗΣ\*, Π. ΒΟΡΔΟΓΙΑΝΝΗ\*\*, Κ. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ\*, ΧΡ. ΒΑΜΒΑΛΗΣ\*\*, Π. ΣΠΥΡΟΥ\*

## 1. Ιστορικό

Άρρωστος, ηλικίας 65 ετών, καπνιστής (40 τσιγάρα για χρόνια). Πριν 4 μήνες παρουσίασε βήχα με κιτρινωπή απόχρωση και ελάχιστα αιμόφυρτα πτύελα. Αναφέρει δύσπνοια με την κόπωση από 4 έτη.

Ατομικό αναμνηστικό: Χειρουργήθηκε το 1960 για εχينوκοκκίαση ήπατος και το 1985 του πνεύμονος.

## 2. Φυσική εξέταση

Άτομο αρτιμελές με καλή σωματική και διανοητική κατάσταση. Χειρουργικά τραύματα στο δεξιό ημιθώρακιο και το δεξιό υποχόνδριο.

Από το αναπνευστικό σύστημα: Σχετική συχνόπνοια (20 αναπνοές/μίν). Βρογχική αναπνοή στο αριστερό πρόσθιο μέσο πνευμονικό πεδίο.

Από το κυκλοφοριακό σύστημα: Φλεβοκομβική ταχυκαρδία (100 σφύξεις/μίν). Α.Π. 125/70 mm Hg. Ήπιο συστολικό φύσημα στην κορυφή της καρδιάς.

Από τα λοιπά συστήματα τίποτα το παθολογικό.

## 3. Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις: Φυσιολογικές.

Έμμεση αιμοσυγκόλληση: Θετική για εχينوκοκκίαση.

Αέρια αρτηριακού αίματος με συνθήκες εισπνοής ατμοσφαιρικού αέρα: PaO<sub>2</sub> 78 mm, PaCO<sub>2</sub> 34 mm Hg. Το pH ήταν 7,42.

Σπιρομετρικά ευρήματα (% των προβλεπομένων τι-

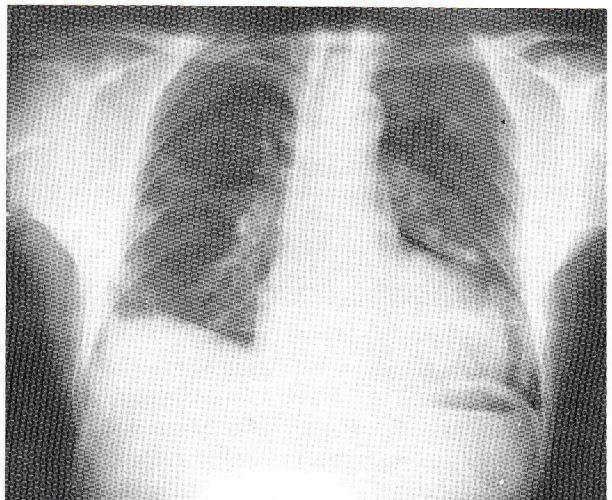
μών): VC 82%, FEV<sub>1</sub> 68%, D. Tifeneau 76%. FEF 25-75 24%.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα: Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, αποκλεισμός δεξιού σκέλους.

Ακτινογραφία θώρακα (Εικόνα 1): Κατάληψη δεξιού πλευροδιαφραγματικού χώρου (παχυπλευρίτιδα από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση), δύο νομισματοειδείς σκιάσεις στην περιφέρεια του δεξιού μέσου και κάτω πνευμονικού πεδίου, διήθηση στο κάτω πνευμονικό πεδίο αριστερά και αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη (σαφής καρδιακή διάταξη).

Αξονική τομογραφία θώρακα: Πολλοί μικροί όζοι που συρρέουν στον αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό, δύο όζοι δεξιά και ευμέγεθες κυστικό μόρφωμα, με ενδοκυστικά διαφραγμάτια, που καταλαμβάνει την κοιλότητα της δεξιάς κοιλίας (Εικόνα 2).

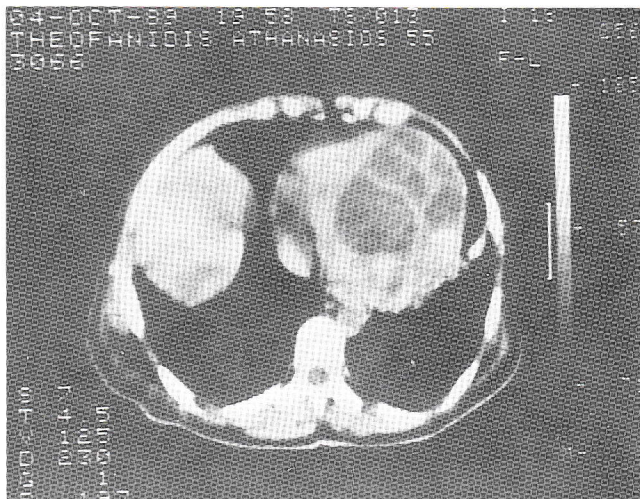
Υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος δύο διαστάσεων (2 D echo) (Εικόνα 3): Ευμεγέθης κύστη που εξορμάται από το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του χώρου αυτής και απωθεί το μεσοκοιλιακό διάφραγμα προς την αριστερή κοιλία. Ε-



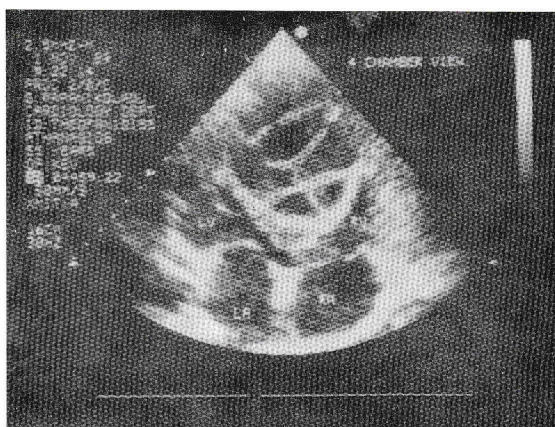
Εικόνα 1:

\* Καρδιοχειρουργικό Κέντρο Βόρειας Ελλάδος Γ.Π.Ν. «Γ. Παπανικολάου».

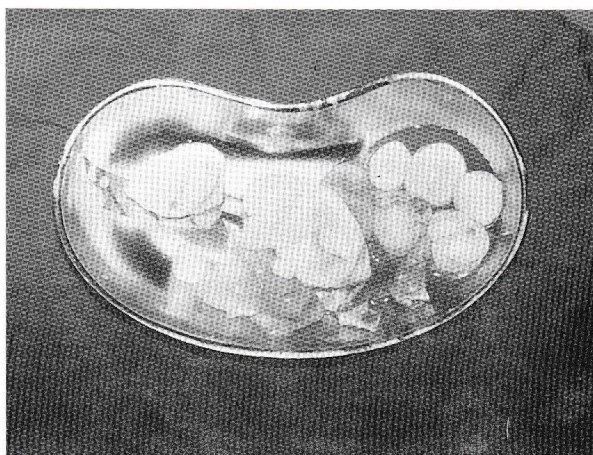
\*\* Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ.



Εικόνα 2:



Εικόνα 3:



Εικόνα 4:

ντός της κύστης διακρίνονται διαφραγμάτια. Η κύστη προκαλούσε σημαντική στένωση του χώρου εκροής της δεξιάς κοιλίας.

#### 4. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση, από την πρώτη ήδη επαφή με τον άρρωστο, δεν αφήνει περιθώρια αμφισβητήσεων. Περιγράφεται στο κεφάλαιο «συζήτηση».

#### 5. Διάγνωση

Εχινοκοκκίαση καρδιάς-πνευμόνων.

#### 6. Θεραπεία και πορεία

Ο ασθενής αντιμετώπισθηκε χειρουργικά. Έγινε μέση στερνοτομή. Μετά την διάνοιξη του περικαρδίου διαπιστώθηκε ευμεγέθης, υβώδης και λευκάζουσα προτέτεια στο πρόσθιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, που απωθούσε το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Εφαρμόσθηκε εξωσωματική κυκλοφορία και ινιδισμός. Έγινε διάνοιξη της κύστης. Εντός αυτής υπήρχαν πολλές (40-50), διαφόρου μεγέθους (διαμέτρου 0,5-3 εκ.) θυγατρικές κύστεις (εκτίθενται, μετά την αφαίρεσή τους, στην Εικόνα 4). Η υπολειματική κοιλότητα του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (4×6×8 εκ.) αντιμετωπίσθηκε με επιπλοοπλαστική, από τμήμα του μείζονος επιπλόου, που πάρθηκε από την άνω κοιλία με διάνοιξη του διαφράγματος. Χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας: 100 λεπτά.

Ο ασθενής την πρώτη ημέρα τέθηκε σε υποβοηθούμενη αναπνοή. Την τρίτη ημέρα παρουσίασε κολλική μαρμαρυγή, η οποία ανατάχθηκε φαρμακευτικά. Από την τέταρτη ημέρα απέβαλε με το βήχα υδατίδες κύστες (διαμέτρου μικρότερης του 1 εκ.). Την 13η μεταχειρητική ημέρα ο άρρωστος εξήλθε.

#### Συζήτηση

Οι πρώτες περιπτώσεις εχινοκοκκιάσεως καρδιάς αναφέρθηκαν το 1936<sup>1</sup>. Σήμερα η εντόπισή της στην καρδιά ανέρχεται στο 0.5-2% όλων των εντοπίσεων<sup>2</sup>.

Η πρωτοπαθής καρδιακή κύστη είναι αποτέλεσμα της εμφύτευσης του εξάκανθου εμβρύου μέσα στο μυοκάρδιο. Η προνύμφη φθάνει στην καρδιά δια μέσου της στεφανιαίας κυκλοφορίας και αφού περάσει από τα ηπατικά και πνευμονικά αγγεία. Άλλες διαδρομές αναφέρονται: Λεμφική οδό του εντέρου, θωρακικός πόρος, άνω κοίλη φλέβα, ή παχύ έντερο, αιμορροϊδικές φλέβες, κάτω κοίλη φλέβα. Άλλη δυνατή διαδρομή αναφέρεται: Ρήξη της εχινοκόκκου κύστης του πνεύμονα μέσα στις πνευμονικές φλέβες<sup>3</sup>.

Το εξάκανθο έμβρυο αρχίζει να αναπτύσσεται στον καρδιακό μυ και εντός 1-5 ετών διαμορφώνεται η κύστη<sup>4</sup>.

Η εξέλιξη της κύστης στην καρδιά μπορεί να είναι: Η ρήξη στην καρδιακή κοιλότητα και θάνατος, είτε από αναφυλαξία, είτε από εμβολές από τις θυγατέρες κύστες<sup>5</sup>.

Τα συμπτώματα της εχινokokκιάσεως της καρδιάς επί μακρόν λανθάνουν και δεν είναι παθογνωμονικά. Αναφέρονται δύσπνοια με την κόπωση, βήχας και προκάρδιο άλγος.

Αναφέρονται από πολλούς συγγραφείς ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, που οπωσδήποτε δεν μπορεί να χαρακτηρισθούν σαν ενδεικτικά της υδατίδος κύστης<sup>6</sup>.

Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος καθιερώθηκε από το Farooki το 1977<sup>7</sup> και είναι πολύτιμος για τη διάγνωση.

Η αγγειοκαρδιογραφία απεικονίζει την ανατομική θέση και το μέγεθος της κύστης. Η έλλειψη πληρώσεως συνήθως υποσημαίνει ότι η κύστη εντοπίζεται στο μυοκάρδιο και προβάλλει μέσα στις κοιλότητες. Η τεχνική ενέχει κινδύνους διάτρησης της κύστης από τον καθετήρα<sup>8</sup>.

Στον ακτινολογικό έλεγχο η διόγκωση της καρδιάς πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί κυρίως από το καρδιακό ανεύρυσμα<sup>9</sup> ή από άλλες αιτίες που προκαλούν αύξηση των ορίων της καρδιάς.

Η καλή λήψη του ιστορικού και οι διάφορες συνήθως βιολογικές εξετάσεις μπορεί να βοηθήσουν ουσιαστικά στην υποψία της διάγνωσης της εντοπίσεως.

