

# ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

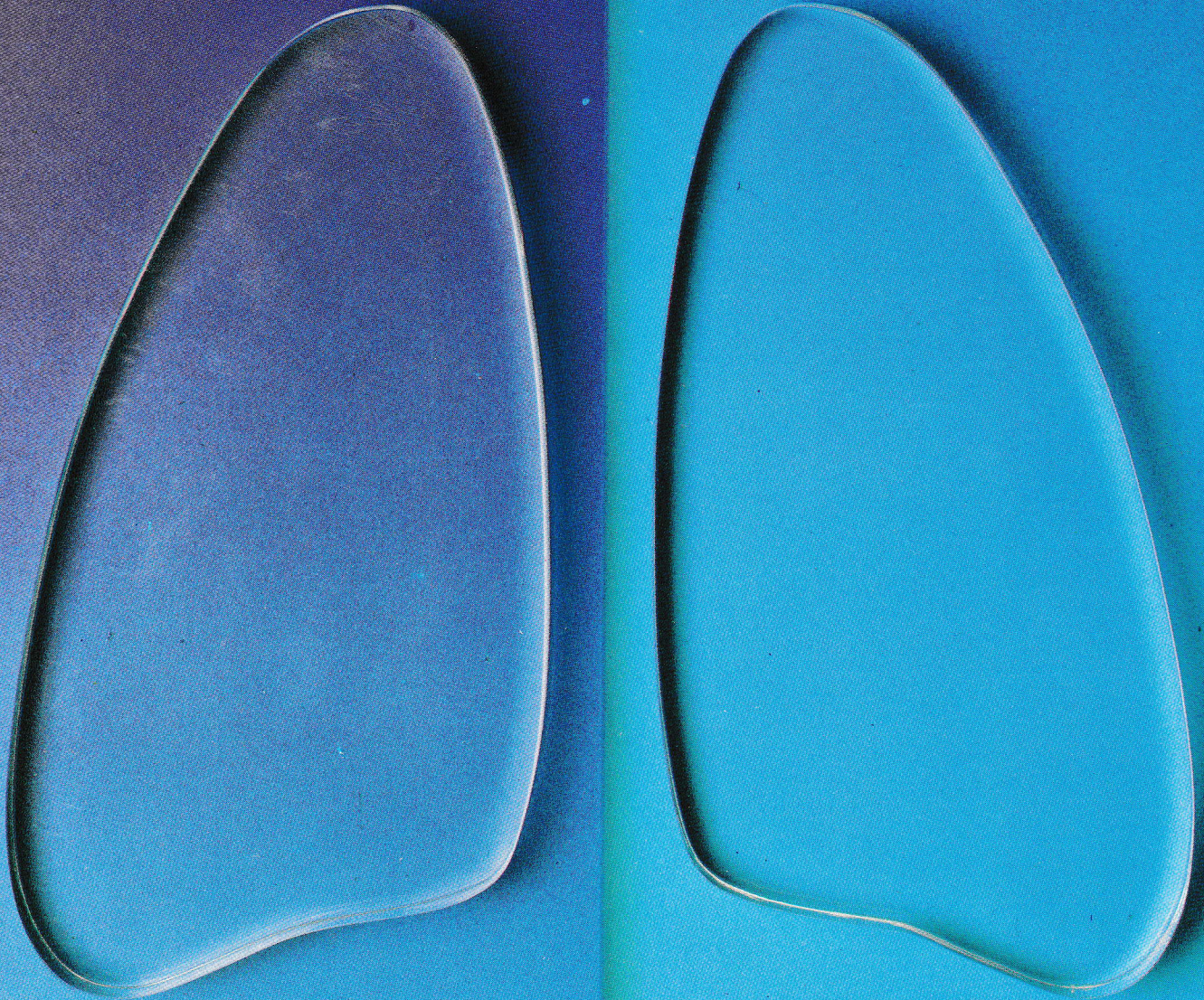
ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



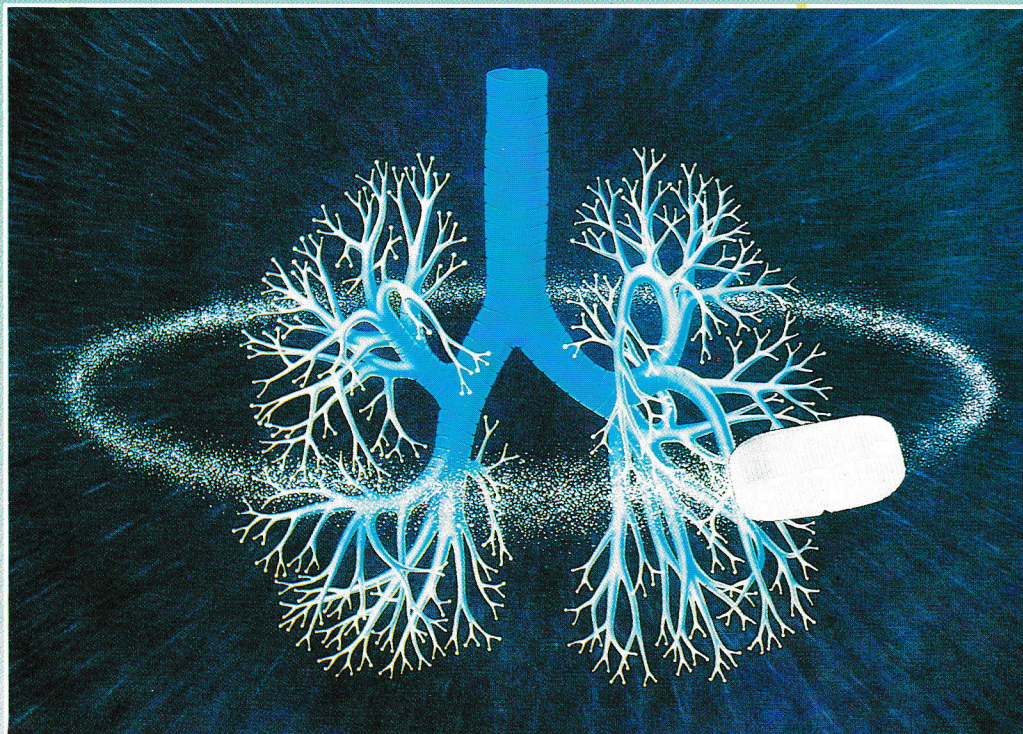
PNEUMON • VOL. 6 • No. 4  
OCTOBER-DECEMBER

ΑΘΗΝΑ  
ATHENS

ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 6 • ΤΕΥΧΟΣ 4  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

# THEO-DUR®

## Θεραπεία εκλογής στις Χ.Α.Α.Π. και το Άσθμα



**Η μοναδική από του στόματος θεοφυλλίνη με κινητική «μηδενικής τάξης».**

- ελεγχόμενη απελευθέρωση και προγραμματισμένη απορρόφηση
- σταθερός θεραπευτικός έλεγχος για 12 ώρες με ελαχιστοποίηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών
- δυνατότητα αυξομείωσης της δόσης κατά 50 mg – πλήρης συμμόρφωση των ασθενών

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το THEO-DUR αντενδείκνυται σε άτομα που παρουσιάζουν υπερευαίσθησία στα ξανθινικά παράγωγα. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Γαστρεντερικό (ναυτία, έμετοι, ανορεξία επιγαστρικό άλγος). Καρδιακές αρρυθμίες (ταχυαρρυθμία, βραδυαρρυθμία). Σπασμοί, οξεία υποξαιμία, καρδιοαναπνευστική ανακοπή έχουν περιγραφεί κυρίως μετά ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου. **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ:** Σε αρρώστους με σπληνίαση, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό πεπτικό έλκος, η θεοφυλλίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Επίσης είναι σκόπιμος ο καθορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης. Προσοχή στη χορήγηση με συμπαθημimetικά φάρμακα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης της μορφής βραδείας αποδέσμευσης θεοφυλλίνης σε παιδιά κάτω των 6 ετών δεν έχει αποδειχθεί. Να αποφεύγεται η χορήγηση της στην ηλικία αυτή. Σε παιδιά κάτω των 30 μηνών απαιτείται εξατομικευση της δόσολογίας. Επίσης για τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης είναι σκόπιμος ο έλεγχος της πυκνότητας θεοφυλλίνης στο αίμα, ιδίως όταν το πρώτο χρησιμοποιείται στο συγκεκριμένο ασθενή και επί πλέον όταν είναι απαραίτητη η προσθήκη και άλλων φαρμάκων, τα οποία επηρεάζουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Οι καπνιστές χρειάζονται 50 - 100% αύξηση της δόσολογίας. **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΑΛΟΥΧΙΑ:** Σε θηλάζουσες γυναίκες το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να και 300 mg, θαθμιαίας και ελεγχόμενης απελευθέρωσης σε Blisters θαθμιαίας και ελεγχόμενης απελευθέρωσης σε Blisters των 30

προκαλέσει ευερεθιστότητα στο θρέφος. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** THEO-DUR 200 mg των 30 δισκίων. THEO-DUR κάψουλες 50 mg, 75 mg, 125 mg, 200 mg κάψουλών. Δίνεται με συνταγή γιατρού.

Δικαιούχος οίκος: KEY PHARMACEUTICALS INC 50 NW 176th street Miami.



LAVIPHARM

LAVIPHARM A.E.: Αγίας Μαρίνης, Παιανία - Αττικής Τηλέφωνο: 6643911-5

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

## PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

### ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

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

ISSN 1105-848X

#### 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
Ειδικούμενοι-Φοιτητές	δρχ. 1.000
Εταιρείες-Οργανισμοί	δρχ. 4.000
Βιβλιοθήκες	δρχ. 4.000
Εξωτερικού	\$ U.S. 40

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

### ΓΕΝΙΚΑ:

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

### ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

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

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

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ:** περιέχουν κατά σειρά:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

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

**ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΠΝΕΥΜΩΝ»  
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

ISSN 1105-848X

## 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., Topp D. and Kaneko K: Regional distribution of inspired gas in the lung. *J. Appl. Physiol.* 1966. 21. 749-759.

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

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

**Submission:** The original typescript and two copies should be sent to the **PNEUMON, 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	<b>Μεταμόσχευση πνεύμονα. Μια βιώσιμη επιλογή στο τελευταίο στάδιο της πνευμονοπάθειας</b> Π. Αλιβιζάτος ..... 262
ειδικά άρθρα	<b>Οι υποδοχείς του βήχα</b> Δ. Μπούρος ..... 268
πρωτότυπες εργασίες	<b>Η επίδραση της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών της περιοχής Θεσσαλονίκης</b> Λ. Σιχλετίδης, Ε. Δασκαλοπούλου, Ι. Ζιώμας, Ι. Τσιότσιος, Δ. Χλωρός, Γ. Ισπέρ, Π. Γεωργούλη, Ε. Βλαχογιάννης, Χρ. Βάμβαλης ..... 280
	<b>Επίδραση των χρονικών φάσεων της αναπνοής σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και δυναμική υπερδιάταση</b> Δ. Γεωργόπουλος, Ι. Μητρούσκα, Κ. Μαρκοπούλου, Δ. Πατάκας ..... 292
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	<b>Σπάνια περίπτωση λευκοπενίας μετά χορήγηση ριφαμπικίνης σε ασθενή με ενεργό πνευμονική ΤΒC</b> Δ. Ράπτη, Δ. Τζαβέλλας, Γ. Αράπης, Κ. Καλοπίση, Β. Τσούτσος, Δ. Αναγνωστοπούλου ..... 314
	<b>Βήχας μη παραγωγικός, εμπύρετο, καταβολή</b> Β. Παπαϊωάννου, Κ. Παπαδόπουλος, Δ. Πούλου, Θ. Βουδούρη, Ι. Παπά ..... 317

# Contents

editorial	<b>Lung transplantation. A viable option for end-stage pulmonary disease</b> P. Alivizatos ..... 262
special article	<b>Cough receptors</b> D. Bouros ..... 274
original article	<b>The effect of environment pollution on children's respiratory system in Salonica area</b> L. Sihletidis, E. Daskalopoulou, I. Ziomas, I. Tsiotsios, D. Chloros, G. Isper, P. Georgouli, E. Vlachogiannis, Ch. Vamvalis ..... 286
	<b>Effect of inspiration-expiration on mechanical ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and dynamical hyperdilatation</b> D. Georgopoulos, I. Mitrouska, K. Markopoulou, D. Patakas ..... 303

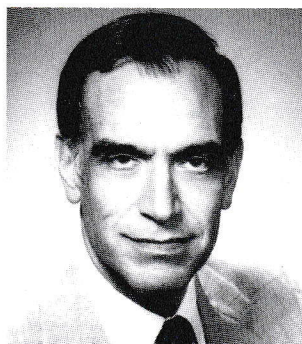
## **Μεταμόσχευση πνεύμονα. Μια βιώσιμη επιλογή στο τελευταίο στάδιο της πνευμονοπάθειας**

Π. ΑΛΙΒΙΖΑΤΟΣ

Η μεταμόσχευση πνεύμονα αποτελεί μια ευρύτερα αποδεκτή αντιμετώπιση η οποία ενδείκνυται σε ένα ραγδαία αυξανόμενο πληθυσμό ασθενών. Η πρώτη μεταμόσχευση πνεύμονα έγινε το 1963 από τον James Hardy, M.D., και ο ασθενής επέζησε μόνο 18 ημέρες μετά την εγχείρηση<sup>1</sup>. Σαράντα μεταμοσχεύσεις πνεύμονα διεξήχθησαν τα επόμενα 20 χρόνια, όμως κανείς ασθενής δεν επιβίωσε περισσότερο από ένα χρόνο. Το 1983, η εμφάνιση της κυκλοσπορίνης σαν ένα αποτελεσματικό ανοσοκατασταλτικό και η εξέλιξη των τεχνικών όπως η επιπλοϊκή βρογχική περικάλυψη (omental bronchial wrap), βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης. Αυτές οι αλλαγές οδήγησαν στη ραγδαία αύξηση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων πνεύμονα και στην επέκταση των ενδείξεων, που οδήγησαν στο να συμπεριληφθούν και άλλες ασθένειες όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (C.O.P.D.)<sup>2</sup>. Το πλήρες (en bloc) μόσχευμα διπλού πνεύμονα (D.L.T.) εισήχθη από την ομάδα του Τορόντο το 1987 το οποίο περαιτέρω επεκτάθηκε πέρα από τα όρια των ενδείξεων αλλά δεν προτιμήθηκε λόγω του ότι διανοίγονταν η τραχεία και παρουσιαζόταν καρδιακή δυσλειτουργία. Το 1990, η ομάδα του Τορόντο ανέφερε ένα ποσοστό επιβίωσης 72 % σε 11 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση μονού πνεύμονα (S.L.T.) κατά το τελευταίο στάδιο πνευμονικής ίνωσης<sup>3</sup>. Μετά από αυτό ακολούθησε μεταμόσχευση μονού πνεύμονα αμφοτερόπλευρα (B.L.T.) το οποίο συντέλεσε στο να αποφευχθεί η καρδιοπνευμονική παράκαμψη και αναφέρθηκε πραγματική επιβίωση ενός χρόνου σε ποσοστό 82 %<sup>4</sup>. Από το 1994 το Διεθνές Κέντρο Πνευμονικού Μοσχεύματος St. Louis ανέφερε 1943 S.L.T.s, 943 B.L.T. με πραγματικό χρόνο επιβίωσης 1-2 χρόνια και 3 χρόνια σε ποσοστό 70 %, 60 % και 57

## **Lung transplantation. A viable option for end-stage pulmonary disease**

P. ALIVIZATOS



Lung transplantation is a widely accepted treatment modality indicated in a rapidly growing patient population. The first lung transplant was performed in 1963 by James Hardy, M.D. and the patient lived only 18 days postoperatively<sup>1</sup>. Forty lung transplants were performed over the next 20 years; however, no patient survived for more than 1 year. By 1983, the emergence of cyclosporin as an effective immunosuppressant and the development of techniques, such as the omental bronchial wrap, dramatically improved the survival rate. These changes led to the rapid growth of lung transplantation and the expansion of indications to include other disease processes, such as chronic obstructive pulmonary disease (C.O.P.D.)<sup>2</sup>. The en-bloc double-lung transplant (D.L.T.) introduced by the Toronto group in 1987 further expanded the boundaries of indications, but fell out of favor because of tracheal dehiscence and cardiac dysfunction. In 1990, the Toronto group reported a 72% survival rate in 11 patients after single-lung transplantation (S.L.T.) for end-stage pulmonary fibrosis<sup>3</sup>. This was followed by the bilateral single-lung transplant (B.L.T.) which often avoided cardiopulmonary bypass and reported an actuarial 1-year survival rate of 82%<sup>4</sup>. As of 1994, the St. Louis International Lung Transplant Registry reported 1943 S.L.T.s, 943 B.L.T.s, with 1-, 2-, and 3-year actuarial survival rates of 70%, 60%, and 57%, respectively for S.L.T.'s<sup>5</sup>.

Acute and chronic rejection, sepsis, and obliterative bronchiolitis continue to be the main obstacles to long-term survival, while lack of suitable donors remains the most important restriction in lung transplantation.

Director of Cardiothoracic Transplantation, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, USA

% αντίστοιχα για την S.L.T.s<sup>5</sup>.

Η οξεία και η χρόνια απόρριψη, η σηψαιμία και η αποφρακτική βρογχιολίτιδα εξακολουθούν να αποτελούν τα κύρια εμπόδια όσον αφορά τη μακροχρόνια επιβίωση, ενώ η έλλειψη κατάλληλων δωρητών παραμένει ο πιο σπουδαίος περιορισμός στη μεταμόσχευση πνεύμονα.

## Η ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΛΗΠΤΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, η πνευμονική ίνωση, το σύνδρομο Eisenmenger, η πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, η κυστική ίνωση, οι βρογχιεκτασίες, η έλλειψη αλφα-1 αντιθρυψίνης και άλλες προοδευτικώς εξελισσόμενες βλάβες του πνεύμονα αποτελούν λόγους για πνευμονική μεταμόσχευση. Η έλλειψη δωρητών πνεύμονα και οι βελτιώσεις στις τεχνικές της μεταμόσχευσης μονού πνεύμονα (S.L.T.) μας δείχνουν ότι οι πιο πολλές μεταμοσχεύσεις είναι αυτού του τύπου, ενώ οι μεταμοσχεύσεις μονού πνεύμονα αμφοτεροπλεύρως ((B.L.T.) συνιστώνται για ασθενείς που ο εναπομένον αρχικός πνεύμονας μπορεί να επιμολύνει τον νέο πρόσφατα μεταμοσχευθέντα πνεύμονα, όπως στην περίπτωση κυστικής ίνωσης ή βρογχιεκτασίας. Προηγούμενη θωρακική εγχείρηση ή χρήση παλαιότερα κορτικοειδών θεωρούνταν ως αντενδείξεις, όμως αυτό τώρα δεν ισχύει. Λήπτες πάνω από 50 ετών που υπόκεινται σε μεταμόσχευση έχουν ένα ποσοστό επιβίωσης παρόμοιο με εκείνο των νεότερων ασθενών. Ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, που έχουν επιλεγεί προσεκτικά, έχουν επίσης υποβληθεί σε μεταμόσχευση με επιτυχία. Αντενδείξεις για χειρουργική επέμβαση αποτελούν η σοβαρή καχεξία, η παθολογική παχυσαρκία, η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και η κακοήθεια<sup>8</sup>. Ο χρόνος αναμονής για μεταμόσχευση πνεύμονα είναι κρίσιμος γιατί οι ασθενείς μπορεί να περιμένουν μέχρι 12 μήνες για να λάβουν ένα μόσχευμα. Οι ασθενείς αυτοί συχνά εξαρτώνται από το οξυγόνο και περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό όσον αφορά την κινητικότητά τους και την ικανότητά τους να εκτελούν ακόμη και τις συνήθεις ασχολίες μιας ημέρας. Η κατάθλιψη η ανησυχία είναι συνηθισμένα φαινόμενα σε ασθενείς που βρίσκονται σε αυτό το στάδιο της ασθένειας. Η ψυχολογική εκτίμηση και η οικογενειακή υποστήριξη αποτελούν σημαντικά σημεία κατά τη διαδικασία επιλογής μοσχεύματος.

## ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΩΡΗΤΩΝ

Η επιτυχία της πνευμονικής μεταμόσχευσης απαιτεί την προσεκτική επιλογή πνευμόνων από κατάλληλους δωρητές. Οι πνεύμονες είναι ευάλωτοι σε διάφορες βλάβες όπως το άμεσο τραύμα, η θλάση, η αναρρόφηση, η μόλυνση και το οίδημα οι οποίες τους καθιστούν ακατάλληλους για μεταμόσχευση. Ορισμέ-

## RECIPIENT SELECTION

Indications for pulmonary transplantation include chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, Eisenmenger's syndrome, primary pulmonary hypertension, cystic fibrosis, bronchiectasis, alpha-1-antitrypsin deficiency, and other progressive lung disorders<sup>6</sup>. The shortage of donor lungs and improvements in S.L.T. techniques mandate that most the these by S.L.T.'s, while B.L.T.'s are reserved for patients in whom the remaining native lung may contaminate the newly transplanted lung, as in the case of cystic fibrosis or bronchiectasis<sup>7</sup>. Previous thoracic surgery or corticosteroid use once were thought to be contraindications to transplantation, however, this is no longer the case. Recipients older than 50 years are being transplanted with a survival rate statistically similar to that of younger patients<sup>6</sup>. Carefully selected ventilator-dependent patients also have been successfully transplanted. Contraindications to surgery include severe cachexia, morbid obesity, multi-organ failure, and malignancy<sup>8</sup>. The timing for referral for lung transplantation is critical because patients may wait up to 12 months to receive a transplant. These patients frequently are oxygen-dependent and severely limited in their mobility and in their ability to perform even the routine tasks of daily living<sup>8</sup>. Depression and anxiety are common in patients with this degree of illness. Psychological evaluation and family support are important parts of the transplant selection process.

## DONOR SELECTION

The success of pulmonary transplantation requires the careful selection of lungs from suitable donors. Lungs are susceptible to a variety of injuries, such as direct trauma, contusion, aspiration, infection, and edema, that make them unsuitable for transplantation. Certain criteria must be met before the donor lung can be accepted for harvest. The donor must be younger than 50 years of age and must have normal evaluation by bronchoscopy, no evidence of pulmonary pathology on a chest X-ray, no history of pulmonary disease, and PaO<sub>2</sub> greater than 350 mmHg on an FiO<sub>2</sub> of 1.0 with 5 cm of H<sub>2</sub>O of positive end-expiratory pressure (P.E.E.P.).

Donors must test negative for both, human immunodeficiency virus and hepatitis B<sup>9</sup>. Evidence of unilateral lung pathology does not rule out a potential donor; however, additional testing is required. The final method of evaluation of the allograft involves the gross inspection and palpation of the lung at harvest. Donor lungs are matched with recipients on the basis of ABO blood group and size<sup>9</sup>. Lungs continue to be the scarcest organ available for transplantation, with only 5% to 10% of donor organs accepted<sup>10</sup>. Greater public and professional awareness may make more organs avail-

να κριτήρια πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν ο πνεύμονας του δότη να μπορεί να γίνει αποδεκτός. Ο δότης πρέπει να είναι νεώτερος από 50 ετών και πρέπει να έχει εκτιμηθεί ως φυσιολογικός με βρογχοσκόπηση, να μην υπάρχει ένδειξη πνευμονικής βλάβης στην ακτινογραφία θώρακος, να μην υπάρχει ιστορικό πνευμονικής ασθένειας και το PaO<sub>2</sub> να είναι μεγαλύτερο από 350 mmHg σε FiO<sub>2</sub> ίσο με 1.0 με 5cm H<sub>2</sub>O σε θετική τελοεκπνευστική πίεση (P.E.E.P.).

Οι δότες πρέπει να είναι και αρνητικοί στον ανθρωπινό ιό ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (H.I.V.) και στην ηπατίτιδα Β. Στοιχεία ετερόπλευρης βλάβης δεν αποκλείουν ένα δότη, όμως απαιτείται επιπλέον εξέταση. Η τελική μέθοδος εκτίμησης του αλλομοσχεύματος περιλαμβάνει μια αδρή επισκόπηση και ψηλάφηση του πνεύμονα προς μεταμόσχευση. Οι πνεύμονες του δότη θεωρούνται συμβατοί με των ληπτών ανάλογα της ABO ομάδας αίματος και το μεγέθους τους<sup>9</sup>. Οι πνεύμονες εξακολουθούν να είναι το πιο σπάνιο όργανο διαθέσιμο για μεταμόσχευση σε ποσοστό μόνο 5 % στο 10 % των αποδεκτών οργάνων του δότη<sup>10</sup>. Μεγαλύτερη δημόσια και επαγγελματική ενημέρωση μπορεί να εξασφαλίσει περισσότερα όργανα σε ασθενείς.

### ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η συντήρηση του οργάνου είναι μεγαλύτερης σπουδαιότητας σε σχέση με τη διαθεσιμότητα των οργάνων του δότη και την έκβαση για τον λήπτη. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι με τεχνικά την πλέον ευνοϊκή συντήρηση, οι ισχαιμικοί χρόνοι πάνω από 9 ώρες μπορεί να είναι ανεκτοί χωρίς σημαντική επιδείνωση στο αποτέλεσμα<sup>11</sup>. Η τεχνική συντήρησης Baylor περιλαμβάνει προθεραπεία με προσταγλανδίνη E<sub>1</sub> (P.G.E.<sub>1</sub>), έκχυση με τροποποιημένο διάλυμα Euro-Collins και εμφύσηση του πνεύμονα ακριβώς πριν την τραχειακή σύσφιξη. Μετά ο πνεύμονας βυθίζεται τρεις φορές σε μείγμα πάγου και διαλύματος Ringer ή Isolyte. Οι προσπάθειες για μεταμόσχευση γίνονται μέσα σε 6 ώρες.

### ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Η αναισθησιολογική προεγχειρητική εκτίμηση εστιάζεται στην υποστήριξη με οξυγόνο, στην ανεκτικότητα της άσκησης, στην καρδιακή λειτουργία, στην συνύπαρξη δυσλειτουργίας οργάνου και στην τρέχουσα αντιμετώπιση βρογχοσπαστικής ή αγγειοκινητικής ασθένειας. Ο έλεγχος περιλαμβάνει αρτηριακή γραμμή κερκιδική ή βραχιόνιο και καθετηριασμό με εύκαμπτο θερμοδιαλυτό καθετήρα των πνευμονικών αρτηριών. Ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται στο τελευταίο στάδιο πνευμονοπάθειας συχνά παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας κατεχολαμίνης και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την αναισθησία. Επίσης έχουν

able to patients.

### LUNG PRESERVATION

Organ preservation is a great importance to the availability of donor organs and recipient outcome. Recent studies suggest that, with optimal preservation techniques, ischemic times of up to 9 hours can be tolerated without significant deterioration in outcome<sup>11</sup>. The Baylor technique of preservation includes prostaglandin E<sub>1</sub> (P.G.E.<sub>1</sub>) pretreatment, perfusion with modified Euro-Collins solution, and inflation of the lung just before tracheal clamping. The lung is then triple-bagged in a mixture of ice and Ringer's solution or Isolyte. Efforts are made for implantation within 6 hours.

### ANESTHESIA

The anesthetic preoperative evaluation focuses on oxygen dependency, exercise tolerance, cardiac function, coexisting organ dysfunction, and current management of bronchospastic or vasoactive disease. Monitoring includes a radial or brachial arterial line and a fiberoptic thermodilution pulmonary artery catheter. Patients with end-stage pulmonary disease frequently have high levels of circulating catecholamines, and this must be considered with the induction of anesthesia. They also tend to be volume-deficient and are susceptible to cardiovascular instability with the institution of positive pressure ventilation and the resulting increase in intrathoracic pressure<sup>10</sup>. Careful monitoring of the patient's volume status is essential, and excessive fluid administration is avoided. The use of vasopressors may become necessary.

Single-lung ventilation is obtained using a double-lumen endotracheal tube or single-lumen endotracheal tube with an endobronchial blocker. A ventilator more sophisticated than the routine ventilator on the anesthesia machine often is needed. Inspired oxygen levels are carefully controlled, but end-tidal CO<sub>2</sub> levels may not be fully correctable.

Cardiopulmonary bypass is available on "standby", but rarely is required on single-lung transplants except for those patients with pulmonary hypertension. Indications for use of cardiopulmonary bypass include failure to tolerate clamping of the pulmonary artery, as evidenced by hypoxemia, fall in cardiac output with a subsequent decrease in SvO<sub>2</sub> below 55%, and/or refractory acidosis despite optimal medical management<sup>12</sup>. An infusion of P.G.E.<sub>1</sub> is employed as a pulmonary vascular vasodilator. Positive end-expiratory pressure is added when the grafted lung is in place in patients with pulmonary fibrosis and primary pulmonary hypertension; however, P.E.E.P. is avoided in those patients with emphysema. The bronchial anastomosis is inspected using a flexible fiberoptic bronchoscope; secretions and

την τάση να υπολείπονται σε όγκο και να είναι επιρρεπείς σε καρδιοαγγειακή αστάθεια με δεδομένη τη θετική πίεση αερισμού και την αύξηση που προκύπτει στην εσωθωρακική πίεση. Ένας προσεκτικός έλεγχος της κατάστασης του όγκου του ασθενή είναι ουσιώδης και έτσι αποφεύγεται η παροχή υπερβολικού υγρού. Η χρήση αγγειοσυσταλτικών μπορεί να είναι απαραίτητη.

Ο αερισμός του μονού πνεύμονα επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας ένα ενδοτραχειακό σωλήνα διπλού αυλού ή ένας ενδοτραχειακός σωλήνας μονού αυλού αλλά με ένα ενδοτραχειακό blocker. Ένα μηχάνημα αερισμού πιο περίπλοκο από το κοινό μηχάνημα αναισθησίας επιπλέον είναι απαραίτητο. Τα επίπεδα του εισπνεόμενου οξυγόνου ελέγχονται προσεκτικά, αλλά τα επίπεδα του τελο-ζωτικού διοξειδίου του άνθρακα ίσως να μην είναι πλήρως σωστά.

Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη βρίσκεται πάντα σε ετοιμότητα για εκτέλεση αλλά σπάνια χρειάζεται στις μεταμοσχεύσεις μονού πνεύμονα εκτός από τις περιπτώσεις των ασθενών που έχουν πνευμονική υπέρταση. Ενδείξεις που υπαγορεύουν την καρδιοπνευμονική παράκαμψη αποτελεί η αδυναμία ανοχής της σύσφιξης πνευμονικής αρτηρίας όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις υποξαιμίας, πτώσης του καρδιακού παλμού με επακόλουθη μείωση SvO<sub>2</sub> κάτω από 55 % και/ή με μη αναταχθείσα οξέωση παρά την ιατρική αντιμετώπιση<sup>12</sup>. Έκχυση του P.G.E.1 εφαρμόζεται σαν αγγειοδιασταλτικό των πνευμονικών αγγείων. Θετική τελο-εκπνευστική πίεση προστίθεται όταν ο μεταμοσχευμένος πνεύμονας έχει τοποθετηθεί σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση και αρχική πνευμονική υπέρταση. Όμως η θετική τελο-εκπνευστική πίεση αποφεύγεται σε ασθενείς με εμφύσημα. Η βρογχική αναστόμωση ερευνάται χρησιμοποιώντας ένα εύκαμπτο (fiberoptic) βρογχοσκόπιο. Τα εκκρίματα και το αίμα αναρροφώνται σχολαστικά πριν την εμφύσηση του μεταμοσχευθέντα πνεύμονα. Οι ενδοτραχειακοί σωλήνες διπλού αυλού αλλάζονται στο τέλος της διαδικασίας με σωλήνες μονού αυλού.

### S.L.T. ΤΕΧΝΙΚΗ

Ο λήπτης υφίσταται μια κανονική οπισθοπλευρική θωρακοτομή και μια μεσοπλεύρια δέσμη ετοιμάζεται για τη βρογχική περικάλυψη. Ο λήπτης υπόκειται σε πνευμονεκτομή ενώ το αλλομόσχευμα φτιάχνεται στις διαστάσεις του. Η μεταμόσχευση αρχίζει με τη βρογχική αναστόμωση. Μετά την ολοκλήρωση της ο εσωπλευρικός μίσχος τυλίγεται γύρω από την βρογχική αναστόμωση και ασφαρίζεται. Η έσω θέση του ζωικού ιστού ανάμεσα στο βρόγχο και την πνευμονική αρτηρία εμποδίζει τη δυνητικά καταστροφική διάβρωση της βρογχικής αναστόμωσης μέσα στην πνευμονική αρτηρία. Η βρογχική αναστόμωση εξασφαλίζει

blood are meticulously suctioned before inflation of the transplanted lung. Double-lumen endotracheal tubes are exchanged at the end of the procedure for single-lumen tubes.

### S.L.T. TECHNIQUE

The recipient undergoes a standard posterolateral thoracotomy, and an intercostal bundle is prepared for the bronchial wrap. The recipient undergoes a pneumonectomy while the allograft is tailored to his dimensions. The implantation begins with the bronchial anastomosis. After its completion, the intercostal pedicle is wrapped around the bronchial anastomosis and secured. This interposition of living tissue between the bronchus and pulmonary artery prevents the potentially catastrophic erosion of the bronchial anastomosis into the pulmonary artery. The bronchial anastomosis provides an anchor around which the pulmonary artery and pulmonary venous anastomoses are undertaken. Deaeration of the vascular structures is performed in both, an antegrade and a retrograde fashion. Blood flow thorough the transplanted lung is restored and the lung is expanded. After closure, the patient is taken to the Intensive Care Unit.

### POSTOPERATIVE CARE

Postoperative pain may be managed with an epidural catheter or patient-controlled analgesia infusion. Cough reflexes and bronchial artery and lymphatic function are not present in the newly transplanted lung<sup>10</sup>. It is also subject to oxygen toxicity and low-pressure capillary leak. Extubation is anticipated within 6 hours of arrival in the ICU; however it can be delayed to minimize pulmonary edema with P.E.E.P. Adequate filling pressures are maintained, with fluids administered cautiously. Isotropic support as well as the P.G.E.1 infusion may have to be continued into the postoperative period.

Early lung dysfunction may be reversed with inhaled nitric oxide. Immunosuppression is accomplished by a combination of cyclosporin, azathioprine, and steroids. Rejection is difficult to differentiate from infection, and episodes of early acute rejection are common<sup>13</sup>. Signs which require treatment include temperature elevation, a decrease in oxygenation, or the appearance of hilar infiltrates on X-ray. Pulse-dose steroids and antibiotics are administered, and cultures and transbronchial biopsy are obtained. Early ambulation is encouraged, and aggressive chest physiotherapy is important in postoperative care<sup>13</sup>.

### RESULTS

In the first 4 years of lung transplantation at Baylor

μια βάση γύρω από όπου γίνονται οι αναστομώσεις της πνευμονικής αρτηρίας και της πνευμονικής φλέβας. Η επαναλειτουργία των αγγειακών στοιχείων πραγματοποιείται με δύο τρόπους, ένα προδρομικό και ένα οπισθοδρομικό. Η ροή αίματος δια μέσου του μεταμοσχευμένου πνεύμονα αποκαθίσταται και ο πνεύμονας διαστέλλεται. Μετά το πέρας της επέμβασης ο ασθενής μεταφέρεται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

### ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να αντιμετωπιστεί με έναν επισκληρίδιο καθετήρα ή με ελεγχόμενη αναλγητική έγχυση. Το αντανακλαστικό του βήχα, η βρογχική αρτηρία και η λεμφική λειτουργία δεν υπάρχουν στον μεταμοσχευμένο πνεύμονα<sup>10</sup>. Ο πνεύμονας αυτός υπόκειται στην τοξικότητα του οξυγόνου και σε χαμηλή πίεση τριχοειδικής διαφυγής. Η αφαίρεση του σωλήνα προβλέπεται μέσα σε 6 ώρες από την άφιξη του ασθενούς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όμως μπορεί να καθυστερήσει ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα πνευμονικού οιδήματος με P.E.E.P. Η ικανοποιητική διατήρηση της πίεσης επιτυγχάνεται με την προσεκτική χορήγηση υγρών. Η ινοτροπική υποστήριξη με την έκχυση της P.G.E.1 ίσως θα πρέπει να συνηχίζεται τη μετεγχειρητική περίοδο.

Η πρώιμη δυσλειτουργία του πνεύμονα μπορεί να ανατραπεί με εισπνεόμενο νιτρικό οξείδιο. Η ανοσοκαταστολή επιτυγχάνεται με ένα συνδυασμό κυκλοσπορίνης, αζαθιοπρίνης και στεροειδών. Η απόρριψη είναι δύσκολη να διαφοροδιαγνωστεί από τη μόλυνση και επεισόδια πρώιμης οξείας απόρριψης είναι συνηθισμένα<sup>13</sup>. Η άνοδος της θερμοκρασίας, η μείωση της οξυγόνωσης ή εμφάνιση πυλαίων διηθήσεων στην ακτινογραφία αποτελούν ενδείξεις οι οποίες απαιτούν αντιμετώπιση. Χορηγείται δόση εφόδου στεροειδών και αντιβιοτικών και πραγματοποιούνται καλλιέργειες μικροβίων και διαβρογχική βιοψία. Συνίσταται η πρώιμη εισαγωγή σε ειδική μονάδα και η εντατική φυσιοθεραπεία θώρακα είναι σημαντική στη μετεγχειρητική περίοδο<sup>13</sup>.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα πρώτα 4 χρόνια στις μεταμοσχεύσεις πνεύμονα στο Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο του Baylor, το πρόγραμμα έδειξε μια ραγδαία αύξηση από δύο μεταμοσχεύσεις το 1990 σε 17 το 1994. Έχουν πραγματοποιηθεί 29 μεταμοσχεύσεις πνεύμονα από τον Ιούλιο του 1990, οι οποίες περιλαμβάνουν 25 S.L.T.s και 4 B.L.T.s με συνολικό ποσοστό επιβίωσης 70%. Οι 19 μεταμοσχεύσεις πνεύμονα πραγματοποιήθηκαν για εμφυσήμα ή Χ.Α.Π., οι 4 για ανεπάρκεια α1-αντιθρυπίνης, δύο για πνευμονική ίνωση, δύο για πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση και δύο για βρογχεκτασίες.

University Medical Center, the program has seen rapid growth, from two transplants in 1990, to 17 transplants in 1994. Twenty-nine lung transplants have been performed since July 1990, including 25 S.L.T.s and four B.L.T.s, with an overall survival rate of 70%. Nineteen lung transplants were performed for emphysema or C.O.P.D., four for alpha-1-antitrypsin deficiency, two for pulmonary fibrosis, two for primary pulmonary hypertension, and two for bronchiectasis.

### CONCLUSION

In recent years, technical and pharmacological advancements have enable lung transplantation to become a viable option for more patients. With organ availability the major limiting factor, further research in organ selection and preservation is needed for continued advancement of this proven procedure.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hardy J.D., Webb W.R., Dalton M.L.: Lung homotransplantation in man: report of the initial case. JAMA 186: 1065-1074, 1963.
2. Cooper J.D., Pearson F.G., Patterson G.A., et al: Technique of successful lung transplantation in humans. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 93: 173-181, 1987.
3. Toronto Lung Transplant Group: Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. JAMA 259: 2258-2262, 1988.
4. Pasque M.K., Cooper J.D., Kaiser L.R., et al: Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. Ann. Thorac Surg. 49: 785-791, 1990.
5. Hosenpud J.D., Novick R.J., Breaun T.J., Daily O.P.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official report-1994. J. Heart Lung Transplant. 13: 561-570, 1994.
6. Rothfield K.P., Firestone S., Firestone L.L.: Patient selection and outcomes for lung transplantation. Curr. Opin. Anesthesiol. 7: 299-304, 1994.
7. Patterson G.A.: Bilateral lung transplantation: Indications and technique. Semin. Thorac Cardiovasc. Surg. 4: 95-100, 1992.
8. Waters P.F.: Lung transplantation: recipient selection. Semin. Thorac Cardiovasc. Surg. 4: 73-78, 1992.
9. Winton T.L.: Lung transplantation: donor selection. Semin. Thorac Cardiovasc. Surg. 4: 79-82, 1992.
10. Bracken C.A.: Anesthesia and lung transplantation. Proc. Soc. Cardiovasc. Anesthesiol. 16th Annual Meeting. April 23-27, 1994, Montreal, Canada.
11. Winton T.L., Miller J.D., de Hoyas A., et al: Graft function, airway healing rejection, and survival in pulmonary transplantation are not affected by graft ischemia in excess of 5 hours. Transplant Proc. 25: 1649-1650, 1993.
12. Raffin L., Michel-Cherqui M., Sperandio M., et al: Anesthesia for bilateral lung transplantation without cardiopulmonary bypass: initial experience and review of intraoperative problems. J. Cardiothorac Vasc. Anesth. 6:

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνικές και οι φαρμακολογικές εξελίξεις έχουν δώσει τη δυνατότητα η μεταμόσχευση πνεύμονα να αποτελεί μια βιώσιμη επιλογή για περισσότερους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη τη διαθεσιμότητα του οργάνου σαν κύριο περιοριστικό παράγοντα, είναι απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την επιλογή του οργάνου και τη συντήρησή του για τη συνεχιζόμενη εξέλιξη αυτής της αξιόπιστης διαδικασίας.

409-417, 1992.

13. Egan T.M., Kaisr L.R., Cooper J.D.: Lung transplantation. *Curr. Probl. Surg.* 26: 728-734, 1989.

## Οι υποδοχείς του βήχα

Δ. ΜΠΟΥΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή

Ο βήχας είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός, ο οποίος προστατεύει τους πνεύμονες από την εισπνοή ξένων σωμάτων και απομακρύνει τις αυξημένες βρογχικές και άλλες εκκρίσεις. Δρά μαζί με άλλους προστατευτικούς μηχανισμούς όπως το βλεννοκροστώ καθαρισμό, τη βρογχοσύσπαση και τη φαγοκύτωση<sup>1,2</sup>. Σε πολλούς ασθενείς ο βήχας είναι μη παραγωγικός και δε σχετίζεται με την απομάκρυνση της βλέννης<sup>1,3</sup>. Μπορεί να είναι μονήρης και χωρίς σημασία ή επίμονος και παροξυσμικός και να υποδηλώνει την παρουσία υποκείμενης νόσου<sup>4,2</sup>. Είναι το πιο συχνό σύμπτωμα των αναπνευστικών νοσημάτων αλλά και πολύ συχνό σύμπτωμα στην πνευμονολογία και στη γενική ιατρική. Η συχνότητα εμφάνισης του βήχα στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 5 και 40% και εξαρτάται από ερεθιστικούς παράγοντες, όπως ο καπνός του τσιγάρου και οι ατμοσφαιρικοί ρυπαντές<sup>5,6</sup>.

Στην Αγγλία συνταγογραφούνται πάνω από 75 εκατομμύρια αντιβιοτικά κάθε χρόνο, με κόστος πάνω από 38 εκατομμύρια λίρες, κάτι παρόμοιο συμβαίνει και στις ΗΠΑ<sup>7-9</sup>.

### 2. Το αντανακλαστικό του βήχα

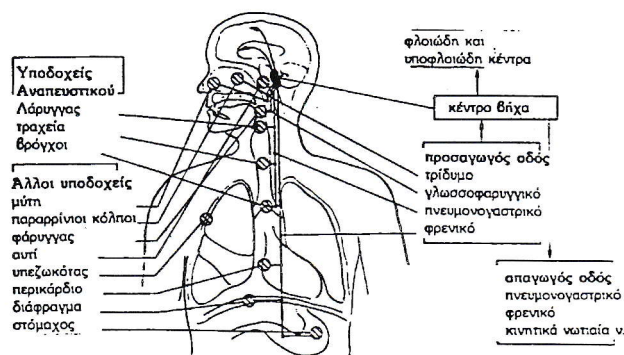
Το αντανακλαστικό ή η αντλία του βήχα αποτελείται από 5 μέρη (Εικ. 1):

1. Τους υποδοχείς του βήχα
2. Την προσαγωγό οδό
3. Το κέντρο του βήχα
4. Την απαγωγό οδό
5. Τα εκτελεστικά όργανα, δηλαδή τους εισπνευστικούς και εκπνευστικούς μύες.

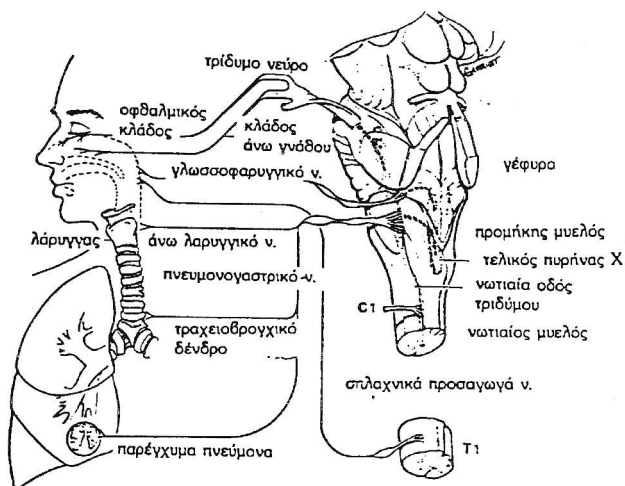
Στη συνέχεια θα αναφερθούμε δια βραχέων στη φυσιολογία των υποδοχέων του βήχα του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού.

### 3. Οι υποδοχείς του βήχα

Παρά τις εκτεταμένες μελέτες της τελευταίας 10ετίας για το αντανακλαστικό του βήχα (Εικ. 2), οι



Εικόνα 1: Διαγραμματική παράσταση των μερών της αντλίας του βήχα.



