

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

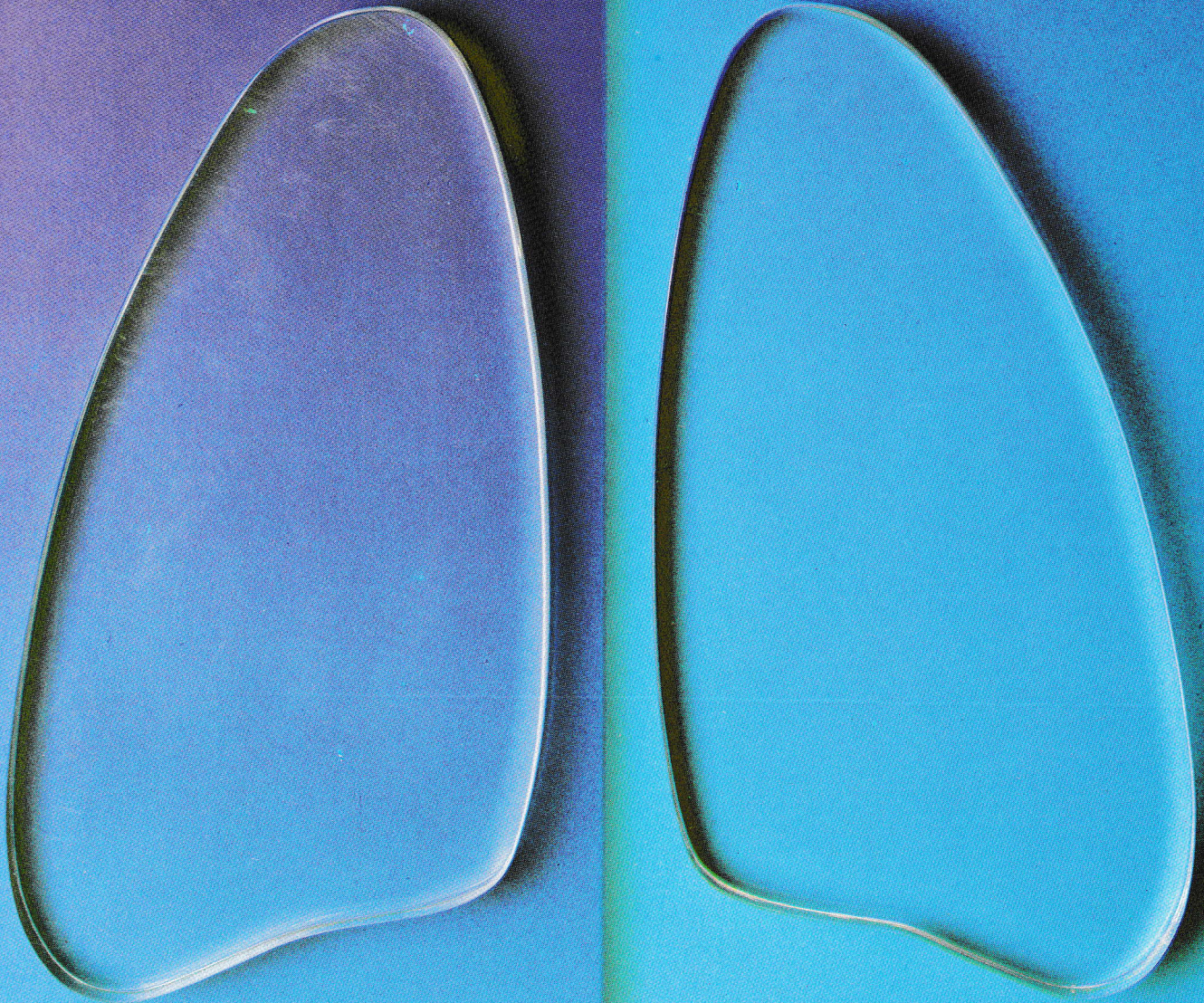
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



PNEUMON • VOL 7 • No 1
JANUARY-DECEMBER

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 7 • ΤΕΥΧΟΣ 1
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ

Αφήστε το άσθμα πίσω

Dracanyl®

 Turbuhaler®

Pulmicort®

 Turbuhaler®

ΚΛΙΚ! και βαθιά ανάσα

Τώρα
και τα 2 σκευάσματα
στον πίνακα
του ΙΚΑ

Dracanyl® Turbuhaler®

Terbutaline sulphate

Σύνθεση: Κάθε συσκευή Dracanyl® Turbuhaler® περιέχει 200 δόσεις των 0,5 mg terbutaline sulphate. **Ενδείξεις:** Σε βρογχόσπασμο στο βρογχικό άσθμα και σε αναστρέψιμο βρογχοσπασμό, σε πνευμονικό εμφύσημα, βρογχίτιδα και γενικώς σε πνευμονοπάθειες συνοδευόμενες από βρογχοσπασμό. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στην τερβουταλίνη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η συχνότητα των παρενεργειών στις συνιστώμενες δόσεις είναι χαμηλή. Κατά τη χορήγηση της τερβουταλίνης με εισπνοή, δεν επιτυγχάνονται φαρμακολογικές δραστηριότητες συγκεντρώσεις της ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται πρόκληση σημαντικών συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο τρόπος και σε μικρότερο βαθμό, το αίσθημα παλμών που έχουν αναφερθεί, αποτελούν χαρακτηριστικά της δράσης όλων των συμπαθομιμητικών αμινών. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, όποτε παρουσιάστηκαν, αναστράφηκαν 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 εισπνεόμενα 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® 200 δόσεων.

Pulmicort® Turbuhaler®

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®

Turbuhaler® δεν περιέχει προωθητικά, λιπαντικά, συντηρητικά, φορείς 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 στοματοφάρυγγα. Ο βήχας μπορεί συνήθως να προληφθεί με εισπνοή β-διεγερτή, 5-10 λεπτά πριν από την εισπνοή του Pulmicort®. **Προσοχή στη χορήγηση:** Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση και μυκητιασικές ή ιογενείς λοιμώξεις των αεραγωγών. **Κύηση - Γαλουχία:** Η χορήγηση του Pulmicort® κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει ν' αποφεύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. **Δοσολογία:** Η δοσολογία του Pulmicort® Turbuhaler® εξατομικεύεται. **Ενήλικοι:** 200-1600 mcg την ημέρα, κατανεμημένα 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, κατανεμημένα σε 2-4 δόσεις. Η δόση συντήρησης εξατομικεύεται και θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή. Χορήγηση δύο φορές την ημέρα είναι συνήθως επαρκής (πρωί και απόγευμα). **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 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

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

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

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	Θεσσαλονίκη	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπά Ιόλη	Αθήνα
Green Malcolm	London	Πατάκας Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
James Yves	Marseille	Permutt Solbert	Baltimore
Ιορδάνογλου Ιωάννης	Αθήνα	Ρίγγος Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
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.: 72.11.845

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

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

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ: **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Σκοπός της έκδοσης του περιοδικού είναι η προαγωγή της ιατρικής έρευνας στο χώρο της Πνευμονολογίας. Το περιοδικό απευθύνεται σε ιατρούς όλων των ειδικοτήτων και ιδιαίτερα σε Πνευμονολόγους, Θωρακοχειρουργούς, Αναισθησιολόγους και Εντατικολόγους.

Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή και όλες οι εργασίες που υποβάλλονται, κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι εργασίες που δημοσιεύονται αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και η δημοσίευσή τους, μερική ή ολική, απαγορεύεται χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Επίσης, το περιοδικό δέχεται να δημοσιεύσει εργασίες γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο αναπνευστικό σύστημα και περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Ανασκοπήσεις, 3) Βραχείες ανασκοπήσεις, 4) Μελέτες, 5) Επίκαιρα Θέματα, 6) Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, 7) Ειδικά Άρθρα, 8) Γράμματα προς τη Σύνταξη.

Ανασκοπήσεις: Οι ανασκοπήσεις αναφέρονται σε ένα συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο και περιλαμβάνουν όλες τις θεωρίες που διατυπώθηκαν κατά καιρούς για το θέμα, με ιδιαίτερη έμφαση στις επικρατούσες σύγχρονες απόψεις και περιλαμβάνουν πλήρη και ολοκληρωμένη παρουσίαση της βιβλιογραφίας. Η έκταση των ανασκοπήσεων δεν είναι δυνατό να είναι μικρότερη από 25 ή μεγαλύτερη από 30 δακτυλογραφημένες σελίδες. Τα άρθρα των ανασκοπήσεων γράφονται από ένα συγγραφέα και σε ειδικές περιπτώσεις (μετά από άδεια της Συντακτικής Επιτροπής) από δυο συγγραφείς διαφορετικής ειδικότητας.