Στην παρουσιαζόμενη περίπτωση το επίσημο ιστορικό της εχινokokκιάσεως και η όλη συμπεριφορά της νόσου οδήγησαν με την πρώτη κλινική εξέταση στη διάγνωση της εντοπίσεως.

Συγκεκριμένα η διάγνωση μιας εντυπωσιακά μεγάλης καρδιάς, χωρίς να αναφέρεται από το ιστορικό κάποιο καρδιακό νόσημα (στεφανιαία νόσος-έμφραγμα-ανεύρυσμα, βαλβιδοπάθεια, κάμψη καρδιακή κ.λπ.) ή μη εμφανής πνευμονοπάθεια (πνευμονική καρδιά) έθεσε βάσιμα την υποψία της ύπαρξης εχινokokκού κύστης του μυοκαρδίου. Οι περαιτέρω εξετάσεις απλώς επιβεβαίωσαν την υποψία αυτή. Δεν έγινε αγγειοκαρδιογραφία, δοθέντος ότι η διάγνωση, η εντόπιση και η έκταση είχαν με αρκετή ακρίβεια προσδιορισθεί από τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους. Επομένως δεν υπήρξε λόγος εφαρμογής μιας τεχνικής, που όπως αναφέρθηκε ήδη, δεν είναι άμοιρος κινδύνων.

Η πρώτη χειρουργική επέμβαση για εχινokokκίαση της καρδιάς επιχειρήθηκε ανεπιτυχώς το 1921 στην Αυστραλία<sup>10</sup>. Η πρώτη επιτυχής επέμβαση έγινε επίσης στην Αυστραλία το 1932<sup>11</sup>. Για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε εξωσωματική κυκλοφορία το 1961<sup>12</sup>.

Η περίπτωση μας είναι εξαιρετικά σπάνια και αποκτά ιδιαίτερη σημασία κυρίως για την τεχνική η οποία εφαρμόστηκε (επιπλοοπλαστική). Η αντιμετώπιση αυτή κρίθηκε ως η πλέον λυσιτελής, καθόσον το κενό από την αφαίρεση της κύστης δεν ήταν εύκολο να αντιμετωπισθεί με *caritonage*. Στη διεθνή βιβλιογραφία είναι η πρώτη φορά που αντιμετωπίζεται η υπολειμματική κοιλότητα με επιπλοοπλαστική.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams W.H.: Hydatidem in dem herzen Eines Kindes. Schmidts Jarb 1836; 9:29. Quoted by Murphy T.E., Kean B.H., Venturini a., Lillehei C.W. Echinococcus cyst of the left ventricle; report of a case with review of the pertinent literature. J Thorac Cardiovasc Surg 1971; 61:443.
2. Ramos G., Villar J.L., Sainz J.L., Busto E.F., Gonzalez E., Ortega J.: Hidatidosis cardiace. Rev Clin Esp 1971; 121:411.
3. Dodek A., Demots H.J., Antonovic J.A., Hodam R.: Echinococcus of the heart. An unusual tumor of the heart and liver. Am J Cardiol 1972; 30:293.
4. Ameli M., Mobarhan H.A., Nouraii S.S.: Surgical treatment of hydatid cysts of the heart: Report of six cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98:892.
5. Gibson D.S.: Cardiac hydatid cysts. Thorax 1964; 19:151.
6. Canabal E.J., Aguirre C.V., Dighiero J., Purcallas J., Baldomir J.M., Suzacq C.V.: Echinococcus disease of the left ventricle; a clinical, radiologic and electrocardiographic study. Circulation 1955; 12:520.
7. Farooki Z.W., Adelman S., Green E.W.: Echocardiographic differentiation of a cystic and a solid tumor of the heart. Am J Cardiol 1977; 39:107.
8. Ben Ismail M., Fourati M., Bosnina A., Zouari F., Lecronique Z.: Le kyste hudatique du coeur. A propos de 9 cas. Arch Mal Coeur 1977; 70:119.
9. Di Bello R., Rudio R., Dighiero J., Zubiaurre L., Cortes R.: Pseudoaneurysmatic form of cardiac echinococcosis: Report of a new case and review of the literature. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 45:657.
10. Marten P.H., DeCrespigny C.T.C.: Notes on a case of hydatid cyst of the heart. Med J Aust 1921; B:287. Quoted by Gibson<sup>5</sup>.
11. Long W.J.: Hydatid disease in the left ventricular wall of the heart. Med J. Aust 1932; 19:701. Quoted by Gibson<sup>5</sup>.
12. Artucio H., Reglia J.L., DiBello R., Dubra J., Gorlero A., Polero J., Artucio U.H.: Hydatid cyst of the interventricular septum of the heart ruptured into the right ventricle: First case in the World literature diagnosed and successfully operated upon with open heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1962; 44:110.

# Εξωνοσοκομειακή GRAM αρνητική λοίμωξη του αναπνευστικού

ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ<sup>1</sup>, ΑΜΦΙΛΟΧΙΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ<sup>2</sup>, ΜΠΑΧΛΙΤΖΑΝΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ<sup>3</sup>,  
ΝΙΚΟΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ<sup>2</sup>, ΧΑΝΔΡΙΝΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ<sup>2</sup>

Παρουσιάζεται μια περίπτωση που ερευνηθήκε στη Β΄ Πνευμονολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Σισμανόγλειο», και σκοπό έχει να υπογραμμίσει όχι μόνο την ενδιαφέρουσα βιολογική συμπεριφορά του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντος, αλλά, επιπλέον, και να επισημάνει την πρόσφατα διαπιστωμένη μεταβολή της επιδημιολογίας του<sup>9</sup>.

Ένας αγρότης καπνιστής, 52 ετών, εισήχθη σε επαρχιακό Νοσοκομείο τον Αύγουστο, 1989, με υψηλό πυρετό, διαρροϊκές κενώσεις χωρίς βλενοαιματηρές προσμίξεις, εμέτους και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα στον κορμό και τα άνω άκρα. Τα αποτελέσματα του συνηθισμένου εργαστηριακού ελέγχου ήταν αρνητικά, αλλά ο ασθενής παρουσίασε επιδείνωση τις επόμενες ημέρες με την ανάπτυξη αποφρακτικού ειλεού.

Διακομίσθηκε σε Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου των Αθηνών, όπου μετά την εφαρμογή γαστρικού καθετήρα και τη λήψη αίματος και ούρων για καλλιέργειες, στον ασθενή χορηγήθηκαν χλωραμφενικόλη και νετελμικίνη. Μετά λίγες ημέρες, κατά τις οποίες το μόνο εργαστηριακό εύρημα ήταν μέτρια αύξηση των λευκοκυττάρων με πολυμορφοκυτταρικό τύπο, ο αποφρακτικός ειλεός λύθηκε αυτομάτως, ο πυρετός υποχώρησε και οι κενώσεις ομαλοποιήθηκαν. Ο ασθενής αποχώρησε από το Νοσοκομείο, αλλά δέκα ημέρες αργότερα, εμφανίσθηκε εκ νέου πυρετός, με επιγαστραλγία, άλγος δεξιού υποχονδρίου και ευαισθησία στην αριστερή νεφρική χώρα.

Εισήχθη σε Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου των Αθηνών όπου υποβλήθηκε σε εκτεταμένο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και διαπιστώθηκε από-

στημα σπληνός (υπερηχοτομογράφημα άνω κοιλίας). Ο βιοχημικός έλεγχος απέδειξε μέτρια αυξημένες τιμές γGT, LDH και αλκαλικής φωσφατάσης, ενώ από τον αιματολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (15.000 κκχ) με πολυμορφοκυτταρική στροφή και ελάττωση του αιματοκρίτου (34%). Ο μικροβιολογικός έλεγχος, επίσης, δεν προσέφερε στη διάγνωση (αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, ενώ από την καλλιέργεια κοπράνων απομονώθηκε η συνήθης φυσιολογική χλωρίδα). Του χορηγήθηκαν ορνιδαζόλη, κοτριμοξαζόλη και μετρονιδαζόλη. Παρατηρήθηκε κάμψη του πυρετού, αλλά ο ασθενής απεχώρησε από την κλινική οικιοθελώς πριν από την ολοκλήρωση της μελέτης.

Μετά την παρέλευση πενθημέρου εγκαθίσταται εκ νέου υψηλός (39-40°C) συνεχής πυρετός, με ρίγος, άφθονους ιδρώτες και πυοαιματηρά απόχρεμψη. Ο ασθενής εισήχθη σε Πνευμονολογική Κλινική με τα ακόλουθα ευρήματα: Κλινικώς αμβλύτητα, μείωση των φωνητικών δονήσεων και εντοπισμένοι μη μουσικοί, πρόσθετοι εισπνευστικοί ήχοι, ακουστοί στην υποπλάτια χώρα. Από την ακτινογραφία θώρακος (4-11-89) διαπιστώθηκε ομοιογενής σκίαση στο κάτω πνευμονικό πεδίο αριστερά, που ασαφοποιούσε το καρδιακό χείλος, επεκτείνονταν περιφερικά σε μεγαλύτερο ύψος, χωρίς σαφή προς τα άνω όρια. Διακρίνονταν μικρή σύστοιχη έλξη του μεσοθωρακίου και μικρή άνωση του διαφράγματος. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε αναιμία, Ht 30%, λευκοκυττάρωση 27.000 κκχ με πολυμορφοκυτταρικό τύπο (Π: 80%, Λ: 14%, Η: 2% και Μ: 4%), γλυκόζη 5.5 mmol/l, άζωτο ουρίας 4.3 mmol/l, κρεατινίνη 86.4 mmol/l, Na 135 mmol/l, K 3.9 mmol/l, ολικές πρωτεΐνες 60.6 gr/l, λευκωματίνη 22.5 gr/l, τρανσαμινάσες (SGOT: 14 u/l, SGPT: 19 u/l), αλκαλική φωσφατάση 67 u/l, LDH 82 u/l, γGT 56.3 u/l, χολερυθρίνη, ολική 0.44 mg/dl, άμηση 0.20 mg/dl, CPK 90.8 u/l, TKE 104 mm (1η ώρα). Ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος

1: Διευθυντής Πνευμονολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Νίκαιας.

2.: Επιμελητής Πνευμονολογικών Τμημάτων Σισμανόγλειου Νοσοκομείου.

3: Διευθυντής Πνευμονολογικού Τμήματος Βενιζελείου Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.

$pO_2$ , 57.5 mmHg,  $pCO_2$ , 34.1 mmHg, pH 7.45,  $HCO_3$ , 23.6 mmol/l.

## Συζήτηση

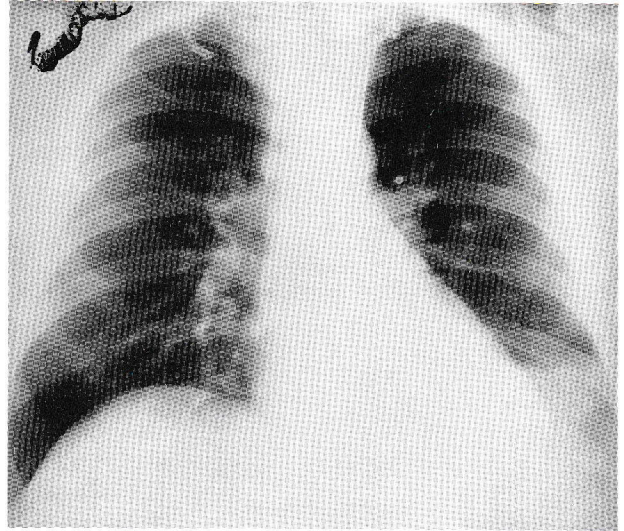
Την παρούσα κατάσταση του ασθενούς μας χαρακτηρίζει κλινικώς μεν η μακρά διαδρομή κυκλικών εμπυρέτων περιόδων με εντοπίσεις σε άλλοτε άλλα όργανα, ακτινολογικώς δε η εικόνα της εκ πυκνώσεως ατελεκτασίας με συνοδό πλευριτική συμμετοχή, από την οποία πρέπει να συγκρατηθεί η —έστω— μικρή μείωση του ακτινολογικού όγκου του προσβεβλημένου λοβού.