Εικόνα 2: Διαγραμματική παράσταση της προσαγωγού οδού του αντανακλαστικού του βήχα.

ακριβείς φυσιολογικοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Οι γνώσεις για τους υποδοχείς του βήχα είναι ακόμη ανεπαρκείς, αν και οι διαδικασίες με τις οποίες προκαλείται βήχας είναι σήμερα καλύτερα κατανοητές<sup>10-18</sup>.

Υπάρχει κάποια σύγχυση σε ό,τι αφορά την αγγλοσαξωνική ονομασία των υποδοχέων του βήχα. Έτσι οι υποδοχείς των C-ινών αναφέρονται και σαν

υποδοχείς αποδιάτασης (deflation), J-υποδοχείς, αισθητικοί υποδοχείς κ.λπ. Ομοίως οι ταχέως προσαρμοζόμενοι υποδοχείς του πνεύμονα αναφέρονται και σαν "ερεθιστικοί" υποδοχείς ή ως "υποδοχείς βήχα"<sup>19</sup>. Ακόμη άλλοι πιστεύουν ότι οι ταχέως και βραδέως προσαρμοζόμενοι υποδοχείς τάσεως μπορεί να είναι τα δύο άκρα της ίδιας ομάδας υποδοχέων<sup>20,21</sup>.

### 3.1 ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΒΗΧΑ ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Οι ανώτεροι αεραγωγοί και ειδικά ο λάρυγγας είναι περισσότερο ευαίσθητοι στα ερεθίσματα που προκαλούν βήχα, από ό,τι οι κατώτεροι αεραγωγοί, πιθανόν λόγω του ότι είναι πιο εκτεθειμένοι στα εισπνεόμενα αέρα, τα σωματίδια και σε άλλους ερεθιστικούς παράγοντες.

Έχουν περιγραφεί 3 τύποι υποδοχέων (Πίν. 1) που ενεργοποιούνται από την αναπνοή (breathing activated), στο λάρυγγα: **α) υποδοχείς πίεσης (pressure receptors), β) υποδοχείς αγωγής (drive receptors), και γ) υποδοχείς κρύου/ροής (cold/flow receptors)**. Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται μόνο από την αναπνοή και είναι απίθανο να ευθύνονται για το βήχα<sup>22</sup>.

Οι δύο τύποι υποδοχέων που είναι πιθανό να σχετίζονται με το βήχα είναι **α) οι ερεθιστικοί υποδοχείς και β) οι υποδοχείς των C-ινών του λάρυγγα**. Οι ερεθιστικοί υποδοχείς διεγείρονται προκαλούν ταχέως προσαρμοζόμενες ακανόνιστες εκκενώσεις (discharges)<sup>23,24</sup>. Διεγείρονται από διάφορα μηχανικά και χημικά ερεθίσματα και η ενεργοποίησή τους σχετίζεται με έναρξη βήχα.

**Οι λαρυγγικές C-ίνες** είναι αμύελες ίνες του πνευμονογαστρικού που ενεργοποιούνται από μη ειδικά χημικά ερεθίσματα και ο ερεθισμός τους σχετίζεται με την έναρξη του βήχα. Επίσης μπορεί να προκαλούν και άλλου είδους αντανάκλαστικά, όπως άπνοια, όταν ερεθιστεί ο λάρυγγας<sup>15</sup>.

### 3.2. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΒΗΧΑ ΤΩΝ ΚΑΤΩΤΕΡΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Από τις κατώτερες αναπνευστικές οδούς, η τρόπιδα και οι διακλαδώσεις των μεγάλων βρόγχων είναι ευαίσθητοι σε μηχανικά ερεθίσματα, λόγω εσφηνώσεως των εισπνεομένων σωματιδίων στις θέσεις αυτές<sup>15,25</sup>. Αντίθετα, φαίνεται απίθανο να παράγεται βήχας από τους μικρούς αεραγωγούς και τις κυψελίδες<sup>25</sup>.

Οι αισθητικοί υποδοχείς ή οι προσαγωγές νευρικές απολήξεις του τραχειοβρογχικού δένδρου μπορεί να διακριθούν σε 4 τύπους<sup>4,24-28</sup> (Πίν. 1): 1) **οι βραδέως προσαρμοζόμενοι υποδοχείς τάσεως** (slowly adapting stretch receptors, SAR), 2) **οι ταχέως προσαρμοζόμενοι υποδοχείς τάσεως** (slowly adapting stretch receptors, SAR), 2) **οι ταχέως προσαρμοζόμενοι υπο-**

**δοχείς τάσεως** (rapidly adapting stretch or "irritant" receptors, RAR), 3) **οι βρογχικοί υποδοχείς των C-ινών** (bronchial C-fiber receptors), και 4) **οι πνευμονικοί υποδοχείς των C-ινών ή J υποδοχείς** (pulmonary C-fibre receptors or J-receptors). Έχουν περιγραφεί υποδοχείς βήχα που σχετίζονται με τα νευροεπιθηλιακά σωματίδια του επιθηλίου των μικρών αεραγωγών σε ορισμένα ζώα, όπως φαίνεται απίθανο να παίζουν κάποιο ρόλο στο αντανάκλαστικό του βήχα στους ανθρώπους<sup>25</sup>.

#### 3.2.1. ΒΡΑΔΕΩΣ ΠΡΟΔΟΧΕΙΣ ΤΑΣΕΩΣ (ΒΠΥΤ)

Οι ΒΠΥΤ ευρίσκονται στο μεμβρανώδες τμήμα του οπισθίου τοιχώματος των μεγάλων αεραγωγών και εντός της μυικής στοιβάδας<sup>29-31</sup>. Όπως και το όνομά τους σημαίνει, οι ΒΠΥΤ προσαρμόζονται πολύ βραδέως σε αλλαγές του μήκους των μυών. Υπάρχουν αποδείξεις ότι δεν μπορούν να προκαλέσουν την έναρξη βήχα. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έχουν την εμφάνιση μηχανοϋποδοχέων και είναι εμμύελες. Διεγείρονται από τη διάταση του πνεύμονος και όχι από χημικές και ερεθιστικές ουσίες. Παίζουν μικρό ρόλο στον τύπο της αναπνοής σε φυσιολογικά άτομα σε ηρεμία, αλλά μπορούν να τροποποιήσουν την ένταση του βήχα.

Σε μελέτες πειραματοζώων, όπου οι υποδοχείς αυτοί έχουν καταστραφεί με SO<sub>2</sub>, δεν προκαλείται βήχας με τον ερεθισμό τους<sup>32</sup>. Παίζουν κύριο ρόλο στο αντανάκλαστικό διατάσεως Herring-Breuer, το οποίο αναστέλλει την παρατεταμένη δραστηριότητα των εισπνευστικών μυών, διακόπτοντας την παρατεταμένη εισπνοή. Στα ζώα η σημαντική διάταση του πνεύμονος προκαλεί άπνοια, ενώ η βαγοτομή και η καταστροφή της αναπνευστικής περιοχής στη γέφυρα προκαλεί παρατεταμένη εισπνευστική δραστηριότητα (ονομαζόμενη και απνευστική αναπνοή)<sup>27,33</sup>. Οι ΒΠΥΤ είναι δυνατόν να παίζουν έμμεσο ρόλο στο βήχα, μέσω της διεγέρσεως των εκπνευστικών μυών. Ακόμη η αναστολή τους σε πειραματόζωα μειώνει την συχνότητα και την ένταση του βήχα. Οι ΒΠΥΤ πιθανόν να παίζουν έμμεσο ρόλο στο βήχα μέσω της διέγερσης των εκπνευστικών μυών. Επιπλέον, η αναστολή των ΒΠΥΤ προκαλεί μείωση της συχνότητας και της έντασης του βήχα<sup>34</sup>.

Επίσης προκαλούν αντανάκλαστική βρογχοδιαστολή μέσω αναστολής του πνευμονογαστρικού. Όμως ο ρόλος τους δεν είναι καλά γνωστός όσο στα πειραματόζωα. Τοπική αναισθησία σε παρασκευασμένο πνευμονογαστρικό αναστέλλει το αντανάκλαστικό Herring-Breuer στους ανθρώπους<sup>28,35,36</sup>. Οι υποδοχείς αυτοί μπορεί να παίζουν ρόλο στον έλεγχο της αναπνοής σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι οποίοι αναπνέουν σε μεγάλους όγκους, βραχύνοντας την εισπνοή και παρατείνοντας την εκπνοή<sup>28</sup>.

Πίνακας 1. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΒΗΧΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥΣ

ΘΕΣΗ	ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ	ΜΥΕΛΙΝΗ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΕΡΕΘΙΣΜΑ		ΔΡΑΣΗ		
				ΦΥΣΙΚΟ	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ	ΒΗΧΑΣ	ΒΡΟΓΓ/ΜΟΣ	ΑΛΛΗ
ΛΑΡΥΓΓΑΣ	Ερεθιστικοί	+	Λαρυγγικές πτυχές	Μηχανικό, χημικό ψυχρός αέρας, καπνός	Capsaicin, nebulised low chloride	+	+	
	C-ίνες	-	Λαρυγγικές πτυχές	Μηχανικό, χημικό	Capsaicin, νεφελοποιημένο απεσταγμένο νερό	?	+	Διακοπή αναπνοής
ΤΡΑΧΕΙΑ	Βραδέως προσαρμολόμενοι υποδοχείς τάσεως (SAR)	+	Λαρυγγικές μικρές ίνες μεγάλων αεραγωγών	Διάταση πνεύμονος (μηχανοϋποδοχείς)	Αλκαλοειδή Veratrum			Αντανακλασικό Hering-Breuer Αγγειοδραστική Αναστολή πνεύμονου/κού αντανακλαστική (αντανακλαστική βρογχοδαστολή) COPD?
	2. Ταχέως προσαρμολόμενοι υποδοχείς (ερεθιστικοί) (RAR)	+	Επιθλήιο εγγύς τραχειοβρογχικού δένδρου	Μηχανικό, χημικό, καπνός, τοξικά αέρια	Χημικό, μεσολαβητές (PGE <sub>2</sub> , καρβαχόλη, ισταμίνη)	+	?	Τροποποίηση βήχα, έκκριση βλέννης, γρήγορη, επιπόλαιη αναπνοή, αγγειοδραστική
ΠΝΕΥΜΩΝ	3. Βρογχικές C-ίνες	-	Βρόγχοι, πιθανόν τραχεία. Αιμάτωση από βρογχική κυκλοφορία	Διάταση, χημικό, τοξικά αέρια	Μεσολαβητές, (PGE <sub>2</sub> , βραδουκίνη, ισταμίνη, χημικό (caspaicin, lobeline))	±	+	Γρήγορη αναπνοή, έκκριση βλέννης
	4. Πνευμονικές C-ίνες (J-receptors)	-	Κυψελίδες και περιφερικοί αεραγωγοί, Αιμάτωση από την πνευμονική κυκλοφορία.	Διάταση (συμφόρηση, πν. οίδημα, μικροεμφολή, ίνωση), χημικό, τοξικά αέρια	Μεσολαβητές, (PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub> α, PGI <sub>2</sub> , βραδουκίνη, ισταμίνη), χημικό (caspaicin, lobeline)	±	+	Γρήγορη, επιπόλαιη αναπνοή, έκκριση βλέννης

**Συντημπίσεις:** +=θετική δράση (διέγερση), -=αρνητική ή αντίθετη δράση, ?=άγνωστη ή αμφισβητούμενη δράση, ±=και οι δύο δράσεις μπορεί να παρατηρηθούν σε διαφορετικές συνθήκες, ΒΡΟΓΓ/ΣΜΟΣ: βρογχοσπασμος.ε

### 3.2.2 ΤΑΧΕΩΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΖΟΜΕΝΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΑΣΕΩΣ Ή ΕΡΕΘΙΣΤΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ (ΤΠΥΤ)

Οι ΤΠΥΤ είναι εμύελες αισθητικές απολήξεις οι οποίες ευρίσκονται κάτω από το επιθήλιο και μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων των μεγάλων αεραγωγών και η πυκνότητά τους είναι μεγαλύτερη στους διχασμούς των<sup>22,26,37-40</sup>.

Προσαρμόζονται γρηγορότερα από τους προηγούμενους υποδοχείς και ο αποκλεισμός τους, μπορεί να αναστείλει το βήχα<sup>10,11</sup>. Διεγείρονται από διάφορα χημικά ερεθίσματα τα οποία προκαλούν βήχα, όπως ο καπνός του τσιγάρου<sup>7,41</sup>, τα φάρμακα υπό μορφή νεφέλης (aerosol), το κιτρικό οξύ, η αμμωνία, ο αιθέρας, η καψαϊσίνη και η ενδαγγειακή έγχυση ορισμένων μεσολαβητικών ουσιών, όπως η καρβαχόλη, η ισταμίνη και οι προσταγλανδίνες<sup>4,14,25</sup>. Επίσης διεγείρονται από μηχανικά ερεθίσματα, όπως η σκόνη, και για τον λόγο αυτό είναι γνωστοί και σαν "ερεθιστικοί" υποδοχείς. Επιπροσθέτως μεγάλες μεταβολές του όγκου των πνευμόνων ή των αεραγωγών είναι δυνατόν να τους διεγείρουν<sup>4,42</sup>. Οι ΤΠΥΤ είναι πλέον ευαίσθητοι από τους ΒΠΥΤ στα τοπικά αναισθητικά<sup>43,44,45</sup>.

Έχουν περιγραφεί δύο τύποι ταχέως προσαρμοζόμενων υποδοχέων. Ο ένας τύπος ευρίσκεται περιφερικά στους πνεύμονες και η διέγερσή του προκαλεί κυρίως υπέρπνοια, βαθιά αναπνοή με παρατεταμένη αρχική εισπνευστική φάση και πιθανόν βήχα<sup>39</sup>, και ο άλλος ευρίσκεται στην τραχεία και τους κεντρικούς βρόγχους προκαλώντας βήχα με παρατεταμένη εκπνευστική φάση, και για τον λόγο αυτό καλούνται και "υποδοχείς βήχα". Είναι πλέον ευαίσθητοι στα χημικά παρά στα μηχανικά ερεθίσματα, όπως η αμμωνία, το όζον και το SO<sub>2</sub>. Επίσης διεγείρονται από πολλούς φλεγμονώδεις διεγέρτες, όπως οι προσταγλανδίνη PGF<sub>2a</sub>, η σεροτονίνη και η ισταμίνη (Πίν. 1).

Πιστεύεται ότι οι ΤΠΥΤ είναι κυρίως ή αποκλειστικώς υπεύθυνοι για την έναρξη του βήχα, ενώ υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας τους και της εντάσεως του βήχα, σε αντίθεση με τους ΒΠΥΤ. Οι ΤΠΥΤ διεγερόμενοι έχουν αγγειοσυσταλτική δράση, ενώ οι ΒΠΥΤ έχουν αγγειοδιασταλτική δράση<sup>46</sup>. Διέγερση των ΤΠΥΤ παρατηρείται σε πειραματικές πνευμονικές νόσους π.χ. μικροεμβολή, βρογχόσπασμος, πνευμονικό οίδημα, πνευμοθώραξ και ατελεκτασία<sup>41,47</sup>. Όμως υπάρχουν και ορισμένες αντίθετες αποδείξεις ότι δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στην γένεση του βήχα. Έχει ευρεθεί ότι δεν υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ενδοεπιθηλιακών αισθητικών ινών και βήχα σε διάφορα είδη ζώων<sup>48,49</sup>.

### 3.2.3 ΒΡΟΓΧΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΒΗΧΑ ΤΩΝ C-ΙΝΩΝ

Οι υποδοχείς αυτοί είναι αμύελες αισθητικές νευρι-

κές απολήξεις και ευρίσκονται στο επιθήλιο των βρογχικών τοιχωμάτων και προφανώς της τραχείας<sup>50,56</sup>.

Η εκλεκτική διέγερση των υποδοχέων των C-ινών σε αναισθητοποιημένα ή μη ζώα δεν έχει δείχθει ποτέ ότι προκαλεί βήχα<sup>19</sup>. Αντίθετα, η διέγερση των πνευμονικών υποδοχέων των C-ινών αναστέλλει το βήχα<sup>51</sup>. Από έμμεσες ενδείξεις πιθανολογείται το ίδιο και για τις βρογχικές C-ίνες<sup>52</sup>.

Μπορεί να διεγερθούν από μηχανικά και χημικά ερεθίσματα, όπως η καψαϊσίνη (το καυτό παράγωγο του κόκκινου πιπεριού). Η καψαϊσίνη προκαλεί απευαισθητοποίηση τόσο των βρογχικών C-ινών, όσο και των ταχέως προσαρμοζόμενων υποδοχέων, ούτως ώστε να χάνουν την ικανότητά τους για βήχα σε επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων, όπως του κιτρικού οξέος σε πειράματα επί ζώων<sup>53</sup>.

Ο ερεθισμός τους δεν είναι ειδικός και τα πλέον έντονα ερεθίσματα διεγείρουν τους ΤΠΥΤ. Η εισπνοή καψαϊσίνης από ανθρώπους προκαλεί σοβαρό βήχα, προφανώς λόγω ερεθισμού των βρογχικών C-ινών. Επίσης προκαλεί παροδικό βρογχόσπασμο<sup>15</sup>. Ο ερεθισμός των βρογχικών C-ινών προκαλεί συχνά γρήγορη, επιπόλαιη αναπνοή, αντίδραση η οποία ομοιάζει με τη διέγερση των ΤΠΥΤ<sup>26</sup>. Διεγείρονται από την βραδυκίνηνη, η οποία και τους διαφοροποιεί από τους ερεθιστικούς υποδοχείς<sup>54</sup>. Επίσης διεγείρονται από την ισταμίνη, την προσταγλανδίνη PGF<sub>2a</sub>, PGE<sub>2</sub>, PG<sub>12</sub>, SO<sub>2</sub> και πιθανόν τη λοβελίνη<sup>46,54-56</sup>.

Οι αμύελες C-ίνες των αεραγωγών μπορεί να περιέχουν και να εκκρίνουν αισθητικά νευροπεπτίδια (ταχυκινίνες), όπως η ουσία p<sup>57</sup>.

### 3.2.4 ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΒΗΧΑ ΤΩΝ C-ΙΝΩΝ

Οι υποδοχείς αυτοί είναι γνωστοί σαν υποδοχείς - J (J-receptors) και ευρίσκονται στα κυψελιδικά τοιχώματα κοντά στα τριχοειδή (Juxtacapillary) και πιθανόν στα βρογχικά τοιχώματα. Είναι αμύελες νευρικές απολήξεις του πνευμονογαστρικού και διεγείρονται περίπου από τους ίδιους παράγοντες που διεγείρουν και τις αντίστοιχες βρογχικές ίνες<sup>25</sup>. Επιπλέον αυτές διεγείρονται και από πνευμονικά μικροέμβολα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα<sup>26,50,58</sup>.

## 4. Συμπεράσματα

Ο βήχας είναι ένας ισχυρός προστατευτικός μηχανισμός του πνεύμονος από τις αυξημένες εκκρίσεις και την εισρόφηση ξένων σωμάτων. Οι ακριβείς φυσιολογικοί μηχανισμοί καθώς και γνώσεις μας για τους υποδοχείς του βήχα είναι ατελείς. Ο βήχας είναι συνήθως το αποτέλεσμα ερεθισμού των αισθητικών απολήξεων των αεραγωγών. Οι υποδοχείς των ανωτέρων αεραγωγών είναι εκείνοι οι οποίοι κυρίως προ-

καλούν βήχα. Τελεολογικά αυτό συμβαίνει ως προστατευτικός μηχανισμός από την περαιτέρω ενσφύωση του ξένου σώματος.

Οι υποδοχείς του βήχα οι οποίοι διεγείρονται από μηχανικά ερεθίσματα είναι οι εμύελες ή αμύελες αισθητικές νευρικές ίνες οι οποίες ευρίσκονται στο λάρυγγα, οι ταχέως προσαρμοζόμενοι υποδοχείς τάσεως του λάρυγγος, ή και οι δύο. Οι υποδοχείς οι οποίοι διεγείρονται από χημικά ερεθίσματα είναι οι εμύελες ή αμύελες αισθητικές νευρικές ίνες οι οποίες ευρίσκονται στο λάρυγγα, οι C-νευρικές απολήξεις του πνεύμονος ή και οι δύο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bouros D., Siafakas N., Green M. Cough. Physiologic and pathophysiologic mechanisms. In: Roussos Ch., Macklem P. The thorax, 2nd ed., Marcel Dekker, New York (In press).
- Μπούρος Δ., Σχιζα Σ. Βήχας. Στο: Σιαφάκας Ν (εκδ.). Αμυντικοί μηχανισμοί του αναπνευστικού. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα 1994, σελ. 49-78.
- Fuller R.W., Choudry N.B.: Patients with a non-productive cough have increased cough reflex (abstract). Thorax 1988, 43:255 p.
- Fuller R.W., Jackson D.M.: Physiology and treatment of cough. Thorax 1990, 45:425-430.
- Wynder E.L., Lemon F.R., Mantel N.: Epidemiology of persistent cough. Am. Rev. Respir. Dis. 1964, 91:679-700.
- Woolcock A.J., Peat J.K., Salome C.M.: Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. Thorax. 1987, 42:361-368.
- Higenbottam T.: Cough-induced by changes of ionic composition of airway surface liquid. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1984, 20:553-562.
- Drug and Therapeutics Bulletin. 1985, 23/22.
- Choudry N.B., Fuller R.W.: Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. Eur. Respir. J 1992, 5:296-300.
- Widdicombe J.G.: Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat. J. Physiol. (Lond.) 1954, 123:55-70.
- Widdicombe J.G.: Receptors in the trachea and bronchi of the cat. J. Physiol. Lond. 1954, 123:71-104.
- Jain S.K., Subramanian S., Julka D.B., Guz A.: Search for evidence of lung chemoreflexes in man: study of respiratory and circulatory effects of phenyldiguanide and lobeline. Clin. Sci. Lond. 1972, 42:163-177.
- Sampson S.R., Virduk E.H.: Properties of irritant receptors in canine lung. Respir. Physiol. 1975, 25:9-22.
- Coleridge H.M., Coleridge J.C.G., Baker D.G., Morrison M.A.: Comparison of the effects of histamine and prostaglandin on afferent C-fibre endings and irritant receptors in intrapulmonary airways. In: Fitzgerald R.S., Gautier H., Lahiri S., eds. Regulation of respiration during sleep and anaesthesia. Adv. Exp. Med. Biol. 1978, 99:291-305.
- Korpas J., Tomori Z.: Cough and other respiratory reflexes. Basel: Karger, 1979.
- Widdicombe J.G.: Pulmonary and respiratory track receptors. J. Exp. Biol. 1982, 100:41-57.
- Widdicombe J.G.: Innervation of the airways. Progr. Respir. Res. 1985, 19: 8-16.
- Fuller R.W. Cough. The Lung, New York 1991, Raven Press, Ltd, chapter 7.3.3, 186101867.
- Korpas J., Widdicombe J.G.: Aspects of the cough reflex. Respiratory Medicine 1991, 85 (supplement A), 3-5.
- Paintal A.S.: Lung and airway receptors. In: D.J. Pallot (eds). Control of Respiration, London: Croom Helm, 1983, pp. 78-107.
- Paintal A.S.: The visceral sensations—some basic mechanisms. Progr. Brain. Res. 1986, 67:3-19.
- Karlsson J.A., Sant'Ambrogio G., Widdicombe J.: Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. J. Appl. Physiol. 1988, 65:1007-1023.
- Boushey H.A., Richardson P.S., Widdicombe J.G., Wise J.C.: The response of laryngeal afferent fibres to mechanical and chemical stimuli. J. Physiol. (Lond) 1974, 240:153-175.
- Sant' Ambrogio G.: Nervous receptors of the tracheo-bronchial tree. Annu. Rev. Physiol. 1987, 49:611-627.
- Widdicombe J.G.: Physiology of cough. In: Braga P.C., Allerga L. (eds) Cough. New York, Raven Press, Ltd 1989, pp. 3-25.
- Coleridge H.M., Coleridge J.C.G., Giuzel K.H., Baker D.G., Banzett R.B., Morrison M.A.: Stimulation of irritant receptors and afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. Nature 1976, 264:415-53.
- Widdicombe J.G.: Respiratory reflexes and defence. In: J.D. Brain, D.F. Proctor, Reid L.M. (eds). Respiratory Defence Mechanisms, New York: Dekker 1977, part. II, pp: 593-630.
- Barnes P.J. (1991). Neural control of airway smooth muscle. In: Crystal R.G., West J.B., et al (eds). The Lung: Scientific Foundations, New York, Raven Press, pp. 903-916.
- Nadel J.A.: Autonomic regulation of airway smooth muscle. In: J. Nadel (ed) Physiology and Pharmacology of airways, edited by New York: Dekker, 1980, pp: 217-257.
- Richardson J.B.: State of art. Nerve supply to the lungs. Am. Rev. Respir. Dis. 1979, 119:785-802.
- Fillenz M., Widdicombe J.G.: Receptors of the lungs and airways. In: E. Neil (ed) Handbook of Sensory Physiology. Berlin: Springer-Verlag, 1972, pp: 81-112.
- Davies A., Dixon M., Cullonan D., Huszczuk A., Widdicombe J.G.M.: Wise. Lung reflexes in rabbits during pulmonary stretch receptor block by sulphur dioxide. Respir. Physiol. 1978, 34:83-101.
- Euler C. von Brain stem mechanism for generation and control of breathing pattern. In: Charniack N.S., Widdicombe J.G., (eds): Handbook of Physiology: vol. 2, part II, section 3, control of breathing. Bethesda: American Physiological Society 1986, pp: 1-67.
- Hanacek J., Davies A., Widdicombe J.G.: Influence of lung stretch receptors on the cough reflex in rabbits.

- Respiration 1984, 45:161-165.
35. Barnes P.J.: State of the art. Neural control of human airways in health and disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 134:1289-1314.
  36. Barnes P.J.: Non-adrenergic non-cholinergic neural control of human airways. *Arch. Int. Pharmacodyn (Suppl)*. 1986, 280:208-228.
  37. Sant'Ambrogio G., Remmers J.E., De Groot W.J., Callas G., Mortola J.P.: Localization of rapidly adapting receptors in the trachea and main stem bronchus of the dog. *Respir. Physiol.* 1978, 33: 359-366.
  38. Mortola J.G., Sant' Ambrogio, Clement M.G.: Localization of irritant receptors in the airways of the dog. *Respir. Physiol.* 1975, 24:107-114.
  39. Sant'Ambrogio G., Sant' Ambrogio J.B., Davies A.: Airways receptors in cough. *Bull Eur. Physiopathol. Respir.* 1984, 20:43-47.
  40. Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant' Ambrogio F.B., Fisher J.T.: Laryngeal cold receptors. *Respir. Physiol.* 1985, 59:35-44.
  41. Mills J.E., Sellick H., Widdicombe J.G.: Epithelial irritant receptors in the lungs. In: R. Porter (ed). *Breathing: Herring-Breuer centenary symposium*. London: Churchill, 1970, pp. 77-92.
  42. Sellick H., Widdicombe J.G.: Stimulation of lung irritant receptors by cigarette smoke, carbon dust, and histamine aerosol. *J. Appl. Physiol.* 1971, 31:15-19.
  43. Camporesi E.M., Mortola J.P., Sant' Ambrogio F., Sant' Ambrogio G.: Topical anaesthesia of tracheal receptors. *J. Appl. Physiol.* 1979, 47: 1123-1126.
  44. Dain D.S., Boushey H.A., Gold W.M.: Inhibition of respiratory reflexes by local anaesthetic aerosols in dogs and rabbits. *J. Appl. Physiol.* 1975, 38:1045-1050.
  45. Karlsson J.A.: Airway anesthesia and cough reflex. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987, 23 (suppl.): 29-365.
  46. Coleridge H.M., Coleridge J.C.G., Giuzel K.H., Baker D.G., Banzett R.B., Morrison M.A.: Stimulation of irritant receptors and afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. *Nature* 1976, 64:415-53.
  47. Mills J.E., Sellick M., Widdicombe J.G.: Activity of lung irritants receptors in pulmonary microembolism, anaphylaxis and drug-induced bronchoconstriction. *J. Physiol. Lond.* 1969, 203:337-357.
  48. Robinson N.P., Venning L., Kyle H., Widdicombe J.G.: Quantitation of the secretory cells of the ferret tracheobronchial tree. *J. Anat.* 1986, 145:173-188.
  49. Jeffery P.K., Reid L.: Intra-epithelial nerves in normal rat airways: a quantitative electron microscopic study. *J. Anat.* 1973, 114:35-45.
  50. Coleridge J.C.G., Coleridge H.M.: Afferent vagal C-fiber innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1984, 99:1-110.
  51. Tatar M., Webber S.E., Widdicombe J.G.: Lung c-fibre receptor activation and defensive reflexes in anesthetized cats. *J. Physiol.* 1988, 402:411-420.
  52. Jackson D.M., Norris A.A., Eady R.P.: Nedocromil sodium and sensory nerves in the dog lung. *Pulm. pharmacol.* 1989, 2:179-189.
  53. Forsberg M., Karlsson J.A.: Bronchoconstriction and cough mediated by C-fibre endings irritant receptors in guinea pig airway. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987, 23, suppl. 12:384s.
  54. Simonsson B.G., Skoogh B.E., Berg N.P., Andersson R., Svedmyr N.: In vivo and in vitro effect of bradykinin on bronchial motor tone in normal subjects and patients with airway obstruction. *Respiration* 1973, 30:378-388.
  55. Roberts A.M., Kaufman M.P., Baker D.G., Brown J.K., Coleridge H.M., Coleridge J.C.G. Reflex tracheal contraction induced by stimulation by bronchial C-fibers in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1981, 51:485-493.
  56. Collier J.G., Fuller R.W.: Capsaicin inhalation in man and the effects of sochum cromoglycate. *Br. J. Pharmacol.* 1984, 81:113-117.
  57. Lundberg J.M., Brodin E., Hua X., Saria A.: Vascular permeability changes and smooth muscle contraction in relation to capsaicin-sensitive substance P afferents in the guinea pig. *Acta Physiol. Scand.* 120:217-227, 1984.
  58. Paintal A.S.: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol. Rev.* 1973, 53:159-227.

# Cough receptors

D. BOUROS

## 1. Introduction

Cough is a physiologic mechanism that protects the lungs from the inhalation of foreign materials and clears them from excessive bronchial and other secretions, in conjunction with other protective mechanisms, such as mucociliary clearance, bronchoconstriction and phagocytosis<sup>1,2</sup>. A number of patients have non-productive cough which is not associated with mucous clearance and may have a different stimulation<sup>1,3</sup>. When cough is associated with sputum production, it is likely to be due to excess secretion in the airway stimulating sensory nerves. Absence of abnormal sputum production suggests other reasons for cough<sup>4</sup>. Increased sensitivity of the cough reflex could be the likely explanation<sup>3</sup>, which would lead to the excess response to inhaled stimuli.

Cough may occur as a single event without any significance or as persistent or paroxysmal episodes reflecting the presence of underlying disease. It is the most common symptom of respiratory disease and a very common presenting symptom in general practice and in the pulmonary medicine. The prevalence of cough in the population depends on precipitating factors, such as smoking and environmental pollutants and is said to be between 5 and 40%<sup>5,6</sup>. In U.K. it is estimated that there are over 75 million self prescribed doses for cough per year<sup>7</sup>, with more than £ 38 million sales<sup>8</sup>, and a same magnitude of problem estimated for the USA<sup>9</sup>.

## 2. The cough pump

The cough pump has five components (Table 1 and Fig. 1):

1. The cough receptors
2. The afferent nerves
3. The cough center (controller)
4. The efferent nerves and
5. The effectors i.e. inspiratory and expiratory muscles

In this review we will discuss the physiology of cough receptors of the upper and lower respiratory tract

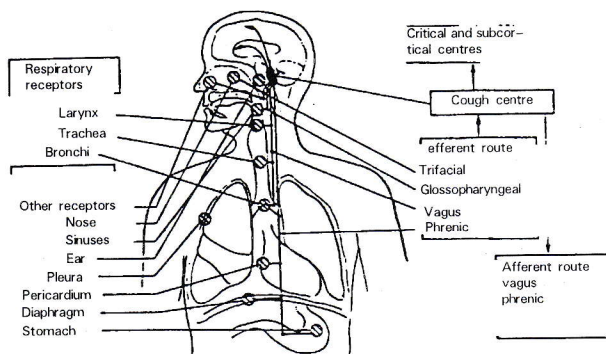


Figure 1: Diagrammatic representation of various parts of the cough pump.

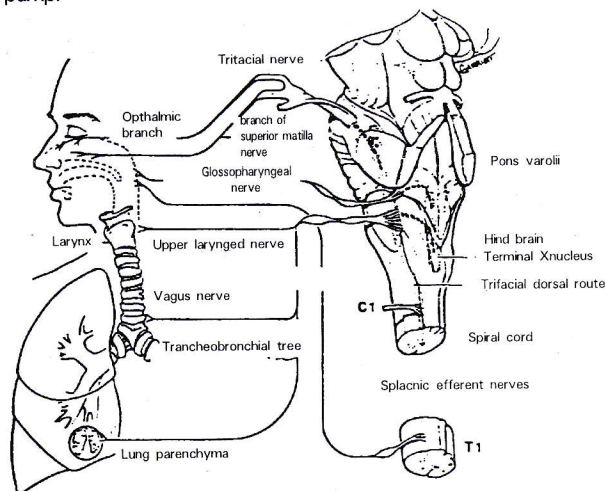


Figure 2: Diagrammatic representation of the efferent route in cough reflex.

## 3. Airway cough receptors

Despite extensive studies of the cough reflex in the last decades, the exact physiological and pathophysiological mechanisms have not been completely elucidated. Our knowledge of cough receptors is still incomplete, although the processes that elicit cough are better understood<sup>10-18</sup>. There is some confusion concern-

ning the nomenclature of cough receptors. Thus, C-fibre receptors have also been referred to as irritant receptors and cough receptors<sup>19</sup>. Indeed Paintal has suggested that rapidly and slowly adapting pulmonary stretch receptors may be the two extremes of one indistinct group<sup>20,21</sup>.

### 3.1. UPPER AIRWAY COUGH RECEPTORS.

The upper airways and especially the larynx, is more sensitive to cough stimuli than the lower respiratory tract, presumably because this site is more exposed to inhaled gases, particles and other stimuli.

Three types of *breathing-activated receptors* have been described in the larynx (Table 1):

a) **pressure** receptors, b) **drive** receptors, and c) **cold/flow** receptors, but these are breath stimulated and it seems unlikely that they are responsible for coughing<sup>22</sup>.

The two types of receptors which are most likely to be responsible are: a) the **irritant** receptors and b) **laryngeal C-fiber** receptors. The **irritant receptors** when stimulated produce rapidly adapting irregular discharges<sup>23,24</sup>. They are activated by a number of mechanical and chemical stimuli and their activation correlates with initiation of cough.

**Laryngeal C-fiber receptors** are nonmyelinated vagal fibers, activated by non-specific chemical stimuli, and are probably involved in the initiation of cough. It may also be that they can mediate other types of reflexes, such as apnea, when the larynx is irritated<sup>15</sup>.

### 3.2 LOWER RESPIRATORY TRACT RECEPTORS

From the lower respiratory tract, the carina and large bronchial bifurcations are especially sensitive to mechanical stimuli<sup>15,25</sup> due to impaction of the inhaled substances on these sites. In contrast, cough production seems unlikely to be induced from small airways and alveoli<sup>25</sup>.

Sensory innervations of afferent nerve-endings of the tracheobronchial tree can be divided in four types<sup>4,14-27,28</sup>, (Table 1): 1. *slowly adapting stretch receptors* (SAR), 2. *rapidly adapting stretch or "irritant" receptors* (RAR), 3. *bronchial C-fibre receptors*, and 4. *pulmonary C-fibre receptors or J-receptors*. Receptors associated with neuroepithelial bodies have been identified in the epithelium of the small airways of some animals, but is unlikely that they play a role in the cough reflex in humans<sup>25</sup>.

#### 3.2.1 SLOWLY ADAPTING STRETCH RECEPTORS (SAR, citric )

These receptors are located in the membranous

posterior wall of the large airways within the smooth muscle of them<sup>29-31</sup>. As their name implies they adapt very slowly to changes in the length of this muscle. There is evidence that they can not initiate cough. They have the ultrastructural appearance of mechanoreceptors and are myelinated. Their stimulus is lung inflation and not the main chemical and physical irritants. They have little influence on the breathing pattern of normal individuals at rest and may modify the strength of the cough.

In animal studies in which the SAR have been destroyed by SO<sub>2</sub>, the animals do not cough when the trachea is stimulated<sup>32</sup>. SAR play a main role in the Hering-Breuer inflation reflex, which inhibits sustained inspiratory muscles activity and tonic discharge at high lung volumes, stopping prolonged expiration. In animals a significant lung inflation produces apnea, while vagotomy and destruction of the pontine respiratory group produces prolonged inspiratory activity (so-called apneustic breathing)<sup>27,33</sup>. SAR may play an indirect role in coughing through the expiratory muscle stimulation. Furthermore, inhibition of SAR in animals lessens the frequency and force of coughing<sup>34</sup>.

They also cause reflex bronchodilation by vagal inhibition. However, their role in humans is not known so well as in animals. Local anesthesia of the exposed vagal nerve inhibits the Hering-Breuer reflex in humans<sup>28,35,36</sup>. They may play a role in the control of breathing of patients with COPD who breath at high volumes, shortening the inspiration and prolonging the expiration<sup>28</sup>.

#### 3.2.2 Rapidly Adapting Stretch receptors or "irritant" receptors (RAR)

These are myelinated sensory nerve terminals situated below the epithelium and between the epithelial cells of the large conducting airways and their density is greater at the bifurcations of them<sup>22,26,37-40</sup>.

They adapt more rapidly than the SAR and fire irregularly. RAR have also vagal myelinated fibers and their block, may inhibit cough<sup>10,11</sup>. They are stimulated by a number of the clinical stimuli that cause cough such as cigarette smoke<sup>41</sup>, aerosols<sup>7</sup>, citric acid, ammonia, ether vapor, capsaicin, and intravascular injections of some mediators, such as carbachol, histamine and prostaglandins<sup>14,25,4</sup>. They are also stimulated by mechanical stimuli, such as dust, and therefore are known and as "irritant" receptors. In addition large volume changes (inflation-deflation) of the lung or the airways may stimulate them<sup>4,42</sup>. RAR are more sensitive to local anesthetics than the SAR<sup>43-45</sup>.

Two different subtypes of RAR have been described. One lying distal into the lungs and its stimulation causes mainly hyperpnea, deep breathing with more

Table 1. COUGH RECEPTORS AND THEIR PHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS IN THE RESPIRATORY TRACT

SITE	RECEPTORS	MYELIN	LOCATION	STIMULI		COUGH	EFFECTS	
				NATURAL	EXPERIMENTAL		BRCSTR	OTHER
LARYNX	1. Irritant	+	Laryngeal folds	Mechanical, chemical cold air, cigarette, smoke	Capsaicin, nebulised low chloride	+	?	?
	C-fibers	-	Laryngeal folds	Mechanical, chemical	Capsaicin, nebulised distilled water	?	+	Cessation of breathing
TRACHEA	1. Slowly adapting stretch receptors (SAR)	+	Large airways smooth muscle	Veratrum alkaloids	Veratrum alkaloids	?	-	Herix-Breuer reflex Vasodepression Vaga tone inhibition (reflex bronchodilation) COPD?
BRONCHII	2. Rapidly adapting stretch receptors (irritant) (RAR)	+	Epithelium of proximal tracheobronchial tree	Mechanical, chemical, cigarette smoke noxious gases	Chemicals, mediators (PGE <sub>2</sub> , carbachol, histamine)	+	?	Cough modification mucous secretion, rapid shallow, breathing, vasopressor effect
LUNG	3. Bronchial C-fibers	-	Bronchi, trachea (?) supplied by the bronchial circulation	Inflammation, chemicals noxious gases	Mediators (PGE <sub>2</sub> , bradykinin, histamine), chemicals (capsaicin, lobeline)	±	+	Rapid shallow breathing, mucous secretion
	Pulmonary C-fibers (J-receptors)	-	Alveoli and peripheral airways supplied by the pulmonary circulation	Inflammation (congestion, edema, microembolism fibrosis), chemicals, noxious gases	Mediators (PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2a</sub> , PGI <sub>2</sub> , histamine, bradykinin), chemicals (capsaicin, lobeline)	±	+	Rapid shallow breathing, mucous secretion

Abbreviations: += positive effect (stimulation), --=negative or inverse effect, ?=unknown effect or controversial data, ±=both effects may be observed at different conditions, BRCSTR=bronchoconstriction

pronounced initial inspiratory phase and possibly cough<sup>39</sup> and the other lying in the trachea and proximal bronchi causing cough with a more prominent expiratory phase and, therefore, also called "cough receptors"<sup>3,10,11,31</sup>. They are more sensitive to chemical than to mechanical stimuli, such as ammonia, SO<sub>2</sub> and ozone. They are also stimulated by several inflammatory mediators, such as prostaglandin PG F<sub>2a</sub>, histamine and serotonin, (Table 1).

It is believed that RAR are mainly or entirely responsible for the initiation of cough, while a good correlation between their presence and strength of cough exists, that is not the case for the other type of cough receptors. RAR stimulation has also a vasopressor effect, whereas SAR stimulation has a vasodepressor effect<sup>46,58</sup>.

RAR stimulation is observed in experimental pulmonary disease such as microembolism, bronchoconstriction, pulmonary edema, pneumothorax and atelectasis<sup>47,41</sup>. However, there is some evidence against the significant role of RAR in the genesis of cough. It was found that there is not a good correlation between the presence of intraepithelial sensory fibers and the cough reflex in different species<sup>48,49</sup>.

### 3.2.3 BRONCHIAL C-FIBER RECEPTORS

These are nonmyelinated sensory nerve endings found in the bronchial walls and probably in the trachea, usually located within the airway epithelium<sup>50,56</sup>.

Selective stimulation of C-fiber receptors in anesthetized or not animals has never been shown to cause cough<sup>19</sup>. On the contrary, stimulation of pulmonary C-fiber receptors inhibits cough<sup>51</sup>. Indirect evidence suggests the same for bronchial C-fiber receptors<sup>52</sup>.

They can be stimulated by mechanical and chemical agents, including capsaicin (the hot extract of red pepper). Capsaicin causes desensitization of both RAR and bronchial C-fiber receptors, so they abolish cough reflex to some stimuli as citric acid in experimental animals<sup>53</sup>.

Their stimulation is not specific and the more intense stimuli activate RAR<sup>22</sup>. Inhalation of capsaicin in humans causes severe coughing, probably due to stimulation of laryngeal C-fibres. It also causes transient reflex broncho-constriction<sup>15</sup>. Bronchial C-fiber stimulation often causes rapid, shallow breathing, a reaction similar to RAR stimulation<sup>26</sup>. They are also stimulated by bradukinin<sup>54</sup>, which differentiates them from irritant receptors. They are also stimulated by histamine, prostaglandins F<sub>2a</sub>, E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub><sup>46</sup>, SO<sub>2</sub><sup>55,56</sup> and possibly by lobeline<sup>54</sup>.

Unmyelinated C-fibres in airways may contain and release sensory neuropeptides (tachykins), as substance P<sup>57</sup>.

### 3.2.4 PULMONARY C-FIBER RECEPTORS

These receptors are commonly known as **J-receptors** and are found in the alveolar wall near the capillaries (*Juxtacapillary*) and possibly in the bronchial walls. They are nonmyelinated vagal nerve endings and are stimulated by about the same agents that activate bronchial C-fibers<sup>25</sup>. In addition, they are also stimulated by pulmonary microembolism, congestion and pulmonary edema<sup>25,50,58</sup>.

## 4. Conclusions

Cough is a powerful physiologic protective mechanism of the lower airways from excess secretions and foreign material. Cough usually is the result of stimulation of sensory nerves in the airways. Receptors in the upper airways are those that mainly initiate the cough. Teleologically this happens as a protective mechanism for further ingress of the inhaled foreign material.

Cough receptors that are stimulated by mechanical irritation are myelinated or non-myelinated sensory nerves situated into the larynx, rapidly adapting stretch receptors in the larynx, or both. Chemical stimulation results in cough by activation of myelinated or non-myelinated receptors into the larynx, or activation of C-fiber endings into the lung or both.

## REFERENCES

1. Bouros D., Siafakas N., Green M. Cough. Physiologic and pathophysiologic mechanisms. In: Roussos Ch., Macklem P. The thorax, 2nd ed., Marcel Dekker, New York (In press).
2. Μπούρος Δ., Σχίζα Σ. Βήχας. Στο: Σιαφάκας Ν (εκδ.). Αμυντικοί μηχανισμοί του αναπνευστικού. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα 1994, σελ. 49-78.
3. Fuller R.W., Choudry N.B.: Patients with a non-productive cough have increased cough reflex (abstract). Thorax 1988, 43:255 p.
4. Fuller R.W., Jackson D.M.: Physiology and treatment of cough. Thorax 1990, 45:425-430.
5. Wynder E.L., Lemon F.R., Mantel N.: Epidemiology of persistent cough. Am. Rev. Respir. Dis. 1964, 91:679-700.
6. Woolcock A.J., Peat J.K., Salome C.M.: Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. Thorax. 1987, 42:361-368.
7. Higenbottam T.: Cough-induced by changes of ionic composition of airway surface liquid. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1984, 20:553-562.
8. Drug and Therapeutics Bulletin. 1985, 23/22.
9. Choudry N.B., Fuller R.W.: Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. Eur. Respir. J 1992, 5:296-300.
10. Widdicombe J.G.: Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat. J. Physiol. (Lond.) 1954, 123:55-70.