Βραχείες Ανασκοπήσεις: Οι βραχείες ανασκοπήσεις έχουν ως σκοπό την ενημέρωση στις απόψεις επί ενός θέματος, γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και η έκτασή τους περιορίζεται σε 10-15 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Μελέτες: Οι μελέτες αναφέρονται σε κλινικές, εργαστηριακές και πειραματικές εργασίες και η έκτασή τους περιορίζεται σε 20 δακτυλογραφημένες σελίδες. Κάθε μελέτη περιλαμβάνει εισαγωγή, σκοπό, υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδο, αποτελέσματα και συζήτηση.

Επίκαιρα Θέματα: Τα επίκαιρα θέματα γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και αναφέρονται σε θέματα που απασχολούν την τρέχουσα βιβλιογραφία. Τα επίκαιρα θέματα έχουν έκταση 3-5 δακτυλογραφημένων σελίδων και η περίληψή τους περιλαμβάνει τον τίτλο του άρθρου και το όνομα του συγγραφέα, ενώ οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από δέκα.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις: Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις αποσκοπούν στην παρουσίαση σπανίων περιπτώσεων ή σπανίων εκδηλώσεων συνήθων νόσων. Η έκταση του χειρογράφου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6-8 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι από επτά. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις περιλαμβάνουν βραχεία εισαγωγή, περιγραφή του ασθενή και συζήτηση ή σχόλιο.

Ειδικά Άρθρα: Τα ειδικά άρθρα αναφέρονται σε ποικίλα θέματα, που δεν είναι δυνατό να ενταχθούν σε άλλη κατηγορία, και έχουν έκταση μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Γράμματα προς τη Σύνταξη: Τα γράμματα προς τη σύνταξη αφορούν παρατηρήσεις ή αντιρρήσεις του αποστολέα αναφορικά με πρόσφατα δημοσιεύματα του περιοδικού. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από πέντε.

Άρθρα σύνταξης, ανασκοπήσεις και ειδικά άρθρα δημοσιεύονται, επίσης, και μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Η τελευταία διατηρεί το δικαίωμα για δημοσίευση και άλλου τύπου εργασιών.

Εργασίες, ανεξάρτητα από το αν θα δημοσιευθούν ή όχι δεν επιστρέφονται.

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
(HTS)

THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)



OWNER: GREEK BRONCHOLOGIC 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 Marinou	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
Jordanoglou 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, Papadiamantopoulou str.,
Athens 11528
Greece
Tel.: 72.11.845

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

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες υποβάλλονται σε τρία αντίτυπα και πρέπει να είναι δακτυλογραφημένες στη μία μόνο όψη της σελίδας, σε διπλό διάστημα και με περιθώρια 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην απλή δημοτική, ορθογραφημένα και συντακτικώς άψογα. Αν η εργασία έχει γραφεί με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, να υποβάλλεται μαζί με το κείμενο και η δισκέττα.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα τα παρακάτω:

1. α) Ο τίτλος με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπό-τίτλος. β) Τα ονόματα και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική. γ) Το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση εφ' όσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. δ) Το όνομα, η διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας.

2. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση 100–200 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 λέξεις–κλειδιά. Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική, και από Αγγλική περίληψη. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις δεν συνοδεύονται από περίληψη.

3. Το κύριο σώμα της εργασίας, εφ' όσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει: α) Εισαγωγή, β) Υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδος, γ) Αποτελέσματα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές γίνονται με το σύστημα Vancouver, δηλαδή αριθμούνται κατά τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Βιβλιογραφικές παραπομπές συνοδεύουν κάθε εργασία που υποβάλλεται για δημοσίευση.