Επομένως, έπρεπε να απαντηθούν τα επόμενα ερωτήματα για τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση της περιπτώσεως: [α] Πρόκειται περί βρογχογενούς ή άλλου τύπου πνευμονικής νέο-εξεργασίας; [β] Πρόκειται περί συστηματικής παθήσεως, με συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος και του υπεζωκότος; [γ] ή πρόκειται για λοίμωξη του αναπνευστικού και στην περίπτωση αυτή έχει (ή όχι) αιτιολογική συνάφεια με το πρόσφατο ιστορικό του;

Ο ασθενής βρογχοσκοπήθηκε<sup>3</sup> και διαπιστώθηκε μακροσκοπικώς μεν εικόνα μη ειδικής φλεγμονής των βρόγχων του κάτω λοβού, όλα τα στόμια των οποίων ήταν ανοικτά, μέχρι τους υποτμηματικούς. Έγινε κυτταρολογική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων και μεταβρογχοσκοπικών πτυέλων, η οποία απέβη αρνητική για κακοήθεια. Με τηλεσκοπικό καθετήρα και κεκαλυμμένη ψήκτρα<sup>5</sup>, πάρθηκαν βρογχικές εκκρίσεις για καλλιέργεια αεροβίων και αναεροβίων gram θετικών και αρνητικών μικροοργανισμών. Η ημιποσοτική καλλιέργεια των εκκρίσεων αυτών δεν έδειξε συγκέντρωση αποικιών μεγαλύτερη ή ίση με  $10^3$  μονάδων ανά  $ml^2$ .

Έχοντας κατά νου το πρόσφατο ιστορικό του ασθενούς (διαρροϊκό σύνδρομο, εμπύρετο, απόστημα σπληνός) εστάλησαν επανειλημμένες αιμοκαλλιέργειες<sup>2</sup>, οι οποίες δεν τεκμηρίωσαν βακτηριαιμία και καλλιέργειες κοπράνων, παρά το γεγονός ότι τα κόπρανα του ασθενούς ήταν καλά σχηματισμένα. Η παρακέντηση του θώρακος απέδωσε εξιδρωματικό υγρό με λεμφοκυτταρικό τύπο, 3.300 κύτταρα/ml, από το οποίο απομονώθηκε gram αρνητικό βακτηρίδιο. Το ίδιο gram αρνητικό βακτηρίδιο απομονώθηκε και από τις καλλιέργειες (2) κοπράνων.

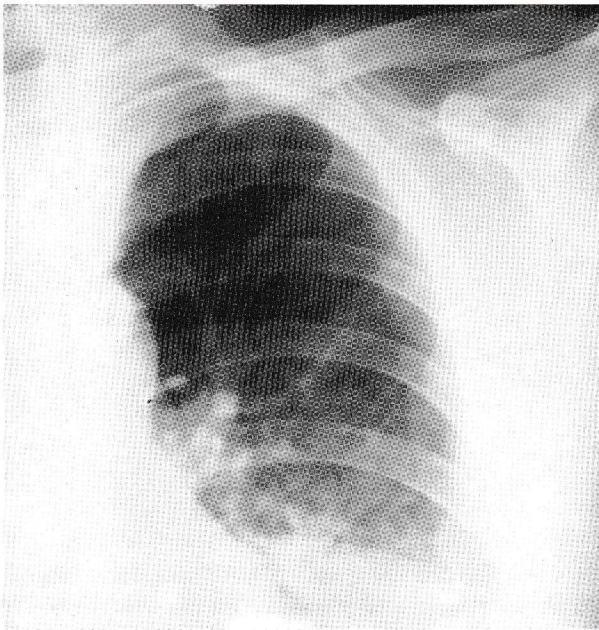
Η κλινική πορεία και η ακτινολογική εικόνα του ασθενούς δεν ήταν συμβατή με την παρουσία συνήθως gram αρνητικών μικροβίων που αντιμετωπίζουμε στην καθημερινή πράξη. Πραγματικά, η κλεμπσιέλλα επινεμείται συνήθως τους άνω λοβούς πνευμόνων με συχνή αποστηματοποίηση και κύρτωση της οριζόντιας σχισμής, απομονώνεται δε, συνθηθέστερα, σε ανοσοκατε-



Εικόνα 1:

σταλμένους ασθενείς, ενώ η ψευδομονάδα προκαλεί αμφοτερόπλευρες βλάβες και την ανάπτυξη αποστηματικών κοιλοτήτων. Η ακτινολογική εικόνα επί πνευμονίας εκ μυκοπλάσματος είναι τυπική της, αρχικά τουλάχιστον, διάμεσης πνευμονίας, αρχίζει από τις πύλες και, συνήθως, δεν συμβαδίζει με την υπόλοιπη κλινική εικόνα. Τέλος, ο αιμόφιλος —συχνότερα απαντώμενος σε χρόνιους αποφρακτικούς ασθενείς— εμφανίζει κυψελιδικού τύπου βροχοπνευμονίες των κάτω λοβών με συχνή πλευριτική συμμετοχή, δεν ερμηνεύει όμως το πρόσφατο ιστορικό του ασθενούς, που χαρακτηρίζεται από κυκλικά επανακάμπτουσες επινεμώσεις συστημάτων άλλων πέραν του αναπνευστικού.

Πρέπει, επομένως, να διερευνήσουμε τον ενδεχόμενα υπεύθυνο αιτιολογικό παράγοντα μεταξύ των όχι καθημερινής αναζητήσεως gram αρνητικών βακίλλων. Η υπερσίνια enterocolytica (αλλά και pestis, σπανιότατα) επιπίπτει συνήθως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία, συνεκφράζεται με οζώδες ερύθημα και αρθρίτιδα και συνήθως απομονώνεται στις καλλιέργειες αίματος και κοπράνων, στην περίοδο των διαρροϊκών κενώσεων. Ενώ η πρωτοπαθής βλάβη εμφανίζεται με μορφή βρογχίτιδας, βρογχιολίτιδας ή βροχοπνευμονίας ή κυψελιδικής λοβώδους πνευμονίας, η δευτεροπαθής εντόπιση απολήγει στην ανάπτυξη εικόνας συμβατής με μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Απομονώνεται, όμως, στις καλλιέργειες αίματος, πτυέλων, ενώ συνήθως αποβαίνει θετική η αναζήτηση συγκολλητικών και ο έλεγχος του συμπληρώματος. Η *Brucella melitensis*, *abortus* και *suis* φαίνεται ότι επινεμείται συχνά τους πνεύμονες και προκαλεί πληθώρα πνευμονικών κλινικοακτινολογικών εκδηλώσεων σε 15-25% των προσβεβλημένων. Έχουν αναφερθεί αποδεδειγμένες περιπτώσεις με παθολογοανατομικά διαπιστωμένες τυροειδείς, κοκκιωματώδεις φλεγμονές. Η συγκολλητινο-



Εικόνα 2:

αντίδραση ήταν επανειλημμένα αρνητική στον ασθενή μας. Το ακινητοβακτηρίδιο αναζητείται συχνότερα σε διασωληνωμένους ασθενείς, αλλά μεταδιδόμενο, επίσης, από άτομο σε άτομο, προκαλεί βρογχοπνευμονίες, αποστήματα και εμπύεμα, εικόνες άλλες δηλαδή, από την διερευνημένη. Η *bordetella haemophilus*, *pertussis*, *parapertussis*, *bronchiseptica* κ.ά. προκαλούν τον, στο παρελθόν συχνότερο, κοκκύτη ή τις εκτροπικές μορφές λοιμώξεων. Φαίνεται ότι η νόσος έχει σχεδόν εκριζωθεί με τον εκτεταμένο αντικοκκυτικό εμβολιασμό και σπάνια πλέον προβάλλει τον άνθρωπο, προκαλώντας κυρίως ζωνόσους. Είναι, όμως, πιθανόν, να μην εγκαταλείπεται δια βίου ανοσία με τον εμβολιασμό, ώστε από νόσος των παιδιών έχει εξελιχθεί σε νόσο των ενηλίκων (επιδημία Σουηδίας, 1970). Προκαλεί λαρυγγίτιδες, βρογχίτιδες και βρογχιολίτιδες και, συνήθως, παρέχει θετικές καλλιέργειες ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος. Για την αναγνώρισή της χρησιμοποιούνται μέθοδοι φθορίζοντων αντισωμάτων. Η τουλαραιμία (*branciscella tularensis*) είναι νόσος των τρωκτικών και των μικρών μαστοφόρων. Μεταδίδεται στον άνθρωπο μέσω δήγματος εντόμων ή κατόπιν βρώσεως μολυσμένης τροφής, αλλά ακόμη και με την εισπνοή. Προκαλεί σπάνια πνευμονία, της μορφής της ωοειδούς, ομοιογενούς πυκνώσεως, μονήρους ή πολλαπλής, με ή χωρίς ανάπτυξη κοιλοτήτων και συνοδό πυλαία αδενίτιδα και πλευριτική συλλογή.

Τη λύση του προβλήματος έδωσαν οι καλλιέργειες του πλευριτικού υγρού και των κοπράνων, από τις οποίες απομονώθηκε *salmonella* SPP. Η αναγνώριση της κλινικής αυτής οντότητας ερμηνεύει, πράγματι, ο-

λόκληρη σχεδόν την πρόσφατη από τετραμήνου, κλινική εικόνα του ασθενούς. Επρόκειτο περί μιας μη τυφικής σαλμονελλώσεως. Στις περιπτώσεις αυτές διαπιστώνεται λευκοκυττάρωση με στροφή προς τα αριστερά (στον τυφοειδή πυρετό κυριαρχούν τα μονοκύτταρα, τα οποία, μεγεθυνόμενα φιλοξενούν το gram αρνητικό βακτηρίδιο) και παροδική και διαλείπουσα βακτηριαιμία, στην οποία οφείλεται η επινέμηση άλλων οργάνων και ιστών, κατά τη διάρκεια της διαδρομής της νόσου.

Είναι γνωστό ότι στους ασθενείς με απλή σαλμονελική εντεροκολίτιδα δεν πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά, όπως συνέβη στον ασθενή μας, εκτός και εάν έχει διαπιστωθεί επινέμηση κάποιου οργάνου ή μικροβιαία, επειδή έχει αποδειχθεί ότι η χορήγησή τους, όχι μόνο δε βραχύνει την πορεία της νόσου, αλλά αντίθετα παρατείνει την απέκριση των μικροβίων από τα κόπρανα και αυξάνει τη συχνότητα των υποτροπών της<sup>1</sup>. Αντίθετα, ενδείξεις χορηγήσεως αντιβιοτικών είναι μόνο η αποδεδιγμένη μικροβιαία και η εντοπισμένη λοίμωξη με συστηματικές αλλοιώσεις.

Ο ασθενής μας έλαβε κοτριμοξαζόλη με σαφή κλινικοεργαστηριακή βελτίωση.

### Πνευμονία από *Salmonella* SPP

Στην ομάδα *salmonella* SPP συμπεριλαμβάνονται στελέχη σαλμονέλλας και αταξινόμητες μορφές, εκτός της σαλμονέλλας του τύφου (*salmonella typhi*). Πρόκειται περί αρνητικών εντεροβακτηριδίων τα οποία συνήθως προσβάλλουν το πεπτικό, αλλά μπορούν να προκαλέσουν και εντοπισμένες λοιμώξεις σε άλλα συστήματα. Έχουν ταξινομηθεί περίπου 1400 ορότυποι, ανάλογα με τους χαρακτήρες του σωματικού (O) και του βλεφαριδικού (H) αντιγόνου. Η κλινική εικόνα της μη τυφικής σαλμονελλώσεως διαφέρει από εκείνη του τύφου επειδή δεν παρουσιάζεται λευκοπενία και απουσιάζει η βραδυκαρδία.

Σε μακροχρόνιες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι σε ποσοστό 10% των λοιμώξεων υπάρχει προσβολή του πνεύμονος και του υπεζωκότα, αλλά η πραγματική πνευμονική επίπτωση μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη, επειδή η σαλμονέλλα δε συγκαταλέγεται μεταξύ των παθογόνων μικροοργανισμών που αναζητούνται σε περιπτώσεις gram αρνητικής πνευμονίας.