11. Widdicombe J.G.: Receptors in the trachea and bronchi of the cat. *J. Physiol. Lond.* 1954, 123:71-104.
12. Jain S.K., Subramanian S., Julka D.B., Guz A.: Search for evidence of lung chemoreflexes in man: study of respiratory and circulatory effects of phenylidguanide and lobeline. *Clin. Sci. Lond.* 1972, 42:163-177.
13. Sampson S.R., Virduk E.H.: Properties of irritant receptors in canine lung. *Respir. Physiol.* 1975, 25:9-22.
14. Coleridge H.M., Coleridge J.C.G., Baker D.G., Morrison M.A.: Comparison of the effects of histamine and prostaglandin on afferent C-fibre endings and irritant receptors in intrapulmonary airways. In: Fitzgerald R.S., Gautier H., Lahiri S., eds. Regulation of respiration during sleep and anaesthesia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1978, 99:291-305.
15. Korpas J., Tomori Z.: Cough and other respiratory reflexes. Basel: Karger, 1979.
16. Widdicombe J.G.: Pulmonary and respiratory track receptors. *J. Exp. Biol.* 1982, 100:41-57.
17. Widdicombe J.G.: Innervation of the airways. *Progr. Respir. Res.* 1985, 19: 8-16.
18. Fuller R.W. Cough. *The Lung*, New York 1991, Raven Press, Ltd, chapter 7.3.3, 186101867.
19. Korpas J., Widdicombe J.G.: Aspects of the cough reflex. *Respiratory Medicine* 1991, 85 (supplement A), 3-5.
20. Paintal A.S.: Lung and airway receptors. In: D.J. Pallot (eds). *Control of Respiration*, London: Croom Helm, 1983, pp. 78-107.
21. Paintal A.S.: The visceral sensations—some basic mechanisms. *Progr. Brain. Res.* 1986, 67:3-19.
22. Karlsson J.A., Sant'Ambrogio G., Widdicombe J.: Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 1988, 65:1007-1023.
23. Boushey H.A., Richardson P.S., Widdicombe J.G., Wise J.C.: The response of laryngeal afferent fibres to mechanical and chemical stimuli. *J. Physiol. (Lond)* 1974, 240:153-175.
24. Sant' Ambrogio G.: Nervous receptors of the tracheo-bronchial tree. *Annu. Rev. Physiol.* 1987, 49:611-627.
25. Widdicombe J.G.: Physiology of cough. In: Braga P.C., Allerga L. (eds) *Cough*. New York, Raven Press, Ltd 1989, pp. 3-25.
26. Coleridge H.M., Coleridge J.C.G., Giuzel K.H., Baker D.G., Banzett R.B., Morrison M.A.: Stimulation of irritant receptors and afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. *Nature* 1976, 264:415-53.
27. Widdicombe J.G.: Respiratory reflexes and defence. In: J.D. Brain, D.F. Proctor, Reid L.M. (eds). *Respiratory Defence Mechanisms*, New York: Dekker 1977, part. II, pp: 593-630.
28. Barnes P.J. (1991). Neural control of airway smooth muscle. In: Crystal R.G., West J.B., et al (eds). *The Lung: Scientific Foundations*, New York, Raven Press, pp. 903-916.
29. Nadel J.A.: Autonomic regulation of airway smooth muscle. In: J. Nadel (ed) *Physiology and Pharmacology of airways*, edited by New York: Dekker, 1980, pp: 217-257.
30. Richardson J.B.: State of art. Nerve supply to the lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 119:785-802.
31. Fillenz M., Widdicombe J.G.: Receptors of the lungs and airways. In: E. Neil (ed) *Handbook of Sensory Physiology*. Berlin: Springer-Verlag, 1972, pp: 81-112.
32. Davies A., Dixon M., Cullonan D., Huszczuk A., Widdicombe J.G.M.: Wise. Lung reflexes in rabbits during pulmonary stretch receptor block by sulphur dioxide. *Respir. Physiol.* 1978, 34:83-101.
33. Euler C. von Brain stem mechanism for generation and control of breathing pattern. In: Charniack N.S., Widdicombe J.G., (eds): *Handbook of Physiology: vol. 2, part II, section 3, control of breathing*. Bethesda: American Physiological Society 1986, pp: 1-67.
34. Hanacek J., Davies A., Widdicombe J.G.: Influence of lung stretch receptors on the cough reflex in rabbits. *Respiration* 1984, 45:161-165.
35. Barnes P.J.: State of the art. Neural control of human airways in health and disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 134:1289-1314.
36. Barnes P.J.: Non-adrenergic non-cholinergic neural control of human airways. *Arch. Int. Pharmacodyn (Suppl)*. 1986, 280:208-228.
37. Sant'Ambrogio G., Remmers J.E., De Groot W.J., Callas G., Mortola J.P.: Localization of rapidly adapting receptors in the trachea and main stem bronchus of the dog. *Respir. Physiol.* 1978, 33: 359-366.
38. Mortola J.G., Sant' Ambrogio, Clement M.G.: Localization of irritant receptors in the airways of the dog. *Respir. Physiol.* 1975, 24:107-114.
39. Sant'Ambrogio G., Sant' Ambrogio J.B., Davies A.: Airways receptors in cough. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1984, 20:43-47.
40. Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant' Ambrogio F.B., Fisher J.T.: Laryngeal cold receptors. *Respir. Physiol.* 1985, 59:35-44.
41. Mills J.E., Sellick H., Widdicombe J.G.: Epithelial irritant receptors in the lungs. In: R. Porter (ed). *Breathing: Heering-Breuer centenary symposium*. London: Churchill, 1970, pp. 77-92.
42. Sellick H., Widdicombe J.G.: Stimulation of lung irritant receptors by cigarette smoke, carbon dust, and histamine aerosol. *J. Appl. Physiol.* 1971, 31:15-19.
43. Camporesi E.M., Mortola J.P., Sant' Ambrogio F., Sant' Ambrogio G.: Topical anaesthesia of tracheal receptors. *J. Appl. Physiol.* 1979, 47: 1123-1126.
44. Dain D.S., Boushey H.A., Gold W.M.: Inhibition of respiratory reflexes by local anaesthetic aerosols in dogs and rabbits. *J. Appl. Physiol.* 1975, 38:1045-1050.
45. Karlsson J.A.: Airway anesthesia and cough reflex. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987, 23 (suppl.): 29-365.
46. Coleridge H.M., Coleridge J.C.G., Giuzel K.H., Baker D.G., Banzett R.B., Morrison M.A.: Stimulation of irritant receptors and afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. *Nature* 1976, 64:415-53.
47. Mills J.E., Sellick M., Widdicombe J.G.: Activity of lung irritants receptors in pulmonary microembolism, anaphylaxis and drug-induced bronchoconstriction. *J. Physiol. Lond.* 1969, 203:337-357.
48. Robinson N.P., Venning L., Kyle H., Widdicombe J.G.: Quantitation of the secretory cells of the ferret tranc-

- heobronchial tree. *J. Anat.* 1986, 145:173-188.
49. Jeffery P.K., Reid L.: Intra-epithelial nerves in normal rat airways: a quantitative electron microscopic study. *J. Anat.* 1973, 114:35-45.
  50. Coleridge J.C.G., Coleridge H.M.: Afferent vagal C-fiber innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1984, 99:1-110.
  51. Tatar M., Webber S.E., Widdicombe J.G.: Lung c-fibre receptor activation and defensive reflexes in anesthetised cats. *J. Physiol.* 1988, 402:411-420.
  52. Jackson D.M., Norris A.A., Eady R.P.: Nedocromil sodium and sensory nerves in the dog lung. *Pulm. pharmacol.* 1989, 2:179-189.
  53. Forsberg M., Karlsson J.A.: Bronchoconstriction and cough mediated by C-fibre endings irritant receptors in guinea pig airway. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987, 23, suppl. 12:384s.
  54. Simonsson B.G., Skoogh B.E., Berg N.P., Andersson R., Svedmyr N.: In vivo and in vitro effect of bradykinin on bronchial motor tone in normal subjects and patients with airway obstruction. *Respiration* 1973, 30:378-388.
  55. Roberts A.M., Kaufman M.P., Baker D.G., Brown J.K., Coleridge H.M., Coleridge J.C.G. Reflex tracheal contraction induced by stimulation by bronchial C-fibers in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1981, 51:485-493.
  56. Collier J.G., Fuller R.W.: Capsaicin inhalation in man and the effects of sochum cromoglycate. *Br. J. Pharmacol.* 1984, 81:113-117.
  57. Lundberg J.M., Brodin E., Hua X., Saria A.: Vascular permeability changes and smooth muscle contraction in relation to capsaicin-sensitive substance P afferents in the guinea pig. *Acta Physiol. Scand.* 120:217-227, 1984.
  58. Paintal A.S., Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol. Rev.* 1973, 53:159-227.

## **Η επίδραση της ρύπανσης του περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα των παιδιών της περιοχής Θεσσαλονίκης**

Λ. ΣΙΧΛΕΤΙΔΗΣ, Ε. ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΥ, Ι. ΖΙΩΜΑΣ, Ι. ΤΣΙΟΤΣΙΟΣ, Δ. ΧΛΩΡΟΣ, Γ. ΙΣΠΕΡ, Π. ΓΕΩΡΓΟΥΛΗ,  
Ε. ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΗΣ, ΧΡ. ΒΑΜΒΑΛΗΣ

### **Εισαγωγή**

Έχει αποδειχθεί ότι ένα ιστορικό με αναπνευστικά προβλήματα κατά την παιδική ηλικία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παθολογικής αναπνευστικής πνευμονοπάθειας κατά την ενήλικη ζωή<sup>1</sup>. Το αναπνευστικό σύστημα των φυσιολογικών βρεφών φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο αφού παρουσιάζει παθολογικά υψηλή υπεραντιδραστικότητα σε μη ειδικά ερεθίσματα<sup>2,3</sup>, η οποία εξελίσσεται αντιστρόφως ανάλογα προς την ηλικία<sup>4,5</sup>. Κατά συνέπεια η προστασία του αναπνευστικού συστήματος των παιδιών διασφαλίζει υγιείς πνεύμονες κατά την ενήλικη ζωή.

Είναι γνωστό ότι τα υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρική ρύπανσης επηρεάζουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από τις αναπνευστικές παθήσεις. Ωστόσο η επίδραση της μακροχρόνιας έκθεσης σε "αποδεκτά" όρια ατμοσφαιρικής ρύπανσης δεν είναι γνωστή. Οι επιδημιολογικές μελτες που παγκόσμια έχουν γίνει αφορούν κυρίως ενήλικες όπου όμως τόσο το κάπνισμα όσο και η επαγγελματική έκθεση περιπλέκουν την κατάσταση και επισκιάζουν την επίδραση της ατμοσφαιρικής ρύπανσης<sup>6</sup>.

Είναι επίσης γνωστό ότι η υγεία του αναπνευστικού συστήματος επηρεάζεται και από πολλούς παράγοντες όπως τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες<sup>7</sup>, τον αριθμό των μελών μιας οικογένειας σε σχέση με την έκταση του χώρου που διαβιούν<sup>8</sup>, τα αναπνευστικά νοσήματα των ατόμων που διαβιούν στον ίδιο χώρο<sup>7</sup> και οι καπνιστικές τους συνήθειες<sup>9</sup> καθώς και το είδος ενέργειας που χρησιμοποιείται για τη θέρμανση και το

μαγείρεμα<sup>10</sup>.

Στην Ελλάδα οι επιδημιολογικές έρευνες των νοσημάτων του αναπνευστικού στην παιδική ηλικία είναι λίγες<sup>11-12</sup> και περιορίζονται στη μελέτη παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας ή και εμφάνιση συμπτωματολογίας σε σχέση με την ατμοσφαιρική ρύπανση.

Οι στόχοι της μελέτης αυτής ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της ρύπανσης του ευρύτερου και οικιακού περιβάλλοντος στο αναπνευστικό σύστημα παιδιών ηλικίας 9-12 χρόνων. Μελετήθηκαν παιδιά δυο εκ διαμέτρου αντίθετων περιοχών της Θεσσαλονίκης, της Δυτικής και Ανατολικής που διαφέρουν σημαντικά τόσο ως προς το είδος και τα επίπεδα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης όσο και ως προς τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και το βιοτικό επίπεδο.

### **Ατομα**

Στην έρευνα που διεξήχθη το Φθινόπωρο του 1992 πήραν μέρος συνολικά 5.247 παιδιά των τριών τελευταίων τάξεων των Δημοσίων Σχολείων της Δυτικής και Ανατολικής Θεσσαλονίκης.

Η Δυτική Θεσσαλονίκη βρίσκεται κοντά στη βιομηχανική ζώνη και είναι γνωστό ότι παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ρύπανση σε όλη την περιοχή. Η Ανατολική Θεσσαλονίκη βρίσκεται μακριά από βιομηχανικές και βιοτεχνικές μονάδες, παρουσιάζει μικρότερου βαθμού ρύπανση που κοντά στις μεγάλες οδικές αρτηρίες οφείλεται κυρίως στις καύσεις των τροχοφόρων.

Μελετήθηκαν 2.906 παιδιά (1.385 αγόρια και 1.521 κορίτσια) που κατοικούσαν επί πενταετία τουλάχιστον στη Δυτική Θεσσαλονίκη και συγκεκριμένα στο Δήμο Ελευθερίων Κορδελιού και 2.341 παιδιά (1.164 αγόρια και 1.177 κορίτσια) στην Ανατολική, δήμος

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Καλαμαριάς. Σε κάθε παιδί γίνονταν σπιρομέτρηση και συμπληρώνονταν ένα ερωτηματολόγιο.

#### A. Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΡΥΠΑΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΑΣ

Η μελέτη της ατμοσφαιρικής ρύπανσης έγινε από το Εργαστήριο Φυσικής της Ατμόσφαιρας του ΑΠΘ. Για μεν τη Δυτική Θεσσαλονίκη τα στοιχεία των μετρήσεων προέρχονται από το σταθμό του Κορδελιού που βρίσκεται στο δυτικό άκρο του Δήμου Ελευθερίων-Κορδελιού και ανήκει στο Υπουργείο Μακεδονίας-Θράκης για δε την Ανατολική Θεσσαλονίκη χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία του σταθμού που βρίσκεται στη συμβολή Μαρτίου και Καρακάση που ανήκει στο Δήμο Θεσσαλονίκης. Η εξέταση των μετεωρολογικών παραμέτρων που καθορίζουν τα επίπεδα της ρύπανσης (πεδίο ροής ανέμου, ύψος ανάμειξης) καθώς και τα επίπεδα των κυριότερων ρύπων δηλ.  $SO_2$ ,  $NO_2$ ,  $O_3$  καλύπτουν το χρονικό διάστημα 1990-92 και αναλύθηκαν χωριστά για το χειμώνα, το θέρος και τις μεταβατικές εποχές.

#### B. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε σε ανάλογο του B.G. Ferris<sup>13</sup> με μικρές προσθήκες σχετικά με τη συμπτωματολογία από το ανώτερο αναπνευστικό. Η επάρκεια του ερωτηματολογίου έχει αποδειχθεί σε διάφορες επιδημιολογικές έρευνες που έγιναν σε παιδιά<sup>14</sup>. Περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν τα δημογραφικά στοιχεία των παιδιών, το μορφωτικό επίπεδο των γονέων, τις συνθήκες διαβίωσης στο σπίτι, τους παράγοντες της οικιακής ατμοσφαιρικής ρύπανσης (καπνιστικές συνήθειες, είδος ενέργειας που χρησιμοποιείται για τη θέρμανση και το μαγείρεμα), τις τυχόν αναπνευστικές παθήσεις των μελών της οικογένειας και την ύπαρξη κατοικιδίων ζώων. Με κατάλληλες ερωτήσεις διερευνά το ιστορικό και τη συμπτωματολογία του παιδιού από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, τις πιθανές αλλεργικές εκδηλώσεις, καθώς και το ιστορικό λοιμωδών νοσημάτων της παιδικής ηλικίας.

Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν στα παιδιά αφού δόθηκαν οι ανάλογες εξηγήσεις, συμπληρώθηκαν από τους γονείς και συνελλέγησαν μια εβδομάδα αργότερα. Διανεμήθηκαν 3.063 ερωτηματολόγια στη Δυτική Θεσσαλονίκη και επιστράφηκαν 2.906 (94,8%) ενώ στην Ανατολική Θεσσαλονίκη διανεμήθηκαν 2.408 και επιστράφηκαν συμπληρωμένα τα 2.341 (97,2%). Πενήντα δύο γονείς συνόδευσαν τα παιδιά τους στο σχολείο και ζήτησαν επιπλέον εξηγήσεις. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί η συμβολή των δασκάλων οι περισσότεροι των οποίων στάθηκαν αρωγοί της όλης προσπάθειας.

#### Γ. ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Οι σπιρομετρήσεις έγιναν με βαθμονομημένο ξηρό σπιρόμετρο Vitalograph. Αφού εξηγήθηκε ο σκοπός και ο τρόπος της σπιρομέτρησης τα παιδιά υποβάλλονταν σε 3 μέγιστες προσπάθειες.

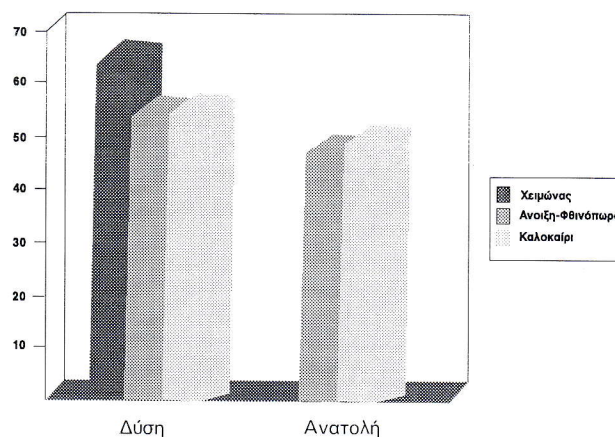
#### Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν το  $\chi^2$  και το Student t test. Ο σχετικός κίνδυνος (relative risk, RR) δηλ. ο κίνδυνος του να εμφανίσει νόσο ένα εκτεθημένο σε σχέση με ένα μη εκτεθημένο άτομο δίδεται από το λόγο της συχνότητας εμφάνισης του νοσήματος στους δύο πληθυσμούς.

#### Αποτελέσματα

##### A. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗΣ ΡΥΠΑΝΣΗΣ

Στο σχήμα 1 παρουσιάζονται οι μέσες εποχικές τιμές τους  $NO_2$  στους δύο σταθμούς μέτρησης. Κύρια πηγή του ρυπαντή αυτού είναι τα τροχοφόρα και οι κεντρικές θερμάνσεις. Γενικά τα επίπεδα του  $NO_2$  δεν ξεπέρασαν τα θεσμοθετημένα όρια υπέρβασης στις δύο περιοχές που μελετήθηκαν. Αν και φωτοχημικός ο ρύπος, το  $NO_2$  δε δημιουργεί προβλήματα στη Θεσσαλονίκη κατά τους θερινούς μήνες λόγω της συστηματικής ανάπτυξης της θαλάσσιας αύρας και της μείωσης του κυκλοφορικού φόρτου. Στη διάρκεια του χει-



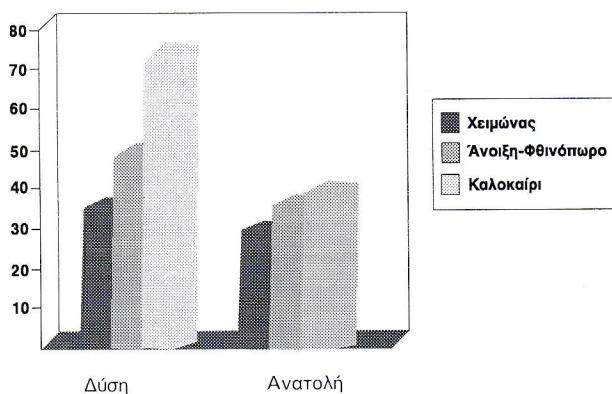
Σχήμα 1. Μέσες τιμές του διοξειδίου του αζώτου ανά εποχή

μώνα παρατηρούνται επεισόδια αύξησής του κατά τις πρώτες πρωινές ώρες ή και κατά τις νυχτερινές ώρες όταν υπάρχει χαμηλή αναστροφή, χαμηλή γενικά θερμοκρασία και μεγάλη κίνηση τροχοφόρων. Τα επίπεδα του  $NO_2$  ήταν υψηλότερα σε όλες τις εποχές του

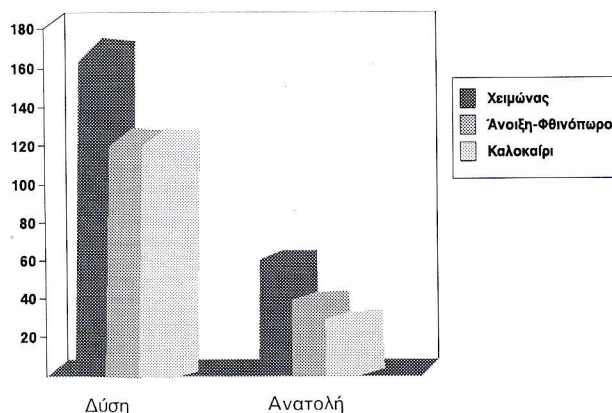
έτους στη Δυτική Θεσσαλονίκη.

Στο σχήμα 2 παρουσιάζονται οι μέσες εποχικές τιμές του όζοντος στους δύο σταθμούς μέτρησης. Το όζον, φωτοχημικός ρύπος με έντονα οξειδωτικές ιδιότητες, αυξάνει κατά τους θερινούς μήνες. Παρατηρήθηκε ότι η αύξηση του όζοντος γίνεται σταδιακά κατά μήκος του άξονα ΝΝΑ – ΒΒΔ που οφείλεται στη διαμόρφωση του πεδίου ροής του ανέμου από το μηχανισμό της θαλάσσιας και απόγειας αύρας. Τα επίπεδα του όζοντος ήταν υψηλότερα στη Δυτική Θεσσαλονίκη αν και δεν ξεπερνούσε σε 24ωρες μετρήσεις το κατευθυντήριο όριο που είναι  $120 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , παρατηρήθηκαν σημαντικές διακυμάνσεις.

Οι μέσες εποχικές τιμές του  $\text{SO}_2$  παρουσιάζονται στο σχήμα 3. Οι κύριες πηγές εκπομπής του ρύπου αυτού είναι η κεντρική θέρμανση, τα τροχοφόρα και οι μικρές και μεγάλες βιομηχανίες. Στις δύο πρώτες πηγές αποδίδονται το  $\text{SO}_2$  στην περιοχή της Μαρτίου. Στο σταθμό του Κορδελιού παρατηρήθηκαν πολύ αυξημένες τιμές που ξεπερνούσαν το κατευθυντήριο όριο,



Σχήμα 2. Μέσες τιμές του όζοντος ανά εποχή.



Σχήμα 3. Μέσες τιμές του διοξειδίου του θείου ανά εποχή.

( $40-60 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ ) καθόλο το χρόνο αλλά ιδιαίτερα κατά τους χειμερινούς μήνες. Η περιοχή αυτή παρουσιάζει σημαντικό πρόβλημα ρύπανσης από  $\text{SO}_2$  και καπνό που οφείλεται κυρίως στις εκπομπές μικρών βιομηχανικών μονάδων με καμινάδες χαμηλού ύψους.

## Β. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ

Από τη σύνθεση των απαντήσεων του ερωτηματολογίου προέκυψε ότι συμπτώματα από τη μύτη (χρόνια ρινίτιδα) παρουσίαζε το 31,2% των παιδιών της Δυτικής Θεσσαλονίκης και το 27,4% των παιδιών της Ανατολικής, RR 1,14 (Πίνακας 1). Ένα τουλάχιστον επεισόδιο οξείας βρογχίτιδας παρουσίαζε στο ιστορικό του το 6,7% των παιδιών της Δυτικής Θεσσαλονίκης και το 5% της Ανατολικής, RR 1,34. Λοιμώδη βρογχίτιδα δηλ. βήχα και απόχρεμψη συνέχεια διάρκειας μιας εβδομάδος ή περισσότερο ανέφερε το 4,3% των παιδιών της Δυτικής Θεσσαλονίκης και το 2,9% της Ανατολικής RR 1,48. Οι θετικές απαντήσεις σε

Πίνακας 1. Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ Ο ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (RR) ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΗΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ.

	Σύνολο		Δυτική		Ανατολική		RR	p
	N	%	N	%	N	%		
Ρινίτιδες	1549	29,5	907	31,2	642	27,4	1,14	0,0026
Άσθμα	323	6,2	163	5,6	160	6,08	1,21	0,014
Λοιμώδης βρογχίτιδα	191	3,6	124	4,3	67	2,9	1,48	0,0068
Οξεία βρογχίτιδα	313	6,0	195	6,7	118	5,0	1,34	0,01
Χρόνια βρογχίτιδα	83	1,6	47	1,6	36	1,5	1,07	NS
Σύνολο		5,247		2,906		2,341		

σχέση με την εμφάνιση δύσπνοιας ή βήχα ή συριγμού χωρίς το παιδί να είναι κρυολογημένο ή μετά από τρέξιμο ή έντονο παιχνίδι θεωρήθηκαν ενδεικτικές άσθματος. Έτσι άσθμα ανέφερε το 5,6% των παιδιών της Δυτικής και το 6,8% των παιδιών της Ανατολικής Θεσσαλονίκης RR 1,21.

Εξετάζοντας συνολικά τα παιδιά ως προς την εκδήλωση διαφόρων μορφών αλλεργικών εκδηλώσεων σε σχέση με το άσθμα (Πίνακας 2) διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με τροφική ή δερματική αλλεργία παρουσίαζαν άσθμα σε ποσοστό 11,7% σε αντίθεση με το 4,8% των παιδιών χωρίς ατοπικές εκδηλώσεις που παρουσίαζαν άσθμα. Από τη μελέτη μας φάνηκε επίσης ότι η παρουσία κατοικιδίων ζώων προδιαθέτει

Πίνακας 2. ΣΧΕΣΗ ΑΛΛΕΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ.

	Ατοπία		N	Άσθμα	%	RR	p
	Ναι	Όχι					
Θεσσαλονίκη	Ναι	Όχι	1.035	121	11,7	2,43	0,000
5.247	Όχι		4.212	202	4,8		

στην εμφάνιση άσθματος (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. ΣΧΕΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΔΙΩΝ ΖΩΩΝ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ.

	Κατοικίδια ζώα	N	Ασθμα	%	RR	p
Θεσσαλονίκη	Ναι	1.516	122	8,0	1,48	0,0012
5.247	Όχι	3.731	201	5,4		

Στη συνέχεια αναλύθηκαν οι παράγοντες ρύπανσης του οικιακού περιβάλλοντος σε σχέση με τα προβλήματα των παιδιών από το αναπνευστικό σύστημα. Διαπιστώθηκε ότι από τους 5.247 γονείς κάπνιζαν οι 3.070 (58,5%) πατέρες, οι 1.936 (36,9%) μητέρες ενώ στο 26,5% των οικογενειών και οι δύο γονείς.

Το κάπνισμα του πατέρα δε φάνηκε να επηρεάζει τη συχνότητα των αναπνευστικών προβλημάτων των παιδιών (Πίνακας 4), ενώ οι καπνιστικές συνήθειες της μητέρας επηρεάζουν περισσότερο το αναπνευστικό σύστημα των παιδιών<sup>5</sup>.

Η χρήση ξύλων, πετρελαίου ή υγραερίου σαν πηγή ενέργειας για τη θέρμανση ή το μαγείρεμα αυξάνουν (Πίνακες 6, 7) τη συχνότητα των πνευμονοπαθειών όχι όμως σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

Στον πίνακα 8 φαίνεται ότι το μορφωτικό επίπεδο των γονέων δεν παίζει ρόλο στην εμφάνιση των πνευμονοπαθειών, ενώ (Πίνακας 9) η φύλαξη του

Πίνακας 4. ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ "ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ" ΜΕ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΤΟΥ ΠΑΤΕΡΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ.

	Κάπνισμα πατέρα	N	Πνευμο-νοπάθεια	%	RR	p
Θεσσαλονίκη	Ναι	3.070	540	17,6	1,03	0,57
5.247	Όχι	2.177	370	17,0		

Πίνακας 5. ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ "ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ" ΜΕ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ.

	Κάπνισμα μητέρας	N	Πνευμο-νοπάθεια	%	RR	p
Θεσσαλονίκη	Ναι	1.936	349	18,0	1,06	0,31
5.247	Όχι	3.311	561	16,9		

Πίνακας 6. ΣΧΕΣΗ ΤΥΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ "ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ".

	Θέρμανση	N	Πνευμο-νοπάθεια	%	RR	p
Θεσσαλονίκη	Καλοριφέρ	3.792	639	16,8	1,11	0,12
5.247	Θερμοσυσσωρευτές					
	Ξύλα - Πετρέλαιο	1.455	271	18,6		
	Γκάζι					

παιδιού σε βρεφονηπιακό σταθμό αυξάνει τη συχνότητα RR = 1,16.

Τέλος σαν ένδειξη του βιοτικού επιπέδου των οικογενειών θεωρήσαμε το να θερμαίνεται το σπίτι με καύση πετρελαίου, ξύλων ή υγραερίου και να κοιμούνται μαζί με το παιδί δύο ή περισσότερα άτομα.

Αναλύοντας το ερωτηματολόγιο ως προς αυτές τις παραμέτρους (Πίνακας 10) διαπιστώσαμε αύξηση των πνευμονοπαθειών των παιδιών που ορίσαμε ότι ζουν υπό χαμηλές οικονομικές συνθήκες, αλλά όχι στατιστικά αξιόλογη.

Στον πίνακα 11 φαίνονται οι FEV<sub>1</sub> και FVC των παιδιών που εκφράστηκαν σαν ποσοστό των προβλεπομένων τιμών. Τα παιδιά της Δυτικής Θεσσαλο-

Πίνακας 7. ΣΧΕΣΗ ΤΥΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ "ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ".

	Μαγείρεμα	N	Πνευμο-νοπάθεια	%	RR	p
Θεσσαλονίκη	Ηλεκτρική κουζίνα	5.058	846	17,2	1,29	0,17
5.247	Γκάζι	189	42	22,2		

Πίνακας 8. ΤΟ ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ ΠΑΤΕΡΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ "ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ".

	Εκπαίδευση	N	Πνευμονοπάθεια	%
Θεσσαλονίκη	Στοιχειώδης	1.969	354	18,0
5.247	Μέση	2.578	431	16,7
	Ανώτερη	700	125	17,8

Πίνακας 9. Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ "ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ" ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΣΕ ΒΡΕΦΟΝΗΠΙΑΚΟ ΣΤΑΘΜΟ.

	Βρεφονηπιακός σταθμός	N	Πνευμο-νοπάθεια	%	RR	p
Θεσσαλονίκη	Ναι	596	118	19,8	1,16	NS
5.247	Όχι	4.651	792	17,0		

Πίνακας 10. ΣΧΕΣΗ ΒΙΟΤΙΚΟΥ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ "ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ".

	Βιοτικό επίπεδο	N	Πνευμο-νοπάθεια	%	RR	p
Θεσσαλονίκη	Χαμηλό	722	131	18,1	1,05	NS
5.247	Υψηλό	4.525	779	17,2		

Πίνακας 11. Η FEV<sub>1</sub> ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ.

	Περιοχή	N	% των προβλεπομένων FVC	FEV <sub>1</sub>
Θεσσαλονίκη	ΔΣ	2.905	95 ± 13,1	93,7 ± 12,4
5.247	ΑΣ	2.328	101,7 ± 15,1	95,8 ± 18,4
			p = 0,000	p = 0,000

νίκης παρουσιάζουν ελάττωση των παραμέτρων αυτών σε σχέση με τα παιδιά της Ανατολικής και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.

### Συζήτηση

Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ότι δηλαδή η συμπτωματολογία από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα είναι συχνότερη σε παιδιά που ζουν υπό συνθήκες ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Οι διαφορές που βρέθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων των παιδιών δεν είναι μεγάλες γιατί τα παιδιά είναι μόνιμοι κάτοικοι ενός αστικού κέντρου εκτεθειμένα καταρχήν στους ατμοσφαιρικούς ρύπους μιας μεγάλης πόλης. Επίσης το υψηλότερο ποσοστό βρογχικού άσθματος που διαπιστώθηκε στην Ανατολική Θεσσαλονίκη επηρέασε το τελικό αποτέλεσμα που το ονομάσαμε γενικά "πνευμονοπάθεια". Είναι όμως γνωστό ότι οι συνήθειες ατμοσφαιρικοί ρύποι που μελετήσαμε δεν προκαλούν άσθμα αλλά βρογχόσπασμο σε άτομα με αυξημένη υπεραντιδραστικότητα. Το ερώτημα γιατί τα παιδιά της Ανατολικής Θεσσαλονίκης, που βάσει του ερωτηματολογίου, πάσχουν συχνότερα από άσθμα είναι δύσκολο να απαντηθεί. Ένας πιθανός λόγος είναι το γεγονός ότι περισσότερα παιδιά της Ανατολικής Θεσσαλονίκης έχουν κατοικίδια ζώα. Διαπιστώσαμε ότι η παρουσία των κατοικίδιων ζώων στο σπίτι, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης βρογχικού άσθματος στα παιδιά (RR = 1,48). Άλλωστε τα παιδιά της περιοχής αυτής ανέφεραν συχνότερα δερματικές και τροφικές αλλεργίες σε σχέση με τα παιδιά της Δυτικής Θεσσαλονίκης.

Η ουσιαστική διαφορά ως προς την ατμοσφαιρική ρύπανση των δύο περιοχών αφορούσε κυρίως τις μέσες εποχικές τιμές του SO<sub>2</sub> που κατά τους χειμερινούς ιδιαίτερα μήνες στη Δυτική Θεσσαλονίκη ξεπερνούσε σημαντικά το κατευθυντήριο όριο των 40 έως 60 μgr/m<sup>3</sup> (για μέσες ετήσιες τιμές). Υπερβάσεις επίσης του κατευθυντηρίου ορίου των 120 μgr/m<sup>3</sup> της μέσης ωριαίας τιμής του όζοντος σημειώνονται στη Δυτική Θεσσαλονίκη κατά τους θερινούς μήνες αν και οι μέσες εποχικές τιμές βρίσκονται σε αποδεκτά επίπεδα. Ρύπανση από NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> και SO<sub>2</sub>, ρυπαντές που προέρχονται από τις κεντρικές θερμάνσεις και την κίνηση των τροχοφόρων, υπάρχει και στην Ανατολική Θεσσαλονίκη.

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι και ιδιαίτερα το SO<sub>2</sub> και το O<sub>3</sub> απομακρύνονται από τον εισπνεόμενο αέρα κατά τη διέλευσή τους από τις ανώτερες αεροφόρους οδούς με τμήμα την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής<sup>15,16</sup>.

Η αύξηση της "χρόνιας ρινίτιδας" που διαπιστώσαμε στη Δυτική Θεσσαλονίκη πιθανόν να οφείλεται στον παραπάνω μηχανισμό. Στη δυτική επίσης Θεσσαλονίκη παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της χρόνιας

βρογχίτιδας (RR = 1,07) και σημαντική αύξηση της οξείας (RR = 1,34) και ιδιαίτερα της λοιμώδους βρογχίτιδας (RR = 1,48). Τα ευρήματα αυτά μπορούμε να αποδώσουμε στο γεγονός ότι η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις ατμοσφαιρικών ρύπων αυξάνει την ευαισθησία στις λοιμώξεις δρώντας κατασταλτικά στο σύστημα βλέννης-κροσσών και στη δραστηριότητα των μακροφάγων<sup>17</sup>.

Οι κύριοι ρυπαντές του οικιακού περιβάλλοντος, όταν για τη θέρμανση και το μαγείρεμα χρησιμοποιούνται ξύλα, πετρέλαιο ή υγραέριο είναι το CO και το NO<sub>2</sub>. Έχει αναφερθεί μια μικρή αλλά σημαντική σχέση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων του NO<sub>2</sub> στον εσωτερικό χώρο και της συχνότητας συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό<sup>18,19</sup>. Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι ιδιαίτερα η χρήση υγραερίου για το μαγείρεμα αυξάνει το σχετικό κίνδυνο (RR = 1,29) εμφάνισης συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό σύστημα, όχι όμως στατιστικά σημαντικά.

Ο καπνός του τσιγάρου θεωρείται ένας σημαντικός ρυπαντής του εσωτερικού χώρου που προδιαθέτει σε λοιμώξεις<sup>20</sup>, αυξάνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα<sup>21</sup> και επηρεάζει αρνητικά την ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος των παιδιών<sup>22</sup>. Στη μελέτη μας αυτή δεν διαπιστώσαμε ότι οι καπνιστικές συνήθειες του πατέρα στο σπίτι επηρεάζουν τη συμπτωματολογία από το αναπνευστικό. Μικρή επίδραση (RR = 1,11) διαπιστώθηκε ότι ασκεί το κάπνισμα της μητέρας. Γενικά, παρά τα αντίθετα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν αποδείξαμε ύπαρξη στενής σχέσης μεταξύ παθητικού καπνίσματος και "πνευμονοπάθειας" και αυτό γιατί ο βαθμός του παθητικού καπνίσματος εξαρτάται από σωρεία παραγόντων όπως ο αερισμός του σπιτιού, ο χρόνος παραμονής των γονιών και των παιδιών στο σπίτι κ.λ.π., που είναι δύσκολο να εκτιμηθούν.

Θεωρητικά το μορφωτικό επίπεδο των γονέων και το βιοτικό επίπεδο της οικογένειας παίζουν ρολο στη συχνότητα εμφάνισης προβλημάτων από το αναπνευστικό σύστημα με την έννοια ότι τα παιδιά έχουν έγκαιρη και προσεγμένη φροντίδα, ενώ αποφεύγεται η συγκατοίκησή τους με άλλα άτομα στο ίδιο δωμάτιο, γεγονός που προδιαθέτει στη μετάδοση λοιμωδών νοσημάτων του αναπνευστικού. Τα κριτήρα που χρησιμοποιήσαμε για την εκτίμηση του βιοτικού επιπέδου μιας οικογένειας είναι μεν αδρά, αλλά ωστόσο ουσιαστικά για την εκτίμηση των παραμέτρων που είχαμε ως στόχους. Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της εμφάνισης των αναπνευστικών παθήσεων στα παιδιά που προέρχονται από χαμηλότερου βιοτικού και μορφωτικού επιπέδου οικογένειες. Ένα μεγάλο ερώτημα είναι η επίδραση των συχνών βρογχικών λοιμώξεων στα παιδιά όταν από μικρή ηλικία συγχρωτίζονται με άλλα στους βρεφονηπιακούς σταθμούς. Οι διαφορές που παρατηρή-

σαμε δεν ήταν μεγάλες, αν και συχνότερα τα παιδιά με "πνευμονοπάθεια" ανέφεραν ότι φιλοξενήθηκαν σε βρεφονηπιακούς σταθμούς κατά τη βρεφική και πρώτη παιδική ηλικία (RR = 1,16).

Γενικά η ανάλυση ενός ερωτηματολογίου για τη διερεύνηση των παθήσεων του αναπνευστικού ενέχει ορισμένες εγγενείς δυσκολίες. Η συμπλήρωσή του βασίζεται στη μνήμη και την ευαισθησία των γονέων. Ωστόσο στη μελέτη αυτή υπάρχουν και απόλυτα αντικειμενικοί δείκτες που δεν μπορούν να αμφισβητηθούν. Αυτοί είναι οι τιμές της FEV<sub>1</sub> και της FVC που διαπιστώθηκε ότι είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες στα παιδιά της Δυτικής Θεσσαλονίκης και είναι πιθανά συνέπεια της χρόνιας έκθεσης στους ατμοσφαιρικούς ρύπους. Οι συνέπειες των ευρημάτων μας στην υγεία του αναπνευστικού συστήματος κατά την ενήλικη ζωή των παιδιών δεν είναι προβλεπτές. Η μελλοντική παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας των παιδιών αυτών θα μπορούσε να δώσει απάντηση στο παραπάνω ερώτημα.

#### Ευχαριστίες

*Ευχαριστούμε θερμά τους Δημάρχους Κορδελιού-Ελευθερίου και Καλαμαριάς για την οικονομική στήριξη της μελέτης και τους δασκάλους των δημοτικών σχολείων που βοήθησαν ουσιαστικά στη διεξαγωγή της έρευνας.*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Burrows, Knudson R.J., Lebowitz M.D.: The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977;115, 751–760.
- Tepper R.: Airway reactivity in infants: a positive response to metacholine and metaproterenol. *J. Appl. Physiol.* 1987;62, 1155–1159.
- Lesouff P.N., Geelhoed G.C., Turne D.J., Morgan S.E., Ladau L.I.: Response of normal infants to inhaled histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;139, 62–66.
- Martin A.J., McLennan L.A., Laudan L.I., Phelan P.D.: The natural history of childhood asthma to adult life. *Br. Med. J.* 1980;280, 139–1400.
- Hopp R.J., Bewtra A.K., Nair N.M., Watt G.D., Townley R.G. Metacholine inhalation challenge studies in a selected pediatric population. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;134, 994–998.
- Irvine J, Brooks A., Waller R.: The role of air pollution, smoking and respiratory illness in childhood in the development of chronic bronchitis. *Chest* 1980;77, 251–253.
- Goten A.I., Goldsmith J.R.: Epidemiology of childhood respiratory disease in Israel. *Eur. J. Epidemiol.* 1986;2, 139–150.
- Peat J.K., Woolcock A.J., Leader S.R., Blackburn C.R.: Asthma and bronchitis in Sydney schoolchildren. II. The effect of social factors and smoking on prevalence. *Am. J. Epidemiol.* 1980;111, 728–735.
- Charlton A.: Children's coughs to parental smoking. *Br. Med. J.* 1984;288, 1647–1649.
- Hasselblad V., Humble C.G., Graham M.G., Anderson H.S.: Indoor environmental determinants of lung function in children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981;28, 239–251.
- Παπίρης Σ., Λουκάς Σ., Θεοδωρακόπουλος Π., Οικονόμου Γ., Παπαϊωάννου Π., Κωνσταντόπουλος Σ.: Επίδραση ρύπανσης περιβάλλοντος και καπνίσματος γονέων στην αναπνευστική λειτουργία παιδιών. Ανακοίνωση. 5ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 1989.
- Τσιότσιος Ι., Σιχλιτίδης Λ., Πατάκας Δ., Χλωρός Δ., Μπόζιου Α.: Επίδραση της ρύπανσης της ατμόσφαιρας στο αναπνευστικό σύστημα παιδιών (έρευνα σε δύο περιοχές με διάφορα επίπεδα ρύπανσης). Ανακοίνωση. 50 Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 1989.
- Ferris B.G.: Epidemiology standardization project. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978;118, 1–120.
- Goren A.I., Hellmann S.: Prevalence of respiratory symptoms and diseases in schoolchildren living in a polluted and in a low polluted area in Israel. *Environ. Res.* 1988;45, 28–37.
- Speizer F.E., Frank N.R. The uptake and release of SO<sub>2</sub> by the human nose. *Arch Environ. Health* 1966;12, 725–731.
- Graham D.H., Koren H.S.: Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990;142, 152–160.
- Freeman G., Grane S.C., Furioli N.J., et al: Covert reduction in ventilatory surface in rats during prolonged exposure to subacute nitrogen dioxide. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972;106, 563–579.
- Neas L.M., Dockey D.W., Ware J.H., Spengler J.D., Speizer F.E., Ferris B.J.: Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children. *Am. J. Epidemiol.* 1991;134, 204–219.
- Honicky R.E., Osborne J.S., Akpom C.A.: Symptoms of respiratory illness in young children and the use of wood-burning stoves for indoor heating. *Pediatrics* 1985;75, 587–593.
- Somerville S.M., Ronia R.J., Cline S.: Passive smoking and respiratory conditions in primary school children. *J. Epidemiol. Community Health* 1988;42, 105–110.
- Martinez F.D., Antognoni G., Macri F., Bonci E., Midulla F., DeCastro G., Ronchetti R.: Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year old children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138, 518–523.
- Lebowitz M.D., Holberg C.J., Knudson R.J., Burrows B.: Longitudinal study of pulmonary function development in childhood, adolescence and early adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987;136, 69–75.

# ***The effect of environmental pollution on children's respiratory system in the area of Salonica***

L. SIHLETIDIS, E. DASKALOPOULOU, I. ZIOMAS, I. TSIOTSIOS, D. CLOROS, G. ISPER, P. GEORGOULI, E. VLAXOGIANNIS, CH. VAMVALIS

## **Introduction**

It has been shown that anamnesis, including respiratory problems during childhood, is combined with an increased danger to present pathological respiratory function and chronic obstructive pulmonary disease during adult life<sup>1</sup>. The normal infants' respiratory system is considerably sensitive to various irritations<sup>2,3</sup> because of high hyperreactivity at them, which is in inverse proportion to the age<sup>4,5</sup>. Consequently the protection of children's respiratory system insures healthy lungs in adult life.

It is known that the high levels of atmospheric pollution affect morbidity and mortality because of the respiratory diseases. Nevertheless the effect of long duration exposure at "accepted" limits of atmospheric pollution, is not known. The epidemiological studies, which have been undertaken all over the world, mainly refer to adults, where smoking as well as the professional exposure make the situation more complicated and the effect of atmospheric pollution<sup>6</sup> is not important.