4. Ο βιβλιογραφικός κατάλογος περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αριθμησής τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει, μετά τον αριθμό, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, όπως π.χ. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovitch MB, Trop D, Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol*, 1996, 21: 749–759. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, όπως π.χ. Gibson JG, Pride NB. Pleural, alveolar and systemic diseases affecting the chest wall function. In Roussos C, Macklem PT. (eds), *The Thorax*, 1st Edition, Marcel Dekker, New York, 1966, 1123–1133. Οι συντμήσεις των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τους κανόνες του Index Medicus.

5. Οι πίνακες, δακτυλογραφημένοι ο καθένας σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους με αραβικά στοιχεία και στη συνέχεια τον τίτλο, όπως π.χ. Πίνακας 1. Αίτια επαγγελματικού άσθματος. Οι πίνακες περιέχουν μόνο οριζόντιες διακριτικές γραμμές και μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο, κάθετες.

6. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1, κ.ο.κ. Άψογες, σε γυαλιστερό χαρτί και κατάλληλες για άμεση αναπαραγωγή πρέπει να είναι όλες οι εικόνες (ακτινογραφίες, φωτογραφίες παρασκευασμάτων κ.λπ.) που στέλνονται. Τα σχήματα πρέπει να είναι κατασκευασμένα με σινική μελάνη σε ρυζόχαρτο και τα διάφορα επεξηγηματικά δεδομένα (αριθμοί, γράμματα κ.λπ.) σχεδιασμένα ή σε λέτρασετ. Τα σχήματα πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο μέσα σε ιδιαίτερο φάκελο ή σε φωτογραφίες καλής ποιότητας. Όλες οι φωτογραφίες πρέπει να φέρουν στο πίσω μέρος την αριθμησή τους, με απλό μολύβι, καθώς και τόξο δηλωτικό της ορθής τους τοποθέτησης στη σελίδα. Σημειώνεται ότι οι υπότιτλοι των σχημάτων κ.λπ. που συνοδεύουν Ελληνικά κείμενα και έχουν ληφθεί από την ξένη βιβλιογραφία πρέπει να έχουν μεταγλωττισθεί.

Οι εργασίες στέλνονται στη Διεύθυνση: **Περιοδικό "ΠΝΕΥΜΩΝ", Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα, 10η Κλινική (υπόψη κ. Γ. Τρακόπουλου).**

Το περιοδικό θα δημοσιεύει κατά διαστήματα "Συντμήσεις τίτλων" των περισσότερων ξένων περιοδικών, για διευκόλυνση των συγγραφέων.

Περιεχόμενα

από τη σύνταξη	Χρόνια βηρυλλίωση M.D. Rossman 6
ειδικά άρθρα	Η πνευμονική κυκλοφορία στο γηράσκοντα πνεύμονα Α. Δαμιανός 10
	Νεότερες απόψεις για τη βυσσίνωση Α. Σωτήρη 16
	Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας και της ικανότητας κόπωσης μετά μεταμόσχευση πνευμόνων Π. Αργυροπούλου, Δ. Πατάκας, Ι. Φεσσατίδης Γ. Πίτσιου, Θ. Κοντακιώτης, Π. Σπύρου 22
ανασκόπηση	Περιορισμός της εκπνευστικής ροής - Μέρος Α' Η ερμηνεία των Fry-Hyatt και η θεωρία του "καταρράκτη" Α. Ανθή, Π. Μπεχράκης 39
ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	Οστεολύσεις πλευρών δεξιού ημιθωρακίου και εμφυσηματικές κύστες άμφω Α. Γιαννακάκη, Ε. Κοσμάς, Σ. Μιχαηλίδης, Σ. Σάββα Ε. Κόκκα, Κ. Μαρκόπουλος, Β. Πολυχρονόπουλος 54
	Συντμήσεις τίτλων ξένων περιοδικών 60

Contents

editorial	Chronic berillium disease M.D. Rossman 6
special article	Pulmonary circulation in the aging lung Α. Damianos 13
	Byssinosis Updated Α. Sotiri 16
	Changes in respiratory function and exercise capacity after lung transplantation P. Argyropoulou, D. Patakas, I. Fessatidis, G. Pitsiou, Th. Kontakiotis, P. Spyrou 31
review	Limitation of the expiratory flow - Part 1 Fry-Hyatt's approach and the "waterfall" theory Α. Anthi, P. Behrakis 47
case report	Right hemithorax rib osteolytic lesions and bilateral bullae Α. Giannakaki, E. Kosmas, S. Michailidis, S. Sava Ε. Kokka, K. Markopoulos, V. Polychronopoulos 54
	Abbreviations of foreign medical journals' titles 60