Η δασπορά της *salmonella* στους πνεύμονες μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω εισροφήσεως μολυσμένου γαστρικού υγρού. Στην περίπτωση αυτή θα προκληθεί τμηματική βρογχοπνευμονία. Εάν, εναλλακτικά, επισυμβεί αιματογενής δασπορά, θα προκληθεί συμπαγής λοβώδης πνευμονία<sup>4</sup>, συνοδευόμενη με απόστημα ή/και εμπύεμα, ή εικόνα κευχροειδών αλλοιώσεων. Επί απουσίας γαστρεντερικών ενοχλημάτων, η μικρο-

βιαιμία μπορεί να αποδωθεί σε λανθάνουσα εστία στο ΔΕΣ. Πραγματικά, η σαλμονέλλα μπορεί να παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση για μακρό χρονικό διάστημα και να ενεργοποιηθεί διασπειρόμενη, επί παροδικής διαταραχής των κυττάρων του ΔΕΣ<sup>6</sup>. Τέλος, η κατά συνέχεια ιστών επινέμηση του πνευμονικού παρεγχύματος και της υπέζωκοτικής κοιλότητας δεν μπορεί να αποκλεισθεί<sup>8</sup>.

Στην εντελώς πρόσφατη βιβλιογραφία επισημαίνεται ότι η σαλμονέλλα απομονώνεται σε περιπτώσεις βαρειών επιλοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως οι καρκινοπαθείς, οι πάσχοντες από AIDS<sup>9</sup> κ.λπ. Οι διαπιστώσεις αυτές πιθανόν να επιβάλλουν την ανάγκη επαναπροσδιορισμού της επιδημιολογίας των μη τυφικών λοιμώξεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ανευλαβής Ε.: Κλινική λοιμωξιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1990.
2. Bartlett J., Brewer N., Ryan K.: Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections, 1978.
3. Busk MF., Rosenow EG., Wilson WR.: Invasive procedures in the diagnosis of pneumonia. *Semin, Respir. Inbect.* 1998.
4. Greenspon R., Feinberg A.: Salmonella bacteremia: A case with milliary lung lesions and spondylitis. *Radio-logy*, 1957; 68:860.
5. Magrette CH., Ramon P., Courcol R., Wallaert B., Tonnel AB., Voisin C.: Bronchoscopic protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. *Chest*. April, 1988.
6. Jose M., Arnodo: Pleuropulmonary infections due to nontyphoid strains of salmonella. *Arch. Intern. Med.* vol. 150, Jan. 1990.
7. Von-Eiff M., Ross N., Glaser J., Baumgart P., Sdeimann R.: Bronchoscopic diagnosis of therapy refractory pneumonia. *Pneumologie*, Feb. 1990.
8. Weiss William: Salmonella pleuropulmonary disease. *Am. J. Med. Sci.* 1947; 233:487.
9. Schragr LK.: Bacterial infection in AIDS patients. 1988; *AIDS* 2(1):183.

# Διάχυτες πνευμονικές σκιάσεις και υπερδυναμική κυκλοφορία σε άρρωστο με πολλαπλούν μυέλωμα

ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ Σ., ΡΟΥΤΣΗ Χ., ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ Ε., ΔΗΜΑΔΗ Μ., ΣΩΤΗΡΗ Α., ΜΑΥΡΟΥ Γ.

## 1. Ιστορικό

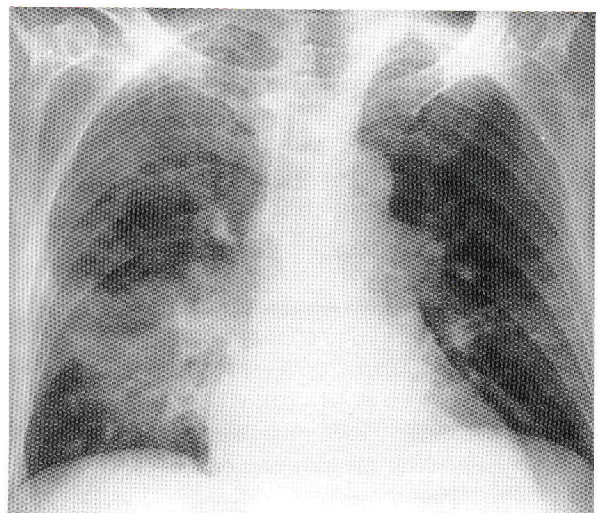
Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 57 ετών, ο οποίος εισήλθε στην ΜΕΘ λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ο άρρωστος είχε εισαχθεί στο Νοσοκομείο μας ένα μήνα πριν με την διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος IgG (Στάδιο IIa), η οποία είχε μπει σε άλλο Νοσοκομείο των Αθηνών. Ο άρρωστος ήταν καλά μέχρι 2-3 εβδομάδες από την εισαγωγή του οπότε παρουσίασε οσφυαλγία και καταβολή δυνάμεων. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρονται αιμορροϊδεκτομή προ 25ετίας και υδροκήλη προ 3ετίας. Κατά την εισαγωγή του ο Ht ήταν 22.6%, η Hb 7.6 gr%, τα λευκά  $3.000/mm^3$  (Π = 60%, Λ = 34%, Μ = 6%), η ΤΚΕ 130 mm, Η ουρία 90 mg%, η κρεατινίνη 2.0 mg% και η IgG αίματος 4.820 mg/dl.

Μια εβδομάδα μετά την εισαγωγή του χορηγήθηκε χημειοθεραπευτικό σχήμα με Βινκριστίνη, Αντριάμικίνη και Δεξαμεθαζόνη, το οποίο ανέχθηκε καλά. Εξήλθε από το νοσοκομείο με την οδηγία να επανέλθει σε 10 ημέρες για συμπλήρωση της θεραπείας. Όμως μια ημέρα πριν την προκαθορισμένη ημερομηνία εισαγωγής του εισάγεται με πυρετό μέχρι  $38,5^{\circ}C$ , δύσπνοια, υποξαιμία ( $PaO_2 = 58$ ,  $PaCO_2 = 41$  με  $FiO_2 = 0.4$ ) και ακτινολογική εικόνα πύκνωσης στην μέση και κάτω ζώνη του δεξιού πνεύμονος και αραιά στοιχεία στη μέση ζώνη του αριστερού (Εικ. 1). Πήρε Κεφταζιδίμη, Νετρομυκίνη και μεγάλες δόσεις Τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης. Όμως, παρά το ότι ο πυρετός έπεσε μετά από 7 ημέρες, η ακτινολογική εικόνα του θώρακος επιδεινώθηκε με επέκταση των βλαβών του αριστερού πνεύμονα. Τρεις ημέρες αργότερα και ενώ ο πυρετός είχε υποχωρήσει ο άρρωστος παρουσιάζει περαιτέρω επιδείνωση της κλινικής εικόνας με έντονη αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ( $PaO_2 = 50$ ,  $PaCO_2 = 73$ ,  $pH = 7.19$  με  $FiO_2 = 0.5$ ). Διασωληνώνεται, μπαίνει σε μηχανική αναπνοή και μεταφέρεται στη ΜΕΘ.

Λίγες ημέρες πριν την επιδείνωση της κλινικής εικόνας είχε παρατηρηθεί έντονη μυϊκή ατροφία κυρίως στα άνω και κάτω άκρα, ενώ η μυϊκή ισχύς των ήταν σχεδόν φυσιολογική και δεν υπήρχαν εστιακά νευρολογικά ευρήματα. Επιπλέον, προοδευτικά ο άρρωστος παρουσίασε αδυναμία ομιλίας, βράγχος φωνής και δυσχέρεια κατάποσης.

## 2. Φυσική εξέταση

Όψη βαρέως πάσχοντος. Θρέψη έντονα μειωμένη. Κεφαλή-τράχηλος ουδέν. Αραιοί μη μουσικοί ρόγχοι στην ακρόαση και των δύο ημιθωρακίων. Έντονη καρδιακή ώση κατά την ψηλάφηση, καρδιακοί τόνοι κ.φ., Α.Π. = 120/80, σφύξεις = 80/min. Ήπαρ ψηλαφητό 2 cm περίπου κάτω από το δεξιό υποχόνδριο,



Εικόνα 1:

σπλήνας αφηλάφητος, κοιλία μαλακή και ανώδυνη. Λεμφαδένες αφηλάφητοι. Τοπική ευαισθησία κατά την πίεση των κατωτέρων θωρακικών και ανωτέρων οσφυικών σπονδύλων. Οι μυς των άκρων παρουσιάζουν έντονη ατροφία και κάποια ευαισθησία κατά την ψηλάφηση.

### 3. Παρακλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις

Ht = 32%, Hb = 11,2 gr%, Λευκά = 7.800/mm<sup>2</sup>, (Π = 65%, Λ = 30%, Μ = 5%), Αιμοπετάλια = 151.000/mm<sup>3</sup>, ΔΕΚ = 0.5%, ΤΚΕ = 85 mm, ουρία = 46 mg%, σάκχαρο = 150 mg%, κρεατινίνη = 1.5%, Na = 142 mEq/l, K = 4,2 mEq/l, Ca = 10.7 mg%, (φ.τ. 8.4-10.2), P = 3.9 mg%, χοληρυθρίνη: ολ. = 0.40 mg%, αμ = 0.10 mg%. αλκ. φωσφατάση = 9 μον. ΚΑ., γGT = 13 μον., 5N = 4.9 μον, SGOT = 20 μον, SGPT = 20 μον., LDH = 100 μον., CPK = 110 μον (φ.τ. 12-80), Αλδολάση = DNA = (-), Αντιπυρηνικά αντισώματα (-), Ra-test(-), HBs Ag (-), χοληστερίνη = 110 mg%, Λευκώματα: Ολ. = 0.9 gr%, Αλβ. = 3.0, σφαιρ. 6.0. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: Αλβ = 18.8 α<sub>1</sub> = 2.3, α<sub>2</sub> = 3.8, β = 4.6, γ = 76.5 (μεγάλη ζώνη ομοιογενούς πρωτεΐνωσης στην περιοχή της γ-σφαιρίνης, ελάττωση αλβουμίνης, ελάττωση α<sub>2</sub> και β-σφαιρίνης). Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgG = 6.980 mg/dl (μεγάλη αύξηση) IgA = 20.6 mg/dl (ελάττωση) IgM = 18.8 mg/dl (ελάττωση). Ούρα για Bence-Jones αρνητικά, Λεύκωμα ούρων 24ώρου και ηλεκτροφόρηση συμπυκνωμένων ούρων: απουσία πρωτεϊνουρίας-απουσία μονοκλωνικής πρωτεΐνης, Γλοϊότης ορού 2 centipoise (φ.τ. 1.10-1.22), χρόνος προθρομβίνης = 12' / 13', APTT = 30 sec (φ.τ. 25-35), T<sub>3</sub> ορού = 110 ng/dl (φ.τ. 105-175), ολική T<sub>4</sub> ορού = 6.1 μg/dl (φ.τ. 5.0-10.0), TSH = 18 μU/<sup>3</sup>ml (φ.τ. 15-30).