It is also known that the health of the respiratory system is influenced by many factors such as social and economical conditions<sup>7</sup>, the number of members in a family in relation to the area where they live<sup>8</sup>, the individuals' respiratory diseases, who live in the same area, the smoking habits<sup>9</sup> and the sort of energy used for heating and cooking<sup>10</sup>.

In Greece, the epidemiological studies that refer to diseases of respiratory system during childhood are few<sup>11-12</sup> and are restricted to the study of respiratory function parameters and also to the presence of general symptoms in relation to atmospheric pollution. The purpose of this study was to research of the effect of pollution on children's respiratory system aged 9-12

years in domestic and external environment. The study was undertaken among children from two completely different areas of Salonica; west and eastern, which differ considerably in the type and the level of atmospheric pollution as well as social and economical conditions and standard of living.

## **Individuals**

In the survey which was carried out in Autumn 1992, 5.247 children took part as a whole, who attended the three last classes of public primary schools in west and eastern areas of Salonica.

The west area of Salonica is sited near the industrial zone and it is known that it presents the maximum rate of pollution in the area. The Eastern part, which is sited far from industrial units, presents less pollution due to the exhaust fumes of vehicles because of being near the motorways. The survey was carried out on 2.906 children (1.385 males and 1.521 females) who had been residents for five years in the western area of Salonica, mainly Elephterion-Kordeliou district and on 2.341 children (1.154 males and 1.177 females) in the eastern area, Kalamaria district. A priometry was performed on each child and a questionnaire was completed.

## **A. THE STUDY OF ATMOSPHERIC POLLUTION**

The study of atmospheric pollution was carried out by the Physics Laboratory of Atmosphere at the Aristotelio University of Salonica. In the western area, data of measurements came from the Kordelio station, which is sited at the west end of Elephterion-Kordelio district and belongs to the Ministry of Macedonia-Thrace. On the other hand, data from the station, which is sited at the junction of Martiou-Karaiskaki Str., were used for eastern Salonica and this station belongs to the Salonica district.

Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων από το Περιβάλλον, Πνευμονολογική Κλινική Α.Π.Θ.

The study of meteorological parameters, that determine the levels of pollution (wind flowing, mixing quantity) and the levels of main pollutants ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{O}_3$ ), covers the period 1990–92 and has been analysed separately for winter, summer and the transitional seasons.

## B. QUESTIONNAIRE

This questionnaire was based on one similar to B.G. Ferris's<sup>13</sup> with some additions to symptoms from the upper respiratory system. The sufficiency of the questionnaire has been proved in many epidemiological surveys that have been carried out on children<sup>14</sup>. It includes questions referring to children's demographical data, parents' educational level, living conditions at home, the factors of domestic atmospheric pollution (smoking habits, the sort of energy being used for heating and cooking), the family members' respiratory diseases, the existence of domestic animals. It studies the child's anamnesis and symptoms from upper and lower respiratory system, the probable allergic reactions and the anamnesis of infectious diseases in childhood.

The questionnaires were distributed to the children, after the given definitions, were completed by the parents and were returned a week later. In the western area of Salonica, 3.063 questionnaires were distributed and 2.906 were returned. Fifty-two parents accompanied their children and asked for information. The teachers' contribution must also be emphasized.

## C. SPIROMETRIES

The spirometries were performed by a dry wedge spirometer–Viotalograph. After the definitions had been given, the children were submitted to 3 maximum trials.

## D. STATISTICAL ANALYSIS

The  $\chi^2$  and the student t test were applied for the statistical analysis. The relative risk (RR), that is the risk of an exposed person acquiring respiratory diseases in relation to a non exposed person, is given by the frequency ratio of diseases in two populations.

## Results

### A. THE STUDY OF ATMOSPHERIC POLLUTION

The mid epochical values of  $\text{NO}_2$ , at the two stations of measurement, are presented in figure 1. The main sources of this pollutant are vehicles and central heating. Generally the levels of  $\text{NO}_2$  did not exceed the legislated limits of transgression in both the studied areas.

Although the pollutant  $\text{NO}_2$  is photochemical it does not create problems in Salonica area during summer because of a systematical increase in sea breeze and decrease in traffic. In winter, the pollutant  $\text{NO}_2$  is increased either during the early morning hours or during the night hours when there is low inversion, low temperature and high traffic. The levels of  $\text{NO}_2$  were higher during all seasons of the year in the western area of Salonica.

The mid epochical values of ozone at the two stations are presented in figure 2. The ozone, a photochemical pollutant with strong oxidized characteristics, is increased during summer. The ozone is increased in proportion along the axis SSE–NNW, due to the formation of the levels of wind flow by the mechanism of sea land breezes. The ozone levels were higher in western areas although never exceeded the basic limit ( $120 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ ) during 24 hours measurements. Considerable fluctuations were observed. The mid epochical values of  $\text{SO}_2$  are presented in figure 3. The main sources of this pollutant are central heating, vehicles and small or big industries. In Mariou area,  $\text{SO}_2$  is due to the first two sources. Increased values, exceeding the basic limit ( $40\text{--}60 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ ), were observed the whole year but particularly during winter.

This area presents a considerable problem of pollution, because of  $\text{SO}_2$  and smoke, mainly due to the emissions of small industrial units with low chimneys.

### B. ELABORATION OF THE QUESTIONNAIRE

The questionnaire showed that 31,2% of the children's group in the west area of Salonica and 27,4% of the children's group in the eastern area presented symptoms from the nose (chronic rhinitis), RR 1,14 (Table 1).

In the western area 6,7% of the children's group and 5% in the eastern area presented one crisis of

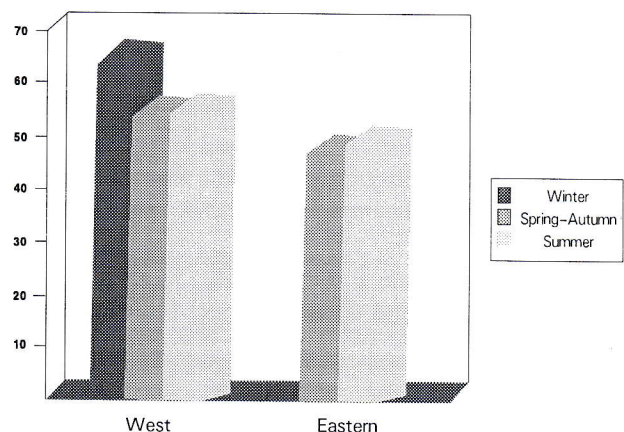


Figure 1. Mid values of  $\text{NO}_2$  per season.

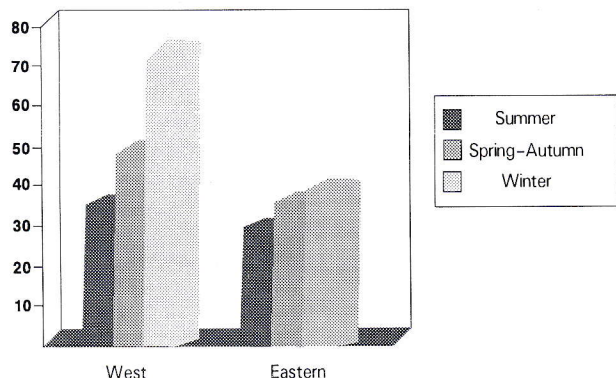


Figure 2. Mid values of ozone per season.

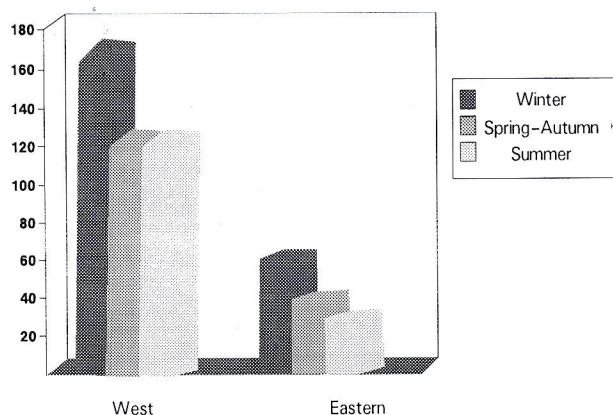


Figure 3. Mid values of SO<sub>2</sub> per season.

acute bronchitis at least in its anamnesis, RR 1.34. Infectious bronchitis, that is cough and expectoration for a week or more, was reported by the 4,3% of the

Table 1. THE FREQUENCY AND THE RELATIVE RISK (RR) OF THE DISEASES OF UPPER AND LOWER RESPIRATORY SYSTEM AMONG CHILDREN IN WEST AND EAST SALONICA.

	Total		Western		Eastern		RR	p
	N	%	N	%	N	%		
Rhinitis	1.549	29,5	907	31,2	642	27,4	1,14	0,0026
Asthma	323	6,2	163	5,6	160	608	1,21	0,014
Infectious bronchitis	191	3,6	124	4,3	67	2,9	1,48	0,0068
Acute bronchitis	313	6,0	195	6,7	118	5,0	1,34	0,01
Chronic bronchitis	83	1,6	47	1,6	36	1,5	1,07	NS
Total	5.247		2.906		2.341			

Table 2. CORRELATION BETWEEN ALLERGY AND FREQUENCY OF BRONCHIAL ASTHMA.

	Atopy	N		Asthma		RR	p
		N	%	N	%		
Salonica	Yes	1.035		121	11,7	2,43	0,000
5.247	No	4.212		202	4,8		

children's group in the western area and the 2,9% in the eastern area, RR 1,48. Positive answers, in relation to either wheezing, cough or dyspnea with the child having no cold or after running and intense play, were considered as asthma signs. Thus, asthma was reported by 5,6% of the children's group in the west and 6,8% in the eastern area of Salonica, RR 1,21.

After the children's groups had been studied for the variety of allergic reactions in relation to asthma (Table 2), it was found that children with food or dermic allergy presented asthma at a percentage of 11,7%, on the contrary 4,8% of children with no atopic reactions presented asthma. It also resulted that domestic animals predispose the presence of asthma (Table 3).

In addition the factors of pollution in the domestic environment in relation to the child's respiratory problems were analyzed.

It was found that among 5.247 parents, 3.070 fathers smoked (58,5%), 1.936 (36,9%) mothers smoked and 26,5% of both parents were smokers.

The father's smoking habits do not seem to influence the frequency of the children's respiratory problems (Table 4) but there is a stronger effect on the children's respiratory system from the mother's smoking habits.

The use of wood, diesel and gas as source of energy for heating and cooking increases the frequency of pulmonary diseases but not at a significant rate statistically (Table 6, 7).

In table 8 it is shown that parent's education does not influence the presence of pulmonary diseases but the child's attendance at nursery school increases the

Table 3. CORRELATION BETWEEN DOMESTIC ANIMALS AND FREQUENCY OF BRONCHIAL ASTHMA

	Domestic animals	N	Asthma		RR	p
			N	%		
Salonica	Yes	1.516	122	8,0	1,48	0,0012
5.247	No	3.731	201	5,4		

Table 4. CORRELATION BETWEEN THE FREQUENCY OF "PULMONARY DISEASES" AND FATHER'S SMOKING HABITS AT HOME.

	Father's smoking	N	Pulmonary diseases		RR	p
			N	%		
Salonica	Yes	3.070	540	17,6	1,03	0,57
5.247	No	2.177	370	17,0		

Table 5. CORRELATION BETWEEN THE FREQUENCY OF "PULMONARY DISEASES" AND MOTHER'S SMOKING HABITS AT HOME.

	Mother's smoking	N	Pulmonary diseases		RR	p
			N	%		
Salonica	Yes	1.936	349	18,0	1,06	0,31
5.247	No	3.311	561	16,9		

Table 6. CORRELATION BETWEEN THE KIND OF USED ENERGY AND "PULMONARY DISEASES".

	Heating	N	Pulmonary diseases	%	RR	p
Salonica	Radiator	3.792	639	16,8	1,11	0,12
5.247	Heat-accumulators					
	Wood - Diesel	1.455	271	18,6		
	Gas					

Table 7. CORRELATION BETWEEN THE KIND OF USED ENERGY AND "PULMONARY DISEASES"

	Cooking	N	Pulmonary diseases	%	RR	p
Salonica	Stove	5.058	846	17,2	1,29	0,17
5.247	Gas	189	42	22,2		

Table 8. THE FATHER'S EDUCATION IN RELATION TO THE PRESENCE OF "PULMONARY DISEASES"

	Education	N	Pulmonary diseases	%
Salonica	Elementary	1.969	354	18,0
5.247	Intermediate	2.578	431	16,7
	High	700	125	17,8

frequency RR = 1,16 (Table 9).

Finally, if the house is heated by firewood, diesel or gas and the child sleeps with two or more individuals constitute an indication of a family's standard of living.

According to the parameters of the questionnaire, increase of pulmonary diseases was found in children who live under low economical conditions but not remarkable statistically (Table 10).

The children's FEV<sub>1</sub> and FVC, that were determined by fractional % on the provided values, are shown in table 11. The children of west Salonica present a decrease of these parameters in relation to the children of the eastern area and the difference was significant statistically.

Table 9. THE FREQUENCY OF "PULMONARY DISEASES" IN RELATION TO THE CHILDREN AT NURSERY SCHOOL.

	Nursery School	N	Pulmonary disease	%	RR	p
Salonica	Yes	596	118	19,8	1,16	NS
5.247	No	4.651	792	17,0		

Table 10. CORRELATION BETWEEN THE STANDARD OF LIVING AND THE FREQUENCY OF "PULMONARY DISEASE"

	Standard of Living	N	Pulmonary diseases	%	RR	p
Salonica	Low	722	131	18,1	1,05	NS
5.247	High	4.525	779	17,2		

Table 11. THE CHILDREN'S FEV<sub>1</sub> AND FVC IN WEST AND EASTERN AREA OF SALONICA

	Area	N	% on the provides values FVC	FEV <sub>1</sub>
Salonica	ΔΣ	2.905	95 ± 13,1	93,7 ± 12,4
5.247	ΑΣ	2.328	101,7 ± 15,1	95,8 ± 18,4
			p = 0,000	p = 0,000

### Discussion

Our findings agree with the literature that the symptoms from the upper and lower respiratory system are more frequent in children who live under conditions of atmospheric pollution. The differences found between the two groups of children, are not important because the children are permanent residents of a civic centre exposed to the atmospheric pollutants of a big city. The maximum rate of bronchial asthma which was found in the eastern area of Salonica also influenced the final result called "pulmonary disease" generally.

However, it is known that the usual atmospheric pollutants are not the cause of asthma but of bronchospasm in individuals with increased overreactivity. The question, why the children of the eastern area suffer from asthma more frequently, is difficult to answer. A likely reason could be the fact that more children have animals at home in the eastern area.

It was found that the presence of animals at home increases significantly the risk of bronchial asthma in children (RR = 1,48). Besides the children in this area reported more cutaneous and food allergies than the children in the western area of Salonica.

The essential difference, concerning the atmospheric pollution of the two areas, mainly referred to mid seasonal values of SO<sub>2</sub>, which considerably exceeded the basic limit of 40-60 mgr/m<sup>3</sup> (mid annual values) especially during winter in the west area of Salonica.

Furthermore, overruns of the basic limit 120 mgr/m<sup>3</sup> of the ozone mid hourly value are noticed in west area during summer though the mid epochical values are at an acceptable level. Pollution by NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> and SO<sub>2</sub> pollutants exists due to the central heating and vehicles in east Salonica.

The atmospheric pollutants, mainly SO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, are taken from the inhaling air by passing via the upper airways, resulting in the growth of chronic inflammation<sup>15,16</sup>.

Increase of "chronic rhinitis", probably due to the above mechanism, was found in the West area of Salonica. A low increase of chronic bronchitis (RR = 1,07) and a significant increase of acute and particularly infectious bronchitis (RR = 1,34) were also observed in the West area.

These findings can be due to the fact that the

exposure to atmospheric pollutants of high concentration increases the sensitivity in the infections, affecting respectively the mucus-ciliary system and macrophage activity<sup>17</sup>.

The basic pollutants of home environment are CO<sub>2</sub> and NO<sub>2</sub> when diesel, firewood or gas are used for heating and cooking. A small but significant correlation between the increase of NO<sub>2</sub> levels in internal space and the frequency of symptoms from the lungs<sup>18,19</sup> has been reported.

In our study, we found out that the use of gas for cooking increases particularly the relative risk (RR = 1,29) of presence of symptoms from the respiratory system but they are not statistically significant.

The cigarette smoke is considered a significant pollutant of internal space which predisposes for infections<sup>20</sup>, increases the bronchial overreactivity<sup>21</sup> and affects the growth of children's<sup>22</sup> respiratory systems.

In our study, it was not proved that the father's smoking habits influence the symptoms of the respiratory system. No important effect (RR = 1,11) was caused by mother's smoking habits. Generally, in spite of the literature, no close correlation was proved between passive smoking and "chronic obstructive pulmonary disease" because the passive smoking rate depends on many factors such as house airing, parents and children staying at home e.t.c., which are difficult to appreciate.

Theoretically, parents' educational level and the standard of living affect the frequency of respiratory system problems, that means the children have prompt and good care while living in the same room is avoided, a fact that predisposes for infectious respiratory diseases.

The criteria for the appreciation of a family's standard of living are not detailed, but are essential for the valuation of the parameters that we studied. Significant differences were not found as to the frequency of respiratory diseases among children from families of lower educational level and standard of living. A big question is the effect of frequent bronchial infections on children that grow up in day nurseries.

The observed differences were not great although "chronic obstructive pulmonary diseases" were reported more frequently in children who had been at day nurseries during their infancy and early childhood (RR = 1,16).

Generally, there are some inherent difficulties in the analysis of a questionnaire, concerning the study of pulmonary diseases. Its completion is based on parent's memory and sensitivity. Nevertheless, there are absolutely objective indices which cannot be disputed. These are FEV<sub>1</sub> and FVC values which were proved to be statistically at a significantly lower rate among the children of the west area and this is probably due to

chronic exposure to atmospheric pollutants. The consequences of our findings on the health of the respiratory system during children's adult life is unpredictable.

The future observation of children's respiratory function could give an answer to the above question.

### Thanks

*We thank the Mayors of Kordelio-Elephtheria and Kalamaria very much for the economical support of the study and the teachers of primary schools for their essential help so that the study could be carried out.*

### REFERENCE

1. B. Burrows, Knudson R.J., Lebowitz M.D.: The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977;115, 751-760.
2. Tepper R.: Airway reactivity in infants: a positive response to metacholine and metaproterenol. *J. Appl. Physiol.* 1987;62, 1155-1159.
3. Lesouf P.N., Geelhoed G.C., Turne D.J., Morgan S.E., Ladau L.I.: Response of normal infants to inhaled histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;139, 62-66.
4. Martin A.J., McLennan L.A., Laudan L.I., Phelan P.D.: The natural history of childhood asthma to adult life. *Br. Med. J.* 1980;280, 139-1400.
5. Hopp R.J., Bewtra A.K., Nair N.M., Watt G.D., Townley R.G. Metacholine inhalation challenge studies in a selected pediatric population. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;134, 994-998.
6. Irvine J, Brooks A., Waller R.: The role of air pollution, smoking and respiratory illness in childhood in the development of chronic bronchitis. *Chest* 1980;77, 251-253.
7. Goten A.I., Goldsmith J.R.: Epidemiology of childhood respiratory disease in Israel. *Eur. J. Epidemiol.* 1986;2, 139-150.
8. Peat J.K., Woolcock A.J., Leader S.R., Blackburn C.R.: Asthma and bronchitis in Sydney schoolchildren. II. The effect of social factors and smoking on prevalence. *Am. J. Epidem.* 1980;111, 728-735.
9. Charlton A.: Children's coughs to parental smoking. *Br. Med. J.* 1984;288, 1647-1649.
10. Hasselblad V., Humble C.G., Graham M.G., Anderson H.S.: Indoor environmental determinants of lung function in children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981;28, 239-251.
11. Παπίρης Σ., Λουκάς Σ., Θεοδωρακόπουλος Π., Οικονόμου Γ., Παπαϊωάννου Π., Κωνσταντόπουλος Σ.: Επίδραση ρύπανσης περιβάλλοντος και καπνίσματος γονέων στην αναπνευστική λειτουργία παιδιών. Ανακοίνωση. 5ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 1989.
12. Τσιότσιος Ι., Σιχλιείδης Λ., Πατάκας Δ., Χλωρός Δ., Μπόζιου Α.: Επίδραση της ρύπανσης της ατμόσφαιρας στο αναπνευστικό σύστημα παιδιών (έρευνα σε δύο περιοχές με διάφορα επίπεδα ρύπανσης). Ανακοίνωση. 5ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρα-

- κος. Θεσσαλονίκη 1989.
13. Ferris B.G.: Epidemiology standardization project. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978;118, 1–120.
  14. Goren A.I., Hellmann S.: Prevalence of respiratory symptoms and diseases in schoolchildren living in a polluted and in a low polluted area in Israel. *Environ. Res.* 1988;45, 28–37.
  15. Speizer F.E., Frank N.R.: The uptake and release of SO<sub>2</sub> by the human nose. *Arch Environ. Health* 1966;12, 725–731.
  16. Grahma D.H., Koren H.S.: Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990;142, 152–160.
  17. Freeman G., Grane S.C., Furiosi N.J., et al: Covert reduction in ventilatory surface in rats during prolonged exposure to subacute nitrogen dioxide. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972;106, 563–579.
  18. Neas L.M., Dockey D.W., Ware J.H., Spengler J.D., Speizer F.E., Ferris B.J.: Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children. *Am. J. Epidemiol.* 1991;134, 204–219.
  19. Honicky R.E., Osborne J.S., Akpom C.A.: Symptoms of respiratory illness in young children and the use of wood-burning stoves for indoor heating. *Pediatrics* 1985;75, 587–593.
  20. Somerville S.M., Ronia R.J., Clinn S.: Passive smoking and respiratory conditions in primary school children. *J. Epidemiol. Community Health* 1988;42, 105–110.
  21. Martinez F.D., Antognoni G., Macri F., Bonci E., Midulla F., DeCastro G., Ronchetti R.: Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year old children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138, 518–523.
  22. Lebowitz M.D., Holberg C.J., Knudson R.J., Burrows B.: Longitudinal study of pulmonary function development in childhood, adolescence and early adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987;136, 69–75.

# **Επίδραση των χρονικών φάσεων της αναπνοής σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και δυναμική υπερδιάταση**

Δ. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ, Ι. ΜΗΤΡΟΥΣΚΑ, Κ. ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΥ, Δ. ΠΑΤΑΚΑΣ

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Είναι γνωστό ότι οι μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν δυναμική υπερδιάταση και ενδογενή θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEPi). Ο εσκπνευστικός χρόνος ( $T_E$ ) είναι μία κριτική παράμετρος για το βαθμό της δυναμικής υπερδιάτασης και του μεγέθους της PEEPi. Η μεταβολή του  $T_E$  σε ασθενείς με δυναμική υπερδιάταση επιφέρει αλλαγή στους όγκους πνεύμονα στους οποίους αερίζεται ο ασθενής με αποτέλεσμα τα οποία δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Ο σκοπός της εργασίας μας ήταν η μελέτη της επίδρασης των χρονικών φάσεων της αναπνοής σε ασθενείς με ΧΑΠ και δυναμική υπερδιάταση κατά τη διάρκεια μηχανικού ελεγχόμενου αερισμού με σταθερή εισπνευστική ροή ( $\dot{V}$ ). Σε 7 ασθενείς μεταβλήθηκαν οι  $\dot{V}$ , ενώ ο αναπνευόμενος όγκος και ο συνολικός χρόνος αναπνοής ( $T_{TOT}$ ) διατηρήθηκαν σταθεροί. Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε 3  $\dot{V}$ , με και χωρίς την προσθήκη τελοεισπνευστικής παύσης (ΤΠ, 10% του  $T_{TOT}$ ). Έτσι κάθε ασθενής μελετήθηκε σε 6 διαφορετικούς  $T_E$  (80%, 75%, 70%, 67%, 65% και 57% του  $T_{TOT}$ ). Συγχρόνως μετρήθηκαν οι πνευμονικοί όγκοι, οι ροές του αέρα, οι πιέσεις των αεραγωγών, οι δείκτες οξυγόνωσης και ο νεκρός χώρος. Οι μέγιστες ( $R_{max}$ ) και οι ελάχιστες ( $R_{min}$ ) εισπνευστικές αντιστάσεις, η διαφορά τους ( $\Delta R$ , δείκτης ανομοιογένειας) και η κυψελδική πίεση υπολογίσθηκαν με τη μέθοδο της ταχείας απόφραξης των αεραγωγών. Σε 5 ασθενείς έγινε δεξιός καρδιακός καθετηριασμός και μετρήθηκαν οι αιμοδυναμικές παράμετροι. Η αύξηση της  $\dot{V}$  συνοδεύτηκε από σημαντική ( $P < 0.05$ ) ελάττωση της PEEPi, του τελοεκπνευστικού όγκου αέρα πάνω από τη στατική FRC ( $V_{tr}$ ) και της  $\Delta R$ , και από αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών ( $R_{min}$ ), του όγκου παλμού και της οξυγόνωσης του αρτηριακού ( $PaO_2$ ) και μικτού φλεβικού αίματος ( $PvO_2$ ). Η προσθήκη ΤΠ προκάλεσε επιδείνωση του  $V_{tr}$  και PEEPi, και ελάττωση της  $PvO_2$  ( $P < 0.05$ ). Στις χαμηλές  $\dot{V}$  η ΤΠ προκάλεσε σημαντική αύξηση της  $PaO_2$  και του κυψελδικού αερισμού. Συμπεραίνουμε ότι στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ η αλλαγή των χρονικών φάσεων της αναπνοής προκαλεί σημαντικές μεταβολές στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, ανταλλαγή αερίων και αιμοδυναμική κατάσταση. Η αύξηση του  $T_E$  ελαττώνει τη δυναμική υπερδιάταση, προκαλώντας μείωση των κινδύνων από βαροτραύμα και αιμοδυναμική αστάθεια, ενώ συγχρόνως βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων και την ιστική οξυγόνωση.

PNEUMON (1993) 292-302

## Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά στο τέλος της εκπνοής δεν φθάνουν στο στατικό όγκο ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος (FRC) επειδή ο χρόνος εκπνοής δεν επαρκεί<sup>1-3</sup>. Αυτό οφείλεται σε σχετικά ελαττωμένες εκπνευστικές ροές λόγω αυξημένης ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος, μεγάλες αντιστάσεις αεραγωγών η υψηλές ανάγκες για αερισμό<sup>4</sup>. Έτσι οι στατικές πιέσεις στις κυψελίδες στο τέλος της εκπνοής είναι θετικές, φαινόμενο που αναφέρεται ως ενδογενής θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEPi)<sup>1,4-6</sup>. Η ύπαρξη PEEPi είναι πολύ συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΧΑΠ που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό λόγω της επιπρόσθετης αντίστασης του ενδοτραχειακού σωλήνα και των σωλήνων του αναπνευστήρα<sup>7</sup>. Η PEEPi σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ έχει σοβαρά επακόλουθα όσον αφορά την αιμοδυναμική κατάσταση, τον κίνδυνο βαροτραύματος και την αύξηση του έργου της αναπνοής.

Ο εκπνευστικός χρόνος ( $T_E$ ) είναι μία κριτική παράμετρος για το μέγεθος της PEEPi και κατ' επέκταση του βαθμού της δυναμικής υπερδιάτασης<sup>4,8</sup>. Τεχνικές κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού που αποσκοπούν στην αύξηση του  $T_E$  θα πρέπει να ελαττώνουν την PEEPi και να μειώνουν τον κίνδυνο των ανωτέρων επιπλοκών<sup>8</sup>. Αν και μελέτες υποδεικνύουν ότι η αύξηση του  $T_E$  που επιτυγχάνεται με την ελάττωση της σχέσης  $T_i/T_{TOT}$ , του ενεργού δηλαδή χρόνου, σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να είναι ωφέλιμη<sup>8,9</sup>, λεπτομερής ανάλυση της επίδρασης τέτοιας τεχνικής στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, ανταλλαγή αερίων και αιμοδυναμική κατάσταση δεν έχει πραγματοποιηθεί. Επιπρόσθετα η επίδραση της τελοεισπνευστικής παύσης (ΤΠ), που επηρεάζει σημαντικά τον  $T_E$ , σ' αυτές τις παραμέτρους δεν είναι γνωστή. Η αλλαγή του  $T_E$  μέσω της αλλαγής των εισπνευστικών ροών και της ύπαρξης ή όχι ΤΠ μπορεί να επιφέρει μεταβολή στους όγκους του πνεύμονα στους οποίους αερίζεται ο ασθενής και στην κατανομή του αερισμού με αποτελέσματα τα οποία δεν έχουν επαρκώς ερευνηθεί. Ο σκοπός, λοιπόν, της εργασίας μας είναι η μελέτη της επίδρασης των μεταβολών των εισπνευστικών ροών και της ΤΠ στη μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, ανταλλαγή αερίων και αιμοδυναμική κατάσταση ασθενών με ΧΑΠ και δυναμική υπερδιάταση κατά τη διάρκεια ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού.

## Μέθοδος

Μελετήθηκαν 7 ασθενείς με βαρεία ΧΑΠ που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό για την αντιμετώπιση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω έξαρσης της χρό-

νιας απόφραξης των αεραγωγών.

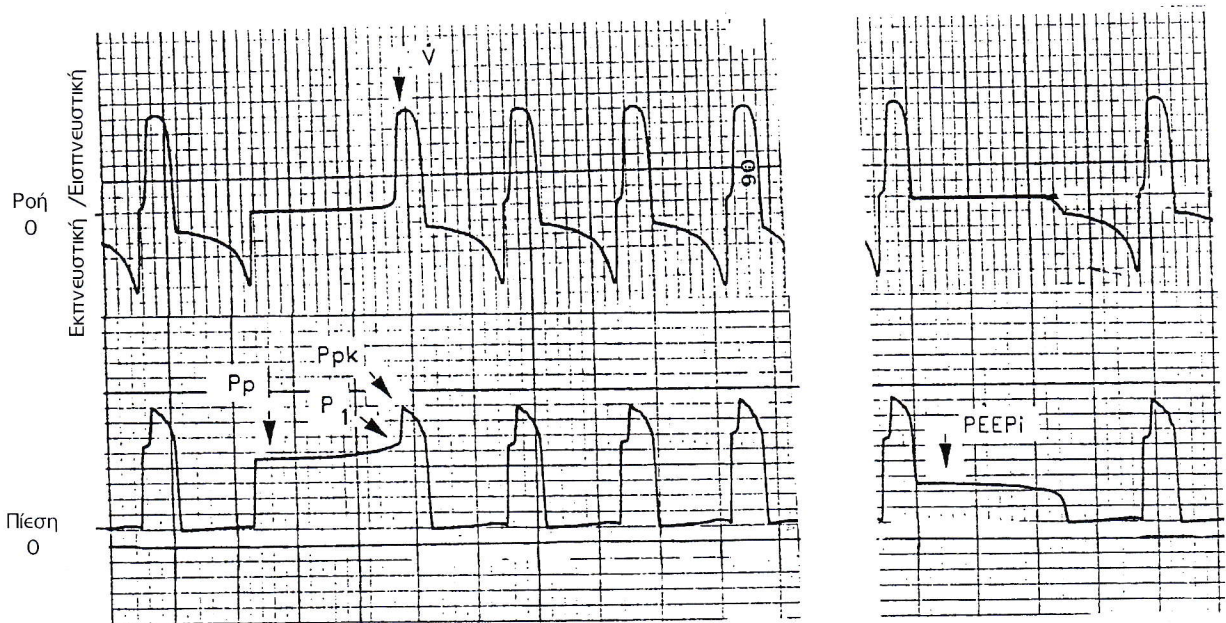
Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε ύπτια θέση όταν ήταν, από κλινική άποψη, σε σταθερή κατάσταση. Όλοι ήταν διασωληνωμένοι με στοματοτραχειακούς σωλήνες διαμέτρου 8.5 mm και αερίζονταν μηχανικά με αναπνευστήρα σταθερού όγκου (Siemens 900C) σε τύπο μηχανικής υποστήριξης 100% SIMV. Ο αναπνευστήρας είχε ρυθμισθεί να δίδει ένα συγκεκριμένο αναπνεύσιμο όγκο ( $V_T$ ) με σταθερή ροή ( $V$ ) με σχήμα τετραγωνικού κύματος σε σχέση με το χρόνο. Ο κατά λεπτός αερισμός είχε ρυθμισθεί έτσι ώστε η τιμή του pH να είναι φυσιολογική. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και οι σταθερές του αναπνευστήρα φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΣΤΑΘΕΡΕΣ.

Ηλικία (έτη)	Φύλο	$V_T$ (ml)	$T_{TOT}$ (sec)	MV (l/min)	$F_{I,O_2}$ (%)
66 ± 3	2Γ 5Α	597 ± 23	3.63 ± 0.06	9.89 ± 0.4	0.41 ± 0.03

Μέσες τιμές ± SE. Γ: γυναίκες, Α: άνδρες,  $V_T$ : αναπνεύσιμος όγκος,  $T_{TOT}$ : ολικός χρόνος μιας αναπνοής, MV: κατά λεπτόν αερισμός,  $F_{I,O_2}$ : συγκέντρωση εισπνεομένου  $O_2$ .

Με θερμαινόμενο πνευμοταχογράφο (Fleisch no. 2), τοποθετημένο μεταξύ του ενδοτραχειακού σωλήνα και του Υ συνδετικού με τον αναπνευστήρα, μετρήθηκαν οι εισπνευστικές και εκπνευστικές ροές του αέρα. Μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του ενδοτραχειακού σωλήνα, με μορφοτροπέα πίεσης μετρήθηκε η πίεση στους αεραγωγούς. Οι εκπνεόμενοι όγκοι μετρήθηκαν με ένα υγρό σπιρόμετρο 8L (Godart), τοποθετημένο στην εκπνευστική θυρίδα του αναπνευστήρα. Ο βαθμός της δυναμικής υπερδιάτασης υπολογίσθηκε καταγράφοντας το συνολικό εκπνεύσιμο όγκο ( $V_{tot}$ ) από τελοεισπνευστική θέση κατά τη διάρκεια άπνοιας που διαρκούσε τόσο (περίπου 60 sec) ώστε να επιτρέπει στον άρρωστο να φθάσει σε στατιστική FRC<sup>3,8</sup>. Η στατιστική FRC ήταν ο όγκος του αέρα στον οποίο σταματούσε η εκπνευστική ροή. Η διαφορά μεταξύ  $V_{tot}$  και  $V_T$  ( $V_{tr}$ ) είναι ο όγκος αέρα πάνω από τη στατιστική FRC στο τέλος παθητικής εκπνοής και εκφράζει το βαθμό της δυναμικής υπερδιάτασης<sup>3,8</sup>. Επίσης στο τέλος της εισπνοής οι αεραγωγοί αποφράσσονταν χρησιμοποιώντας το κατάλληλο κουμπί του αναπνευστήρα. Αμέσως η πίεση των αεραγωγών (Σχήμα 1) έπεφτε από την υψηλότερη τιμή ( $P_{pk}$ ) σε χαμηλότερη ( $P_s$ ) και μετά βαθμιαία σταθεροποιούνταν σε ακόμη μικρότερη τιμή ( $P_p$ ). Η  $P_p$  παριστά τη στατική πίεση του αναπνευστικού συστήματος στο τέλος της εισπνοής και οφείλεται στην ελαστικότητα του συστήματος στο συγκεκριμένο όγκο<sup>6</sup>.



**Σχήμα 1.** Σύγχρονη καταγραφή ροής αέρος και πίεσης αεραγωγών κατά τη διάρκεια απόφραξης αεραγωγών στο τέλος της εισπνοής και τέλος της εκπνοής.  $\dot{V}$ : σταθερή εισπνευστική ροή. Ppk, P<sub>1</sub>, Pp: πιέσεις αεραγωγών στο τέλος της εισπνοής με και χωρίς ροή αέρος. PEEP<sub>i</sub>: ενδογενής θετική τελоекπνευστική πίεση, μετρουμένη κατά τη διάρκεια απόφραξης των αεραγωγών στο τέλος της εκπνοής.

Κατά τη διάρκεια της απόφραξης (< 4 sec) η πτώση πίεσης που οφείλετο στην απώλεια όγκου λόγω της συνεχιζόμενης ανταλλαγής αερίων (διότι  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2 < 1$ ) πρέπει να ήταν ασήμαντη<sup>10</sup>. Τέλος οι αεραγωγοί αποφράσσονταν στο τέλος της κανονικής εκπνοής (Σχήμα 1). Σ' αυτή την περίπτωση η πίεση γίνονταν θετική και αντανakλούσε τη στατική πίεση του συστήματος στο τέλος της εκπνοής (PEEP<sub>i</sub>)<sup>6</sup>. Η PEEP<sub>i</sub> αντιστοιχούσε στο  $Vtr^3$ .

Η στατιστική ελαστικότητα του συστήματος στο τέλος της εισπνοής (Est, rs), διορθωμένη για την ελαστικότητα των σωλήνων του αναπνευστήρα, υπολογίσθηκε σύμφωνα με τον τύπο

$$Est, rs = (Pp - PEEP_i) / (V_T - 0.7 \times Pp)$$

Ο συνολικός εισπνευστικός αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος μετρήθηκαν με τη μέθοδο της ταχείας απόφραξης των αεραγωγών στο τέλος της εισπνοής<sup>7,11</sup> και διακρίθηκαν σε R<sub>max</sub> (μέγιστες) και R<sub>min</sub> (ελάχιστες). Οι R<sub>min</sub> παριστούν τις αληθινές αντιστάσεις των αεραγωγών<sup>11</sup> και υπολογίσθηκαν σύμφωνα με τον τύπο

$$R_{min} = (P_{pk} - P_1) / \dot{V}$$

όπου  $\dot{V}$  η σταθερή εισπνευστική ροή. Οι R<sub>max</sub> υπολογίσθηκαν από τον τύπο

$$R_{max} = (P_{pk} - Pp) / \dot{V}$$

Οι R<sub>min</sub> αντανakλούν αντιστάσεις με συχνότητα αναπνοών που πλησιάζει το άπειρο, ενώ οι R<sub>max</sub> αντιστάσεις με συχνότητα αναπνοών που πλησιάζει

στο μηδέν<sup>11</sup>. Οι R<sub>min</sub> και R<sub>max</sub> διορθώθηκαν για τις αντιστάσεις του ενδοτραχειακού σωλήνα<sup>7</sup> καθώς και για το χρόνο που απαιτείται για να κλείσει πλήρως η βαλβίδα του αναπνευστήρα τους αεραγωγούς στο τέλος της εισπνοής<sup>12</sup>. Αυτό συμβαίνει διότι η βαλβίδα του αναπνευστήρα για να κλείσει στο τέλος της εισπνοής χρειάζεται ένα ορισμένο χρόνο στη διάρκεια του οποίου υπάρχει κάποια εισπνευστική ροή με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου του πνεύμονα κατά ένα μικρό ποσό  $\Delta V$ . Έτσι η πραγματική τιμή των αντιστάσεων (Rr) δίδεται από τον τύπο

$$Rr = R + (\Delta V \times Est, rs / \dot{V})$$

όπου R η μετρηθείσα τιμή των αντιστάσεων (R<sub>max</sub> ή R<sub>min</sub>) και  $\dot{V}$  η σταθερή εισπνευστική ροή. Για τον αναπνευστήρα τύπου Siemens 900C έχει δειχθεί<sup>12</sup> ότι η σχέση  $\Delta V$  και  $\dot{V}$  υπακούει στον τύπο

$$\Delta V + 0.018 \times \dot{V} + 0.00001 \times \dot{V}^2$$

Επίσης υπολογίσθηκε η διαφορά R<sub>max</sub>-R<sub>min</sub> ( $\Delta R$ ) που εκφράζει την εξάρτηση των αντιστάσεων από τη συχνότητα που θεωρείται δείκτης ανομοιογένειας του πνεύμονα και ελαστικής συμπεριφοράς ιστών<sup>11</sup>.

Η σχέση νεκρού χώρου ( $V_D$ ) προς  $V_T$  υπολογίσθηκε με την εξίσωση του Bohr. Ο  $V_D$  διορθώθηκε για το νεκρό χώρο του πνευμοταχογράφου (70 ml) και τον αερισμό που χάνεται στους σωλήνες του αναπνευστήρα σύμφωνα με τον τύπο<sup>3</sup>

$$V_{D,c} / V_{T,c} = (V_D - 70 - 0.7 \times P_{pk}) / (V_T - 0.7 \times P_{pk})$$

Σε 5 από τους 7 ασθενείς έγινε καθετηριασμός

δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων χρησιμοποιώντας καθετήρα τριπλού αυλού (7 Fr) που οδηγείτο από την αιματική ροή. Η είσοδος του καθετήρα έγινε από την έσω σφαγίτιδα φλέβα. Συγχρόνως καθετηριάσθηκε και η κερκιδική αρτηρία για μέτρηση αρτηριακής πίεσης. Όλες οι αιμοδυναμικές μετρήσεις έγιναν με πίεση αναφοράς (μηδέν) το ύψος της μέσης μασχαλαίας γραμμής. Οι πιέσεις μετρήθηκαν στο τέλος της εκπνοής. Ο κατά λεπτόν όγκος αίματος (CO) μετρήθηκε με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης. Χρησιμοποιώντας του γνωστούς τύπους<sup>13</sup> υπολογίσθηκαν η κατανάλωση  $O_2$  ( $\dot{V}O_2$ ), η περιεκτικότητα  $O_2$  του αρτηριακού ( $CaO_2$ ) και μικτού φλεβικού αίματος ( $CvO_2$ ), οι συστηματικές (SVR) και πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR), η μεταφορά  $O_2$  ( $\dot{D}O_2$ ), ο καρδιακός δείκτης (CI), ο δείκτης παλμού (SVI), το έργο της δεξιάς (RVSW) και αριστεράς κοιλίας (LVSW) και η πρόσμιξη φλεβικού αίματος ( $Q_s/Q_t$ ).

Όταν οι ασθενείς ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί, οι  $\dot{V}$  μεταβλήθηκαν αλλάζοντας το χρόνο εισπνοής. Κάθε ασθενής μελετήθηκε σε τρεις εισπνευστικούς χρόνους ( $T_i$ ) 20%, 25% και 33% του συνολικού χρόνου αναπνοής ( $T_{TOT}$ ). Σε κάθε εισπνευστική ροή έγιναν μετρήσεις με και χωρίς την προσθήκη ΤΠ (10% του  $T_{TOT}$ ). Έτσι κάθε ασθενής μελετήθηκε σε 6 διαφορετικούς εκπνευστικούς χρόνους (80%, 75%, 70%, 67%, 65% και 57% του  $T_{TOT}$ ). Όλες οι αλλαγές έγιναν με τυχαία σειρά. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν 30 min μετά από κάθε αλλαγή των χρονικών φάσεων.

Θεωρώντας ότι η μεταβολή του όγκου του αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια παθητικής εκπνοής υπακούει σε πρώτου βαθμού εκθετική εξίσωση<sup>14</sup>, υπολογίσθηκε η σταθερά χρόνου ( $\tau$ ) από τον τύπο

$$V_t = V_0 \times e^{-t/\tau}$$

όπου  $V_t$  ο όγκος αέρα πάνω από τη στατική FRC σε χρόνο  $t$  από την έναρξη της εκπνοής,  $V_0$  ο όγκος αέρα πάνω από την FRC στο τέλος της εισπνοής και  $e$  ο νεπερίος λογάριθμος. Η  $T$  (sec) είναι το γινόμενο  $R \times Cst$ ,  $rs$ , όπου  $R$  και  $Cst$ ,  $rs$  η αντίσταση και ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος αντίστοιχα. Η  $T$  εκφράζει το πόσο γρήγορα το αναπνευστικό σύστημα έρχεται στον όγκο ισορροπίας (FRC) κατά τη διάρκεια της παθητικής εκπνοής. Για την μελέτη μας ο τύπος τροποποιήθηκε σε

$$V_{tr} = V_{TOT} \times e^{-TE/T}$$

Επίσης όταν οι ασθενείς αερίζονταν με  $T_i$  20% του  $T_{TOT}$  και ΤΠ 10% του  $T_{TOT}$  (η εκλογή αυτών των χρονικών φάσεων ήταν τυχαία) υπολογίσθηκε η  $T$  για τις τιμές  $V_{tr}$  και  $V_{TOT}$  που παρατηρήθηκαν στις συγκεκριμένες χρονικές φάσεις. Με την υπόθεση ότι η  $T$  είναι ανεξάρτητη των χρονικών φάσεων, υπολογίσθηκε ο  $V_{tr}$  για όλες τις χρονικές φάσεις της μελέτης και συγκρίθηκε με τις πραγματικές τιμές του  $V_{tr}$ .

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με ανάλυση της μετα-

βλητότητας δύο δρόμων (ANOVA 2), ακολουθούμενη από Tukey's test αν η τιμή του  $F$  ήταν στατιστικά σημαντική ( $P < 0.05$ ). Η συσχέτιση μεταξύ του υπολογιζόμενου  $V_{tr}$  και του πραγματικού  $V_{tr}$  ελέγχθηκε με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων.