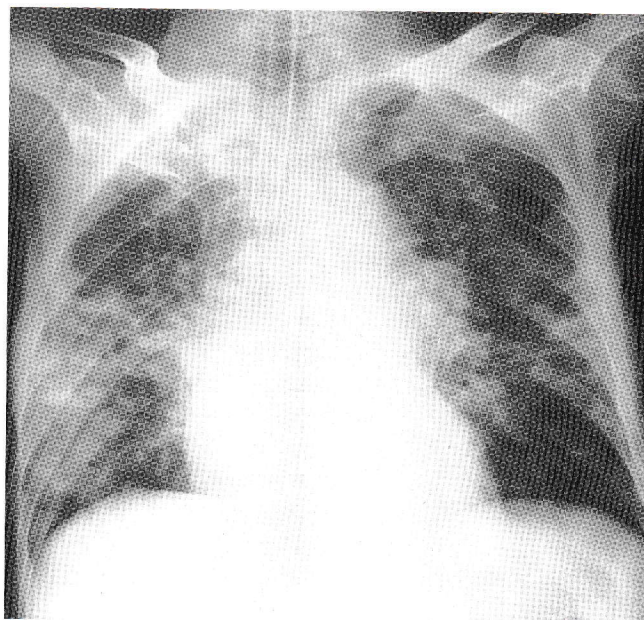
**Μυελόγραμμα:** Απώθηση της ερυθράς και κοκκιώδους σειράς. Διήθηση από πλασματοκύτταρα σε ποσοστό περίπου 70%. Αέρια αίματος κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ: PaO<sub>2</sub> = 63, PaCO<sub>2</sub> = 38, pH = 7.49 με FiO<sub>2</sub> = 0.5 σε ελεγχόμενη μηχανική αναπνοή και PEEP 6cmH<sub>2</sub>O. ΗΚΓ μέσα στα φυσιολογικά όρια. Gram χρώση πτυέλων (-), καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων και εκπλύσεων (-), καλλιέργειες αίματος (-) 3 φορές. **Βιοψία δέρματος-μυός:** Ικανού βαθμού λεμφοκυτταρική, πλασματοκυτταρική και ιστοκυτταρική διήθηση μεσομυϊκών διαφραγμάτων και μυϊκών ινών καθώς και εναποθέσεις καφεόχρωης χρωστικής εντός των μυϊκών ινών, συμβατά με αλλοιώσεις μυοσίτιδος. Οι ειδικές ιστοχημικές χρώσεις για αμυλοειδές ήταν αρνητικές.

**Ακτινολογικός έλεγχος οστών:** Σ.Σ. = εικόνα διαχύτου οστεροπόρωσης και καθίζησης Θ8, Θ9, και Ο1 σπονδύλων. Κρανίου = ελλείματα θόλου αριστερά, πλευρών = χωρίς ειδικά ευρήματα.

**Αιμοδυναμικός έλεγχος μετά από καθετηριασμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και της πνευμονικής αρτηρίας:** καρδιακή παροχή = 9.27 l/min (φ.τ. 4-5), καρδιακή συχνότητα = 90/min, πίεση εξ ενσφηνώσεως πνευμ. τριχοειδών = 4 mmHg (φ.τ. 6-12), πίεση δεξιού κόλπου = 4 mmHg (φ.τ. 0-8), συστολική πίεση πνευμ. αρτηρίας = 29 mmHg (φ.τ. 20-25), διαστολική πίεση πνευμ. αρτηρίας = 8 mmHg (φ.τ. 6-12), συστολική αρτ. πίεση = 115 mmHg, διαστολική αρτ. πίεση = 70 mmHg, αντιστάσεις = 699 dyn.sec. cm<sup>-5</sup> (φ.τ. 800-1.200) πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις = 95 dyn.sec.cm<sup>-5</sup> (φ.τ. 60-100), δείκτης όγκου παλμού 69 ml/b/m<sup>2</sup> (φ.τ. 35-47), PaO<sub>2</sub> = 68 mmHg (FiO<sub>2</sub> = 0.5), P<sub>v</sub>O<sub>2</sub> = 43 mmHg, αρτηριο-φλεβική διαφορά περιεκτικότητας οξυγόνου = 1.7 ml/dl (φ.τ. 4.7-5.3), δείκτης κατανάλωσης οξυγόνου = 105 ml/min/m<sub>2</sub> (φ.τ. 125-150), shunt 42.5% (φ.τ. 6-12).

### 4. Ανάγνωση ακτινογραφίας θώρακα

Στην ακτινογραφία της εισαγωγής στη ΜΕΘ παρατηρούνται παρεγχυματικές διάχυτες πνευμονικές σκιάσεις άμφω κυψελιδικού τύπου, που εντοπίζονται κυρίως στις μέσες πνευμονικές ζώνες και είναι περισσότερο έντονες στην περιφέρεια των πνευμόνων. Η καρδιαγγειακή σκιά έχει φυσιολογικό μέγεθος. Τα οστά έχουν μεγάλη αραιώση αλλά δεν παρατηρείται κάποια λύση της συνεχείας τους ή άλλη βλάβη (Εικ. 2).



Εικόνα 2:

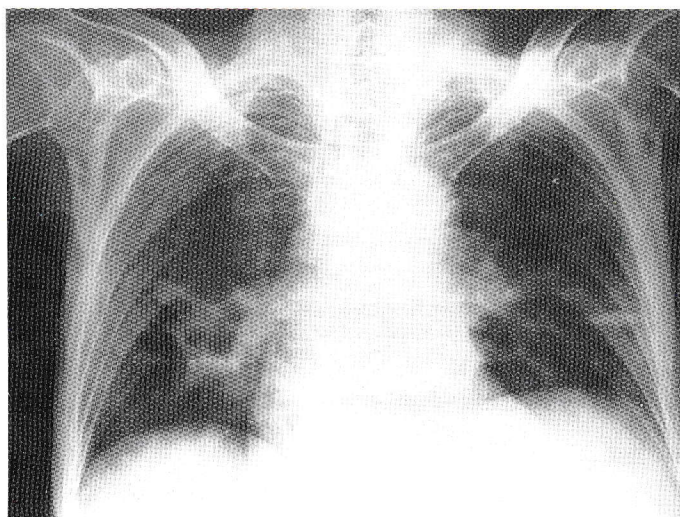
## 5. Θεραπεία και πορεία

Ο άρρωστος παρέμεινε σε μηχανική αναπνοή στη ΜΕΘ επί 15 ημέρες. Στο διάστημα αυτό ήταν διαρκώς απύρετος και έπαιρνε κεφοταξίμη, αμικασίνη και κλινδαμυκίνη. Έκανε 4 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης για την αντιμετώπιση της υπεργλοιότητας. Οι καλλιέργειες των διαφόρων βιολογικών υγρών ήταν, διαρκώς αρνητικές. Παρουσίαζε προοδευτική βελτίωση που έκανε δυνατή την απελευθέρωσή του από τον αναπνευστήρα. Νέος αιμοδυναμικός έλεγχος έδειξε αποτελέσματα παρόμοια με τους προηγούμενους (υπερδυναμική κυκλοφορία). Δέκα ημέρες αργότερα χορηγήθηκε πρεδνιζολόνη (30 mg/24ωρο) και κυκλοφωσφαμίδη για την αντιμετώπιση της βασικής νόσου. Η κλινική βελτίωση συνεχίστηκε και η ακτινογραφία του θώρακα καθάρισε σχεδόν τελείως (Εικ. 3). Ο άρρωστος εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση, αλλά απεβίωσε δυο μήνες αργότερα αιφνίδια στο σπίτι του.

## 6. Διαφορική διάγνωση

1. *Πνευμονία με σηψαιμία*: Υπέρ της διάγνωσης ο πυρετός, η βασική νόσος που λόγω ανοσοκαταστολής προδιαθέτει σε λοιμώξεις ιδίως του αναπνευστικού και μάλιστα από κοινά με κάψα μικρόβια όπως ο πνευμονιόκκοκος<sup>1</sup> και η υπερδυναμική κυκλοφορία που θυμίζει υπερδυναμική φάση του σηπτικού shock. Εναντίον της διάγνωσης η αδυναμία απομόνωσης κάποιου αιτιολογικού παράγοντα και κυρίως η παρά την πτώση του πυρετού επιδείνωση της ακτινολογικής και κλινικής εικόνας. Επίσης η διατήρηση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας παρά την βελτίωση του αρρώστου.

2. *Καρδιογενές πνευμονικό οίδημα*: Υπέρ της διά-



Εικόνα 3:

γνωσης η γνωστή συσχέτιση του πολλαπλού μυελώματος με την καρδιακή ανεπάρκεια μέσω ποικίλων μηχανισμών [αμυλοείδωση του μυοκαρδίου<sup>2</sup>, σύνδρομο υπεργλοιότητας από τις τεράστιες ποσότητες της κυκλοφορούσης παραπρωτεΐνης<sup>1</sup>, ισχαιμία μυοκαρδίου σαν αποτέλεσμα συνδιασμού μιας από τις προηγούμενες αιτίες με αναιμία σε έδαφος στεφανιαίας νόσου<sup>1</sup>]. Εναντίον της διάγνωσης η απουσία κλινικών, ακτινολογικών, και αιμοδυναμικών ευρημάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

3. *Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (ARDS)*: Υπέρ της διάγνωσης η εκπλήρωση των περισσότερων εκ των διαγνωστικών κριτηρίων του συνδρόμου, όπως αυτό της οξυγόνωσης του αίματος, της ακτινογραφίας του θώρακα και αυτό της απουσίας κάποιας χρονίας, πνευμονικής ή καρδιακής νόσου. Επιπλέον η ανεύρεση υπερδυναμικής κυκλοφορίας με φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης των κοιλιών στον αιμοδυναμικό έλεγχο. Κατά της διάγνωσης η μη αναγνώριση κάποιας από τις γνωστές αιτίες του συνδρόμου, εκτός βέβαια από την σηψαιμία, που προαναφέρθηκε.

4. *Πνευμονική αιμορραγία*: Υπέρ της διάγνωσης η συσχέτιση του πολλαπλού μυελώματος με πηκτολογικές διαταραχές λόγω της σύνδεσης της παραπρωτεΐνης με τους παράγοντες της πήξης<sup>1</sup>. Εναντίον της διάγνωσης η απουσία αιμόπτυσης και απότομης πτώσης του αιματοκρίτη καθώς και εργαστηριακών ευρημάτων αιμορραγικής διάθεσης.

5. *Διήθηση των πνευμόνων από το πολλαπλούν μυέλωμα*: Υπέρ της διάγνωσης η αρχική μεγάλη επιδείνωση του αρρώστου και ενώ η βασική νόσος ήταν σε έξαρση (διήθηση του μυελού με πλασματοκύτταρα, μεγάλες τιμές παραπρωτεΐνης). κατά της διάγνωσης η βελτίωση χωρίς την χορήγηση ειδικής θεραπείας κατά του μυελώματος.

6. *Δευτεροπαθής αμυλοείδωση*: Υπέρ της διάγνωσης η γνωστή σχέση πολλαπλού μυελώματος και αμυλοείδωσης και διάφορες κλινικές εκδηλώσεις του αρρώστου που θα μπορούσαν να οφείλονται σε αμυλοείδωση όπως το βράγχος της φωνής (εναπόθεση αμυλοειδούς στο λάρυγγα)<sup>2</sup> και η μυοπάθεια. Κατά της διάγνωσης η μη συμμετοχή άλλων οργάνων που συνήθως εντοπίζεται η αμυλοείδωση, όπως τα νεφρά και η καρδιά, η μη ανεύρεση λευκώματος Βence Jones (ελαφρές L αλύσεις) αμυλοείδωσης στο πολλαπλούν μυέλωμα (το λεύκωμα Βence Jones είναι το ίδιο υλικό που εναποτίθεται στους ιστούς και προκαλεί την αμυλοείδωση), καθώς και η μη ανεύρεση αμυλοειδούς στην βιοψία δέρματος μυός.

7. *Δευτεροπαθής κυψελιδική πρωτεΐνωση*: Υπέρ της διάγνωσης η γνωστή σχέση της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης με τις αιματολογικές κακοήθειες και το πολλαπλούν μυέλωμα (3,4) καθώς και η συμβατή κλινική και ακτινολογική εικόνα. Εναντίον της διάγνωσης η σοβα-

ρή αναπνευστική ανεπάρκεια, δεδομένου ότι συχνά έ-  
να από τα χαρακτηριστικά της νόσου είναι η δυσαρ-  
μονία μεταξύ των εντόνων ακτινολογικών ευρημάτων  
και της αμβληχράς συμπτωματολογίας<sup>3</sup>, καθώς και η  
συμμετοχή άλλων οργάνων εκτός των πνευμόνων, ό-  
πως των σκελετικών μυών.

## 7. Προτεινόμενοι διαγνωστικοί χειρισμοί

1. Εξετάσεις πτυέλων και βρογχικών εκκρίσεων για κοινά μικρόβια (χρώση κατά Gram και καλλιέργεια), καθώς και ειδική διερεύνηση για κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονοκύστη Carinii, οξεάντοχα και μύκητες.

2. Καλλιέργειες αίματος.