## Αποτελέσματα

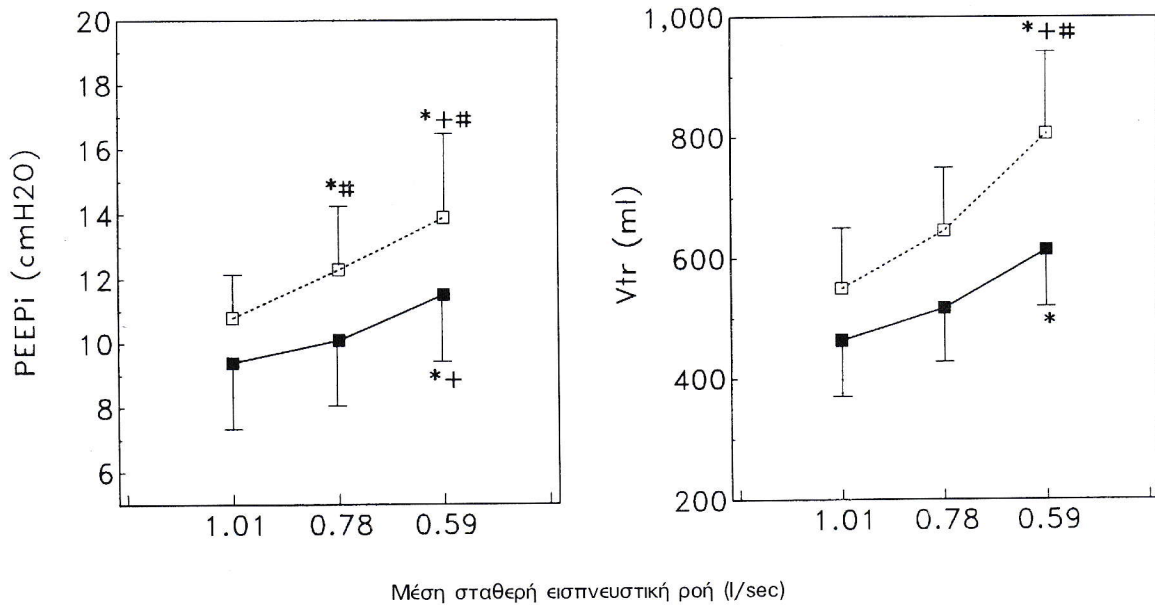
Όλοι οι ασθενείς ανεξάρτητα από τις χρονικές φάσεις της αναπνοής εμφάνισαν δυναμική υπερδιάταση και PEEPi. Η σχέση του  $V_{tr}$  και της PEEPi με τις  $\dot{V}$  φαίνεται στο σχήμα 2. Όπως αναμενόταν σε κάθε ελάττωση του  $T_E$ , ανεξάρτητα αν προέρχονταν από ελάττωση εισπνευστικών ροών ή προσθήκη ΤΠ, υπήρξε αύξηση του  $V_{tr}$  και της PEEPi. Σε σχέση με  $T_E$  80% του  $T_{TOT}$  ( $T_i$  20%, ΤΠ 0% του  $T_{TOT}$ ,  $T_i/T_{TOT}$  0.2), ο  $V_{tr}$  και η PEEPi αυξήθηκαν κατά 73% και 47% αντίστοιχα, όταν ο  $T_E$  μειώθηκε στο 57% του  $T_{TOT}$  ( $T_i$  33%, ΤΠ 10% του  $T_{TOT}$ ,  $T_i/T_{TOT}$  0.43). Σε όλους τους ασθενείς η ελάττωση του όγκου κατά τη διάρκεια της παθητικής εκπνοής ακολουθούσε πρώτου βαθμού εκθετική εξίσωση (Πίνακας 2). Στο σχήμα 3 φαίνεται η σχέση του  $V_{tr}$  που υπολογίσθηκε από μία μόνο μέτρηση του  $V_{TOT}$  (χρονικές φάσεις  $T_i$  20%, ΤΠ 10%) με τις αντίστοιχες παρατηρηθείσες τιμές στις διάφορες χρονικές φάσεις της αναπνοής. Η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική ( $r = 0.93$ ,  $y = 0.77 \times x + 98.5$ ) παρά το ότι σε μεγάλες τιμές  $V_{tr}$  παρατηρήθηκε μία ελαφρά απόκλιση.

Στο σχήμα 4 φαίνονται οι μεταβολές των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος και η  $\Delta R$  σε σχέση με τις  $\dot{V}$  και την ύπαρξη ή όχι ΤΠ. Οι  $R_{max}$  δεν επηράσθησαν σημαντικά από τις ροές. Αντίθετα οι  $R_{min}$  αυξήθηκαν και η  $\Delta R$  ελαττώθηκε σημαντικά με την αύξηση των  $\dot{V}$ . Η προσθήκη ΤΠ δεν είχε σημαντική επίδραση ούτε στις αντιστάσεις ούτε στη  $\Delta R$ . Από τις υπόλοιπες παραμέτρους της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος μόνο η  $P_{pk}$  επηράσθηκε σημαντικά από τις  $\dot{V}$  (Πίνακας 3).

Η επίδραση των χρονικών φάσεων της αναπνοής στις παραμέτρους ανταλλαγής αερίων και αιμοδυνα-

Πίνακας 2. ΣΤΑΘΕΡΑ ΧΡΟΝΟΥ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ( $\tau$ ) ΚΑΙ ΤΙΜΗ ΤΟΥ  $R$  ΤΗΣ ΕΚΘΕΤΙΚΗΣ ΕΞΙΣΩΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΕΚΠΝΟΗΣ.

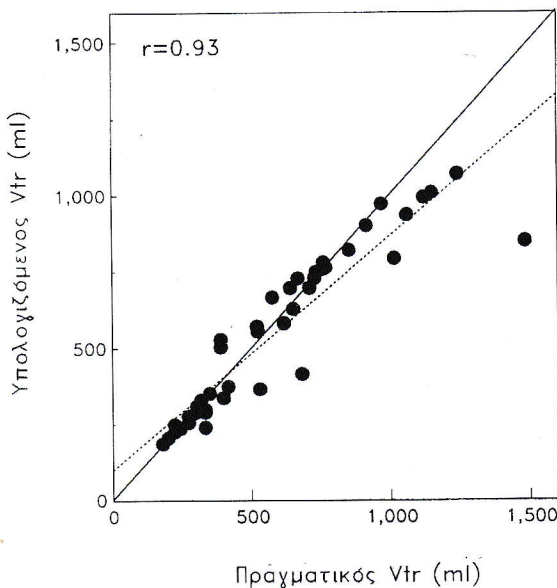
Ασθενής	$\tau$	$r$
1	2.5	0.090
2	3.9	0.97
3	2.1	0.93
4	2.2	0.99
5	3.5	0.98
6	2.9	0.94
7	1.8	0.97



**Σχήμα 2.** PEEPi και όγκος αέρα πάνω από τη στατική FRC στο τέλος της εκπνοής (Vtr) σε σχέση με τη σταθερή εισπνευστική ροή. Κλειστά τετράγωνα και συνεχόμενη γραμμή: Χωρίς τελειοισπνευστική παύση. Ανοικτά τετράγωνα και διακεκομμένη γραμμή: Με τελειοισπνευστική παύση 10% του T<sub>TOT</sub>.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά από μέση σταθερή εισπνευστική ροή 0.78 l/sec με ίδιες συνθήκες τελειοισπνευστικής παύσης.

# Στατιστικά σημαντική διαφορά από την αντίστοιχη μέση σταθερή εισπνευστική ροή χωρίς την προσθήκη τελειοισπνευστικής παύσης.



**Σχήμα 3.** Συσχέτιση μεταξύ υπολογιζόμενου και πραγματικού όγκου αέρα πάνω από τη στατική FRC στο τέλος της εκπνοής σε διάφορες χρονικές φάσεις της αναπνοής. Συνεχόμενη γραμμή: Γραμμή της απολύτου ομοιότητας. Διακεκομμένη γραμμή: Γραμμή υπολογιζόμενη από τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων ( $y = ax + b$ ).

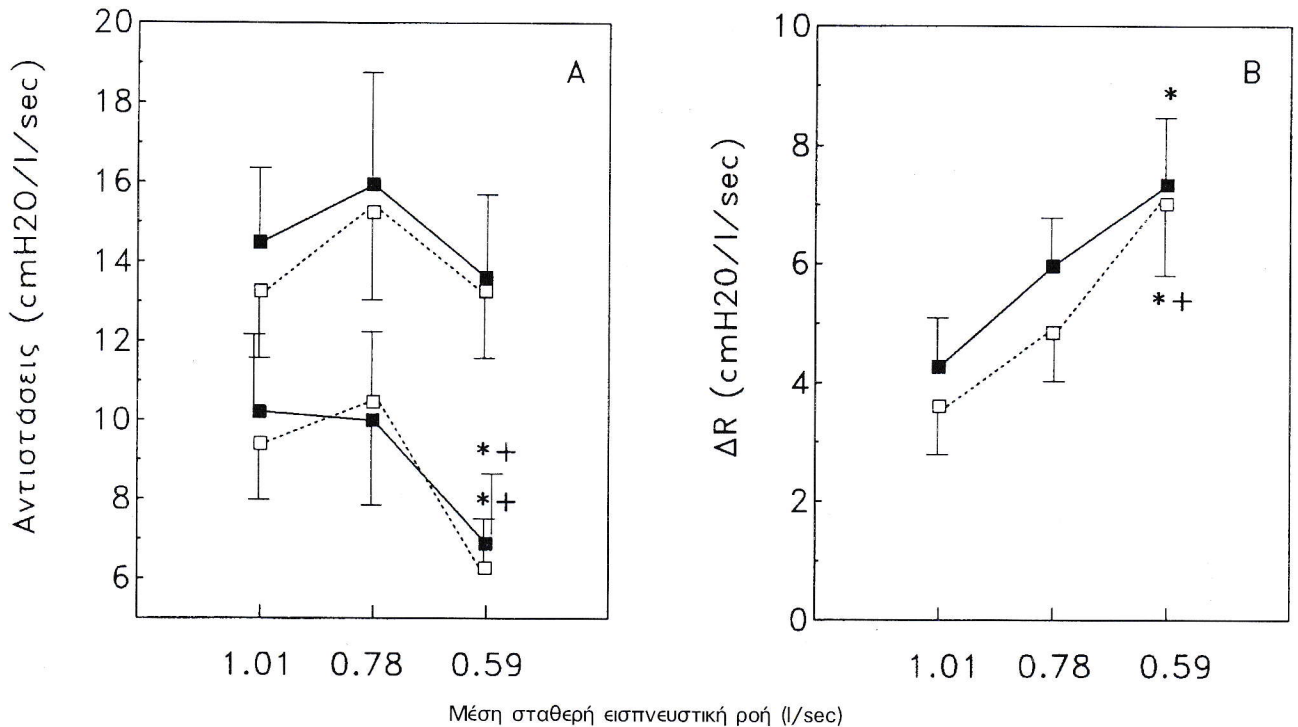
**Πίνακας 3.** ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΚΑΙ ΤΕΛΕΙΟΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΠΑΥΣΗΣ ΣΤΙΣ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.

	Χωρίς παύση			Με παύση		
Ti/T <sub>TOT</sub>	0.20	0.25	0.33	0.30	0.35	0.43
V <sub>i</sub>	1.01	0.78	0.59	1.01	0.78	0.59
	±0.07	±0.05	±0.04	±0.07	±0.05	0.04
Ppk	40.0	36.4*	32.1*+	40.3	37.3*	33.5*+
	±5.5	±5.1	±4.2	±5.3	±5.6	±4.7
P <sub>1</sub>	25.6	26.0	26.6	26.3	26.5	28.3
± 4.1	±3.5	±3.6	±4.3	±4.3	±4.5	
Pp	21.3	21.4	22.4	22.7	23.0	24.0
	±3.6	±3.0	±3.3	±3.8	±3.6	±3.8
Est, rs	21.1	19.9	19.3	21.0	19.3	18.0
	±3.8	±2.9	±3.1	±3.6	±3.9	±3.1

Μέσες τιμές ± SE. Ti/T<sub>TOT</sub>: ενεργός χρόνος αναπνοής. V<sub>i</sub>: σταθερή εισπνευστική ροή (l/sec). Ppk, P<sub>1</sub>, Pp: δυναμικές και στατικές πιέσεις αεραγωγών (cmH<sub>2</sub>O). Est, rs: στατική ελαστικότητα αναπνευστικού συστήματος στο τέλος της εισπνοής (cmH<sub>2</sub>O/l).

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά από μέση εισπνευστική ροή 1.01 l/sec με ίδιες συνθήκες τελειοισπνευστικής παύσης.

+ Στατιστικά σημαντική διαφορά από μέση εισπνευστική ροή 0.78 l/sec με ίδιες συνθήκες τελειοισπνευστικής παύσης.



**Σχήμα 4.** Αντιστάσεις (Rmax και Rmin) και ΔR (Rmax-Rmin) σε σχέση με τη σταθερή εισπνευστική ροή. Σύμβολα όπως στο σχήμα 2.

μική κατάσταση φαίνεται στα σχήματα 5-7 και στον πίνακα 4. Χωρίς την προσθήκη ΤΠ η αύξηση των εισπνευστικών ροών συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της PaO<sub>2</sub>. Ο πνευμονικός δείκτης οξυγόνωσης (PaO<sub>2</sub>/P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>) αυξήθηκε και η πρόσμιξη φλεβικού αίματος (Q<sub>s</sub>/Q<sub>T</sub>) ελαττώθηκε με την αύξηση των V̇ χωρίς όμως οι μεταβολές αυτές να είναι στατιστικά αξιολογίσιμες. Σε κάθε εισπνευστική ροή η προσθήκη ΤΠ προκάλεσε μικρή αύξηση της οξυγόνωσης και ελάττωση της φλεβικής πρόσμιξης χωρίς πάλι οι μεταβολές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές. Ο κυμελικός αερισμός (PaCO<sub>2</sub>, V<sub>Dc</sub>) δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τις V̇. Αντίθετα στις χαμηλές ροές η προσθήκη ΤΠ προκάλεσε σημαντική ελάττωση της PaCO<sub>2</sub> και του V<sub>Dc</sub>. Η P<sub>v</sub>O<sub>2</sub> αυξήθηκε σημαντικά με την αύξηση των V̇, ενώ η προσθήκη ΤΠ προκάλεσε πτώση της τιμής της που ήταν όμως στατιστικά σημαντική μόνο στις μεγαλύτερες V̇. Από τις υπόλοιπες παραμέτρους αξίζει να αναφερθεί η σημαντική μείωση του δείκτη του όγκου παλμού όταν ελαττώθηκαν οι V̇ με παράλληλη, μη στατιστικά σημαντική όμως, ελάττωση του καρδιακού δείκτη.

**Συζήτηση**

Μελετήσαμε μια ομάδα ασθενών με βαρεία ΧΑΠ.

Πράγματι σε όλους τους ασθενείς στο τέλος της εκπνοής και ανεξάρτητα από τις χρονικές φάσεις της αναπνοής, το αναπνευστικό σύστημα δεν ευρίσκετο στο στατικό όγκο ισορροπίας. Αυτό είχε ως επακόλουθο την ύπαρξη PEEP<sub>i</sub> και παγίδευσης αέρα, το εύρος των οποίων ήταν από 2.1 μέχρι 22.6 cm H<sub>2</sub>O και 223 μέχρι 1150 ml αντίστοιχα σε T<sub>i</sub> 25% και ΤΠ 10% το T<sub>TOT</sub>, σε χρονικές φάσεις δηλαδή που συνήθως αερίζονται ασθενείς σε αναπνευστήρα. Οι αντιστάσεις των αεραγωγών (Rmin και Rmax) στις ίδιες χρονικές φάσεις ήταν περίπου πενταπλάσιες από αυτές που παρατηρήθηκαν σε συγκρίσιμες εισπνευστικές ροές σε αναισθητοποιημένα και παραλυμένα φυσιολογικά άτομα<sup>15</sup>. Τέλος η ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος ήταν ελαφρώς αυξημένη σε σχέση με φυσιολογικούς ανθρώπους<sup>15</sup> πιθανώς λόγω της υπερδιάτασης<sup>3</sup>. Παρόμοιες μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού έχουν αναφερθεί και από άλλους<sup>3,7,16,17</sup> υποδηλώνοντας ότι η ομάδα ασθενών με ΧΑΠ που μελετήσαμε είναι τυπική και συναντάται συχνά στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

Όπως ήταν αναμενόμενο ο Vtr και η PEEP<sub>i</sub> επηρεάστηκαν σημαντικά από τον T<sub>E</sub>. Σε κάθε μείωση του T<sub>E</sub> Σε κάθε μείωση του T<sub>E</sub> παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση του Vtr και της PEEP<sub>i</sub>. Δείξαμε ότι ο βαθμός της δυναμικής υπερδιάτασης μπορεί να προ-

Πίνακας 4. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΚΑΙ ΤΕΛΟΙΣΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΠΑΥΣΗΣ ΣΤΙΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ (5 ΑΣΘΕΝΕΙΣ).

	Χωρίς παύση			Με παύση		
Ti/T <sub>TOT</sub>	0.20	0.25	0.33	0.30	0.35	0.43
V	1.01	0.78	0.59	1.01	0.78	0.59
	±0.07	±0.05	±0.04	±0.07	±0.05	±0.04
MAP	84.8	92.8	89.0	83.7	79.9	87.9
	±5.4	±5.9	±4.1	±5.5	±2.6	±5.6
CVP	12.4	13.1	12.1	12.5	12.7	14.1
	±1.5	±1.7	±1.0	±1.6	±1.4	±0.8
P <sub>cwp</sub>	12.4	14.0	12.9	14.3	13.4	13.6
	±2.2	±2.2	±1.8	±2.1	±1.8	±1.7
CI	2.4	2.5	2.4	2.3	2.2	2.2
	±0.2	±0.2	±0.3	±0.2	±0.2	±0.2
SVRI	2362	2682	2831	2724	2637	2687
	±460	±403	±520	±507	±335	±427
PVRI	507	473	575	459	435	505
	±115	±74	±99	±125	±82	±112
L <sub>V</sub> SWI	27.5	28.3	25.8	24.5	22.6	23.1
	±3.0	±2.7	±2.4	±2.3	±2.5	±1.5
R <sub>V</sub> SWI	6.1	5.5	5.4	4.7	3.9	4.0
	±1.6	±1.0	±1.1	±1.1	±1.0	±1.0
DO <sub>2</sub>	725	740	679	690	658	659
	±95	±83	±72	±97	±95	±76
VO <sub>2</sub>	185197	186	201	189	207	
	±22	±23	±14	±15	±21	±17

Μέσες τιμές ± SE. Ti/T<sub>TOT</sub>: ενεργός χρόνος. MAP, CVP, P<sub>cwp</sub>: μέση αρτηριακή, κεντρική φλεβική και εξ ενσφηνώσεως πίεση, αντίστοιχα (cmHg). CI: καρδιακός δείκτης (l/min/m<sup>2</sup>). SVRI, PVRI: δείκτης συστηματικών και πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, αντίστοιχα (dynes/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>). L<sub>V</sub>SWI, R<sub>V</sub>SWI: δείκτης έργου εξώθησης αριστεράς και δεξιάς κοιλίας, αντίστοιχα (gxm/m<sup>2</sup>). DO<sub>2</sub>: μεταφορά O<sub>2</sub> (ml/min). V: κατανάλωση O<sub>2</sub> (ml/min).

βλεφθεί με σχετικά μεγάλη ακρίβεια εάν μετρηθεί μόνο μία φορά ο V<sub>TOT</sub>. Έτσι είναι δυνατό με μια απλή και γρήγορη μέτρηση να τροποποιηθούν οι αναπνευστικές παράμετροι στον αναπνευστήρα για να έχουμε τον επιθυμητό βαθμό δυναμικής υπερδιάτασης. Ανάλογα ευρήματα έχουν αναφερθεί από τους Tuxen και Lane<sup>8</sup>. Πάντως αυτή η ανάλυση προϋποθέτει σταθερή ενδοτικότητα και αντίσταση αεραγωγών κατά τη διάρκεια της παθητικής εκπνοής που σε αρρώστους με ΧΑΠ δεν ισχύει πάντοτε<sup>3</sup>. Πιθανώς σ' αυτόν το λόγο να οφείλεται η κάποια απόκλιση που παρατηρήθηκε μεταξύ του μετρηθέντος και προβλεπόμενου V<sub>tr</sub>, ιδιαίτερα σε μεγάλους όγκους.

Η στατιστική ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος στο τέλος της εισπνοής βρέθηκε σταθερή και ανεξάρτητη από τις εισπνευστικές ροές και την ύπαρξη τελοεισπνευστικής παύσης. Αυτό υποδηλώνει ότι σε τελοεισπνευστικούς όγκους στην ομάδα των ασθενών που εξετάσαμε η καμπύλη όγκου-πίεσης του αναπνευστικού συστήματος είναι γραμμική και δεν

επηρεάζεται σημαντικά από τις μεταβολές της δυναμικής υπερδιάτασης που παρατηρήσαμε. Ίδια ευρήματα αναφέρονται από τους Γεωργόπουλο και συν.<sup>3</sup> και Rossi και συν.<sup>7</sup> σε παρόμοια ομάδα ασθενών. Αντίθετα οι Connors και συν.<sup>9</sup> υποστηρίζουν ότι η αύξηση των εισπνευστικών ροών συνοδεύεται από σημαντική ελάττωση της ελαστικότητας, μετρούμενη σε τελοεισπνευστικούς όγκους. Στην μελέτη όμως των Connors και συν.<sup>9</sup> στον υπολογισμό της ελαστικότητας δεν λήφθηκε υπ' όψη η PEEPi, που κατά κανόνα υπάρχει σε μηχανικά αερίζομενους ασθενείς με ΧΑΠ. Πράγματι εάν η τελοεισπνευστική ελαστικότητα δεν διορθωθεί για την PEEPi θα υπάρξει ελάττωση της τιμής της παράλληλα με την ελάττωση της δυναμικής υπερδιάτασης και της PEEPi. Στη μελέτη μας η διορθωμένη Est, rs ελαττώθηκε κατά 25% όταν οι ροές αυξήθηκαν με την μεταβολή του Ti από 33% σε 20% του T<sub>TOT</sub>.

Είναι γνωστό ότι η διαφορά P<sub>rk</sub>-P<sub>i</sub> αντανακλά πτώση πίεσης που οφείλεται στη ροή αέρα μέσα στους αεραγωγούς<sup>11</sup>. Επομένως οι R<sub>min</sub> εκφράζουν αντιστάσεις αεραγωγών χωρίς συμμετοχή από αντιστάσεις που οφείλονται στο θωρακικό τοίχωμα ή στους ιστούς του πνεύμονα. Αυτό ισχύει ακόμη και σε καταστάσεις σημαντικής ανομοιογένειας του πνεύμονα όπως έδειξαν οι Ludwig και συν.<sup>18</sup> σε πνεύμονες σκύλου χωρίς θωρακικό τοίχωμα. Έτσι οι αυξημένες R<sub>min</sub> που παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας οφείλονται στις αντιστάσεις αεραγωγών, ευρήματα απόλυτα συμβατά με την παθοφυσιολογία της ΧΑΠ. Σε φυσιολογικούς ανθρώπους<sup>15</sup> καθώς και σε ζώα<sup>12</sup> οι R<sub>min</sub> αυξάνονται γραφικά με την αύξηση της  $\dot{V}$  σύμφωνα με την εξίσωση του Rohrer<sup>19</sup>

$$R_{min} = K_1 + K_2 \times \dot{V}$$

όπου K<sub>1</sub> και K<sub>2</sub> σταθερές. Αντίθετα σε ασθενείς με ARDS οι R<sub>min</sub> είναι ανεξάρτητες από την  $\dot{V}$  πιθανώς λόγω του ότι ένα σημαντικό μέρος των αντιστάσεων εδράζεται σε περιφερικά τμήματα του πνεύμονος και έτσι η σχέση δεν μπορεί να περιγραφεί χρησιμοποιώντας την σταθερά K<sub>2</sub> που αφορά κεντρικούς αεραγωγούς<sup>20</sup>. Δείξαμε ότι κάτω από αυτό το πρίσμα οι R<sub>min</sub> σε ασθενείς με ΧΑΠ μεταβάλλονται όπως στους φυσιολογικούς: αυξάνονται με την αύξηση των  $\dot{V}$ . Πάντως δεν προσπαθήσαμε να περιγράψουμε τη σχέση των R<sub>min</sub> με τις  $\dot{V}$  χρησιμοποιώντας την εξίσωση του Rohrer για δύο λόγους: 1) μετρήσαμε αντιστάσεις με τρεις διαφορετικές ροές μόνο, γεγονός που δυσκολεύει την τοποθέτηση των αντιστοιχών τιμών σε γραμμική εξίσωση και 2) ότι σε κάθε  $\dot{V}$  ο όγκος του πνεύμονα μεταβάλλονταν επειδή οι ασθενείς είχαν δυναμική υπερδιάταση που, όπως δείξαμε, ο βαθμός της εξαρτάται άμεσα από τον T<sub>E</sub>. Έτσι σε κάθε  $\dot{V}$  οι R<sub>min</sub> αντιστοιχούσαν σε διαφορετικό όγκο πνεύμονα που με τη σειρά του επηρέαζε ανεξάρτητα τις τιμές τους<sup>15</sup>.

Σύμφωνα με την ανάλυση των Bates και συν.<sup>11</sup> η ΔR οφείλεται στην ελαστική συμπεριφορά ιστών και σε ανομοιογένεια του πνεύμονα λόγω ύπαρξης περιοχών με διαφορετικές σταθερές χρόνου. Σε ασθενείς με ΧΑΠ η ανομοιογένεια του πνεύμονα θα πρέπει να συμβάλλει σημαντικά σ' αυτή τη διαφορά. Πράγματι σε σχέση με τους φυσιολογικούς και σε συγκρίσιμες εισπνευστικές ροές η ΔR είναι περίπου 4 με 5 φορές μικρότερη από αυτή που παρατηρήσαμε στη μελέτη μας<sup>15,16,21</sup>. Πιθανότατα η μεγαλύτερη τιμή στους ασθενείς με ΧΑΠ οφείλεται σε ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος. Η ΔR που παρατηρήσαμε συμφωνεί με προηγούμενες εργασίες σε παρόμοια ομάδα ασθενών<sup>3,7,16</sup>.

Το μοντέλο των Bates και συν.<sup>11</sup> προβλέπει ότι η ΔR αυξάνεται παράλληλα με την ελάττωση των εισπνευστικών ροών. Πράγματι δείχθηκε ότι αυτό συμβαίνει τόσο σε φυσιολογικούς<sup>15</sup> όσο και σε ασθενείς με ARDS<sup>20</sup>. Η μελέτη μας έδειξε ότι και οι ασθενείς με ΧΑΠ συμπεριφέρονται κατά τόπο που συμφωνεί με το μοντέλο των Bates και συν.<sup>11</sup>. Η ΔR αυξήθηκε όταν η ροή ελαττώθηκε με τη μεταβολή των εισπνευστικών χρόνων από 20% σε 33%. Το κατά πόσο συμμετέχει η ανομοιογένεια του πνεύμονα σ' αυτή τη μεταβολή δεν είναι δυνατό να διευκρινισθεί από την παρούσα μελέτη. Έμμεσες ενδείξεις όμως υποστηρίζουν ότι η αύξηση της ΔR με την ελάττωση των  $\dot{V}$  οφείλεται μερικών στην αύξηση της ανομοιογένειας του πνεύμονα. Παρατηρήσαμε ότι η μεγαλύτερη τιμή της  $P_{aO_2}$  και του  $P_{aO_2}/P_{AO_2}$  και η μικρότερη της φλεβικής πρόσμιξης μετρήθηκαν στις υψηλότερες εισπνευστικές ροές. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί από τους Connors και συν.<sup>9</sup> και Tuxen και Lane<sup>8</sup>. Η αύξηση της  $P_{aO_2}$  δεν συνοδεύτηκε από αύξηση του  $P_{aO_2}/P_{AO_2}$  ενώ ο νεκρός χώρος και η  $P_{aCO_2}$  έμειναν σχετικά σταθεροί. Επομένως η βελτίωση της οξυγόνωσης θα πρέπει να οφείλεται σε βελτίωση των  $\dot{V}/\dot{Q}$  διαταραχών, ελάττωση της διαφυγής αίματος από δεξιά προς τα αριστερά και στη σημαντική αύξηση της  $P_{vO_2}$ . Ποιός από αυτούς τους μηχανισμούς είναι κυρίαρχος είναι άγνωστο.

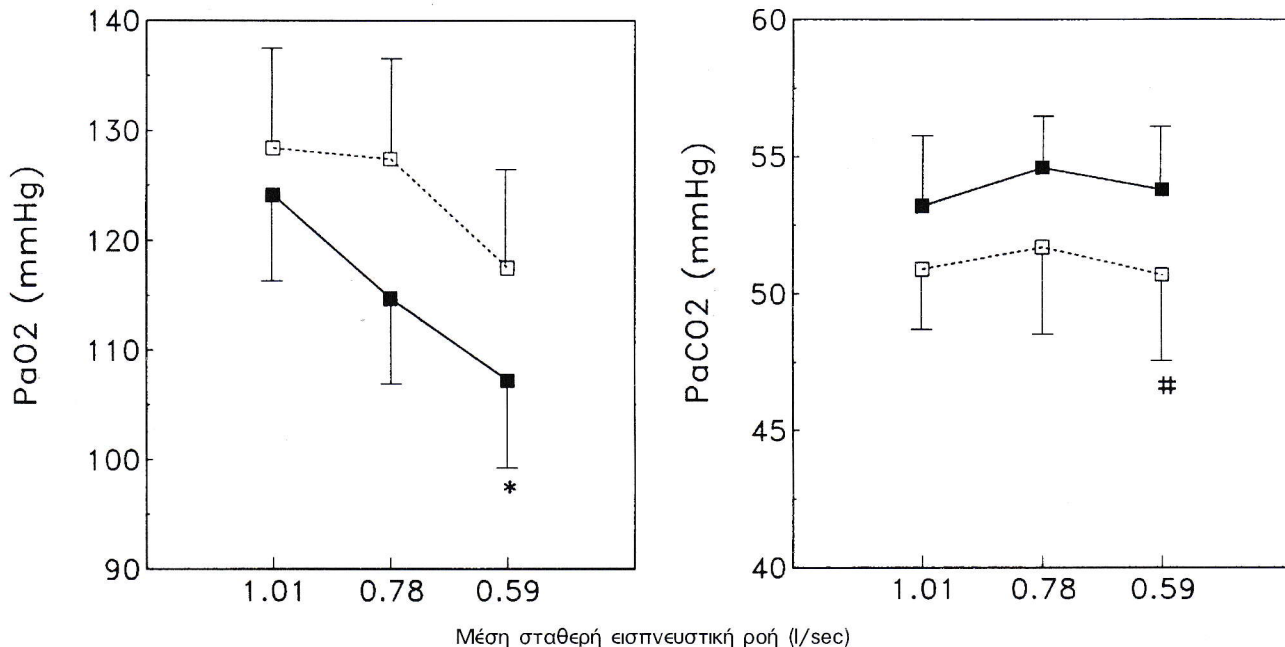
Οι Connors και συν.<sup>9</sup> πρότειναν ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ η δυναμική υπερδιάταση συνοδεύεται από σχετικά μεγαλύτερη υπερδιάταση και υποαερισμό των τμημάτων πνεύμονος με μεγάλη σταθερά χρόνου (αργά τμήματα) σε σχέση με αυτά με χαμηλή σταθερά χρόνου (γρήγορα τμήματα). Η αύξηση του  $T_E$  με την αύξηση των εισπνευστικών ροών συνεπάγεται την ελάττωση της δυναμικής υπερδιάτασης των αργών τμημάτων και την ανακατανομή του αερισμού από τα υπεραεριζόμενα γρήγορα τμήματα στα υποαεριζόμενα αργά με τελικό αποτέλεσμα την βελτίωση της σχέσης  $\dot{V}/\dot{Q}$ . Η αύξηση της  $P_{aO_2}$  και του  $P_{aO_2}/P_{AO_2}$  και η ελάττωση της φλεβικής πρόσμιξης που παρατηρήσαμε στην εργασία μας υποστηρίζουν αυτήν την υπό-

θεση.

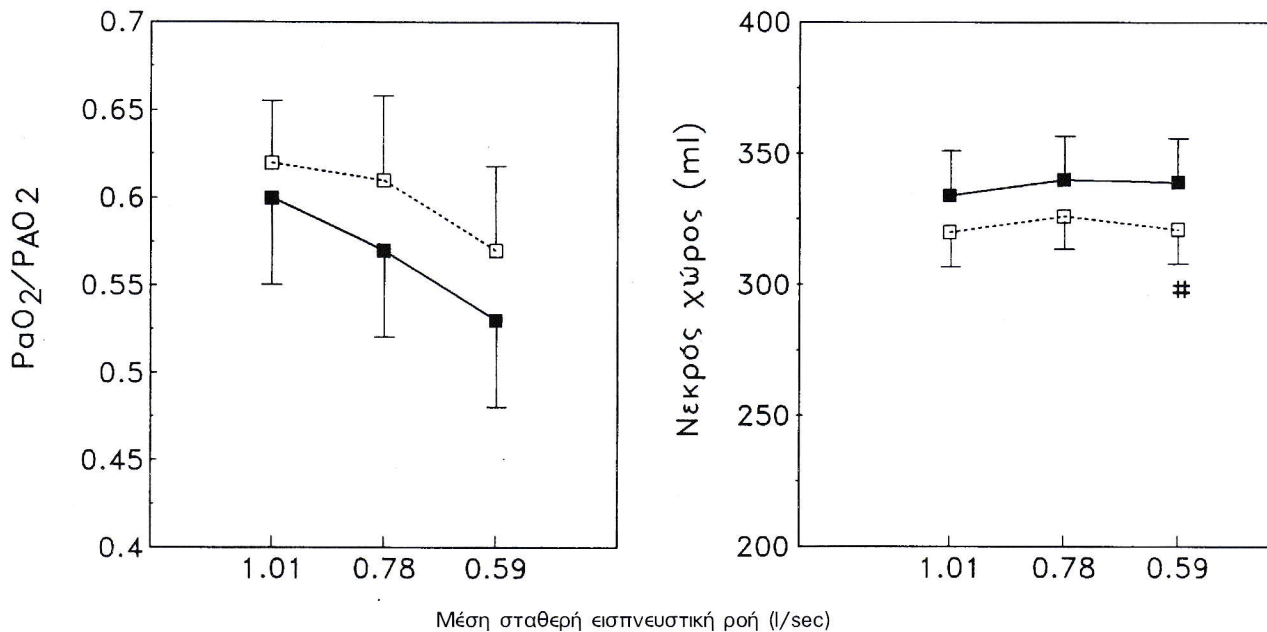
Η ελάττωση της δυναμικής υπερδιάτασης και της PEEPi με την αύξηση του  $T_E$  είχε αξιοσημείωτα αποτελέσματα όσον αφορά την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών. Πράγματι παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του δείκτη του όγκου παλμού σε χαμηλές εισπνευστικές ροές και ιδιαίτερα όταν προστέθηκε TP. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την ελάττωση του όγκου παλμού όταν αυξάνεται ο βαθμός της δυναμικής υπερδιάτασης, όπως η ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς, η αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, η ελάττωση της ενδοτικότητας της αριστεράς κοιλίας και η ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου<sup>22-26</sup>. Στη μελέτη μας οι μέγιστες μεταβολές της μέσης τιμής της PEEPi ήταν περίπου 5 cmH<sub>2</sub>O. Οι Dhainaut και συν.<sup>22</sup> προτείνουν ότι τέτοιες μικρές αυξήσεις (< 10 cmH<sub>2</sub>O) μπορεί να προκαλέσουν πτώση της καρδιακής παροχής και του όγκου παλμού κυρίως λόγω της ελάττωσης της φλεβικής επαναφοράς. Η υπόλοιποι μηχανισμοί συμβάλλουν όταν γίνονται μεγαλύτερες μεταβολές στις PEEP. Δείξαμε ότι το μεταφορτίο της δεξιάς δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τις αλλαγές της δυναμικής υπερδιάτασης επειδή οι PVR παρέμειναν σταθερές. Αυτό πρέπει να έχει ως επακόλουθο την παραμονή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε σταθερή θέση και την μη μεταβολή της ενδοτικότητας της αριστεράς<sup>22</sup>. Τέλος η μικρή μείωση του έργου εξώθησης της αριστεράς και δεξιάς κοιλίας που παρατηρήθηκε πιθανότατα οφείλεται στη μείωση του όγκου παλμού λόγω ελάττωσης του προφορτίου της δεξιάς και όχι στη μεταβολή της συσταλτικότητας. Τα αποτελέσματά μας συνηγορούν ότι η ελάττωση του όγκου παλμού οφείλεται κύρια σε ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς λόγω αύξησης των υπεζωκοτικών πιέσεων.

Ιδιαίτερα μνεία θα πρέπει να γίνει στις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στην  $P_{vO_2}$ . Σε κάθε αύξηση του  $T_E$  ανεξάρτητα εάν αυτή γίνονταν με την αφαίρεση της TP ή την αύξηση των  $\dot{V}$ , παρατηρήθηκε αύξηση της  $P_{vO_2}$ . Η  $P_{vO_2}$  είναι ένας καλός δείκτης που αντανακλά την οξυγόνωση των ιστών και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως την περιεκτικότητα σε O<sub>2</sub> του αρτηριακού αίματος, την καρδιακή παροχή και την  $\dot{V}O_2$ <sup>27</sup>. Η μελέτη μας έδειξε ότι η βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών με την αύξηση του  $T_E$  οφείλεται κύρια στη σημαντική αύξηση του όγκου παλμού.

Έχει προταθεί<sup>28,29</sup> ότι οι ασθενείς με μεγάλες αντιστάσεις αεραγωγών θα πρέπει να αερίζονται με χαμηλές εισπνευστικές ροές με σκοπό την ελάττωση των μέγιστων πιέσεων των αεραγωγών και έτσι την αποφυγή επιπλοκών όπως βαροτραύμα και αιμοδυναμική αστάθεια. Δείξαμε καθαρά ότι η μέγιστη πίεση των αεραγωγών (Prk) δεν αντανακλά καθόλου την κυψελιδική πίεση και τον βαθμό της δυναμικής υπερδιάτασης, τις κριτικές δηλαδή παραμέτρους για τις



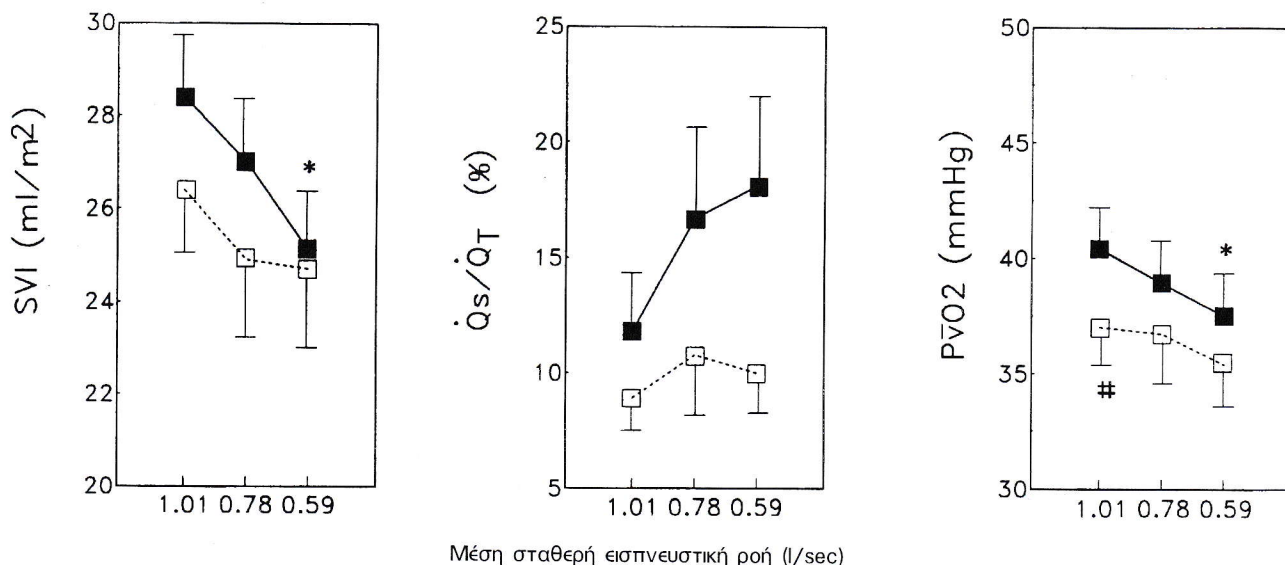
Σχήμα 5. PaO<sub>2</sub> και PaCO<sub>2</sub> σε σχέση με τη σταθερή εισπνευστική ροή. Σύμβολα όπως στο σχήμα 2.



Σχήμα 6. Πνευμονικός δείκτης οξυγόνωσης (PaO<sub>2</sub>/P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>) και διορθωμένος νεκρός χώρος σε σχέση με τη σταθερή εισπνευστική ροή. Σύμβολα όπως στο σχήμα 2.

αναφερθείσες επιπλοκές. Πράγματι η P<sub>r</sub>k ελαττώθηκε σημαντικά όταν ελαττώθηκαν οι  $\dot{V}$ , ενώ συγχρόνως η PEEP<sub>i</sub> και ο V<sub>tr</sub> αυξήθηκαν αξιοσημείωτα με παράλληλη μείωση του όγκου παλμού και της P $\dot{V}$ O<sub>2</sub>. Επομένως, η P<sub>r</sub>k είναι αναξιόπιστος δείκτης όσον αφορά

την εκτίμηση της πνευμονικής υπερδιάτασης και κυψελιδικής πίεσης. Πιστεύουμε ότι ο βαθμός της δυναμικής υπερδιάτασης θα πρέπει να εκτιμάται άμεσα με τη μέτρηση του V<sub>tr</sub> ή έμμεσα με την σύγχρονη μέτρηση της PEEP<sub>i</sub> και P<sub>p</sub>.



**Σχήμα 7.** Δείκτης όγκου παλμού (SVI), % πρόσμιξη φλεβικού αίματος ( $Q_s/Q_T$ ) και  $PwO_2$  σε σχέση με τη σταθερή εισπνευστική ροή. Σύμβολα όπως στο σχήμα 2.

Η προσθήκη ΤΠ είναι μία προσφιλής ενέργεια κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού. Πιστεύουμε ότι η ΤΠ συμβάλλει στην καλύτερη οξυγόνωση του αίματος και στην ελάττωση των μικροατελεκτασιών ιδιαίτερα στα εξαρτώμενα με τη βαρύτητα τμήματα του πνεύμονος<sup>30</sup>. Πράγματι αυτό συμβαίνει σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της οξυγόνωσης και σημαντική ελάττωση των πνευμονικών όγκων λόγω αυξημένης ελαστικότητας (π.χ. ARDS)<sup>30</sup>. Αντίθετα οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως δεν έχουν πρόβλημα οξυγόνωσης, οι δε όγκοι του πνεύμονα είναι μάλλον μεγάλοι λόγω της δυναμικής υπερδιάτασης<sup>3</sup>. Επομένως η προσθήκη ΤΠ μπρεί να μην είναι ωφέλιμη στην ομάδα ασθενών με απόφραξη αεραγωγών. Πράγματι δείξαμε ότι η προσθήκη ΤΠ δεν συνοδεύεται από κλινικά αξιοσημείωτη βελτίωση στην ανταλλαγή των αερίων ενώ από την άλλη πλευρά προκαλεί επιδείνωση της δυναμικής υπερδιάτασης, ελάττωση της ιστικής οξυγόνωσης και σχετική αιμοδυναμική αστάθεια. Η βελτίωση της ανταλλαγής αερίων που παρατηρήθηκε με την προσθήκη της παύσης στις χαμηλές ροές εξαφανίσθηκε με την αύξηση των ροών. Θα πρέπει να τονισθεί όμως ότι τα αποτελέσματα αυτά είναι οξεία και είναι άγνωστο το κατά πόσο ο αερισμός των ασθενών αυτών χωρίς ΤΠ για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να έχει διαφορετική επίδραση.

Τελικά δείξαμε ότι σε μια ομάδα ασθενών με ΧΑΠ η μεταβολή των χρονικών φάσεων της αναπνοής (συχνότητα αναπνοών και  $V_T$  σταθερά) κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού έχει σημαντική επίδραση στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, στην ανταλλαγή των αερίων και στην αιμοδυναμική

κατάσταση. Η αύξηση των εισπνευστικών ροών συνοδεύεται από αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών, ελάττωση της ανομοιογένειας του πνεύμονα, καλύτερη οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος και των ιστών και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Αυτά τα οφέλη πιθανώτατα προέρχονται από την σημαντική ελάττωση του βαθμού της δυναμικής υπερδιάτασης με την αύξηση του  $T_E$ . Δείξαμε επίσης ότι με μία μόνο μέτρηση του  $V_{tr}$  είναι δυνατό να τροποποιήσουμε τις αναπνευστικές παραμέτρους ( $V_T$ ,  $T_i$ ,  $T_{TOT}$ ) και να επιτύχουμε τον επιθυμητό βαθμό δυναμικής υπερδιάτασης. Προτείνουμε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια ελεγχόμενης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής θα πρέπει να αερίζονται με υψηλές ροές και όσο το δυνατό αυξημένο  $T_E$ . Η προσθήκη τελειοσπνευστικής παύσης δεν έχει, τουλάχιστον άμεσα, σημαντικά αποτελέσματα στην ανταλλαγή των αερίων, ενώ συγχρόνως μέσω της ελάττωσης του  $T_E$  επαυξάνει τη δυναμική υπερδιάταση και επηρεάζει αρνητικά την ιστική οξυγόνωση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pepe P.E., Marini J.J.: Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, 126: 166-170.
2. Murciano D., Aubier M., Bussi S., Derenne J.R., Pariente R., Milic-Emili J.: Comparison of esophageal, tracheal, and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981, 126: 837-841.

3. Georgopoulos D., Giannouli E., Patakas D.: Effect of ex-trinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med.* 1993, 19: 197–203.
4. Marini J.J.: Should PEEP be used in airflow obstruction? Editorial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989, 140: 1–3.
5. Fleury B., Murciano D., Talamo C., Aubier M., Pariente R., Milic-Emili J.: Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 132: 822–827.
6. Gottfried S.B., Rossi A., Higgs B.D., Calverly P.M., Zocchi L., Bozic C., Milic-Emili J. Non-invasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 131: 414–420.
7. Rossi A., Gottfried S.B., Higgs B.D., Zocchi L., Grassino A., Milic-Emili J.: Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J. Appl. Physiol.* 1985, 58: 1849–1858.
8. Tuxen D.V., Lane S.: The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airways pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136: 872–879.
9. Connors A.F., McCaffree R.D. Jr., Gray B.A.: Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981, 124: 537–543.
10. Hughes R., May A.J., Widdicombe J.: Stress relaxation in rabbit's lungs. *J. Physiol. London* 1959, 146: 85–97.
11. Bates J.H.T., Rossi A., Milic-Emili J.: Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 1985, 58: 1840–1848.
12. Kochi T., Okubo S., Zin W.A., Milic-Emili J.: Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.* 1988, 64: 441–450.
13. Shoemaker W.C.: Shock state: pathophysiology, monitoring, outcome prediction and therapy. In: Shoemaker, Ayres, Grenvik, Holbrook, Thompson (eds). *Textbook of critical care.* Saunders, Philadelphia 1989, pp. 977–993.
14. Brody A.W.: Mechanical compliance and resistance of the lung-thorax calculated from the flow recorded during passive expiration. *Am. J. Physiol.* 1954, 178: 189–196.
15. D'Angelo E.F., Calderini E., Torri G., Robatto F.M., Bono D., Milic-Emili J.: Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J. Appl. Physiol.* 1989, 67: 2556–2564.
16. Pesenti A., Pelosi P., Rossi N., Virtuani A., Brazzi L., Rossi A.: The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 144: 101–107.
17. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R., Polese G., Manzin E., Milic-Emili J., Rossi A.: Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988, 138: 355–361.
18. Ranieri V.M., Giuliani R., Cinnella G., Pesce C., Brienza N., Ippoliti E.L., Pomo V., Fiore T., Gottfried S., Brienza A.: Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 147: 5–13.
19. Ludwig M.S., Romero P.V., Sly P.D., Fredberg J.J., Bates J.H.T.: Interpretation of interrupter resistance after histamine-induced constriction in dogs. 1990, 68: 1651–1656.
20. Rohrer F. Der Stromungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Amun-gsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken. *Pfluegers Arch Gesamte Physiol. Menschen. Tiere.* 1915, 162: 255–259.
21. Eissa N.T., Ranieri V.M., Corbeil C., Chasse M., Robatto F.M., Braidy J., Milic-Emili J.: Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. *J. Appl. Physiol.* 1991, 70: 2719–2729.
22. Dhainaut J.F., Aouate P., Brunet F.P.: Circulatory effect of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury. In: S.M. Scharf, and S.S. Cassidy, eds. *Heart-lung interaction in health and disease.* New York, Marcel Dekker, 1989, pp. 809–838.
23. Prewitt R.M., Oppenheimer L., Sutherland J.B., Wood L.D.H.: Effects of positive end-expiratory pressure on left ventricular mechanics in patients with hypoxic respiratory failure. *Anesthesiology* 1981, 55: 409–415.
24. Jardin F., Farcot J.C., Baisante L., Curien N., Margairaz A., Bourdarias J.P.: Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304: 387–392.
25. Dhainaut J.F., Devaux J.Y., Mausallier J.F., Brunet F., Villemant D., Huyghebaert M.F.: Mechanisms of decreased left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation in ARDS. *Chest* 1986, 90: 74–80.
26. Cassidy S.S., Robertson C.H., Pierce A.K.: Cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1978, 44: 743–750.
27. Georgopoulos D., Anthonisen N.R.: Oxygen therapy. *Curr Pulmonol* 1990, 11: 221–246.
28. Sykes M.K., McNicol M.W., Cambell E.J.M.: Respiratory failure in pulmonary disease. In: *Respiratory failure.* Philadelphia F.A. Davis 1969, pp. 243–272.
29. Webb A.K., Bilton R.H., Hanson G.: Severe bronchial asthma requiring ventilation. A review of 20 cases and advise on management. *Postgrad Med. J.* 1979, 55: 161–170.
30. Marini J.J.: Mechanical ventilation. *Curr. Pulmonol.* 1988, 9: 165–208.

# ***Effect of inspiration-expiration on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and dynamic hyperdilation***

D. GEORGOPOULOS, I. MITROUSKA, K. MARKOPOULOU, D. PATAKAS

## **SUMMARY**

It is known that mechanically ventilated patients with COPD present dynamic hyperdilation and positive endogenous end-expiratory pressure (PEEPi). The expiratory time ( $T_E$ ) is a critical parameter as to the rate of dynamic hyperdilation and the extent of PEEPi. The alteration of  $T_E$  in patients with dynamic hyperdilation, changes the lung volumes at which the patients is ventilated with results that have not been studied sufficiently.

The purpose of this study was the effect of inspiration-expiration on patients with COPD and dynamical hyperdilation during a mechanical controlled ventilation with stable inspiratory flow ( $\dot{V}$ ). The  $\dot{V}$  were altered in 7 patients but the tidal volume and the total time of breath did not change. The patients were studied in 3  $\dot{V}$ , with or with no end-inspiratory plateau (EIP, 10% of  $T_{TOT}$ ). So each patient was studied in 6 different  $T_E$  (80%, 75%, 70%, 67%, 65% and 57% of  $T_{TOT}$ ). At the same time the lung volumes, the airflows, the airway pressures, the index of oxygenation and the dead space were measured. The maximum ( $R_{max}$ ) and the minimum inspiratory resistances ( $R_{min}$ ), their difference (DR, inhomogeneity index) and the alveolar pressure were evaluated by the forced airway obstruction method. Right-heart catheterization was performed in 5 patients and the hemodynamic parameters were measured. The increase of  $\dot{V}$  was followed by significant decrease of PEEPi, end-expiratory tidal value over the static FRC ( $V_{tr}$ ) and the DR and by increase of airway resistances ( $R_{min}$ ), stroke volume and oxygenation of arterial ( $PaO_2$ ) and mixed venous blood ( $PvO_2$ ). The addition of end-inspiratory plateau (EIP) caused aggravation of  $V_{tr}$  and PEEPi and decrease of  $PvO_2$  ( $P < 0.05$ ). In low  $\dot{V}$ , the EIP caused a considerable increase of  $PaO_2$  and alveolar ventilation. It was found that the alteration of inspiration-expiration in mechanical ventilated patients causes significant changes in the mechanics of the respiratory system, gaseous exchanges and hemodynamical condition. The increase of  $T_E$  reduces the dynamic hyperdilation, causing decrease of the dangers by barotrauma and hemodynamic instability while it improves the gaseous exchanges and the tissue oxygenation.

PNEUMON (1993) 303-313

## **Introduction**

It is known that patients with COPD often do not achieve the static balance volume of respiratory system functional residual capacity (FRC) because the expiration time is not enough<sup>1-3</sup>. This is due to relatively

decreased expiratory flows because of increased compliance of the respiratory system, maximum airway resistance or high need for ventilation<sup>4</sup>. So the static

Key Words: Airflow, gaseous exchanges, positive endogenous end-expiratory pressure, hemodynamic, flow resistances

pressures on alveoli are positive at the end of expiration, a phenomenon that is referred as positive endogenous end-expiratory pressure (PEEPi)<sup>1,4-6</sup>. The existence of PEEPi is a frequent finding in mechanically ventilated patients with COPD because of the additional resistance of endotracheal tube and ventilator tubes<sup>7</sup>. The PEEPi, in mechanically ventilated patients with COPD seriously affects the hemodynamic condition, the danger of barotrauma and the increase of effort of breathing.

The expiratory time ( $T_E$ ) is a critical parameter for the size of PEEPi and thus for the rate of dynamic hyperdilation<sup>4,8</sup>. Applied techniques, during mechanical ventilation aimed at the increasing  $T_E$ , should reduce PEEPi and decrease the danger of the above complications<sup>8</sup>. Although there are studies suggesting that the increase of  $T_E$ , which is succeeded by reduction of the ratio  $T_i/T_{TOT}$ , that is the active time, in mechanically ventilated patients with airway obstruction could be useful<sup>8,9</sup>, detailed analysis of this effect on the mechanics of the respiratory system, gaseous exchange and hemodynamic condition has not been carried out. Moreover the effect of an end-inspiratory plateau, which significantly influences  $T_E$  is not known in these parameters. The change of  $T_E$  via the change of an inspiratory flow and the existence or not of end-inspiratory plateau can alter the lung volumes at which the patient is ventilated, and the distribution of ventilation with results that have not yet been researched sufficiently.

Therefore the purpose of this study is the effect of alterations of inspiratory flows and of end-inspiratory plateau on the mechanics of the respiratory system, gaseous exchange and dynamic hyperdilation during mechanically controlled ventilation.

## Methods

Seven patients with severe COPD were studied, who needed mechanical ventilation for the treatment of acute respiratory failure because of exacerbation of chronic airway obstruction. The patients were studied in supine position when they were clinically stable. Tubage with stomatotracheal tubes 8.5 mm diameter and mechanical ventilation by a constant volume ventilator (Siemens 900C) by mechanical support 100% SIMV was performed in all patients. The ventilator had been adjusted to give a definite tidal volume ( $V_T$ ) with stable flow ( $\dot{V}$ ) of square bollowy shape in relation to the time.

The minute ventilation had been regulated for a normal pH value. The patient's characteristics and the ventilator stables are shown in table 1.

The inspiratory and expiratory flows were measured by a heated pulmotochograph (Fleisch no. 2), positioned between endotracheal tube and Y connector

Table 1. PATIENTS' CHARACTERISTICS AND RESPIRATORY STABLES.

Age (years)	Sex	$V_T$ (ml)	$T_{TOT}$ (sec)	MV (l/min)	$F_iO_2$ (%)
66	2G	597	3.63	9.89	0.41
$\pm 7$	5A	$\pm 23$	$\pm 0.06$	$\pm 0.4$	$\pm 0.03$

Mid values  $\pm$  SE. G: females, A: males,  $V_T$ : tidal volume,  $T_{TOT}$ : total time of respiration, MV: minute ventilation,  $F_iO_2$ : favolous concentration of inspiratory  $O_2$ .

with the ventilator. The airway pressure was measured by a manometer between pulmotachograph and endotracheal tube. The expiratory volumes were measured by a fluid spiromeer 8L (Godart), that was positioned at the expiratory wicket of ventilator.

The dynamic hyperdilation rate was estimated by the total expiratory volume ( $V_{tot}$ ) from end-inspiratory position during apnea which lasted for a period of time (about 60 sec) so that the patient could achieve static FRC<sup>3,8</sup>. The static FRC was the tidal volume, the expiratory flow stopped at the difference between  $V_{tot}$  and  $V_T$  ( $V_{tr}$ ) is the tidal volume over static FRC at the end of positive expiration, representing the dynamical hyperdilation rate<sup>3,8</sup>. The airways were also obstructed using the right switch of ventilator at the end of inspiration. Immediately the airway pressure (Figure 1) fell below maximum value ( $P_{pk}$ ) to a minimum ( $P_1$ ) and then it was gradually stabilized at an even lower value ( $P_p$ ).  $P_p$  represents the static pressure of respiratory system at the end of inspiration due to the elastance of system of specific volume<sup>6</sup>. During obstruction (< 4 sec), the falling pressure, due to loss of volume because of the continuous gaseous exchange (because  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2 < 1$ ) had to be insignificant<sup>10</sup>. Finally the airways were obstructed at the end of regular expiration (Figure 1). In that case, pressure was positive and reflected the static pressure of system at the end of expiration (PEEPi)<sup>6</sup>. PEEPi corresponded to  $V_{tr}$ <sup>3</sup>.

The static elastance of the system at the end of inspiration (Est, rs), corrected for the tubes elastance of ventilator, was estimated according to the equation:

$$\text{Est, rs} = (P_p - \text{PEEPi}) / (V_T - 0.7 \times P_p)$$

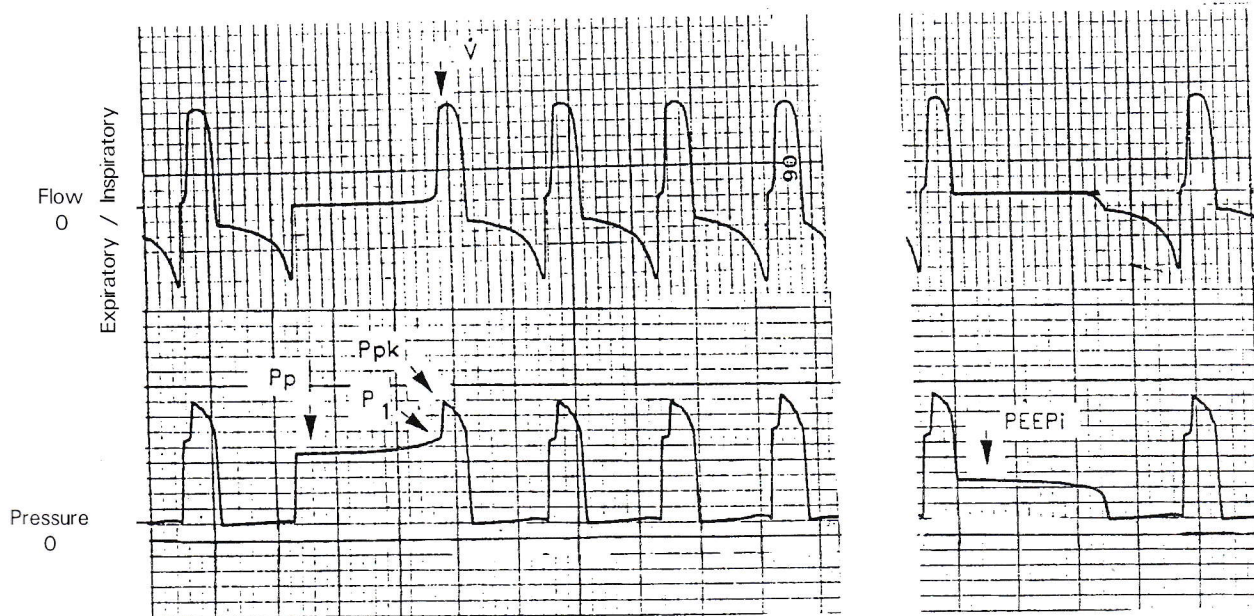
The total inspiratory resistances of the respiratory system were measured by the forced airway obstruction method at the end of inspiration<sup>7,11</sup> and were divided into  $R_{max}$  (maximum) and  $R_{min}$  (minimum).  $R_{min}$  represent the real airway resistance<sup>11</sup> and were estimated by the equation:

$$R_{min} = (P_{pk} - P_1) / \dot{V}$$

$\dot{V}$  is the stable inspiratory flow. The  $R_{max}$  were evaluated according to the equation:

$$R_{max} = (P_{pk} - P_p) / \dot{V}$$

The  $R_{min}$  reflect resistance with respiratory frequency that approaches infinity, while the  $R_{max}$  reflect



**Figure 1.** Contemporary record of airflow and airway pressure during airway obstruction at the end of inspiration and expiration. *V*: stable inspiratory flow. *Ppk*, *P<sub>1</sub>*, *Pp*: airway resistances at the end of inspiration with or without airflow. *PEEPi*: endogenous positive end-expiratory pressure, measuring during airway obstruction at the end of expiration.

resistances with respiratory frequency which approaches zero<sup>11</sup>. *Rmin* and *Rmax* were adjusted for endotracheal tube resistance<sup>7</sup> and for demanded time so that the valve of the ventilator would close the airway completely at the end of inspiration<sup>12</sup>. This happens because the ventilator valve needs a specific time to close at the end of inspiration, during which there is an inspiratory flow resulting in the increase of lung volume by a small *DV*. So the real value of resistances (*Rr*) is given by the equation:

$$Rr = R + (\Delta V \times Est, rs/\dot{V})$$

*R* is the measured value of resistances (*Rmax* or *Rmin*) and  $\dot{V}$  is the stable inspiratory flow. For the Siemens 900C ventilator, it has been shown<sup>12</sup> that the correlation *DV* and  $\dot{V}$  is represented by the equation:

$$\Delta V + 0.018 \times \dot{V} + 0.00001 \times \dot{V}^2$$

The difference *Rmax*–*Rmin* (*DR*) was also calculated which represents the dependance of resistances on frequency and is considered as a lung inhomogeneity index and tissue elastance index<sup>11</sup>.

The correlation between dead space (*V<sub>D</sub>*) and *V<sub>T</sub>* was estimated by Bohr equation. *V<sub>D</sub>* has been reformed for the dead space of pulmotachograph (70 ml) and the ventilation which is lost in ventilator tubes according to the equation<sup>3</sup>

$$V_{Dc}/V_{Tc} = (V_D - 70 - 0.7 \times Ppk)/(V_T - 0.7 \times Ppk)$$

A right heart catheterization was performed in 5 to 7 patients, using a three way catheter (7 Fr) which was directed by hematic flow. The catheter passed

via medial jugular vein. At the same time, the arteria radialis was catheterized for the measurement of arterial pressure. All hemodynamics were measured with report pressure (zero), the height of medial axillary line. The pressures were measured at the end of expiration. The minute blood volume (*CO*) was measured by the thermodiluting method.

The known equations were used in order to estimate the consumption *O<sub>2</sub>* (*VO<sub>2</sub>*), the concentration *O<sub>2</sub>* of arterial (*CaO<sub>2</sub>*) and mixed venous blood (*CvO<sub>2</sub>*), the systematic (*SVR*) and pulmonary vessel resistances (*PVR*), the transport *O<sub>2</sub>* (*DO<sub>2</sub>*), the cardiac index (*CI*), the stroke volume index (*SVI*), systolic work of right (*RVSW*) and left (*LVSW*) ventricle and venous blood admixture (*Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>*).

When patients were hemodynamically constant,  $\dot{V}$  as altered by changing the inspiration time. Each patient was studied in three inspiratory times (*Ti*) 20%, 25% and 33% of total inspiration time (*T<sub>TOT</sub>*). Measurements were performed with and with out addition of end-inspiratory plateau (10% of *T<sub>TOT</sub>*) at each inspiratory flow. So each patient was studied in 6 different expiratory times (80%, 75%, 70%, 67%, 65% and 57% of *T<sub>TOT</sub>*). All changes were accomplished accidentally. The measurements were performed 30 min after every change of inspiration – expiration.

Considering that volume alteration of the respiratory system, during a passive expiration, is represented by first rate index equation<sup>14</sup>, the time stable was esti-

mated by the equation:

$$V_t = V_0 \times e^{-t/T}$$

Vt is the tidal volume over static FRC in t time from the beginning of expiration, V0 the tidal volume over FRC at the end of inspiration and e is the neperios logarithm. T (sec) is the product R x Cst, rs, that R and Cst, rs are resistance and compliance of the respiratory system respectively. T represents the period of time that the respiratory system needs to achieve the balance volume (FRC) during passive expiration. For our study the equation was altered to:

$$V_{tr} = V_{TOT} \times e^{-T_E/T}$$

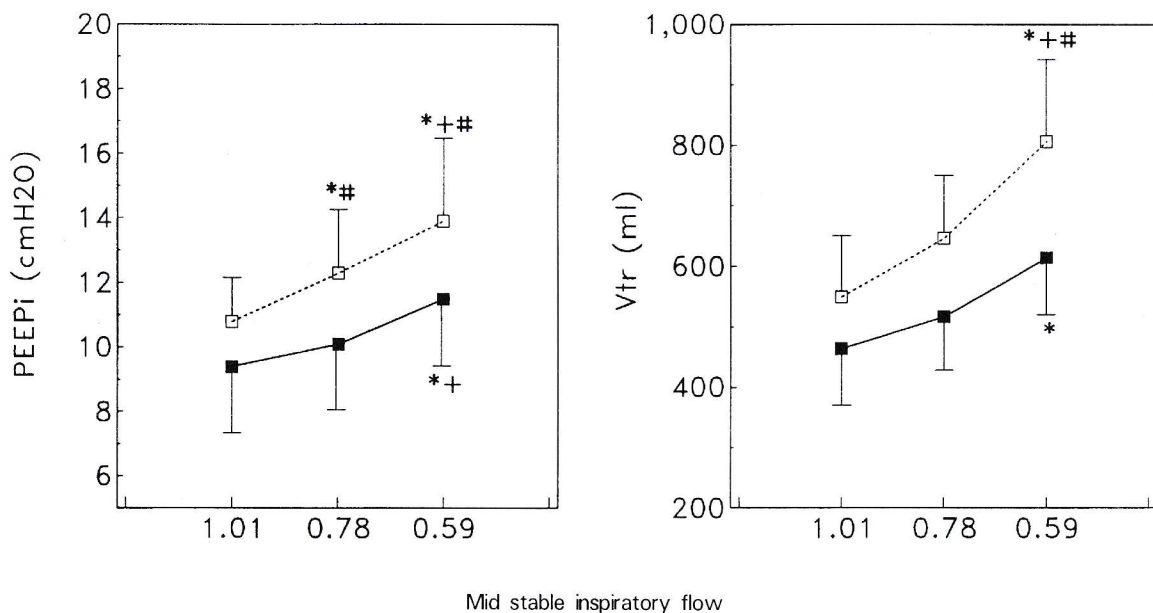
Furthermore, when the patients were ventilated by Ti 20% of T<sub>TOT</sub> and end-inspiratory 10% of T<sub>TOT</sub> (the choice of time phases was accidental), T was estimated for the values Vtr and V<sub>TOT</sub> which were observed at the specific time phases. By the assumption that T is independent of time phases, Vtr was evaluated for all the time phases of study and was compared by analysing the variability of two roads (ANOVA 2), followed by Tukey's test if F value was significant statistically (P < 0.05). The correlation between calculated Vtr and real Vtr was checked by the least squares method.

**Results**

All patients presented dynamic hyperdilation and PEEPi despite the inspiration–expiration. The relationship between Vtr and PEEPi with V̇ is shown in figure 2. As it was expected, at each decrease of T<sub>E</sub>, Vtr and PEEPi were increased despite the cause which was a reduction of inspiratory flows or addition of end-inspiratory plateau. In relation to T<sub>E</sub> 80% of T<sub>TOT</sub> (Ti 20%, ΠΠ 0% of T<sub>TOT</sub>, Ti/T<sub>TOT</sub> 0.2), Vtr and PEEPi were increased by 73% and 47% respectively when T<sub>E</sub> was reduced to 57% of T<sub>TOT</sub> (Ti 33%, ΠΠ 10% of T<sub>TOT</sub>, Ti/T<sub>TOT</sub> 0.43).

Table 2. TIME STABLE OF RESPIRATORY SYSTEM (T) AND R VALUE OF INDEX EQUATION DURING PASSIVE EXPIRATION.

Patient	τ	r
1	2.5	0.090
2	3.9	0.97
3	2.1	0.93
4	2.2	0.99
5	3.5	0.98
6	2.9	0.94
7	1.8	0.97



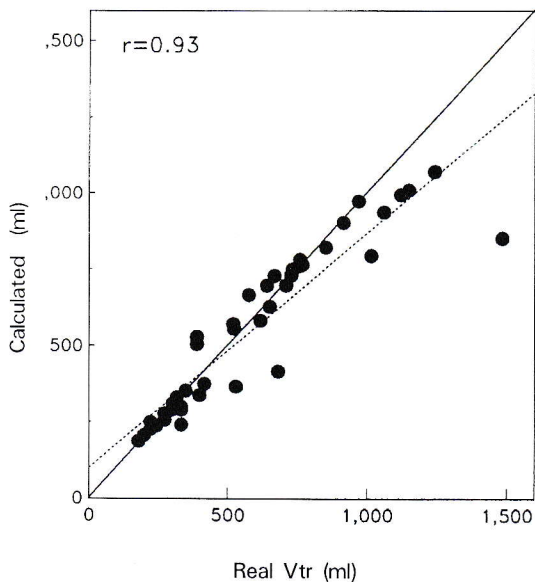
**Figure 2.** PEEPi and tidal volume over the static FRC at the end of expiration (Vtr) in relation to the stable inspiratory flow. Closed squares and adjoining line: Without end-inspiratory plateau. Opened squares and discontinued line: with end-inspiratory plateau 10% of T<sub>TOT</sub>.

- Significant difference statistically by mid stable inspiratory flow 1.01 l/sec under the same conditions of end-inspiratory plateau (0% or 10% of T<sub>TOT</sub>).
- Significant difference statistically by mid stable inspiratory flow 0.78 l/sec under the same conditions of end-inspiratory plateau.
- # Significant difference statistically by the respective mid stable inspiratory flow with no addition of end-inspiratory plateau.

The volume decrease, during passive expiration, followed first rate index equations in all patients (Table 2). The relationship of  $V_{tr}$ , which was estimated by only one measurement (time phases  $T_i$  20%,  $T_{PI}$  10%), with the equivalent observed values in different time phases of respiration is shown in figure 3. The correlation was significant statistically ( $r = 0.93$ ,  $y = 0.77 x + 98.5$ ) despite the fact that a slight deviation was observed in high values of  $V_{tr}$ .

The alterations of resistances of respiratory system and DR in relation to  $\dot{V}$  and the existence  $T_{PI}$  or not are shown in figure 4.  $R_{max}$  were not influenced significantly by the flows. On the contrary,  $R_{min}$  were increased and DR reduced significantly by  $\dot{V}$  increase. The addition  $T_{PI}$  did not significantly affect either the resistances or DR. Ppk was the only mechanical parameter of the respiratory system which was influenced significantly by  $\dot{V}$  (Table 3).

The effect of inspiration-expiration on the parameters of gaseous exchanges and the hemodynamic situation are shown in figure 5-7 and table 4. The increase of inspiratory flows was followed by significant rise of  $PaO_2$  without the addition  $T_{PI}$ . The pulmonary oxygenation index ( $PaO_2/P_{A}O_2$ ) was increased and the admixture of venous blood ( $Q_s/Q_T$ ) was decreased by  $\dot{V}$  increase but these alterations cannot be appreciated statistically. In each inspiratory flow, the addition of  $T_{PI}$  caused a small increase of oxygenation and reduction of venous admixture but these changes are also not significant statistically.



**Figure 3.** Correlation between calculated and real tidal volume over the static FRC at the end of expiration in different time phases of respiration. Adjoining line: Line of absolute similarity. Broken line: Calculated line by the method of minimum squares ( $y = ax + b$ ).

**Table 3.** EFFECT OF STABLE INSPIRATORY FLOW AND END-INSPIRATORY PLATEAU ON THE MECHANICAL CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY SYSTEM

	With no plateau			With plateau		
$T_i/T_{TOT}$	0.20	0.25	0.33	0.30	0.35	0.43
V	1.01	0.78	0.59	1.01	0.78	0.59
	$\pm 0.07$	$\pm 0.05$	$\pm 0.04$	$\pm 0.07$	$\pm 0.05$	$\pm 0.04$
Ppk	40.0	36.4*	32.1*+	40.3	37.3*	33.5*+
	$\pm 5.5$	$\pm 5.1$	$\pm 4.2$	$\pm 5.3$	$\pm 5.6$	$\pm 4.7$
$P_1$	25.6	26.0	26.6	26.3	26.5	28.3
	$\pm 4.1$	$\pm 3.5$	$\pm 3.6$	$\pm 4.3$	$\pm 4.5$	
Pp	21.3	21.4	22.4	22.7	23.0	24.0
	$\pm 3.6$	$\pm 3.0$	$\pm 3.3$	$\pm 3.8$	$\pm 3.6$	$\pm 3.8$
Est, rs	21.1	19.9	19.3	21.0	19.3	18.0
	$\pm 3.8$	$\pm 2.9$	$\pm 3.1$	$\pm 3.6$	$\pm 3.9$	$\pm 3.1$

Mid values  $\pm$  SE.  $T_i/T_{TOT}$ : active respiration time. V: stable inspiratory flow (l/sec). Ppk,  $P_1$ , Pp: dynamic and static airway pressures (cmH<sub>2</sub>O). Est, rs: static elastance of respiratory system at the end of inspiration (cmH<sub>2</sub>O/l).

\* Statistically significant difference at mid inspiratory flow 1.01 l/sec under the same conditions of end-inspiratory plateau.

+ Statistically significant difference at mid inspiratory flow 0.78 l/sec under the same conditions of end-inspiratory plateau.

**Table 4.** EFFECT OF STABLE INSPIRATORY FLOW AND END-INSPIRATORY PLATEAU ON HEMODYNAMIC PARAMETERS (5 PATIENTS).

	With no plateau			With plateau		
$T_i/T_{TOT}$	0.20	0.25	0.33	0.30	0.35	0.43
V	1.01	0.78	0.59	1.01	0.78	0.59
	$\pm 0.07$	$\pm 0.05$	$\pm 0.04$	$\pm 0.07$	$\pm 0.05$	$\pm 0.04$
MAP	84.8	92.8	89.0	83.7	79.9	87.9
	$\pm 5.4$	$\pm 5.9$	$\pm 4.1$	$\pm 5.5$	$\pm 2.6$	$\pm 5.6$
CVP	12.4	13.1	12.1	12.5	12.7	14.1
	$\pm 1.5$	$\pm 1.7$	$\pm 1.0$	$\pm 1.6$	$\pm 1.4$	$\pm 0.8$
Pcwp	12.4	14.0	12.9	14.3	13.4	13.6
	$\pm 2.2$	$\pm 2.2$	$\pm 1.8$	$\pm 2.1$	$\pm 1.8$	$\pm 1.7$
CI	2.4	2.5	2.4	2.3	2.2	2.2
	$\pm 0.2$	$\pm 0.2$	$\pm 0.3$	$\pm 0.2$	$\pm 0.2$	$\pm 0.2$
SVRI	2362	2682	2831	2724	2637	2687
	$\pm 460$	$\pm 403$	$\pm 520$	$\pm 507$	$\pm 335$	$\pm 427$
PVRI	507	473	575	459	435	505
	$\pm 115$	$\pm 74$	$\pm 99$	$\pm 125$	$\pm 82$	$\pm 112$
LVSWI	27.5	28.3	25.8	24.5	22.6	23.1
	$\pm 3.0$	$\pm 2.7$	$\pm 2.4$	$\pm 2.3$	$\pm 2.5$	$\pm 1.5$
RVSWI	6.1	5.5	5.4	4.7	3.9	4.0
	$\pm 1.6$	$\pm 1.0$	$\pm 1.1$	$\pm 1.1$	$\pm 1.0$	$\pm 1.0$
$DO_2$	725	740	679	690	658	659
	$\pm 95$	$\pm 83$	$\pm 72$	$\pm 97$	$\pm 95$	$\pm 76$
$VO_2$	185197	186	201	189	207	
	$\pm 22$	$\pm 23$	$\pm 14$	$\pm 15$	$\pm 21$	$\pm 17$

Mid values  $\pm$  SE.  $T_i/T_{TOT}$ : active time. MAP, CVP, Pcwp: mid arterial central venous and wedge pressure respectively (cmHg). CI: kardial index (l/min/m<sup>2</sup>). SVRI, PVRI: index of systematic and pulmonary vessel resistances respectively (dynxscm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>). LVSWI, RVSWI: systolic work index of left and right ventricle, respectively (gxm/m<sup>2</sup>).  $DO_2$ : transport O<sub>2</sub> (ml/min). V: consumption O<sub>2</sub> (ml/min).

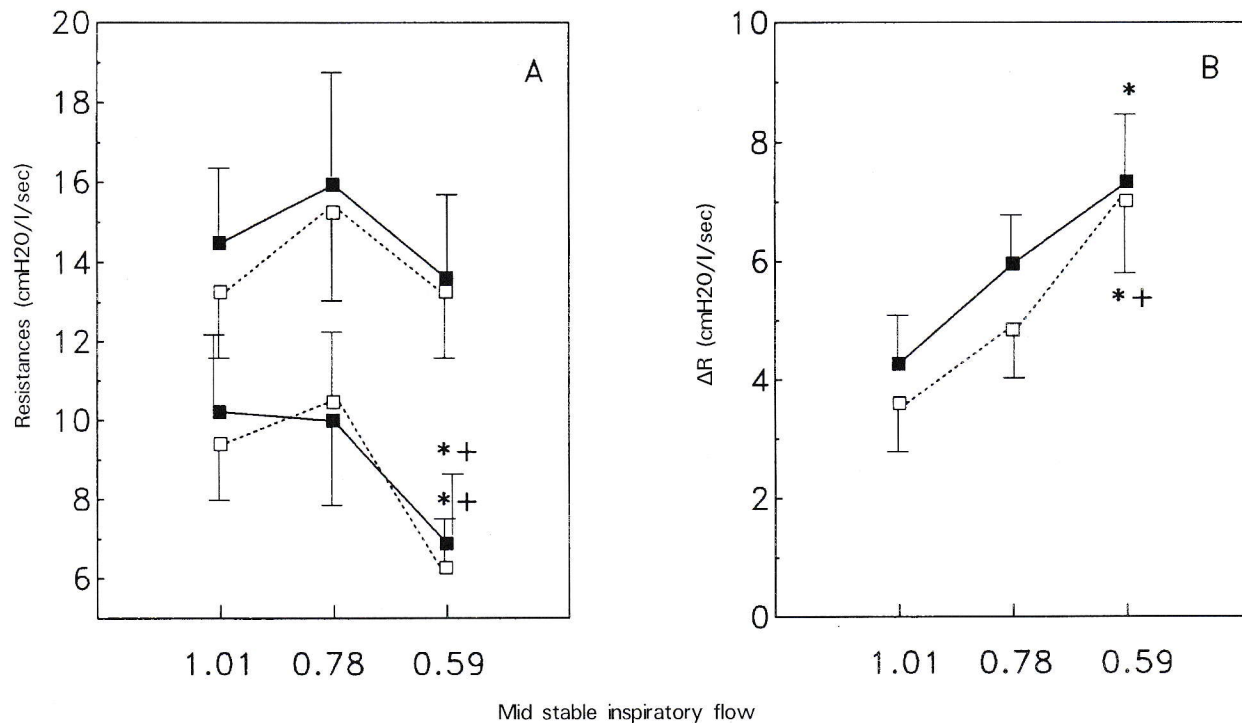


Figure 4. Resistances (R<sub>max</sub> and R<sub>min</sub>) and DR (R<sub>max</sub>–R<sub>min</sub>) in relation to the stable inspiratory flow. Symbols as figure 2.

The alveolar ventilation (PaCO<sub>2</sub>, V<sub>Dc</sub>) was not influenced significantly by  $\dot{V}$ . On the contrary, the addition of ΤΠ caused significant reduction of PaCO<sub>2</sub> and V<sub>Dc</sub>. PvO<sub>2</sub> was increased considerably by  $\dot{V}$  increase, while the addition ΤΠ caused decrease of its value which was important statistically only at higher  $\dot{V}$ . It is important to report the significant reduction of stroke volume index of the remaining parameters, when  $\dot{V}$  was decreased by a parallel, but not statistically significant reduction in cardiac index.

## Discussion

A group of patients with severe COPD was studied. Indeed, the respiratory system did not reach the static balance volume in all patients at the end of expiration despite the time phases of breathing. The consequence was the existence of PEEPi and air trapping, whose width was 2.1 to 22.6 cm H<sub>2</sub>O and 223 to 1150 ml respectively in Ti 25% and ΤΠ 10% of T<sub>TOT</sub> during time phases that the patients are ventilated in a ventilator. The airway resistances (R<sub>min</sub> and R<sub>max</sub>) were about fivefold the observed ones in comparable inspiratory flows at the same time phases in unconscious and anesthetized normal individuals<sup>15</sup>. The elastance of respiratory system was slightly increased in accordance to normal individuals<sup>15</sup> probably because of hy-

perdilation<sup>3</sup>.

Similar mechanical characteristics of the respiratory system have been reported in patients with COPD during mechanical ventilation by others<sup>3,7,16,17</sup>, suggesting that the studied group of patients with COPD is typical and is often found at intensive units of treatment.

As it was expected V<sub>tr</sub> and PEEPi were influenced significantly by T<sub>E</sub>. In each reduction of T<sub>E</sub>, a respective increase of V<sub>tr</sub> and PEEPi was observed. It has been proved that the dynamic hyperdilation rate can be anticipated relatively accurately if V<sub>TOT</sub> is measured only once. So it is possible, for the respiratory parameters to be changed in the ventilator by a simple and fast measurement in order to achieve the desirable rate of dynamic hyperdilation. Relative findings have been reported by Tuxen and Lane<sup>8</sup>. Anyway, this analysis presupposes stable compliance and airway resistance during passive expiration that is not always effective in patients with COPD<sup>3</sup>. Probably a slight deviation, which was noticed between measured and expected V<sub>tr</sub>, is due to this, especially at high volumes. The Static elastance of the respiratory system at the end of inspiration was found stable and independent of the inspiratory flows and the end-inspiratory plateau. This indicates that the current volume–pressure of the respiratory system is linear at end-inspiratory volumes in the checked group of patients and is not influenced

significantly by the observed changes of dynamic hyperdilation. The same findings are reported by Georgopoulos et al<sup>3</sup> and Rossi et al<sup>7</sup> in a similar group of patients.

On the contrary Connors et al<sup>9</sup> support that the increase of inspiratory flows is followed by considerable reduction of elastance, measured in end-inspiratory volumes. However in Connors et al study<sup>9</sup> on the estimation of elastance, PEEPi was not considered which is mainly found in mechanically ventilated patients with COPD. Indeed if the end-inspiratory elastance is not corrected for PEEPi, there is a decrease in its value, parallel to a reduction of dynamic hyperdilation and PEEPi. In our study the incorrigible Est,  $r_s$  was decreased by 25% when the flows were increased by Ti change of 33% to 20% of T.

It is known that the difference  $P_{pk} - P_1$  reflects pressure fall due to the airflow via the airway<sup>11</sup>. Therefore, Rmin represent airway resistances with no participation of resistances due to thoracic wall or lung tissues. This is effective even in conditions of significant lung inhomogeneity as Ludwing et al<sup>18</sup>, showed in dog lungs without thoracic wall. So the increased Rmin, which were observed in our study due to airway resistances, are findings absolutely conventional to pathophysiology of COPD. In normal people<sup>15</sup> and animals<sup>12</sup>, Rmin are increased linearly by  $\dot{V}$  increase according to Rohrer's equation<sup>19</sup>

$$R_{min} = K_1 + K_2 \times \dot{V}$$

$K_1$  and  $K_2$  are stable. On the contrary in patients with ARDS, Rmin do not depend on  $\dot{V}$  because a significant part of resistance may be positioned at regional segments of lung and so the relationship cannot be described using the stable  $K_2$  which refers to central airways<sup>20</sup>. Under those conditions Rmin change in patients with COPD as in normal people: they increase with the  $\dot{V}$  rise. However, we did not try to describe the relationship between Rmin and  $\dot{V}$  using the Rohrer equation for two reasons: 1) we measured resistances in only three different flows, a fact that makes difficult the positioning of respective values on a linear equation and 2) in each  $\dot{V}$ , the lung volume was altered because the patients had dynamic hyperdilation which, as we proved, depends directly on  $T_E$ . So in each  $\dot{V}$  Rmin corresponded to a different lung volume which influenced their values independently<sup>15</sup>.

According to the analysis of Bates et al<sup>11</sup>, DR is due to the tissues elastic behaviour and the lung inhomogeneity because there are regions with different time stables. In patients with COPD the lung inhomogeneity will have to contribute to this difference significantly.

Indeed, DR is about 4-5 times smaller than the DR we observed in our study in relation to normal and in comparative inspiratory flows<sup>15,16,21</sup>. Probably the highest value in patients with COPD is due to the lung

tissue inhomogeneity. The observed DR agrees with previous studies in a similar group of patients<sup>3,7,16</sup>.

The model of Bates et al<sup>11</sup> foresees that DR is increased parallel to the decrease of inspiratory flows. Indeed it was been proved that this happens to normals as well as to patients. Our study showed that patients with COPD also behave in a way which agrees with the Bates et al model<sup>11</sup>. DR was increased after the flow had been decreased by a change of inspiratory times of 20% to 33%. The participation of lung inhomogeneity in this change is difficult to explain by this study.

However, indirect indications support that the DR increase by  $\dot{V}$  decrease is due to the increase of lung inhomogeneity in part. We observed that the maximum value of  $PaO_2$  and  $PaO_2/P_{A}O_2$  and the minimum venous admixture were measured in the highest inspiratory flows. Similar findings have been reported by Connors et al<sup>9</sup>, Tuxen and Lane<sup>8</sup>. The  $PaO_2$  increase was not followed by increase of alveolar ventilation because a parallel increase of  $PaO_2/P_{A}O_2$  was observed while the dead space and  $PaCO_2$  remained relatively stable. Therefore the improvement of oxygenation must be due to an improvement of  $\dot{V}/Q$  disturbances, decrease of blood shunt from right to left and the significant increase of  $PvO_2$ . Which of these mechanisms is the dominant, is not known.

Connors et al<sup>9</sup> suggested that in patients with COPD dynamic hyperdilation is followed by relatively higher hyperdilation and hypoventilation of lung segments with high time stable (slow segments) in relation to those with low time stable (quick segments). The increase of  $T_E$  with the rise of inspiratory flows resulting in decrease of dynamic hyperdilation of slow segments and redistribution of ventilation of hyperventilated quick segments to hypoventilated slow ones resulting in the improvement of the relationship  $\dot{V}/Q$ . The  $PaO_2$  and  $Pa_2/P_{A}O_2$  increase and the reduction of venous admixture which were observed in our study, support this hypothesis.

The reduction of dynamic hyperdilation and PEEPi with the  $T_E$  increase had remarkable results on patient's hemodynamic condition. Indeed, significant decrease of stroke volume index was observed in low inspiratory flows and especially after TPI addition. Several mechanisms have been suggested in order to explain the decrease of Stroke volume when the dynamic hyperdilation rate is increased, such as the reduction of venous return, the increase of right afterload, the decrease of left ventricle compliance and the reduction of myocardium contractility<sup>22-26</sup>. In our study the maximum changes of PEEPi mid value was about 5 cmH<sub>2</sub>O. Dhainaut et al<sup>22</sup> suggest that such small increases (< 10 cmH<sub>2</sub>O) can cause fall of cardiac output and stroke volume mainly because of the decrease of venous

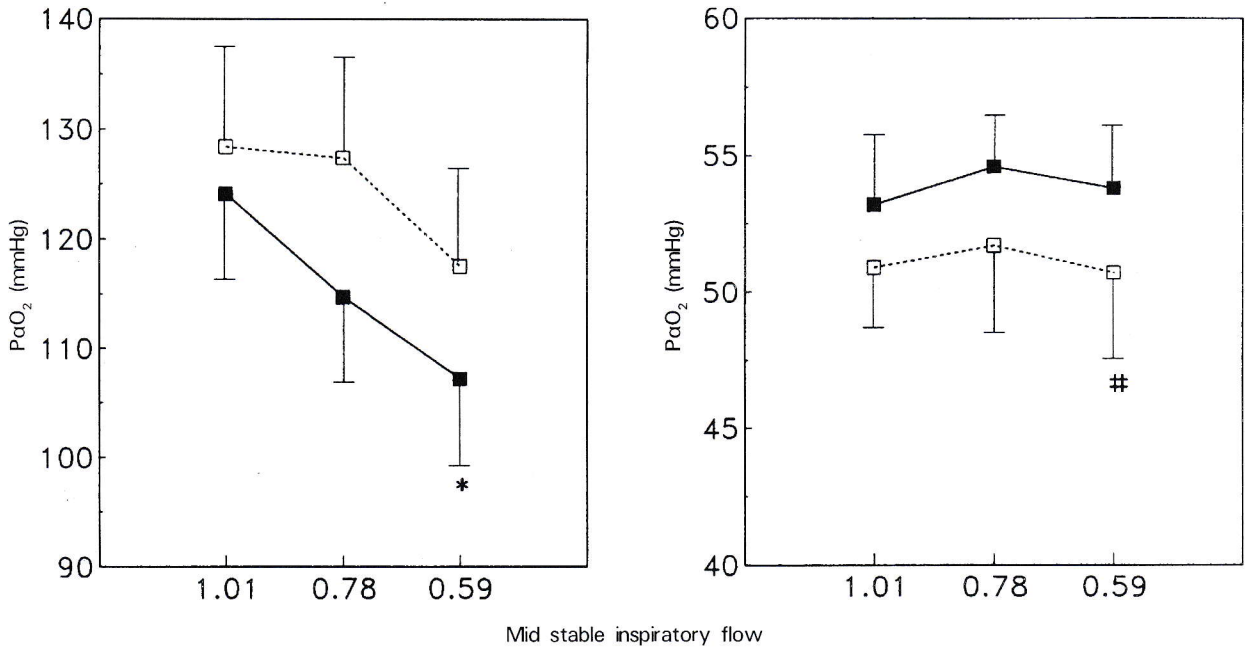


Figure 5. PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> in relation to the stable inspiratory flow. Symbols just as a figure 2.