3. Βρογχοκυψελιδική έκπλυση με καλλιέργεια του υλικού για κοινά μικρόβια και, αν είναι δυνατόν, ποσο-  
τικό προσδιορισμό των αποικιών, ειδική διερεύνηση για κυτταρομεγαλοϊό, πνευμονοκύστη Carinii, οξεά-  
ντοχα και μύκητες, χρώση με PAS για την ανεύρεση του υλικού της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης, καθώς και αναζήτηση σιδηροφάγων μακροφάγων.

4. Καθητηριασμός δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και αιμοδυναμικός έλεγχος.

5. Οστεομυελική βιοψία.

6. Βιοψία δέρματος - μυός.

## 8. Τελική διάγνωση

Δευτεροπαθής κυψελιδική πρωτεΐνωσης και καρδια-  
κή ανεπάρκεια με υψηλή καρδιακή παροχή σε έδαφος πολλαπλού μυελώματος (λόγω της βαρύτητας της κα-  
τάστασης του αρρώστου δεν έγινε δυνατή η βιοψία του πνεύμονα. Γιαυτό η διάγνωση της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης μπήκε μεν με βάση την κλινική εικόνα και τον αποκλεισμό των άλλων πιθανών διαγνώσεων, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε).

## Συζήτηση

Η κυψελιδική πρωτεΐνωση είναι σπάνια και χαρα-  
κτηρίζεται ακτινολογικά από διάχυτες κυψελιδικές σκιάσεις και παθολογοανατομικά από εναπόθεση στις κυψελίδες ενός αμόρφου (θετικού στη χρήση PAS) πρωτεϊνικού υλικού πλούσιου σε λιπίδια. Παρατηρείται συχνότερα μεταξύ 30 και 40 χρόνων και μάλιστα 3 φορές συχνότερα στους άντρες από τις γυναίκες<sup>4</sup>. Αν και η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη είναι γνωστή η σχέση της με τις κακοήθειες του αιμοποιητικού<sup>4,5</sup>. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή, ανάλογα με το αν συνοδεύει άλλη πάθηση. Το υλικό υλικό που

γεμίζει τις κυψελίδες μοιάζει χημικά με την επιφανειο-  
δραστική ουσία των κυψελίδων (surfactant). Γιαυτό πιστεύεται ότι η παθογένεια της κυψελιδικής πρωτεΐ-  
νωσης σχετίζεται με την για κάποιο άγνωστο λόγο ά-  
θροισή στις κυψελίδες του παραγομένου surfactant από τα τύπου II πνευμονοκύτταρα. Αν και συνήθεστε-  
ρα η νόσος αρχίζει αργά χωρίς έντονες εκδηλώσεις μία οξεία έναρξη, όταν παρουσιαστεί, συνήθως συνοδεύε-  
ται με λοίμωξη του αναπνευστικού<sup>4</sup>. Πιστεύουμε ότι ο άρρωστος μας υπάγεται στη δεύτερη αυτή περίπτωση. Στην αρχή παρουσίασε μια πνευμονία, πιθανότατα από κοινά μικρόβια, που οδήγησε στη συνέχεια στη δη-  
μιουργία της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης. Η λοίμωξη αν-  
τιμετωπίστηκε με τα αντιβιοτικά, παρέμεινε όμως η κυψελιδική πρωτεΐνωση.

Η διάγνωση της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης πιθανο-  
λογείται έντονα από την θετική χρώση με PAS των βρογχικών εκκρίσεων ή του υλικού της βρογχικής έκ-  
πλυσης, ενώ επιβεβαιώνεται με την βιοψία του πνεύ-  
μονα, συνήθως την ανοικτή<sup>4</sup>. Δεδομένου ότι στην πε-  
ρίπτωσή μας δεν είχαμε επιβεβαίωση της διάγνωσης, η πιθανότητα να έχουμε κάνει λάθος είναι υπαρκτή. Εί-  
ναι γεγονός ότι με την διάγνωση της κυψελιδικής πρω-  
τεΐνωσης παραμένει σκοτεινή η αιτιολογία της μυοσί-  
τιδος και η φύση της καφεόχρωης χρωστικής μέσα στις μυικές ίνες. Και τούτο επειδή δεν αναφέρεται στη βιογραφία ότι η νόσος αυτή συνοδεύεται από τέτοιου είδους εξωπνευμονικές εκδηλώσεις. Επομένως, υπάρ-  
χει η πιθανότητα ο άρρωστος μας να έπασχε από μια άγνωστη, σε εμάς τουλάχιστον, νόσο, που χαρακτηρί-  
ζεται από εναπόθεση κάποιου υλικού στους πνεύμο-  
νες, τους μυς και ενδεχομένως και σε άλλα όργανα. Η συσχέτιση του υλικού αυτού με τις τεράστιες ποσότη-  
τες της IgG παραπρωτεΐνης του αίματος είναι πολύ πι-  
θανή.

Η υπερδυναμική κυκλοφορία και η σοβαρότερη της μορφή η καρδιακή ανεπάρκεια με αυξημένη καρδιακή παροχή παρατηρείται στην βαρεία αναιμία, στον υπερθυρεοειδισμό, στην έλλειψη θειαμίνης (beri beri), στην νόσο του Paget, στις συστηματικές αρτηριοφλε-  
βώδεις επικοινωνίες, στην κίρρωση του ήπατος και στην ινώδη δυσπλασία<sup>6</sup>. Επιπλέον παρατηρείται στη σηψαιμία και στο ARDS<sup>7</sup>. Στην περίπτωσή μας αποκλείστηκε ο υπερθυρεοειδισμός, ενώ δεν υπήρχε καμ-  
μιά ένδειξη έλλειψης θειαμίνης, της υγρής (beri beri καρδιοπάθεια) ή της ξηρής (νευρολογικής) μορφής. Ε-  
πίσης, η αναιμία δεν θα μπορούσε να ενοχοποιηθεί, ε-  
πειδή απαιτούνται τιμές τις αιμοσφαιρίνης της τάξης των 7-8 gr% προκειμένου να θεωρηθεί αυτή σαν αιτία της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και ακόμη χαμηλότε-  
ρες της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>8</sup>.

Η σήψη ή και το ARDS θα μπορούσαν να εξηγή-  
σουν τόσο την υπερδυναμική κυκλοφορία όσο και την εν-  
γένει κατάσταση του αρρώστου μας. Όμως, όπως

προαναφέρθηκε, πρέπει να αποκλεισθεί τόσο η σήψη, επειδή η υπερδυναμική κυκλοφορία, συνέχισε να υπάρχει παρά την βελτίωση της γενικής κατάστασης του αρρώστου, όσο και το ARDS, επειδή δεν βρέθηκε κάποιο από τα γνωστά αίτια του συνδρόμου.

Πρόσφατα το πολλαπλούν μυέλωμα αναγνωρίστηκε σαν μια από τις αιτίες της καρδιακής ανεπάρκειας με υψηλή καρδιακή παροχή<sup>9</sup>. Πιστεύουμε ότι και στον άρρωστο μας το πολλαπλούν μυέλωμα είναι η αιτία της υπερδυναμικής κυκλοφορίας, αποτελώντας ένα από τα ελάχιστα περιστατικά που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα. Επειδή δεν βρήκαμε εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας (περιφερικά οιδήματα, S<sub>3</sub> καλπασμό, αύξηση καρδιαγγειακής σκιάς κ.λπ.) πιστεύουμε ότι η καρδιακή βλάβη βρισκόταν σε πρώιμο στάδιο, δηλαδή αυτό της υπερδυναμικής κυκλοφορίας, χωρίς να έχει δημιουργηθεί ακόμη καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αίτια της υπερδυναμικής κυκλοφορίας στο πολλαπλούν μυέλωμα δεν έχουν διευκρινισθεί. Πιστεύεται όμως ότι οφείλεται είτε σε συστηματικές αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις στα οστά που πάσχουν —κατ' αναλογία της νόσου του Paget και της ινώδους δυσπλασίας<sup>9</sup>— ή στο σπλήνα<sup>10</sup>, είτε σε έκκριση κάποιας ουσίας από τα νεοπλασματικά κύτταρα με ινότροπες ή και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες<sup>9</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Salmon S.E.: Multiple myeloma. In: Cecil's Textbook

- of Medicine. Wyngaarden J.B., Smith L.H. (eds), Saunders W.B., 17th ed. 1985, pp. 1014-1920.
2. Buxbaum S.N.: The amyloid diseases. In Cecil's Textbook of Medicine. Wyngaarden J.B., Smith L.H. (eds), Saunders W.B., 17th ed. 1985, pp 1168-1172.
3. Pruzanski W., Watt J.G.: Serum viscosity and hyperviscosity syndrome in IgG multiple myeloma: a report on 10 patients and a review of the literature. *Ann. Intern. Med* 1972, 77:853-860.
4. Ootoshi J.: Pulmonary alveolar proteinosis In: Manual of Clinical problems in Pulmonary Medicine. Bordow R.A., Moser K.M. (eds). Little Brown, 2nd ed. 1985, pp 393-395.
5. Bedrossian C.W., Luna M.A., Cocklin R.H., Miller C.W., Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression. *Human Pathol.* 1980; 43:527-234.
6. Grossman W., Braunwald E.: High-cardiac output states. In: Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Braunwald E. (ed), Saunders W.B., Philadelphia, 3rd ed. 1988, pp. 778-972.
7. Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.G.B., Waxman K., Shion Lee. T. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-1186.
8. Varat M.A., Adolph R.J., Fowler N.O.: Cardiovascular effects of anemia. *Am. Heart J.*, 1972; 83:415-426.
9. McBride W., Jackman J.D., Gammon R.S., Willson J.T. High-output cardiac failure in patients with multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319:1615-1653.
10. Leporrier M.: High-output cardiac failure in multiple myeloma (letter) *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:1419.



**NEO**

# Bronchogeril®

**Άνυδρη Θεοφυλλίνη 200 mg****30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης  
χορηγείται ανα 12 ωρο****BRONCHOGERIL****THEOPHYLLINE ANHYDROUS****ΣΥΝΘΕΣΗ:**

Κάθε κάψουλα ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει: Theophylline anhydrous ..... 200 mg.

**ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:**

Η θεοφυλλίνη απορροφάται πλήρως μετά την από του στόματος χορήγηση σε υγιείς ενήλικες. Το 50-60% αυτής συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται γενικά μεταξύ 7-15 mg/lit. Συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 20 mg/lit, συνήθως προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεοφυλλίνη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ (90%).

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:**

Βρογχικό άσθμα, οξύ πνευμονικό οίδημα, χρόνια πνευμονοπάθεια όταν ο βρογχόσπασμος είναι αναστρέψιμος.

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:**

Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:**

Γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, ανορεξία, επιγαστρικό βάρος). Καρδιακές αρρυθμίες (ταχυαρρυθμία, βραδυαρρυθμία).

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:**

Ερυθρομυκίνη και σιμετιδίνη αυξάνουν τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα μέχρι και τοξικότητας. Το εμβόλιο της γρίπης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα. Προπρανολόλη (μείωση δραστηριότητας προπρανολόλης - μείωση βρογχοδιασταλτικής δράσης θεοφυλλίνης). Η θεοφυλλίνη ενισχύει τη διουρητική δράση των θειοζιδικών διουρητικών και της φουροσεμίδης. Η φαινοβαρβιτάλη αυξάνει το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης διότι προκαλεί ενζυμική επαγωγή. Ο συνδυασμός θεοφυλλίνης με συμπαθομιμητικά φάρμακα (κυρίως εφεδρίνη) μπορεί να προκαλέσει διέγερση από το ΚΝΣ ειδικότερα στα παιδιά. Συγχρόνηση με κινολόνες αυξάνει τα επίπεδα της στο αίμα.

**ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ:**

Σε αρρώστους με στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό, πεπτικό έλκος. Επίσης σκόπιμος είναι ο καθορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης. Προσοχή στη χορήγηση με συμπαθομιμητικά φάρμακα. Επίσης για τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης είναι σκόπιμος ο έλεγχος της πυκνότητας θεοφυλλίνης στο αίμα, ιδίως όταν χρησιμοποιείται από συγκεκριμένο ασθενή και επιπλέον όταν είναι απαραίτητη η προσθήκη και άλλων φαρμάκων, τα οποία επηρεάζουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης.

**ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:**

Καπνιστές χρειάζονται 50-100% αύξηση της δόσολογίας.

**ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΑΛΟΥΧΙΑ:**

Σε θηλάζουσες γυναίκες το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσει ευερεθιστότητα στο βρέφος.

**ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΡΗΣΗΣ:**

Οι κάψουλες BRONCHOGERIL πρέπει να χορηγούνται 2 φορές την ημέρα. Η δόσολογία πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

**ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ:**

Καμιά.

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ:**

Καμιά.

**ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ - ΜΕΤΡΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ:**

Α. Εάν έχει αποδειχθεί υπερβολική δόση και δεν υπάρχει παροξυσμός: 1) Προκαλέστε εμετό. 2) Χορηγήστε ένα καθαρτικό (αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη λήψη σκευάσματος βραδείας αποδέσμευσης). 3) Χορηγήστε ενεργό άνθρακα. Β. Εάν υπάρχει παροξυσμός: 1) Χορηγήστε οξυγόνο. 2) Αντιμετωπίστε τον παροξυσμό με ενδοφλέβια χορήγηση DIAZEPAM 0,1 έως 0,3 mg/kg σε συνολική δόση μέχρι 10 mg. 3) Ελέγξτε σφυγμούς, παλμούς καρδιάς, διατηρήστε την πίεση του αίματος και το ισοζύγιο του ύδατος. Γ. Μεταπαροξυσμικό κύμα: 1) Διατηρήστε την οξυγόνωση. 2) Ακολουθείστε τις παραπάνω οδηγίες παρεμπόδισης της απορρόφησης του φαρμάκου με τη διαφορά ότι αντί να προκαλέσετε εμετό, χρησιμοποιείστε σωλήνα πλύσης στομάχου, κάντε πλύση στομάχου και χορηγήστε τον ενεργό άνθρακα και το καθαρτικό μέσω του σωλήνα πλύσεως. 3) Εντατική παρακολούθηση του ασθενούς και κατάλληλη χορήγηση υγρών περιμένοντας να μεταβολισθεί το φάρμακο. Γενικά το φάρμακο μεταβολίζεται αρκετά γρήγορα ώστε να μη χρειάζεται να προβούμε σε άλλη ενέργεια.

**ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ:**

Το προϊόν διατηρείται σε μέρος δροσερό και ξηρό και παραμένει σταθερό για διάστημα 3 χρόνων.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:**

BRONCHOGERIL 200 mg: Κουτί με 30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

**ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ.**

Τηλ.Κέντρου Δηλητηριάσεων 7793.777

Παρασκευάζεται από την

**Π. Ν. Γερολυμάτος ΑΕΒΕ**

Μιχαλακοπούλου 35, 115 28 Αθήνα,

Τηλ.: 7248193-6


Θεσσαλονίκη: Ν. Δημητράκopoulos

Ναπ. Ζέρβα 4, Τηλ.: 816.715, 816.863

ΝΕΟ

# Bronchogeril<sup>®</sup>

Άνυδρη Θεοφυλλίνη 200 mg



Πνοή Διαρκείας

30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης  
χορηγείται ανα 12 ώρες

Παρασκευάζεται από την



**Π. Ν. Γερολυμάτος ΑΕΒΕ**  
Μιχαλακοπούλου 35, 115 28 Αθήνα,  
Τηλ.: 7248193-6  
Θεσσαλονίκη: Ν. Δημητρακόπουλος  
Ναπ. Ζέρβα 4, Τηλ.: 816.715, 816.863

# Choledyl®

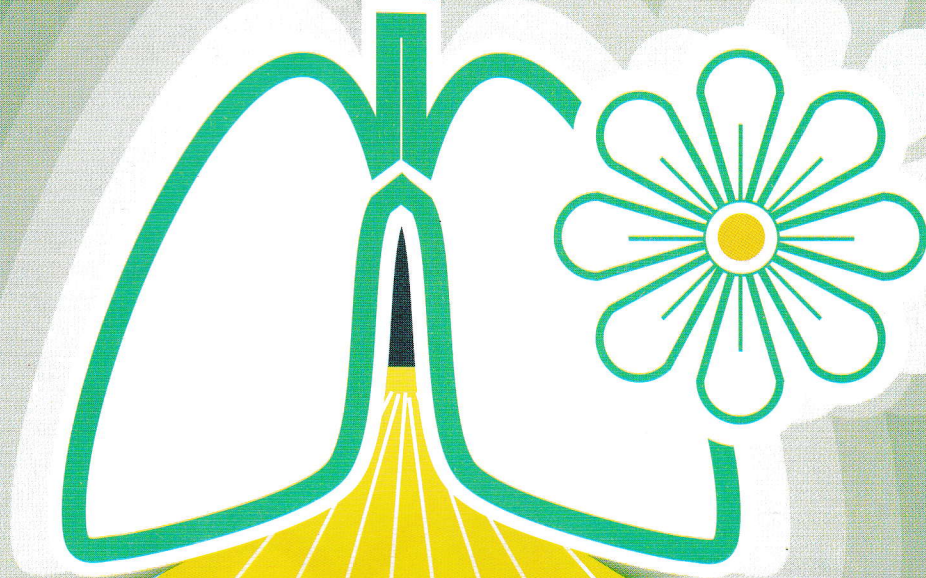
ΟΞΤΡΙΦΥΛΛΙΝΗ  
(CHOLINE THEOPHYLLINATE)

Με 4 μορφές δίνει τη λύση  
σε όλες τις ηλικίες.



<b>CHOLEDYL SA</b>	400/600mg.
<b>CHOLEDYL SYRUP</b>	62,5mg./5ml.
<b>CHOLEDYL ELIXIR</b>	100mg./5ml.
<b>CHOLEDYL TABS</b>	200mg.

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: WARNER LAMBERT A.E.  
Δελφών & Αλαμάνος 10, Μαρούσι - Αθήνα  
Τηλ.: 6852000-4, 6833961-5



Μια ΝΕΑ ΕΠΟΧΗ  
στην αντιασθματική αγωγή  
αρχίζει

**Serevent<sup>®</sup>**

Σαλμετερόλη / GLAXO

**2 φορές την ημέρα  
Inhaler - Rotadisks**

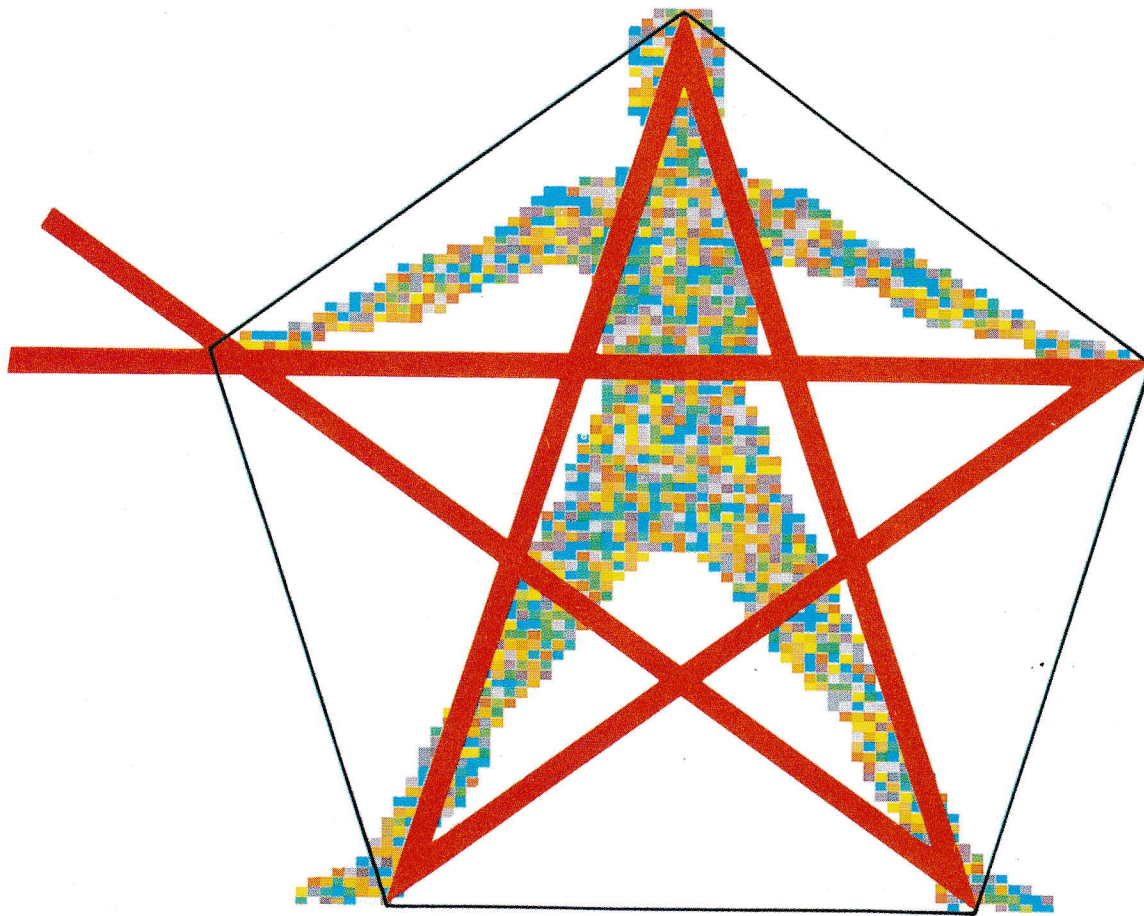
**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Μακροχρόνια τακτική θεραπεία αναστρέψιμων αποφραξιών των αεριοφόρων οδών από άσθμα (συμπεριλαμβανομένου του νυκτερινού άσθματος και αυτού που προκαλείται από άσκηση), χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Υπερτασμία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του ιδιοσκευάσματος. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Το Salmeterol χορηγείται με πρόσηλη σε ασθενείς με θυρεοειδική νόσο. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σπάνια έχει αναφερθεί τρόμος. Αυτός τείνει να είναι παροδικός, εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα και μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες σπάνια επίσης αναφέρθηκαν κεφαλαλγία και υποκειμενικό αίσθημα προκάρδιων παλμών αλλά η συχνότητα εμφάνισής τους δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από τα placebo. Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοές, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης παράδοξου βρογχοσπασμού. Αν τούτο συμβεί, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η χρήση του σκευάσματος και να δοθεί εναλλακτική θεραπεία. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Inhaler 25 mcg δοσιμετρική συσκευή εισπνοών 60 δόσεων, Rotadisks 50 mcg κουτί 5 δισκίων x 4 blister.

**Glaxo** α.ε.θ.ε.

Λ.Ιωνίας 226, 111 44 Αθήνα  
Μεγ. Αλεξάνδρου 21, 546 40 Θεσσαλονίκη  
Φιλοπολιτείας 11, 262 21 Πάτρα

# FARMORUBICIN<sup>®</sup>

epirubicin



## A multidimensional approach to cancer chemotherapy

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** - Η FARMORUBICIN<sup>®</sup> αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά μυελοκαταστολή που έχει προκληθεί από προηγούμενες αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή μετά από ακτινοθεραπεία. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς στους οποίους έχουν ήδη χορηγηθεί οι μέγιστες αθροιστικές δόσεις, άλλων ανθρακυκλινών, όπως doxorubicin ή daunorubicin. Η FARMORUBICIN<sup>®</sup> αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής βλάβης.

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ** - Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι η FARMORUBICIN<sup>®</sup> είναι λιγότερο καρδιοτοξική από την doxorubicin.

Η αναλογία των συνολικών δόσεων, epirubicin, doxorubicin, που μπορούν να προκαλέσουν την ίδια λειτουργική βλάβη στην καρδιά, υπολογίστηκε σε μια συγκριτική μελέτη, ότι είναι της τάξης του 2:1. Σε ασθενείς που δεν είχαν κάνει προηγούμενα χημειοθεραπεία με doxorubicin, περιστατικά καρδιακής βλάβης αναφέρθηκαν μετά από αθροιστικές δόσεις που ξεπερνούσαν τα 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης του τύπου που ήδη έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες, για τις οποίες έχει αναφερθεί καρδιακή βλάβη, ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ταυτόχρονη ή προηγούμενη ακτινοβολή της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής και σε εκείνους που βρίσκονται σε αγωγή με άλλους δυνητικά καρδιοτοξικούς παράγοντες.

Τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη συνέχιση της αγωγής και την υπέρβαση της αθροιστικής δόσολογίας θα πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά έναντι της πιθανότητας να αυξηθεί ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης, ιδιού τύπου με αυτόν που έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες. Έχει αναφερθεί ότι αυτή η καρδιακή βλάβη μπορεί να συμβεί ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας και να μην ανταποκρίνεται στις συνήθεις ειδικές αγωγές.

Σε περίπτωση ταυτόχρονης ή προηγούμενης ακτινοβολήσης της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής, η μέγιστη αθροιστική δόση πρέπει να ελαττωθεί στο 400-450 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος.

Όπως οι άλλοι κυτταροστατικοί παράγοντες, η epirubicin μπορεί να προκαλέσει υπερευρυχαιμία σαν αποτέλεσμα της γρήγορης λύσης των νεοπλασματικών κυττάρων. Τα επίπεδα ουρικού οξέος

στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, για να ελεγχθεί φαρμακολογικά το φαινόμενο αυτό.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει οριστική απάντηση ως προς το αν το φάρμακο αυτό επηρεάζει αρνητικά την γονιμότητα στον άνθρωπο, αν προκαλεί τερατογένεση ή άλλες βλάβες στο έμβryo. Τα πειραματικά ωστόσο δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η epirubicin έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες και είναι καρκινογόνος στα πειραματόζωα.

Η FARMORUBICIN<sup>®</sup> μπορεί να προσδώσει κόκκινη χροιά στα ούρα επί 1-2 ημέρες μετά τη χορήγηση.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ** - Εκτός από τη μυελοκαταστολή και την καρδιοτοξικότητα έχουν περιγραφεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες δράσεις:

- αλωπεκία, συνήθως αναστρέψιμη, εμφανίζεται στο 60-90% των περιστατικών, συνοδεύεται από αναστολή ανάπτυξης γενίων στους άρρενες
- βλεννογονίτις, μπορεί να εμφανιστεί 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής, συνήθως περιλαμβάνει στοματίτιδα με περιοχές επώδυνων εξελκώσεων, κυρίως κατά μήκος των πλευρών της γλώσσας και στον υπογλωσσίο βλεννογόνο
- γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια
- υπερπυρεξία

**ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ** - Η FARMORUBICIN<sup>®</sup> πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένων γιατρών που είναι έμπειροι στις αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Η έναρξη της αγωγής απαιτεί προσεκτικό έλεγχο των διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων και της καρδιακής λειτουργίας.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ — FARMORUBICIN<sup>®</sup>**

- κουτί που πριέχει ένα φιαλίδιο με 10 mg λυόφιλη σκόνη epirubicin hydrochloride και 50mg λακτόζη και μια φύσιγγα διαλυτού με 5 ml ενέσιμο νερό.

 **FARMITALIA CARLO ERBA  
(HELLAS) A.E.**

ERBAMONT GROUP

Map. Αντίτυπα 62-66, 141 21 N.Ηράκλειο, Τηλ. 27 96 833

Αντιβιοτικό  
**Lilly**

ΗΚΩ Διοφρυστική/92



# Mandokef<sup>®</sup>

IM/IV  
cefamandole nafate

## Το κεντρικό αντιβιοτικό ευρέος φάσματος

- Στην Πνευμονία
- Στην Χειρουργική προφύλαξη
- Σε χολαγγειίτιδες
- Σε χολοκυστεκτομές
- Σε Μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις
- Στην Καρδιοχειρουργική
- Στην Καισαρική Τομή.



**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ:** Αναφέρθηκαν περιπτώσεις κληδοβλαπτικού εξανθήματος, κνιδώσεως, ηωσινοφιλίας και πυρετού απ' τη λήψη του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιθανότερο να συμβούν σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας, ιδιαίτερα στην πενικιλίνη. Όπως και με μερικές άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες παροδική ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος έχουν σπάνια αναφερθεί. **ΑΙΜΑ:** Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπενίας ή θρομβοκυττοπενίας. Μερικά άτομα, ανέπτυξαν θετική την άμεση αντίδραση Coombs κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με αντιβιοτικό της ομάδας των κεφαλοσπορινών. **ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ:** Συμπτώματα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μπορεί να εμφανιστούν είτε κατά τη διάρκεια, είτε κατά τη θεραπεία. Ναυτία και έμετος σπάνια αναφέρονται. **ΗΠΑΡ:** Παρουσιάστηκε παροδική αύξηση στις SGOT SGPT, και στην αλκαλική φωσφατάση. **ΝΕΦΡΑ:** Αναφέρθηκε αύξηση των ουσιών υπολειπομένου αζώτου και μείωση της κθάρασης της κρεατίνης, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας στο αναμνηστικό τους. Η ευθύνη της κεφαμανδόλης για τις διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, γιατί συνήθως συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε προνεφρική αζωθαιμία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. **ΤΟΠΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Η ενδομυϊκή χορήγηση δεν προκαλεί συνήθως πόνο. Θρομβοφλεβίτιδα σπάνια παρουσιάστηκε.



ΦΑΡΜΑΣΕΥΒ ΑΕΒΕ, ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ ELI LILLY  
 Μεσογείων 335, Χαλάνδρι Ταχ. Θυρίδα 600 36 - Αγία Παρασκευή Αττικής - Ταχ. Κωδ. 153 10 - Τηλ.: 6726385  
 Γραφεία Θεσσαλονίκης: Ν. Εγγατία 269 Ταχ. Κωδ. 542 49 - Τηλ. 303350



1 g x 3 THN ΗΜΕΡΑ

Α.Τ.:1261

MDF 4·2/92

# ΤΟ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΙΣΠΝΟΩΝ



## Turbuhaler®

Το Turbuhaler διατίθεται  
ως **Dracanyl** Turbuhaler για εισπνοές του  
 $\beta_2$ -διεγέρτη τερβουταλίνη  
και ως **Pulmicort** Turbuhaler  
για εισπνοές του κορτικοστεροειδούς  
βουδεσονίδη

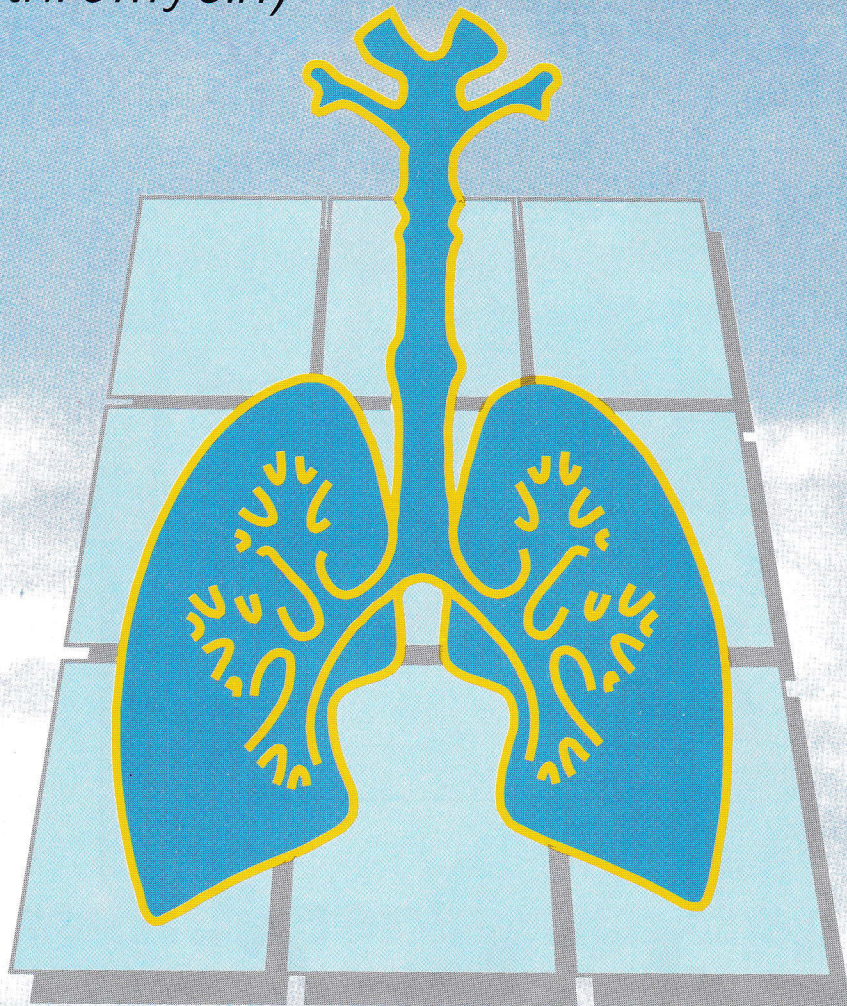
**ASTRA**  
Astra Ελλάς Α.Ε.

Ζωοδόχου Πηγής 7, 152 31 Κ.Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 64.76.523

Αντιπρόσωπος - Διανομέας: **ΦΑΡΜΑΛΕΞ Α.Ε.Β.Ε.** Τηλ. Παραγγελιών: (01) 60.39.378-9, 60.39.283

# KLARICID®

(clarithromycin)



## ΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ ΤΟΥ '90

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Klaricid ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητους σε αυτό παθογόνους οργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις περιλαμβάνουν: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις). 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Klaricid αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθησία σε αντιβιοτικά φάρμακα του τύπου των μακρολιδίων. Ο γιατρός δεν πρέπει να αναγράφει το φάρμακο σε εγκύους χωρίς να σταθμίσει προσεκτικά τα οφέλη έναντι των κινδύνων, ιδιαίτερας κατά τους πρώτους 3 μήνες της κύησης. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του Klaricid σε κλινικές μελέτες ήταν γαστρεντερικές διαταραχές όπως π.χ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν κεφαλαλγία και δερματικό εξάνθημα. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μετρία μεν αλλά στατιστικώς σημαντική ( $P=0.05$ ) αύξηση των επιπέδων της θεοφυλλίνης ή της καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία όταν οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτόχρονας με την Clarithromycin. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Η Clarithromycin απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση του αντιβιοτικού σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, προσοχή πρέπει να δίδεται στην πιθανότητα διασταυρούμενης αντίστασης μεταξύ του Klaricid και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων, καθώς και της Λινκομυκίνης και Κλινδαμυκίνης. Λ.Τ. 6061 δρχ.





# TILADE®

## Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΗΜΕΡΑ



## ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΗΜΕΡΙΝΟΥΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΗΠΙΟ ΕΩΣ ΜΕΤΡΙΟ ΑΣΘΜΑ

### ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**Μορφή:** Το TILADE είναι ένα δοσιμετρικό aerosol για εισπνοές που περιέχει ποσότητα για 56 εισπνοές, από 2mg podocromil sodium η κάθε μία. **Ενδείξεις:** Το TILADE ενδείκνυται για την συντηρητική θεραπεία της αναστρέψιμης αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, συμπεριλαμβανομένων του άσθματος και της ασθματικής βρογχίτιδας. **Δοσολογία και Τρόπος Χρήσεως:** Σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 χρόνων 2 εισπνοές (4 mg podocromil sodium) δύο φορές την ημέρα. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 εισπνοές τέσσερις φορές την ημέρα. **Παιδιά κάτω των 12 χρόνων:** Συνιστάται να μη χρησιμοποιείται το TILADE γιατί σ' αυτή την ηλικία είναι ακόμη υπό μελέτη. Το TILADE προορίζεται για τακτική καθημερινή χρήση και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σ' ένα οξύ επεισόδιο. **Παρενέργειες, προφυλάξεις, αντενδείξεις:** Λίγες παρενέργειες έχουν αναφερθεί, κυρίως πονοκεφάλους και αυτιά. Το TILADE χρησιμοποιείται με προσοχή σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες. Δεν υπάρχουν ειδικές αντενδείξεις.

REMEK Φάρμακα - Καλλυντικά Α.Ε. Κατεχάκη 58, Ν. Ψυχικό, τηλ. 6714.851-2

FISONS  
Pharmaceuticals