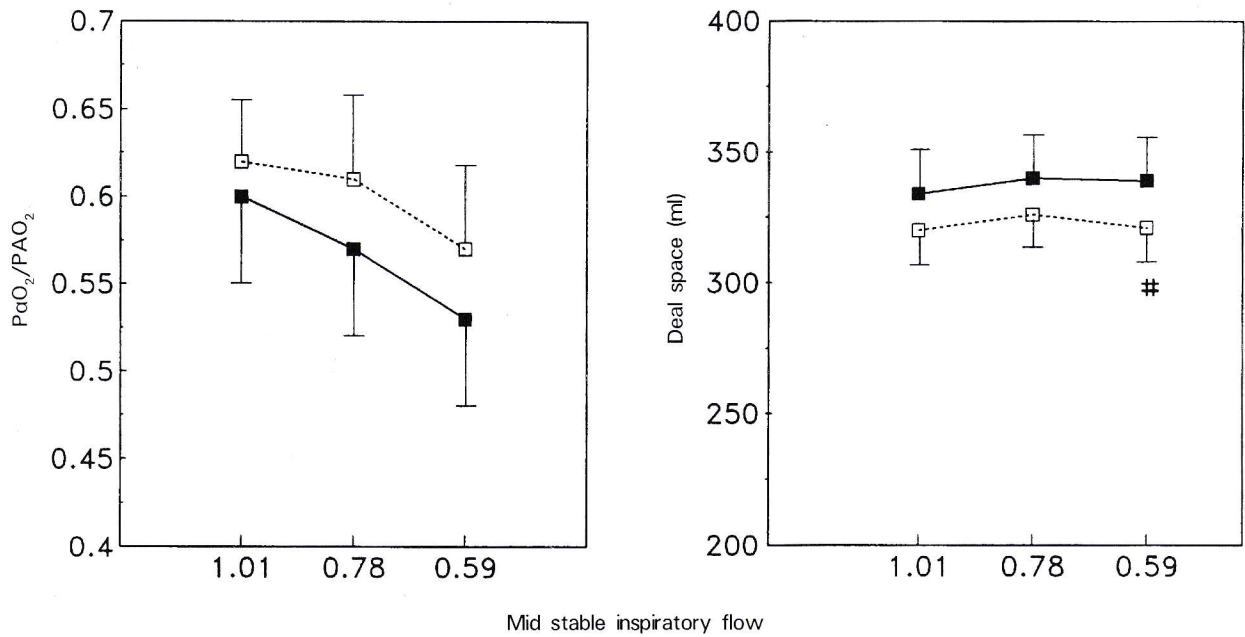
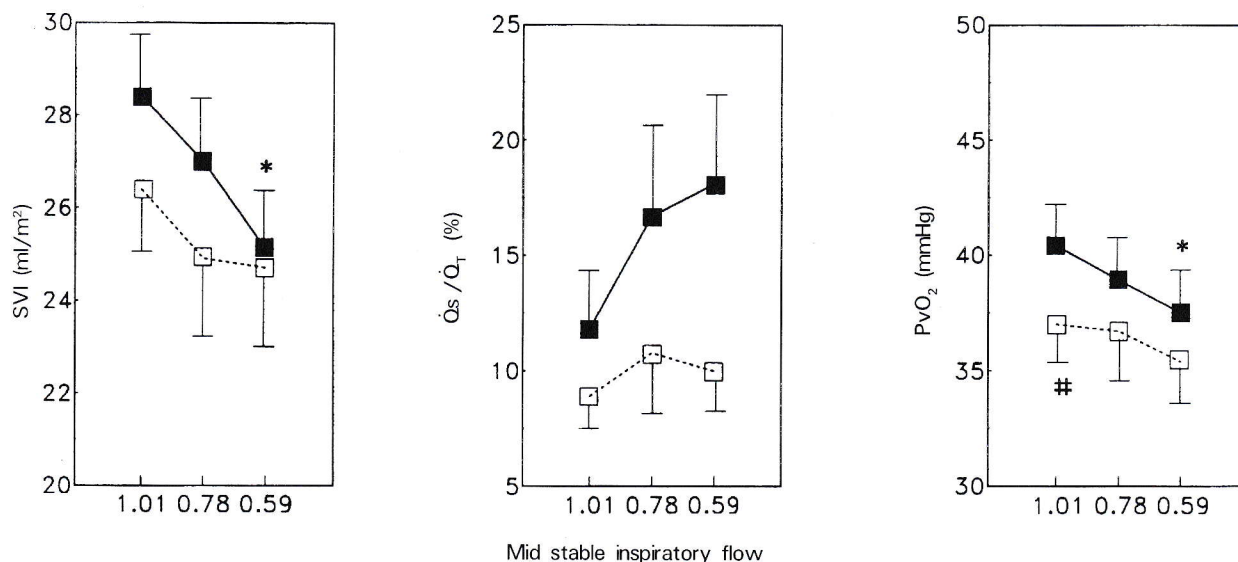


Figure 6. Pulmonary oxygenation index (PaO<sub>2</sub>/P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>) and corrected dead space in relation to the stable inspiratory flow. Symbols just as a figure 2.

return.

The other mechanisms contribute when greater alteration of PEEP<sub>i</sub> are made. It was shown that the right afterload did not change significantly with the alterations of dynamic hyperdilation because PVR remained

stable. The consequence of this must be the maintenance of interventricular septum at stable position and no alteration of left compliance<sup>22</sup>. Finally, the small decrease of systolic work of left and right ventricle, which was observed, is probably due to the reduction of



**Figure 7.** Stroke volume index (SVI), % admixture of venous blood ( $\dot{Q}_s / \dot{Q}_T$ ) and PvO<sub>2</sub> in relation to the stable inspiratory flow. Symbols just as in figure 2.

stroke volume because of decrease of right preload and not of contractility change. Our results proved that stroke volume reduction is mainly due to decrease of venous return because of increase of pleural pressures.

A special reference must be made to the observed changes of PvO<sub>2</sub>. In each increase of T<sub>E</sub>, despite the cause which was the reduction of T<sub>I</sub> or the increase of  $\dot{V}$ , an increase of PvO<sub>2</sub> was observed. PvO<sub>2</sub> is a good index which reflects the tissue oxygenation and depends on many factors such as the content in O<sub>2</sub> of arterial blood, the cardiac output and  $\dot{V}O_2$ <sup>27</sup>. Our study proved that the improvement of tissue oxygenation, after T<sub>E</sub> increase, is mainly due to the significant increase of stroke volume.

It has been suggested<sup>28,29</sup> that patients with high airway resistances should be ventilated by low inspiratory flows in order to reduce the maximum airway pressures and so complications such as barotrauma and hemodynamic instability may be avoided. It has been clearly shown that the maximum airway pressure (Ppk) does not reflect the alveolar pressure and the dynamical hyperdilation rate, the critical parameters for the mentioned complications. Indeed Ppk was reduced significantly when  $\dot{V}$  were decreased, while at the same time, PEEPi and Vtr were remarkably increased by parallel reduction of stroke volume and PvO<sub>2</sub>. Therefore, Ppk is an unreliable index, concerning the evaluation of pulmonary hyperdilation and alveolar pressure. It is believed that the dynamical hyperdilation rate must be estimated either directly by Vtr measurement or indirectly by the modern measurement of PEEPi and Pp.

The T<sub>I</sub> addition is an acceptable action during mechanical ventilation. It is believed that the end-inspiratory plateau (T<sub>I</sub>) contributes to better oxygenation of blood and to reduction of microatelectasises especially on the gravity, dependant, lung segment<sup>30</sup>. Indeed, this happens in patients with serious oxygenation disorders and significant decrease of pulmonary volumes because of increased elastance (ARDS)<sup>30</sup>. On the contrary patients with COPD usually do not have oxygenation problem and the lung volumes are probably big because of dynamic hyperdilation<sup>3</sup>. Therefore, T<sub>I</sub> addition could not be useful in a group of patients with airway obstruction. Indeed, it was proved that T<sub>I</sub> addition is not followed by remarkable improvement clinically in gaseous exchange while on the other hand it causes aggravation of dynamic hyperdilation, decrease of tissues oxygenation and relative hemodynamic instability.

The improvement of gaseous exchanges, which was observed after the addition of plateau in low flows, disappeared by flows increase. However it must be emphasized that the results are acute and it is unknown if these patients' ventilation, with no T<sub>I</sub> for a long time, could have a different effect.

Finally it was proved that in a group of patients with COPD the alteration of inspiration-expiration, (respirations frequency and V<sub>T</sub> stable) during mechanical ventilation, affects significantly the mechanical characteristics of the respiratory system, the gaseous exchange and the hemodynamic condition. The increase of inspiratory flows is followed by rise of airway re-

sistances, decrease of lung inhomogeneity, better oxygenation of arterial blood and tissues and improvement of cardiac function. These benefits derived by the significant reduction of dynamical hyperdilatation rate after  $T_E$  increase. It was also shown that the respiratory parameters ( $V_T$ ,  $T_i$ ,  $T_{TOT}$ ), may be changed by only one measurement of  $V_{tr}$  and the desirable rate of dynamical hyperdilatation achieved.

It is suggested that patients with COPD must be ventilated by high flows and as much as possible increased  $T_E$  during controlled mechanical ventilation. The addition of an end-inspiratory plateau does not have, as best directly, significant results on gaseous exchange, while at the same time it increases the dynamic hyperdilatation via  $T_E$  reduction and negatively influences the tissue oxygenation.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pepe P.E., Marini J.J.: Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, 126: 166-170.
2. Murciano D., Aubier M., Bussi S., Derenne J.R., Pariente R., Milic-Emili J.: Comparison of esophageal, tracheal, and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981, 126: 837-841.
3. Georgopoulos D., Giannouli E., Patakas D.: Effect of extrinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med.* 1993, 19: 197-203.
4. Marini J.J.: Should PEEP be used in airflow obstruction? Editorial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989, 140: 1-3.
5. Fleury B., Murciano D., Talamo C., Aubier M., Pariente R., Milic-Emili J.: Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 132: 822-827.
6. Gottfried S.B., Rossi A., Higgs B.D., Calverly P.M., Zocchi L., Bozic C., Milic-Emili J.: Non-invasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 131: 414-420.
7. Rossi A., Gottfried S.B., Higgs B.D., Zocchi L., Grassino A., Milic-Emili J.: Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J. Appl. Physiol.* 1985, 58: 1849-1858.
8. Tuxen D.V., Lane S.: The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airways pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136: 872-879.
9. Connors A.F., McCaffree R.D. Jr., Gray B.A.: Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981, 124: 537-543.
10. Hughes R., May A.J., Widdicombe J.: Stress relaxation in rabbit's lungs. *J. Physiol. London* 1959, 146: 85-97.
11. Bates J.H.T., Rossi A., Milic-Emili J.: Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 1985, 58: 1840-1848.
12. Kochi T., Okubo S., Zin W.A., Milic-Emili J.: Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.* 1988, 64: 441-450.
13. Shoemaker W.C.: Shock state: pathophysiology, monitoring, outcome prediction and therapy. In: Shoemaker, Ayres, Grenvik, Holbrook, Thompson (eds). *Textbook of critical care*. Saunders, Philadelphia 1989, pp. 977-993.
14. Brody A.W.: Mechanical compliance and resistance of the lung-thorax calculated from the flow recorded during passive expiration. *Am. J. Physiol.* 1954, 178: 189-196.
15. D'Angelo E.F., Calderini E., Torri G., Robatto F.M., Bono D., Milic-Emili J.: Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J. Appl. Physiol.* 1989, 67: 2556-2564.
16. Pesenti A., Pelosi P., Rossi N., Virtuani A., Brazzi L., Rossi A.: The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 144: 101-107.
17. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R., Polese G., Manzin E., Milic-Emili J., Rossi A.: Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988, 138: 355-361.
18. Ranieri V.M., Giuliani R., Cinnella G., Pesce C., Brienza N., Ippoliti E.L., Pomo V., Fiore T., Gottfried S., Brienza A.: Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 147: 5-13.
19. Ludwig M.S., Romero P.V., Sly P.D., Fredberg J.J., Bates J.H.T.: Interpretation of interrupter resistance after histamine-induced constriction in dogs. 1990, 68: 1651-1656.
20. Rohrer F.: Der Stromungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Amungungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken. *Pfluegers Arch Gesamte Physiol. Menschen. Tiere.* 1915, 162: 255-259.
21. Eissa N.T., Ranieri V.M., Corbeil C., Chasse M., Robatto F.M., Braidy J., Milic-Emili J.: Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. *J. Appl. Physiol.* 1991, 70: 2719-2729.
22. Dhainault J.F., Aouate P., Brunet F.P.: Circulatory effect of positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury. In: S.M. Scharf, and S.S. Cassidy, eds. *Heart-lung interaction in health and disease*. New York, Marcel Dekker, 1989, pp. 809-838.
23. Prewitt R.M., Oppenheimer L., Sutherland J.B., Wood L.D.H.: Effects of positive end-expiratory pressure on left ventricular mechanics in patients with hypoxic respiratory failure. *Anesthesiology* 1981, 55: 409-415.

24. Jardin F., Farcot J.C., Baisante L., Curien N., Margairaz A., Bourdarias J.P.: Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304: 387–392.
25. Dhainaut J.F., Devaux J.Y., Mausallier J.F., Brunet F., Villemaunt D., Huyghebaert M.F.: Mechanisms of decreased left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation in ARDS. *Chest* 1986, 90: 74–80.
26. Cassidy S.S., Robertson C.H., Pierce A.K.: Cardiovascular effects of positive end-expiratory pressure in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1978, 44: 743–750.
27. Georgopoulos D., Anthonisen N.R.: Oxygen therapy. *Curr Pulmonol* 1990, 11: 221–246.
28. Sykes M.K., McNicol M.W., Cambell E.J.M.: Respiratory failure in pulmonary disease. In: *Respiratory failure*. Philadelphia F.A. Davis 1969, pp. 243–272.
29. Webb A.K., Bilton R.H., Hanson G.: Severe bronchial asthma requiring ventilation. A review of 20 cases and advise on management. *Postgrad Med. J.* 1979, 55: 161–170.
30. Marini J.J.: Mechanical ventilation. *Curr. Pulmonol.* 1988, 9: 165–208.

## "Σπάνια περίπτωση λευκοπενίας μετά χορήγηση ριφαμπικίνης σε ασθενή με ενεργό πνευμονική ΤΒC"

Δ. ΡΑΠΤΗ, Δ. ΤΖΑΒΕΛΛΑΣ, Γ. ΑΡΑΠΗΣ, Κ. ΚΑΛΟΠΙΣΗ, Β. ΤΣΟΥΤΣΟΣ, Δ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ

### Ιστορικό

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 71 χρόνων, ο οποίος κατά την εισαγωγή του στο Νοσοκομείο αναφέρει από τετραμήνου, έντονο ξηρό βήχα, δεκαδική πυρετική κίνηση, καταβολή, ανορεξία και απώλεια βάρους (10 kg).

### Συνήθειες και τρόπος ζωής

Ιερέας, δεν πίνει, δεν καπνίζει

### Ατομικό αναμνηστικό

Πάσχει από Σακχαρώδη διαβήτη από το 1971 που ρυθμίζεται με 2tabl Daonil την ημέρα

### Φυσική εξέταση

Αναπνευστικό Σύστημα:

Επισκόπηση: Κινητικότητα θώρακος φυσιολογική

Επίκρουση: Σαφής πνευμονικός ήχος

Ακρόαση: Ελάττωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος και στα δύο ημιθωράκια παχείς, μη μουσικοί ρόγχοι, στην αριστερή βάση. Φωνητικές δονήσεις φυσιολογικές

Πεπτικό Σύστημα:

Ήπαρ, σπλην, αφηλάφητα. Κοιλιά μαλακή ανώδυνη κατά την πίεση, δεν ψηλαφώνται ενδοκοιλιακές μάζες.

Από τα υπόλοιπα συστήματα τίποτα το παθολογικό. Λεμφαδένες αφηλάφητοι.

Γενική αίματος: Ht 40%, Hb 12,8 gr%, λευκά 6.200 κκx (πολ. 68%, ηωσ. 1%, λεμφ. 30%) TKE 137 mm/H, Αιμοπετάλια 280.000 K/UL.

Γενική Ούρων: EB 1020, αντίδραση: ουδέτερη, λεύκωμα (-), σάκχαρο (-), οξύνη (-), χολοχρωστ. (-), ποοσφαίρια: σπανιύτατα, επιθήλια: σπάνια πλακώδη.

Σάκχαρο: 2,59 gr %, ουρία, 0,40 gr %, κρεατινίνη 1,50 mg %, K 4,8 meg/lit., Na 136 meg/lit, τρανσα-

μινάσες και αλκαλική φωσφατάση φυσιολογικές, χολερυθρίνη 0,40 mg%, χρόνος προθρομβίνης 62% (χρ. μ 12", χρ. εξετ. 14") αυστραλιανό αντιγόνο (-).

Κυτταρολογική πτυέλων (-), πτύελα για B-KOCH με αντιφορμίνη θετικά, αέρια αίματος PO<sub>2</sub>, 77 mmHg, 38 mmHg, pH 7,40. Λεύκωμα ορού ολικό 6,6 (3,0 σφαιρ., 3,6 Λ/Σ 0,85). Mantoux με 2TU PPDRT 23: αρνητική.

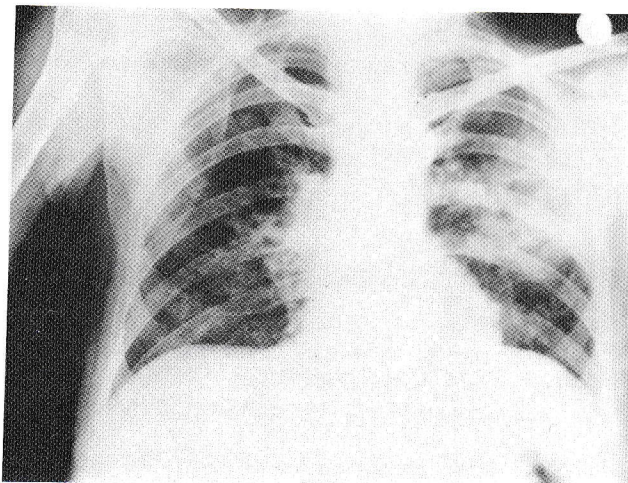
### Ακτινογραφία Θώρακος

Ανομοιογενής σκίαση με ασαφή όρια κατά το μέσο και άνω πνευμονικό πεδίο αριστερά. Στο κέντρο της σκίασης παρατηρείται διαυγαστική εικόνα. Επίσης παρατηρείται άνωση του αριστερού ημιδιαφράγματος και ανομοιογενής σκίαση κατά το δεξιό μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο με πολλαπλές διαυγαστικές εικόνες. Η σκίαση συνδέεται με τη δεξιά πύλη.

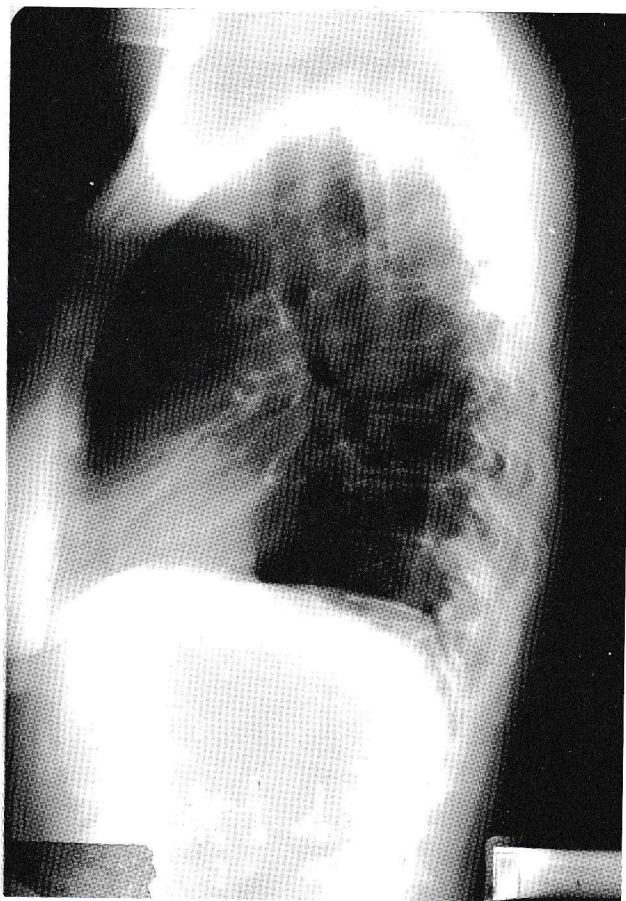
Ο ασθενής τέθηκε σε αντι ΤΒC αγωγή με RMP 600 mg, INH 300 mg, PZA 2 gr, ETB 1.200 mg και tabl B<sub>6</sub> IXI. 15 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας παρατηρήθηκε βελτίωση στη γενική κατάσταση του ασθενούς, πτώση του πυρετού, αύξηση του σωματικού βάρους. Σε επανέλεγχο της γενικής εξέτασης αίματος είχαμε: Λευκά: 1500 (ήταν αδύνατο να βγει τύπος), Ht: 41%, Hb: 13,2 gr. %, αιμοπετάλια: 320.000 K/UL. Έγινε δύο φορές επανάληψη της εξέτασης, για το ενδεχόμενο λάθους, αλλά το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο.

### Διαφορική διάγνωση

1. Λοιμώδη νοσήματα (μικρόβια-ιοί-ρickettsias-πρωτόζωα)
2. Τοξικά δρώσες ουσίες α) αντιβιοτικά, β) αντιφυματικά, γ) αναλγητικά δ) αντιθυρεοειδικά δ) κυτταροστατικά ε) αρσενικούχα κ.ά.
3. Νοσήματα αίματος:
  - 1) Συνοδευόμενα από μεγαλοσπληνία: α) αλευχαιμική λευχαιμία, β) ιδιοπαθής κακοήθης αναιμία γ) χρόνια υπόχρωμη σιδηροπενική αναιμία δ) υπερ-



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.

- σπληνισμός.
- 4. Κίρρωση ήπατος (αλκοολισμός)
- 5. Νοσήματα κολλαγόνου (ερυθηματώδης λύκος)

#### Διαγνωστική προσπέλαση

1. Κλινική εξέταση: ίδια ευρήματα με της εισόδου.
2. Ρο Θώρακος: ίδια εικόνα με της εισαγωγής
3. Βιοψία μυελού: αρνητική  
Μυελόγραμμα: παρατηρείται κυτταροβρίθεια στα μυελικά παρασκευάσματα. Όλες οι σειρές παρουσιάζουν σε όλα τα στάδια ωρίμανσης. Η λευκή σειρά παρουσιάζει ελαφρά μειωμένη αντίδραση. Άτυπα κύτταρα δε παρατηρήθηκαν.
4. Καλλιέργεια πτυέλων για κοινούς κόκκους (-) αρνητική. Σίδηρος ορού 80 gr/ml Vidal, Wright (-).
5. Επανάληψη ηπατικού ελέγχου κ.φ.
6. Scanning ήπατος: αρνητικό (όρια σπληνός φυσιολογικά).
7. Κολλαγονικός έλεγχος αρνητικός Ra test, CRP, κύτταρα λύκου, αντιπυρηνικά αντισώματα, ανοσοηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: κ.φ.

Ο ασθενής λόγω της λευκοπενίας καλύφθηκε με αντιβιοτικό ευρέως φάσματος και διακόπηκε δοκιμαστικά η RMP για 15 ημέρες, ενώ συνέχισε τη θεραπεία με τα υπόλοιπα φάρμακα. Η νέα γενική αίματος μετά 15 ημέρες έδειξε βελτίωση της αιματολογικής εικόνας. Λευκά 2.400 (Πολ. 67% Ηωσ. 2%, Λεμφ. 30%). Έγιναν επανειλημμένες μετρήσεις ανά εβδομάδα με συνεχή βελτίωση της αιματολογικής εικόνας, η οποία μέσα σε δύο μήνες αποκαταστάθηκε πλήρως. Λευκά 7000 (Πολυμ. 67/Ηωσ. 2/Λεμφ. 30%).

#### Συζήτηση

Οι αιματολογικές διαταραχές που προκαλεί η ριφαμπικίνη είναι: λευκοπενία, θρομβοπενία ή και τα δύο μαζί, με ή χωρίς πορφύρα<sup>1</sup>.

Επίσης, έχουν περιγραφεί, αιμολυτική αναιμία και ηωσινοφιλία<sup>2,3</sup>. Η λευκοπενία και η θρομβοπενία συνήθως εμφανίζονται κατά τη διακεκομμένη θεραπεία με RMP αλλά έχουν περιγραφεί και κατά την καθημερινή χορήγηση, ιδιαίτερα αν συνεχιστεί η θεραπεία, μετά από προσωρινή διακοπή<sup>4,5</sup>.

Ο μηχανισμός που προκαλεί τη λευκοπενία είναι άγνωστος. Έχουν ενοχοποιηθεί ανοσολογικοί και τοξικοί παράγοντες<sup>6,7,8</sup>.

Έχει περιγραφεί ανοσοκατασταλτική δράση της RMP in vitro, όπως μείωση της πρωτογενούς παραγωγής αντισωμάτων στα ερυθρά αιμοσφαίρια προβάτου και μείωση της αναμνηστικής απάντησης σε εμβόλιο κατά της salmonella typhi<sup>9</sup>. Μερικοί ερευνητές ισχυρίζονται ότι η RMP αμβλύνει την κυτταρική ανοσία, με πτωχή απάντηση στη φυτοαιμοσυγκολλητίνη in vitro<sup>10</sup>. Δεν έχει ανακοινωθεί νόσηση από την πιθανή αυτή ανοσοκαταστολή, υπό τη μορφή αυξημέ-

νης ευαισθησίας σε άλλες λοιμώξεις ή ανικανότητα ίασης της TBC (Farr και συν. 1982). Σύμφωνα με τον Humber και συν.<sup>11</sup> υπάρχει μια ελάττωση του συνολικού αριθμού των λευκοκυττάρων και μία αύξηση των T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς που παίρνουν RMP. Λευκοκυττάρωση έχει επίσης ανακοινωθεί κατά τη θεραπεία RMP χωρίς μεταβολές στο μυελό των οστών. Η πανκυτταροπενία και η λευκοπενία ακολουθούν πολλές φορές τη μη αντιδραστική μορφή κεχροειδούς φυματίωσης, πιθανόν σαν αποτέλεσμα της μειωμένης δραστηριότητας των T λεμφοκυττάρων<sup>12</sup>. Λευκοπενία έχει βρεθεί στο 1% όλων των τύπων της φυματίωσης<sup>13</sup>.

Η γνώμη που επικρατεί σε ορισμένες μελέτες είναι ότι η λευκοπενία από RMP δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία και συνήθως αποκαθίσταται παρά τη συνέχιση της θεραπείας<sup>14,4,15</sup>.

Σύμφωνα με άλλες μελέτες σε μεγάλη πτώση των λευκών, επιβάλλεται η διακοπή του φαρμάκου για την αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας<sup>16,1</sup>. Επίσης υποστηρίζεται ότι δεν πρέπει να χορηγηθεί πάλι RMP μετά την αποκατάσταση της λευκοπενίας για τον κίνδυνο σοβαρότερων διαταραχών<sup>5</sup>. Εάν θεωρηθεί απαραίτητο μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα να ξαναδοθεί το φάρμακο πρέπει να ξεκινήσει κανείς από μικρές δόσεις καθημερινά, τις οποίες θα αυξάνει με αργό ρυθμό<sup>5</sup>, εκτός από την περίπτωση της θρομβοπενικής πορφύρας, όπου δεν πρέπει ποτέ να ξαναχορηγηθεί RMP<sup>4,5</sup>.

Ο Newman και συν.<sup>17</sup>, παρατηρήθηκαν πιο εκσεσημασμένη πτώση των λευκών, σε ασθενείς που έπαιρναν RMP-INH-ETB απ' αυτούς που έπαιρναν RMP-INH, υποθέτοντας έτσι ότι η ETB παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της λευκοπενίας. Σε νεότερη μελέτη με 23 περιπτώσεις λευκοπενίας<sup>1</sup> 14 έπαιρναν RMP-INH και 7 RMP-INH-ETB, πράγμα που δείχνει ότι η ETB δεν παίζει κάποιο σοβαρό ρόλο στη λευκοπενία, και ίσως τα ευρήματα της μελέτης του Newman και συν. να ήταν ένα χαρακτηριστικό που αφορά τη μαύρη φυλή, αφού όλοι οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν μαύροι.

Στη δική μας περίπτωση, θεωρήσαμε ότι η λευκοπενία οφειλόταν στην RMP αποκλείοντας την ίδια τη νόσο σαν αίτιο της λευκοπενίας, γιατί συνήθως σ' αυτή την περίπτωση η αιματολογική διαταραχή προϋπάρχει της θεραπείας και κατά τη διάρκειά της αποκαθίσταται. Είναι πάρα πολύ σπάνιο να εμφανισθεί λευκοπενία εξαιτίας της νόσου ενώ έχει αρχίσει η θεραπεία<sup>13,17,12</sup>. Εξάλλου δεν ήταν κεχροειδής μορφή όπου συνήθως μπορεί να εμφανισθεί λευκοπενία. Η PZ δεν έχει ενοχοποιηθεί μέχρι σήμερα για λευκοπενία<sup>18</sup> ενώ η INH έχει μεν αναφερθεί σαν σπάνιο αίτιο λευκοπενίας χωρίς όμως να έχει ανακοινωθεί καμμία περίπτωση στη βιβλιογραφία. Η ETB επίσης αποκλείστηκε γιατί αποτελεί σπανιότατο αίτιο λευκοπενίας. Έχουν ανακοινωθεί μόνο 3 περιπτώσεις<sup>1</sup>. Τα άλλα

νοσήματα που αναφέρονται στη διαφορική διάγνωση επίσης αποκλείστηκαν με βάση τις παρακλινικές εξετάσεις.

Η αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας μετά τη διακοπή της RMP νομίζουμε ότι επιβεβαιώνει την αποψή μας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Assendelf A.H.W. (1984) Leukopenia caused by two rifampicin preparations Eur. J. Respir. Dis. 65. 251-258.
2. Trafton H.M., Lind H.E. (1980) the treatment of urinary tract infections with a new antibiotic. Clin. Med. 77:30-33.
3. Mungall I.P.F., Standing V.F. (1978) Eosinophilia caused by rifampin chest 74: 321-322.
4. Mattson K. (1973) Side-effects of rifampicin-Scand J. Respir. Dis. Suppl. 82:1-52.
5. Girling D.J. (1977) Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens J. Antimicrob. Chemother. 3, 115-132.
6. Piscioti A.V. (1973) immune and toxic mechanisms in drug-induced agranulocytosis. Seminars Hematol 10: 279-310.
7. Weitzman S.A., Stossel T.P., Desmond M. (1978).
8. Bucher U., Merlin D. (1981) Abklärung einer neutropenie. Schweiz. Med. Wochenschr. (1):1186-1193.
9. Bellahsene A. and Forsgren A. (1980) Effect of rifampicin on the immune response in mice. Infect Immun 27:15-20.
10. Goldstein J.W. et al. (1976) Rifampin and cell mediated immune responses in tuberculosis. Ann. Rev. Respir. Dis. 113:197-202.
11. Humber D.P., Nsanunhire H., Aluoch J.A. et al (1980) Controlled double-blind study of the effect of rifampin on humoral and cellular immune responses in patients with pulmonary tuberculosis and in tuberculosis contacts. Ann. Rev. Respir. Dis. 122:425-436.
12. Leading article (1981) Mycobacterial infections and leucopenia 11:2184.
13. Glasser R.M., Walker R.I., Herion J.C. (1970) the significance of haematologic abnormalities in patients with tuberculosis. Arch. Intern. Med. 125:691-695.
14. Boman G. 1972 Rifampin-Isoniazid compared with PAS-Isoniazid-Streptomycin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A controlled cooperative trial chest. 61 special issue: 553-538.
15. Long M.W., Snider D.E., Farer L.S. U.S. (1979) Public Health Service cooperative trial of three rifampin-isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis Ann. Rev. Respir. Dis. 119:8790-894.
16. Rawliug M.D. (1981) Adverse reactions to drugs Br. Med. J. 282:974-976.
17. Newman K., Doster B., Murray F.J., Ferebbees (1871). Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A.V.S. Public Health service tuberculosis therapy trial. Ann. Re. Respir. Dis. 103: 461-476.
18. Zierski M. (1981) Pharmakologie, Toxicologie Klinische Anwendung von Pyrazinamid Prax Klin Pneumol. 35: 1075-1105.

# Βήχας μη παραγωγικός, εμπύρετο, καταβολή

Β. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ, Κ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, Δ. ΠΟΥΛΟΥ, Θ. ΒΟΥΔΟΥΡΗ, Ι. ΠΑΠΑ

## Ιστορικό

Αιτία εισαγωγής: Βήχας μη παραγωγικός, εμπύρετο, καταβολή δυνάμεων, άτυπα θωρακικά άλγη.

Παρούσα νόσος: Πρόκειται για γυναίκα 50 ετών, μη καπνίστρια. Το πρόβλημά της αρχίζει πριν από 3 εβδομάδες με πυρετό μέχρι 37,5° C και βήχα μη παραγωγικό. Έκανε τότε α/α θώρακα η οποία έδειξε ασαφείς πνευμονικές διηθήσεις στις βάσεις άμφω.

Έλαβε φαρμακευτική αγωγή με κοινή αντιβίωση επί 10ήμερο. Επειδή η κλινική της εικόνα δεν βελτιώνεται κάνει καινούργια α/α θώρακος η οποία παρουσιάζει επιδείνωση από την προηγούμενη με παρουσία 3 (τριών) κοιλοτικών εξεργασιών στη δεξιά βάση και πυκνωτικών εστιών στην αριστερά. Για το λόγο αυτό εισάγεται στο Νοσοκομείο.

Ατομικό αναμνηστικό: Λοιμώδη νοσήματα της παιδικής ηλικίας.

Προ 30ετίας κύστεις αριστερού μαστού χωρίς κακήθη στοιχεία.

Προ 10ετίας γαστρορραγία κατόπιν λήψεως ινδομεθακίνης.

Από 5ετίας νεφρολιθίαση.

Προ 2ετίας γαστρορραγία κατόπιν λήψεως ασπιρίνης.

Προ 2μήνου επεισόδιο ιλλίγγου, ερυγές, επιγαστραλγία. Από τον έλεγχο προέκυψαν εκφυλιστικές αλλοιώσεις ΑΜΣΣ ενώ στην α/α στομάχου δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα.

Οικογενειακό αναμνηστικό: Οι γονείς ζουν χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα υγείας.

Συνήθειες και τρόποι ζωής: Παντρεμένη, μητέρα δύο παιδιών (φυσιολογικοί τοκετοί), νοικοκυρά. Ζεί στην Αθήνα.

## 2. Φυσική εξέταση

Γενική κατάσταση: άτομο αρτιμελές, με κανονικό σωματικό βάρος και όψη ελαφρά πάσχουσας.

Αναπνευστικό σύστημα: αναπνοές 18/min.

Ακροαστικά: Σφύξεις 80/min – Α.Ρ. = 110/70 mmHg.

Περιφερικοί λεμφαδένες: αψηλάφητοι.

Πεπτικό σύστημα- Ουροποιητικό – γεννητικό σύστημα: Χωρίς παθολογικά προβλήματα

## Εργαστηριακά ευρήματα

Ht = 38%, Λ = 6.500/ ml<sup>3</sup> (Π = 67,8%, Λ = 23,5%  
H = 3,2%, B = 0,8%, M = 4,7%) TKE = 124 mm/1η ώρα.

Βιοχημικά: Ουρία = 40 mg/dl, Κρεατ. = 1,0 mg/dl, Σακχ = 86 mg/dl. Ουρ. Οξύ = 3,8 mg/dl, SGOT = 23 IU/L, SGPT = 19 IU/l, γGT = 23 IU/l. Αλκαλ. φωσφ. = 263 IU/l χολερυθρίνη = 0,46 mg/dl, Λευκώμ. ολ. = 6,35 g/dl

Χρόνος Προθρομβίνης = μ. 11,5"/14"

LDH = 160 IU/l – Ηλεκτροφόρηση Λευκωμάτων = Κ.Φ.

HIV = αρνητ.

Γεν. Ούρων: Λ = όχι, Σ = όχι ε.β. = 1015 gr/cm<sup>3</sup>, Hb = όχι

Αντισώματα για Ασπέργιλλο = αρνητικά

Multi-test: θετικό για τέτανο (είχε εμβολιασθεί) και για παλιά φυματίνη.

ΩΡΛ εξέταση: ελκωτική διαβρωση αριστεράς φωνητικής χορδής

Αέρια αίματος

Po<sub>2</sub> = 104 mmHg

Pco<sub>2</sub> = 35 mmHg

pH = 7,4

HCO<sub>3</sub> = - 24 mm/l

Σπιρομέτρηση

FVC = 2.900 cc (προβλ. 3.200 cc)

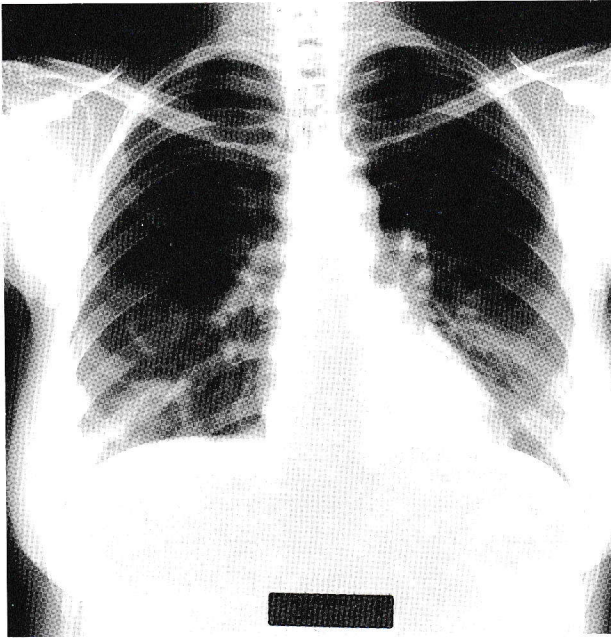
FEV<sub>1</sub> = 2.500 cc (προβλ. 2.500 cc)

FEV<sub>1</sub>/FVC = 86%

Mantoux: PPD RT-23, 2IU = αρνητική

## Ανάγνωση ακτινογραφίας θώρακα

Ασαφείς ανομοιογενείς σκιάσεις στις βάσεις άμφω με παρουσία κοιλοτικών εξεργασιών στη δεξιά βάση.



Εικόνα 1.

### Διαφορική διάγνωση κυστικών και κοιλοτικών εξεργασιών πνεύμονα

#### A) Λοιμώδους αιτίας

– Βακτηριακές

1. Σταφυλόκοκκος
2. Κλεμπσιέλα, εντεροβακτηριοειδή, Σερράτια
3. Μυκοβακτηριοειδή (συνήθως άτυπα)
4. Ψευδομονάδες, Esherihia Coli
5. Πρωτέας
6. Σαλμονέλλα
7. Στρεπτόκοκκος
8. Αναερόβια

– Μύκητες

1. Ακτινομύτης
2. Νοκάρδια
3. Ιστόπλασμα
4. Κοκκιδιομύκωση
5. Βλαστομύκης
6. Κρυπτόκοκκος
7. Φυκομύκητες
8. Ασπέργιλος

– Παράσιτα

1. Αμοιβάδες
2. Εχινόκοκκος

#### B) Ανοσολογικά αίτια

1. Wegener's
2. Ρευματικά νεκρωτικά οζίδια

#### Γ) Νεοπλασίες

1. Βρογχογενές καρκίνωμα
2. Αιματογενής διασπορά
3. N. Hodgkin

#### Δ) Θρομβοεμβολικά αίτια

Σηπτικά εμβόλια

#### Ε) Εισπνοή

1. Σιλίκωση (άνω λοβοί)
2. Ανθράκωση (άνω λοβοί)

#### ΣΤ) Νόσοι αεραγωγών

1. Μπούλες, blebs (λεπτά τοιχώματα)
2. Κυστικές βρογχιεκτασίες (λεπτά τοιχώματα)

#### Z. Ιδιοπαθής

1. Σαρκοείδωση
2. BOOP

### 6. Προτεινόμενη διαγνωστική μεθοδολογία

1. Εξέταση πτυέλων, ούρων και γαστρεντερικού υγρού για B. Koch
2. Πτύελα για κοινά μικρόβια
3. Ιολογικός έλεγχος
4. Κυτταρολογική εξέταση πτυέλων
5. Πτύελα για μύκητες
6. Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής
7. Αξονική Τομογραφία Θώρακα
8. Βρογχοσκόπηση
9. Διαβρογχική βιοψία
10. Lavage
11. Ανοικτή βιοψία πνεύμονα
12. Κολλαγονικός έλεγχος

### Θεραπεία και πορεία

Έγινε CT θώρακα η οποία έδειξε κοιλοτικούς σχηματισμούς με παχύ τοίχωμα και ανώμαλη εξωτερική παραφή στα οπίσθια βασικά βρογχοπνευμονικά τμήματα αμφοτέρων των κάτω λοβών. Παρακείμενη κυψελιδική διήθηση άμφω υπό τη μορφή πύκνωσης σε αποδρομή. Δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο.

Εξετάσεις πτυέλων για κοινά μικρόβια για B. Koch, για Nocardia, για μύκητες και κυτταρολογικές: αρνητικές για παθολογικά ευρήματα.

Πλήρης ιολογικός και κολλαγονικός έλεγχος: αρνητικοί.

Έγινε βρογχοσκόπηση: χωρίς παθολογικά ευρήματα και ελήφθη διαβρογχική βιοψία για ιστολογική και ιστική καλλιέργεια καθώς και βρογχικές εκκρίσεις για καλλιέργειες και κυτταρολογική εξέταση.

Η ιστολογική εξέταση της διαβρογχικής βιοψίας έδειξε τα εξής:

α) Αρκετού βαθμού αλλοιώσεις μη ειδικής διαμέσου πνευμονίτιδας με συμμετοχή ηωσινόφιλων λευ-

κοκκιδίαρων.

β) Στοιχεία ενδοκυμελιδικής αιμορραγίας.

γ) Σχηματισμός φλεγμονωδών κοιλοτήτων μέσα στις κυμελίδες στην περιφέρεια των οποίων διακρίνονται λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και σπάνια πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα ένα από τα οποία περιβάλλει σφαιρικό μόρφωμα (εκφυλισμένος μύκητας;).

δ) Σε δύο θέσεις μικρές αθροίσεις μυκήτων με χαρακτηριστικές που μοιάζουν με Ασπέργιλλους χωρίς να αποκλείεται η Candida.

Με το εύρημα αυτό (μύκητες Candida–Ασπέργιλλος) η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με Αμφοτερικίνη Β στην αρχή 100 mg/ημερησίως που αυξήθηκε μετά την πρώτη εβδομάδα σταδιακά σε 200 mg/ημερησίως και για 25 συνολικά μέρες. Ενδιάμεσα έγινε νέα CT θώρακα, 2η βρογχοσκόπηση και Lavage.

Η CT θώρακα έδειξε βελτίωση κοιλοτικών εξεργασιών της αριστερής πνευμονικής βάσης, βελτίωση της εικόνας με υπολειμματική κοιλότητα δεξιά, αλλά παρατηρήθηκε νέα πυκνωτική εστία που δεν προϋπήρχε δεξιά με χαρακτηριστικές πνευμονίτιδας.

Με την αγωγή η κλινική εικόνα παρουσίασε μικρή βελτίωση αλλά τα εργαστηριακά ευρήματα στη διάρκεια της θεραπείας έδειξαν πτώση του Ht (= 33%) και λευκοπενία (3.200/mm<sup>3</sup> λευκά). Η TKE = 127 mm/1η ώρα με ανάπτυξη του λιπώδους ιστού σε βάρος του κυτταρικού πληθυσμού. Τα ευρήματα αποδόθηκαν στη χρήση της Αμφοτεράκινης–Β.

Από την 2η βρογχοσκόπηση το Lavage έδειξε υμώμυκητες και Haemophilus parainfluenzae. Μετά το πέρας της αγωγής με Αμφοτερικίνη Β η ασθενής συνέχισε την αγωγή με Κετοκοναζόλη (400 mg/ημέρα) για 15 ημέρες.

Συνεστήθη ανοικτή βιοψία πνεύμονα την οποία όμως δεν εδέχθη και αποφάσισε να μεταβεί σε νοσοκομείο της Αγγλίας όπου τελικά έγινε ανοικτή βιοψία πνεύμονα.

Η ιστολογική εξέταση του βιοπτικού υλικού έδειξε κρυπτογενή οργανοειδή πνευμονίτιδα και τέθηκε αγωγή με πρεδνιζόνη 40 mg/ημερησίως για 4–6 εβδομάδες, σταδιακά μειούμενη.

Η ασθενής με την αγωγή αυτή παρουσίασε αισθητή βελτίωση της κλινικής, αιματολογικής και ακτινολογικής της εικόνας. Πρόσφατα μετά τη διακοπή της κορτικοθεραπείας, μετά τετράμηνο από την έναρξη της αγωγής, παρουσίασε υποτροπή της νόσου και άρχισε και πάλι την ίδια αγωγή.

## Συζήτηση

Η ήπια, χρονίζουσα συμπτωματολογία του αναπνευστικού σε γυναίκα μη καπνίστρια, με την εντυπωσιακή ακτινολογική εικόνα, παχυτοίχωματικές κοιλοότητες στις βάσεις, απομάκρυναν καπως τη σκέψη μας από τις συνηθισμένες λοιμώξεις όπως TBC, βα-

κτηριδιακές (σταφυλοκοκκικές, στρεπτοκοκκικές) και ιογενείς λοιμώξεις. Η υψηλή παραμένουσα TKE 120 mm/1η ώρα συνέβαλε στην υπόνοια ανοσολογικού ελλείματος και νεοπλασιών, η καλή όμως κατάσταση της ασθενούς την απομάκρυνε. Η ανεύρεση των μυκήτων στην ιστολογική εξέταση και στο Lavage σε 2, χρονικά αφιστάμενες βρογχοσκοπήσεις μας υποχρέωναν να τεθεί η ασθενής σε αντιμυκητιασική αγωγή. Η μη αναμενόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία, κατέστησε την ανοικτή βιοψία πνεύμονα, απαραίτητη. Η διάγνωση της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με οργανοειδή πνευμονία (BOOP) ήταν έκπληξη για κοιλοτικές εξεργασίες πλην όμως, αναφέρονται σπάνιες τέτοιες περιπτώσεις και στη διεθνή βιβλιογραφία.

## Αποφρακτική βρογχιολίτις με οργανοειδή πνευμονίτιδα (BOOP)

Η BOOP είναι μία παθολογοανατομική οντότητα, στην οποία υπάρχει ανάπτυξη κοκκιωματώδους ιστού μέσα στον αυλό των μικρών αεραγωγών που προκαλεί απόφραξη, με συχνή επέκταση στις κυμελίδες<sup>1</sup>. Είναι δυνατόν επίσης να υπάρχει ανάπτυξη ουλώδους ιστού και καταστροφή των μικρών αεραγωγών<sup>2</sup>. Δημιουργείται από διάφορους παράγοντες και μπορεί να σχετίζεται με έναν αριθμό διαφορετικών παθήσεων<sup>3</sup>. Η ιδιοπαθής μορφή είναι σχετικά σπάνια νόσος, παρ' ότι το κλινικό και παθολογοανατομικό πρότυπο χαρακτηρίζονται από καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοειδή. Η νόσος για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1901<sup>3</sup>.

Το φάσμα των αιτιολογικών παραγόντων που σχετίζονται με τη βρογχιολίτιδα obliterans περιλαμβάνει διάφορα αίτια όπως: 1. έκθεση σε καπνό, 2. λοίμωξη, 3. διαταραχές του συνδετικού ιστού και τέλος, 4. την ιδιοπαθή μορφή μαζί με οργανοειδή πνευμονία (συνήθεις ηλικίες 50–70 ετών)<sup>4–9</sup>.

Δεν υπάρχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ιστορικό βήχα, δύσπνοιας και συστηματικών συμπτωμάτων που συνιστούν μια βαριά κλινική κατάσταση ή μία ήπια γριππώδη συνδρομή.

Ακτινολογικά η νόσος μπορεί να προβάλλει με διάχυτες εντοπισμένες λοβώδεις ή περιφερικές σκιάσεις<sup>10,11</sup>. Ακροαστικά ανευρίσκονται τρίζοντες ρόγχοι. Από τον εργαστηριακό έλεγχο μπορεί να έχουμε αύξηση της TKE και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ η μερική πίεση του οξυγόνου ανευρίσκεται μειωμένη όπως και η διαχυτική ικανότητα και η TLC αντίθετα η σχέση RV/TLC ευρίσκεται αυξημένη.

Από τους διαγνωστικούς χειρισμούς η διαβρογχική βιοψία πνεύμονα μερικές φορές δεν είναι επαρκής και χρειάζεται να καταφύγει κανείς στην ανοικτή βιοψία πνεύμονα.

Οι Guerry–Force και συν. σε μία μελέτη που δημο-

σίευαν επί 43 περιπτώσεων επισημαίνουν τις διαφορές της BOOP, της (UIP) συνήθους διάμεσης πνευμονίας και της (SAD) νόσου των μικρών αεραγωγών βασιζόμενοι στην βιοψία πνεύμονα. Από τα δεδομένα τους φαίνεται ότι αλλοιώσεις μεμβρανώδους βρογχιολίτιδας (MB) και αναπνευστικής βρογχιολίτιδας (RB) ήταν συχνότερες στην BOOP παρά στην UIP και την SAD. Αυτό οφείλεται στη φλεγμονή περίξ των βρογχιολίων και την ύπαρξη χαλαρού συνδετικού ιστού στον αυλό των αναπνευστικών βρογχιολίων.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις του διαμέσου ιστού ήταν λιγότερο σοβαρές στην SAD από ότι στην BOOP και την UIP. Η ηλεκτροδακτυλία ήταν συχνότερη στην BOOP και τα συμπτώματα είχαν μικρότερη διάρκεια στην BOOP. Τα χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα της BOOP ήταν εμβλαωματικές πυκνώσεις με αεροβρογχόγραμμα, εύρημα που δεν υπήρχε στις άλλες δύο<sup>1,11</sup>.

Οι ασθενείς με BOOP σε αντίθεση με την UIP ή την ιδιοπαθή πύκνωση είχαν ευνοϊκή πρόγνωση και απαντούν στη θεραπεία. Η θεραπεία εκλογής είναι η πρεδνιζόνη και μία δόση 60 mg ή 1 mg/Kg που θα πρέπει να δίδεται καθημερινά για χρονικό διάστημα από ένα μέχρι τρεις μήνες. Ύστερα από μία αρχική ανταπόκριση η δόση μπορεί να μειωθεί σε 20–40 mg ημερησίως και το φάρμακο να δοθεί παρ' ημέρα, με συνολική διάρκεια θεραπείας ένα χρόνο. Σε μερικούς ασθενείς, η παραμονή σε δόση 10–20 mg καθημερινά μπορεί να είναι απαραίτητη. Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες δεν έχουν αποδειχθεί χρήσιμοι. Η εντυπωσιακή απάντηση της νόσου στη θεραπεία είναι σοβαρή ένδειξη ότι ο ινώδης ιστός μέσα στους αεραγωγούς υποχώρησε τελείως ή παρέμεινε πολύ λίγο.

Στην πλειονότητά τους οι ασθενείς με BOOP δεν αναπτύσσουν χρόνια αποφρακτική νόσο των μικρών αεραγωγών ή κανένα άλλο χρόνιο ή προοδευτικά επιδεινούμενο σύνδρομο<sup>7,13</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guerry-Force M., Muller N., Wright J., Wiggs B., Coppin C., Pare P and Hogg J: A comparison of bronchiolitis obliterans with organising pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. *Am. Rev. Res. Dis.* 1987, 135, 705–712.
2. Du Bois R., Geddes D: Obliterative bronchiolitis cryptogenic organising pneumonitis and BOOP, three names for two different conditions. *Eur. Resp. J.*, 1991: 4: 774–775.
3. Costabel V., Guzman J: BOOP: what it is old, what is new? *Eur. Resp. J.* 1991, 4, 771–773.
4. Van Thiel R.J., Van Der Burg S., Groote A.D., Nossent G., Wills S.H.: BOOP and rheumatoid arthritis. *Eur. Resp. J* 1991, 4, 905–911.
5. Camp M., Mehta J. and Whitson M: BO and Nocardia asteroides infection of the lung. *Chest* 92/6/Dec 1987.
6. Bellomo R., Finlay M., Mc Laughlin P., Dai E. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonitis. *Thorax* 1991, 46: 554–558.
7. Camus P., Lombard J., Perrichon M., Piard F., Guerin J., Thivolet F., Jeannin L: BOOP in patients taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 1989, 44, 711–715.
8. Elliot C., Colby T., Kelly T and Hichs H: Charcoal lung bronchiolitis obliterans after aspiration of activated charcoal. *Chest* 96/3/September 1989.
9. Kuhn C., Boldt J., King T., Crouch E., Vartio T and Mc Donald J: An immunohistochemical study of architectural remodelling and connective tissue synthesis in pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Res. Dis.* 1989, 140, 1693–1703.
10. Alerge-Martin J., Fernandez De Sevilla T., Garcia F., Falco N-V, Martinez-Varquer J. M.: The three cases of idiopathic BOOP.
11. Cordier J.F., Loire R., Brune J.: Idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia. *Chest* 96/5/November 1989, 999–1004.
12. Epstein D.M., Bennet M.R., BOOP with migratory pulmonary infiltrates. *A.J.R.* 158, March 1992, 515–517.
13. Eppler G., Colby T., Mc Loyd T., Carrington C and Cainsler E: BOOP. *The N. Engl. J. of Med.* 1985, vol. 312, 152–158.

# Η Λύση στο Πρόβλημα της Ρινίτιδας

Budesonide-Astra

## **Pulmicort<sup>®</sup> Nasal**

### AQUA SPRAY

- Αξεπέραστη Κλινική Αποτελεσματικότητα
- Άριστα Ανεκτό
- Απλό Δοσολογικό Σχήμα



**Σύνθεση:** Ενέχυρο ρινικό σταθερών δόσεων. Κάθε ml περιέχει 1 mg (50 mcg/δόση) βουδεσονίδη και έκδοχα q.s. **Ενδείξεις:** Εποχική και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα. Αγγειοκινητική ρινίτιδα. **Αντενδείξεις:** Υπερτασική αρτηρία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος και οι γενικές αντενδείξεις που ισχύουν γενικά για τα γλυκοκορτικοστεροειδή. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Έντονη, αμέσως μετά τη χρήση του προϊόντος, μπορεί να εμφανιστούν τοπικά συμπτώματα, όπως νυγμοί, ξηρότητα και πταριοί. Μπορεί να εμφανιστεί ελαφρό αιμορραγικό έκκριμα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις (κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα κλη) σχετιζόμενες με την τοπική γλυκοκορτικοειδοθεραπεία. Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών ενδορινικά, μπορεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις να συνοδεύεται από εξελκώσεις του βλεννογόνου και διάτρηση του ρινικού διαφράγματος. Επίσης οι γενικές ανεπιθύμητες ενέργειες που ισχύουν για τα γλυκοκορτικοστεροειδή. **Προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ρινικές λοιμώξεις, μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας. Ιδιαίτερη επίσης προσοχή χρειάζονται οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι μετατάσσονται από τα συστηματικά χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή σε Pulmicort<sup>®</sup> Nasal Aqua Spray, οπότε και είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαταραχές του άξονα: υποθάλαμος-υπόφυση-επιεφρίδια, Κύηση και γαλουχία: Η χορήγηση του Pulmicort<sup>®</sup> Nasal Aqua Spray κατά την διάρκεια της κύησης θα πρέπει ν' αποφεύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. Σ' έγκυα πειραματόζωα, η χορήγηση της βουδεσονίδης προκάλεσε ανωμαλίες της ανάπτυξης του εμβρύου. Η σημασία του ως άνω ευρήματος για τον άνθρωπο παραμένει ατεκμηρίωτη. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διόδω της βουδεσονίδης στο μητρικό γάλα. **Αλληλεπιδράσεις:** Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τυχόν αλληλεπιδράσεις της βουδεσονίδης με άλλες ουσίες. **Ισχύουν τα γενικά περί γλυκοκορτικοστεροειδών. Δοσολογία:** Ενήλικοι και παιδιά 6 ετών και άνω: Η συνιστάμενη αρχική δόση είναι 400 mcg ημερησίως χορηγούμενη ως εξής: 200 mcg (4 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι το πρωί ή 100 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνι το πρωί και το βράδυ. **Συσκευασία:** Φιαλίδια των 10 ml (περίπου 200 δόσεων) με πλαστική συσκευή ψεκασμού και ρινικό σύγχος.

Αντιπρόσωπος-Διανομέας

**ASTRA**  
Astra Ελλάς Α.Ε.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ, Τηλ: 6847977, Fax: 6859195  
Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

# ATROVENT®

ipratropium bromide

## Βρογχοδιασταλτικό

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Atrovent® ενδείκνυται σαν βρογχοδιασταλτικό για την πρόληψη και τη θεραπεία των συμπτωμάτων των χρόνιων αποφρακτικών διαταραχών των αεροφόρων οδών με αναστρέψιμο βρογχόσπασμο όπως το βρογχικό άσθμα και ιδιαίτερα η χρόνια βρογχίτιδα με/ή χωρίς εμφύσημα.

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Συνιστάται γενικώς προσοχή στη χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων σε πάσχοντες με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και υπερτροφία του προστάτη αν και σε θεραπευτικές δόσεις οι κίνδυνοι επιπλοκών είναι ελάχιστοι. Εάν η θεραπεία με τις εισπνοές δεν επέφερε το επιθυμητό αποτέλεσμα πρέπει να ζητηθεί ιατρική συμβουλή για να καθορισθεί ένα νέο θεραπευτικό σχήμα.

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Atrovent® αντενδείκνυται σε πάσχοντες με γνωστή υπερευαισθησία σε ουσίες ατροπινικού τύπου.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Το Atrovent® δεν προκαλεί συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν τοπικές αντιδράσεις όπως ξηρότητα του στόματος, ερεθισμός του φάρυγγα και θήλας. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν για τη σωστή χρήση του δοσιμετρικού αεροζόλ και να είναι προσεκτικοί για την αποφυγή της τυχαίας εφαρμογής του φαρμάκου στον οφθαλμό. Αν από κακή χρήση της δοσιμετρικής συσκευής εισέλθει το Atrovent® στα μάτια μπορεί να εμφανισθεί ήπια αναστρέψιμη διαταραχή της προσαρμογής. Στα όρια των θεραπευτικών δόσεων το Atrovent® δεν αναμένεται να εμφανίσει ανεπιθύμητη ενέργεια στη βρογχική έκκριση.

**ΚΥΗΣΗ - ΓΑΛΟΥΧΙΑ:** Προκλινικές μελέτες δεν έδειξαν κινδύνους, αλλά η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο πρέπει να τηρούνται οι συνήθειες προφυλάξεις που αφορούν τη χρήση φαρμάκων. Η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της γαλουχίας δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί.

**ΆΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Τα β-αδρενεργικά φάρμακα και τα ξανθινικά σκευάσματα δυνατόν να ενισχύσουν το βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα. Το Atrovent® προκαλεί βρογχοδιαστολή κατά τρόπο αποτελεσματικό και σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Η δοσολογία και η συχνότητα των εισπνοών να καθορίζονται από το θεράποντα γιατρό, οι οδηγίες του οποίου πρέπει να ακολουθούνται με ακρίβεια και σχολαστικότητα.

**Τοξικότητα:** Το προϊόν αυτό περιέχει ως προωθητικά FC-11, FC 12 και FC 114, τα οποία σε τυχόν υπέρβαση της δοσολογίας είναι δυνατό να προκαλέσουν τις ακόλουθες τοξικές εκδηλώσεις.

**FC 11** (τριχλωρο-φθοριο-μεθάνιο): Έντονη ταχυκαρδία και έντονη υπόταση, μετρίου βαθμού βρογχόσπασμο και μικρή καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.

**FC 12** (διχλωρο-διφθοριο-μεθάνιο): Ελαφρά ταχυκαρδία και υπόταση. Είναι δυνατό να προκαλέσει έντονο βρογχόσπασμο και ισχυρή καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.

**FC 114** (διχλωρο-τετραφθοριο-αιθάνιο): Ελαφρά ταχυκαρδία και ελαφρά υπόταση. Είναι δυνατό να προκαλέσει έντονο βρογχόσπασμο. Τα δυσάρεστα αυτά συμπτώματα είναι συνήθως παροδικά, δεδομένου ότι οι τοξικές εκδηλώσεις των προωθητικών αερίων χαρακτηρίζονται από το φαινόμενο της ταχυφυλαξίας.

**ΣΥΝΘΕΣΗ:** (R)-3a-hydroxy-8-isoproporyl-1aH, 5aH-tropanium bromide (±) - tropate (=ipratropium bromide). Δοσιμετρικό αεροζόλ 1 ml = 0,4 mg, 1 εισπνοή = 0,02 mg

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Δοσιμετρικό αεροζόλ με επιστόμιο. Συσκευή των 15 ml (περίπου 300 δόσεις) Ap. α.δ. κυκλ.: 2725/11834/20.01.1985

**Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 7793777**

**Όλα τα φάρμακα πρέπει να φυλάγονται με προσοχή και σε θέση απρόσιτη για τα παιδιά.**

Το Atrovent Αεροζόλ παρασκευάζεται στη Γερμανία από τη **Boehringer Ingelheim K.G.**



**...αποτελεσματικότητα και ασφάλεια**



**BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ Α.Ε.**

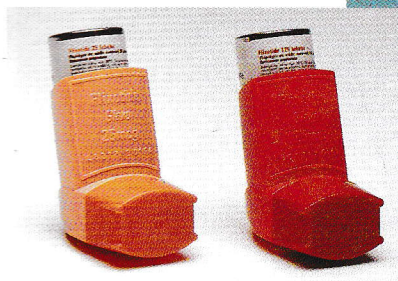
**ΚΕΝΤΡΙΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ:** Ευαγγελιστρίας 5, 176 71 Καλλιθέα - ΑΘΗΝΑ

**ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟ:** 9511.311 **ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΕΣΥΠΗΡΕΤΗΣΗΣ ΠΕΛΑΤΩΝ:** 9520.057

**FAX:** 9520.623 **TELEX:** 215747 CHBS GR

**ΓΡΑΦΕΙΟ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ - ΘΡΑΚΗΣ:** Πλ. Αριστοτέλους 4, 546 23 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ ΤΗΛ. (031) 224.891.

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΩΝ



 **Flixotide**<sup>®</sup>  
φλουτικασόνη / Glaxo  
INHALER

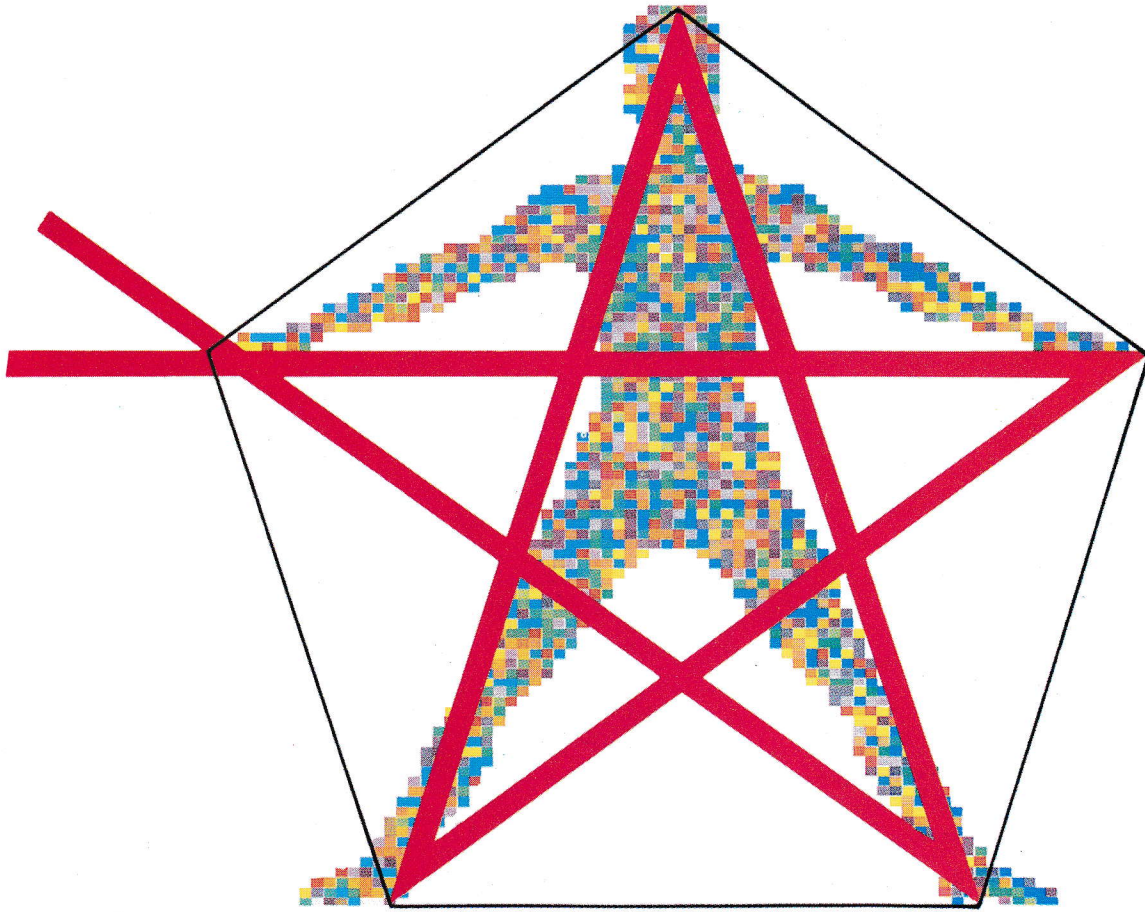
**ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΒΙΒΑΣΜΟΥΣ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Βρογχικό άσθμα. **ΑΝΤΕΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Flixotide Inhaler αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται μόνιληση στο στόμα και στο λάρυγγα ή βραχνάδα που υποχωρούν με ξέπλυμα του στόματος μετά την εισπνοή. Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος θα πρέπει να χορηγηθεί β2-διεγέρτης ταχείας δράσης σε εισπνοές. **ΠΡΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ - ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Ασθενείς που μεταφέρθηκαν από εισπνοές άλλων στεροειδών ή τους ε χορηγούνται στεροειδή από το στόμα παραμένουν με τον κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής επάρκειας, για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα μετ την μεταφοράς τους σε εισπνοές Flixotide. Απουσία ανταπόκρισης ή σοβαρή επιδείνωση του άσθματος αντιμετωπίζεται με αύξηση της δόσολογίας των εισπνοών Flixotide Inhaler και αν χρειασθεί, χορηγείται συστηματικά ένα στεροειδές και/ή αντιβιοτικό αν διαπιστωθεί λοίμωξη. Για περισσότερες λεπτομέρειες για την συστηματική λήψη στεροειδών διαβάστε την εισώκλειόμενη οδηγία χρήσεως. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:** Δεδομένου ότι οι στάθμες του φαρμάκου που επιτυγχάνονται στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλές με την χορήγηση εισπνοών, είναι απίθανο να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις που να απαιτήσουν αντικατάσταση του φαρμάκου. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Flixotide Inhaler 125mcg/δόση. Περιέχει 60 εισπνοές. Flixotide Inhaler 25mcg/δόση. Περιέχει 60 εισπνοές.

**Glaxo** α.ε.β.ε. Λ. Ιωνίας 226, 111 44 Αθήνα, Αδριανουπόλεως 3, 551 33 Θεσσαλονίκη, Ν.Ε.Ο. Πατρών - Αθηνών 51Α, 265 41 Πάτρα

# FARMORUBICIN®

epirubicin



## A multidimensional approach to cancer chemotherapy

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** - Η FARMORUBICIN® 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 ανθρακυκλικών, όπως doxorubicin ή daunorubicin. Η FARMORUBICIN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο ή ιστορικό καρδιακής βλάβης.

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ** - Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι η FARMORUBICIN® 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 ακτινοβολία της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής και σε εκείνους που βρίσκονται σε αγωγή με άλλους δυναμικά 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, ίδιου 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 ακτινοβολίας της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής, η μέγιστη αθροιστική δόση πρέπει να ελαττωθεί στο 400-450 mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος.

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

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 έμβρυο. Τα πειραματικά ωστόσο δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η epirubicin έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες και είναι καρκινογόνος στα πειραματόζωα.

Η FARMORUBICIN® 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 εξέλκωσεων, κυρίως κατά μήκος των πλευρών της γλώσσας και στον υπογλώσσιο βλεννογόνο
- γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια
- υπερπυρεξία

**ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ** - Η FARMORUBICIN® 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®**

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

Pharmacia

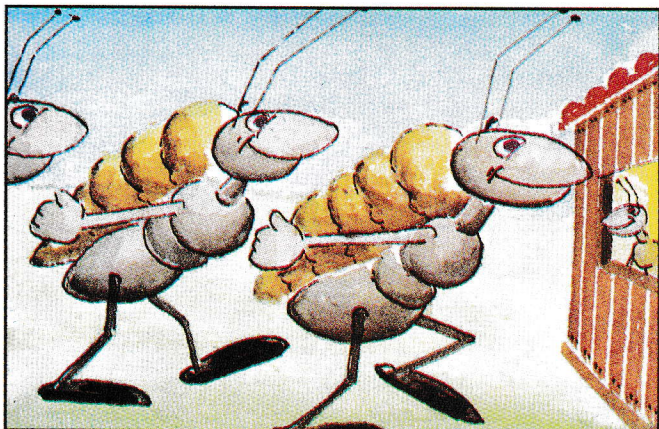
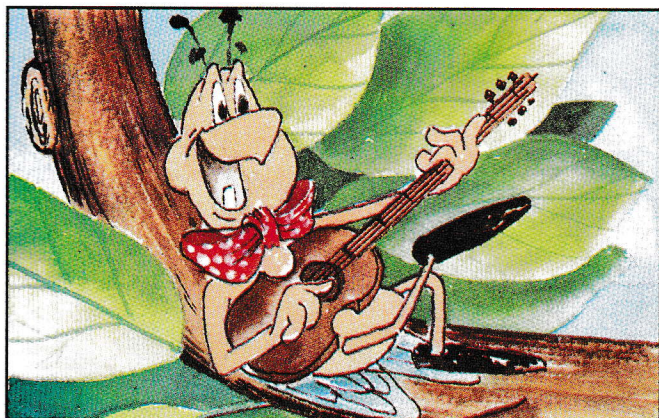
Farmitalia Carlo Erba [Hellas] A.E.

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



# Biostim®

εκχύλισμα γλυκοπρωτεΐνης από klebsiella pneumoniae



**Επειδη  
το φθινοπωρο  
και ο χειμωνας  
δεν θα είναι  
το ίδιο για όλους...**

## Αποτελεσματική προφύλαξη από τις λοιμώξεις του αναπνευστικού για όλο το χρόνο

**ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε δισκίο περιέχει: Glycoproteins extracted from *Klebsiella pneumoniae* (on the anhydrous basis) 1.00 mg Έκδοχα q.s.p. 1 δισκίο. **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Συμπληρωματική, ανοσοενισχυτική θεραπευτική αγωγή επί λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. - Οξεία και χρόνια βρογχίτιδα. - Αμυγδαλίτιδα - Φαρυγγίτιδα - Λαρυγγίτιδα. - Παρарινοκολπίτιδα - Ωτίτιδα. - Λοιμώξεις που ανθίστανται στη συμβατική αντιβιοτική θεραπεία. (π.χ. ιογενείς λοιμώξεις). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Παιδιά ηλικίας μικρότερης από 1 έτος. Με τα

σημερινά επίπεδα γνώσεων πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του Biostim σε ασθενείς με αυτοάνοσους νόσους. **Κύηση:** Το Biostim δεν ενδείκνυται σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης, όπως όλες οι καινούργιες θεραπείες. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Το Biostim είναι πολύ καλά ανεκτό. Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσεως. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Κουτί των 32 δισκίων σε blister, Α.Τ 6.947.

**ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ = 1 κουτί BIOSTIM των 32 δισκίων**

Στα μικρά παιδιά τα δισκία Biostim μπορούν να θρυμματισθούν για να διευκολυνθεί η καταποσή τους



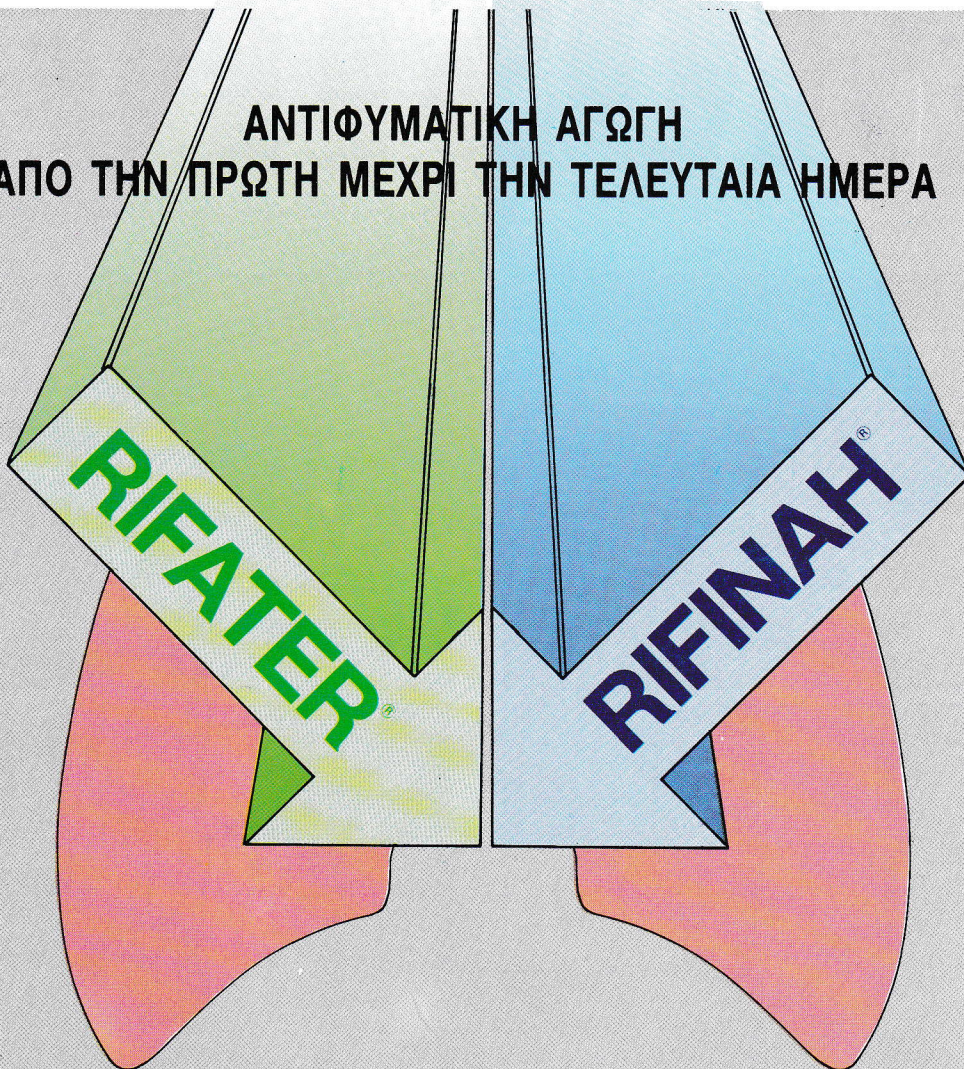
ROUSSEL



HOECHST ROUSSEL A.B.E.E.

Οδός ΤΑΤΟΪΟΥ, Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ 10240 Τηλ. 80.09.111 - 62.01.872  
ΑΙΓΑΪΟΥ 102, 55133 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Τηλ. (031)-421287

# ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΜΕΧΡΙ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΗΜΕΡΑ



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** Πνευμονική φυματίωση: Το RIFATER ενδείκνυται στην αρχική εντατική φάση της βραχυρόνιας θεραπείας της πνευμονικής φυματώσεως. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσεως, που συνήθως διαρκεί 2 μήνες, το RIFATER χορηγείται επί καθημερινής συνεχούς βάσεως. Όταν ενδείκνυται, μπορεί να προστεθούν άλλα αντιφυματικά φάρμακα όπως η στρεπτομικίνη. Μετά την αρχική εντατική φάση, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με ριφαμπικίνη και ισονιαζίδη (RIFINAH) επί τουλάχιστον άλλους 4 μήνες. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** Το RIFATER αντενδείκνυται σε άτομα που πάσχουν από ίκτερο. Επίσης αντενδείκνυται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και δίνεται μόνο όταν είναι απόλυτα αναγκαίο και με προσοχή στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο. Το RIFATER ακόμη αντενδείκνυται σε ασθενείς που είναι υπερευαίσθητοι στην ριφαμπικίνη, στην ισονιαζίδη ή την πυραζιναμίδα. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ** Κάθε δισκίο RIFATER περιέχει ISONIAZID (INH) Pyrazinamide (Z) και Rifampicin RAMP σε μια τέτοια σχέση ώστε η δόση RAMP 9-12 mg/kg, INH 4-5 mg/kg, Z 23-30 mg/kg να επιτυγχάνεται με την χορήγηση σε:

Ασθενείς κάτω των 40 kg σωματικού βάρους	3 tablets ημερησίως
» 40-49 » » »	4 » »
» 50-64 » » »	5 » »
» 65 » » »	6 » »

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** Θεραπεία ενεργού φυματώσεως από ευαίσθητα στην INH και ριφαμπικίνη μυκοβακτηρίδια. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ** Υπερευαίσθησία στις ριφαμπικίνες ή και την INH, οξεία ή βαρεία ηπατική βλάβη. Ιστορικό ηπατοτοξικότητας από προηγούμενη χορήγηση INH και ριφαμπικίνης. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ** Ενήλικες: Δύο δισκία RIFINAH (δηλ. 600 mg ριφαμπικίνη + 300 mg ισονιαζίδη) σε εφ' άπαξ ημερησία χορήγηση από το στόμα μια ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το φαγητό.

CMS

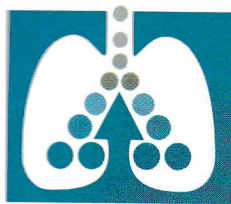
®Trade Mark  
Πρόϊκτο της  
Giunero Lepariti S.p.A.  
Φαρμακική εταιρία της



MARION MERRELL DOW

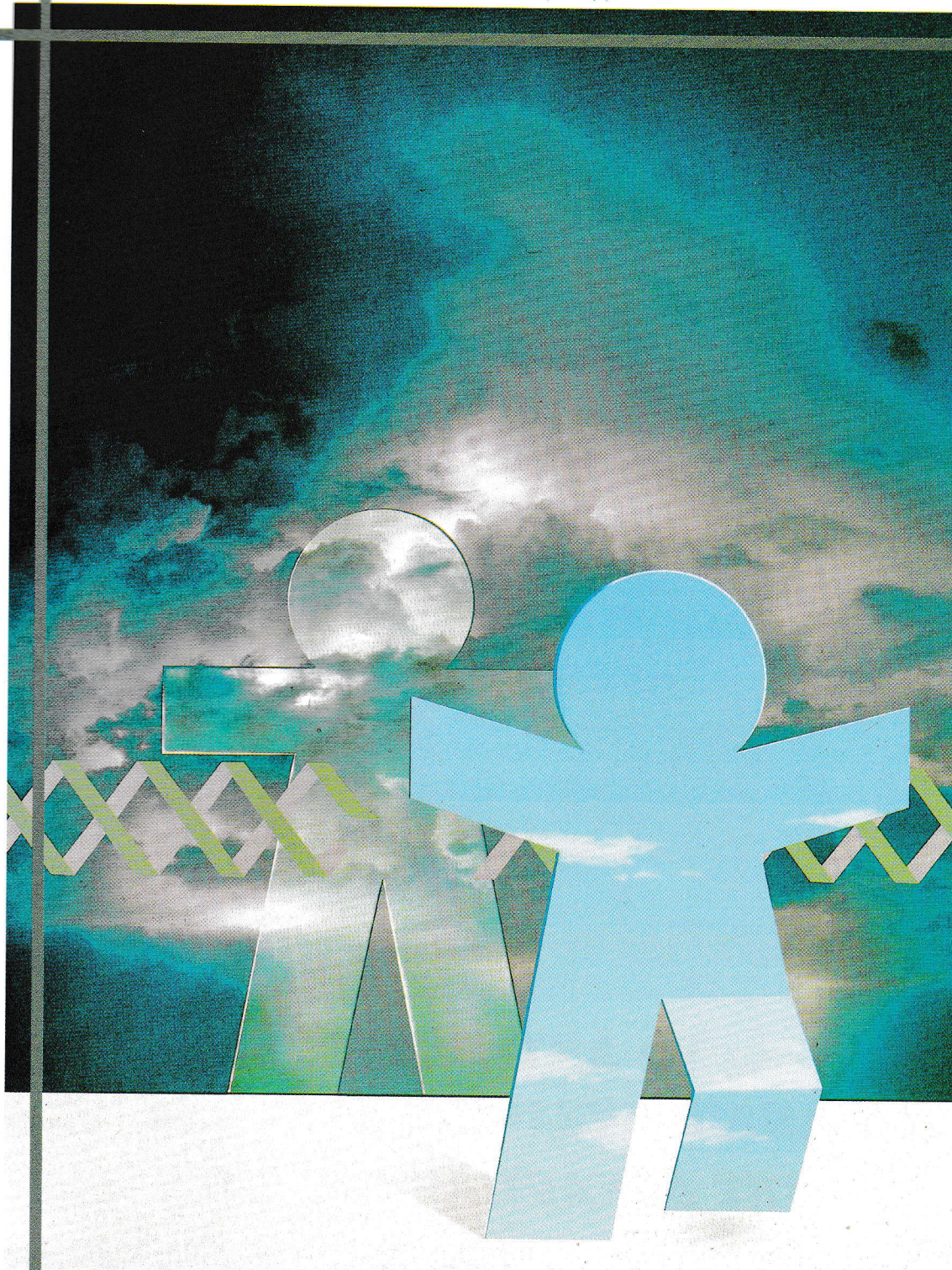


ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ  
**ΒΙΑΝΕΣ ΑΕ (ΑΦΟΙ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΙ)**  
ΓΡΑΦΕΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ  
Κηφισίας 38, Παράδεισος Αμαρουσίου 151 25  
Τηλ. 6898.872-4



# Pulmozyme<sup>®</sup>

(Dornase alfa)



**Roche και Genentech**  
ΠΡΩΤΟΠΟΡΟΙ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

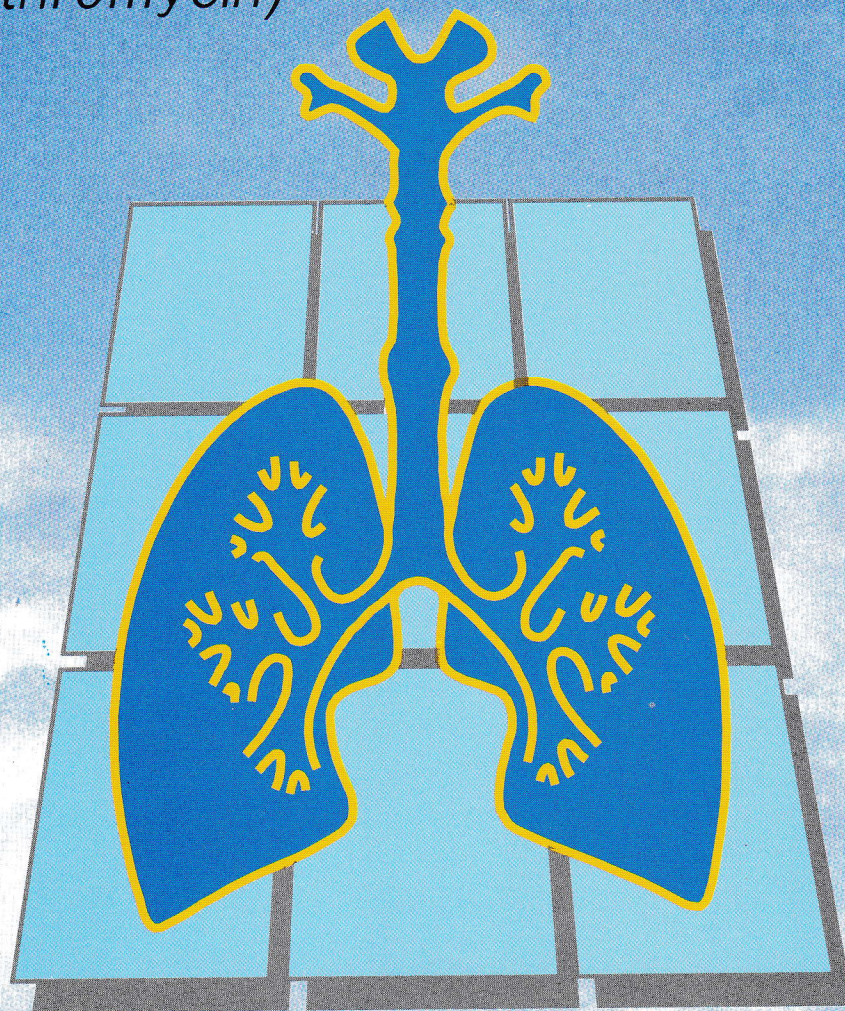


Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην:

ROCHE (Hellas) S.A., Αλαράνας 4 & Δελφών, 15125 Μαρούσι, Τηλ.: 6899933, Fax: 6899930

# 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 υπερευαισθησία 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, ιδιαίτερος κατά τους πρώτους 3 μήνες της κύησης. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Οι πιο συχνά αναφερθείσες 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 ταυτόχρονα 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 δασταυρούμενης αντίστασης μεταξύ του Klaricid και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων, καθώς και της Λινκομυκίνης και Κλινδαμυκίνης. Λ.Τ. 6.051 δρχ.



# Αφήστε το άσθμα πίσω

## Dracanyl<sup>®</sup>

 Turbuhaler<sup>®</sup>

## Pulmicort<sup>®</sup>

 Turbuhaler<sup>®</sup>

# ΚΛΙΚ! και βαθιά ανάσα



**Dracanyl<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>**  
Terbutaline sulphate

**Σύνθεση:** Κάθε συσκευή Dracanyl<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup> περιέχει 200 δόσεις των 0,5 mg terbutaline sulphate. **Ενδείξεις:** Σε βρογχόσπασμο στο βρογχικό άσθμα και σε αναστρέψιμο βρογχόσπασμο, σε πνευμονικό εμφύσημα, βρογχίτιδα και γενικώς σε πνευμονοπάθειες συνοδευόμενες από βρογχόσπασμο. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στην τερβουταλίνη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η συχνότητα των παρενεργειών στις συνιστώμενες δόσεις είναι χαμηλή. Κατά τη χορήγηση της τερβουταλίνης με εισπνοή, δεν επιτυγχάνονται φαρμακολογικά δραστικές συγκεντρώσεις της ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται πρόκληση σημαντικών συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο πρώτος και σε μικρότερο βαθμό, το άσθμα πάλαιον που έχουν αναφερθεί, αποτελούν χαρακτηριστικά της δράσης όλων των συμπαθομιμητικών αμινών. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, όπως παρουσίαση σπασμών, αναστραφούν στην πλειοψηφία τους αυτόματα μέσα στη πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας. Μπορεί να εμφανισθούν κνίδωση και εξάνθημα. **Αλληλεπιδράσεις:** Οι β-αναστολείς,

και ειδικότερα οι μη εκλεκτικοί, μπορεί να αναστείλουν μερικώς ή ολικώς τη δράση των β-διεγερτών. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Τα εισπνεύσιμα βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει, ως αρχική θεραπεία, να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση όταν απαιτείται, παρά σε συστηματική βάση. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται. **Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ'άπαξ δόση μπορεί ν' αυξηθεί μέχρι τις 3 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εισπνοές. **Παιδιά 3-12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ'άπαξ δόση μπορεί ν' αυξηθεί σε 2 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 εισπνοές. **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler<sup>®</sup> 200 δόσεων.

**Pulmicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>**  
Budesonide/Βουδεσονίδη

**Περιγραφή:** Συσκευή για εισπνοές σταθερών δόσεων σκόνης, που χρησιμοποιείται με την εισπνοή και απελευθερώνει, 200 mcg ανά δόση. Κάθε συσκευή περιέχει 200 δόσεις. Το Pulmicort<sup>®</sup>

Turbuhaler<sup>®</sup> δεν περιέχει προωθητικά, λιπαντικά, συντηρητικά, φορέα ή άλλα πρόσθετα. **Ενδείξεις:** Βρογχικό άσθμα. **Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαίσθησία στο φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Ελαφρός ερεθισμός του φάρυγγα, βήχας και βράγχος φωνής. Έχει αναφερθεί καντιντίαση του στόματος-τοφάρυγγα. Ο βήχας μπορεί συνήθως να προληφθεί με εισπνοή β-διεγερτή 5-10 λεπτά πριν από την εισπνοή του Pulmicort<sup>®</sup>. **Προσοχή στη χορήγηση:** Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση και μηκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις των αεραγωγών. **Κύηση - Γαλουχία:** Η χορήγηση του Pulmicort<sup>®</sup> κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει ν' αποφεύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. **Δοσολογία:** Η δοσολογία του Pulmicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup> εξατομικεύεται. **Ενήλικοι:** 200-1600 mcg την ημέρα, καταμετρημένα σε 2-4 δόσεις. (Στις λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις: 200-800 mcg την ημέρα, στις σοβαρότερες: 800-1600 mcg την ημέρα). **Παιδιά άνω των 6 ετών:** 200-800 mcg την ημέρα, καταμετρημένα σε 2-4 δόσεις. Η δόση συντήρησης εξατομικεύεται και θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή. Χορήγηση δυο φορές την ημέρα είναι συνήθως επαρκής (πρωί και απόγευμα). **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler<sup>®</sup> 200 δόσεων.

Αντιπρόσωπος - Διανομέας

**ASTRA**  
Astra Ελλάς Α.Ε.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ, Τηλ.: 6847977,  
Fax: 6859195 • Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

DRA PUL / TU / AD / 03 / 0495

# TILADE<sup>®</sup> SYNCHRO<sup>™</sup>

## Η σύγχρονη αντιασθματική θεραπεία

### ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ :

**Μορφή:** Το TILADE<sup>®</sup> είναι ένα δοσιμετρικό aerosol για εισπνοές, που περιέχει ποσότητα 112 εισπνοών, από 2mg nedocromil sodium η κάθε μία. **Ενδείξεις:** Το TILADE<sup>®</sup> ενδείκνυται για την προληπτική θεραπεία της αναστρέψιμης αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, συμπεριλαμβανομένων του άσθματος και της ασθματικής βρογχίτιδας. **Δοσολογία και Τρόπος Χρήσεως:** Σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 χρονών, 2 εισπνοές (4mg nedocromil sodium) δυο φορές την ημέρα. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 εισπνοές 4 φορές την ημέρα. Το TILADE<sup>®</sup> 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 πονοκέφαλος και ναυτία. Το TILADE<sup>®</sup> χρησιμοποιείται με προσοχή σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες. Δεν υπάρχουν ειδικές αντενδείξεις.

**FISONS**

Pharmaka  
Κηφισίας 296, Χαλάνδρι  
Τηλ : 6859162-3-4  
© Fisons plc, 1995