Χρόνια Βηρυλλίωση

M.D. ROSSMAN

Η χρόνια βηρυλλίωση είναι μια πνευμονική κοκκιωμάτωση που για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1946. Δεκαπέντε εργαζόμενοι σε λάμπες φθορίου παρουσίασαν μια χρόνια πνευμονική κατάσταση παρόμοια με τη σαρκοείδωση. Σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς αποδείχθηκε ότι είχαν βαρεία μορφή της νόσου με πνευμονική καρδιά. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζονταν με βήχα και δύσπνοια. Οι ακτινογραφίες του θώρακα συνήθως παρουσιάζονται με ινοζώδη εικόνα κύρια στους άνω λοβούς και το 50% των ασθενών έχουν πυλαία αδενοπάθεια. Οι πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες πιο συχνά παρουσιάζουν ένα περιοριστικό σύνδρομο με μείωση της ζωτικής χωρητικότητας. Η διαχυτική ικανότητα είναι επίσης μειωμένη. Η πάθηση μπορεί να εμφανιστεί με απόφραξη, αυτό όμως είναι πιο συχνό στα τελευταία στάδια της νόσου. Οι κλασσικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις παρουσιάζονται ως διάμεση κυτταρική διήθηση με σχηματισμό κοκκιωμάτων. Στο 80% των περιπτώσεων, το διάμεσο κυτταρικό διήθημα επικρατεί και στις μισές περιπτώσεις απ' αυτές συχνά υπάρχει κοκκίωμα. Το υπόλοιπο 20% θα παρουσιάζει κύρια κοκκιωματώδεις σχηματισμούς με λίγη ή καθόλου κυτταρική διήθηση. Αυτοί οι ασθενείς αποκαλύφθηκαν σε μια περιοχή όπου το επίπεδο έκθεσης στο βηρύλλιο ήταν υψηλό και πολλοί από τους ασθενείς δυνατόν να είχαν επεισόδια οξείας βηρυλλίωσης (μια τοξική πνευμονίτιδα). Σήμερα, όπου τα βιομηχανικά επίπεδα του βηρυλλίου είναι χαμηλότερα και η οξεία βηρυλλίωση έχει μόνο ιστορικό ενδιαφέρον, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μια μικρή κυτταρική διάμεση διήθηση και επικρατούν οι κοκκιωματώδεις σχηματισμοί. Μια σημαντική διαφορά μεταξύ οξείας και χρόνιας βηρυλλίωσης είναι ότι ενώ στην οξεία υπάρχει σχέση της ανταπόκρισης με τη δόση, δεν υπάρχει τέτοια σχέση στη χρόνια της μορφή. Επιπλέον, στην οξεία βηρυλλίωση τα συμπτώματα αρχίζουν μέσα σε λίγες ώρες ή μέρες από την έκθεση, ενώ στη χρόνια βηρυλλίωση, τα συμπτώματα αρχίζουν τουλάχιστον

Chronic Beryllium Disease

M.D. ROSSMAN

Chronic beryllium disease is a pulmonary granulomatosis that was first described in 1946. Seventeen fluorescent lamp workers were described who had a chronic pulmonary condition that was similar to sarcoidosis. Many of the patients described had severe disease with evidence of cor pulmonale. Patients usually present with cough and shortness of breath. Chest radiographs usually have a fibronodular upper lobe process and 50% of patients will have hilar adenopathy. Pulmonary function tests most frequently will demonstrate a restrictive process with a reduced vital capacity and total lung capacity. The diffusing capacity is also reduced. Abnormalities consistent with an obstructive process are more frequently seen late in the disease. The classic pathologic abnormalities consist of interstitial cellular infiltrates with granuloma formation. In 80% the interstitial cellular infiltrates will predominate and in half the granulomas will be frequent. The remaining 20% will have prominent granuloma formation with little or no cellular infiltrates. These patients were described in an area where the level of exposure to beryllium was high and many of the patients may have also had episodes of acute beryllium disease (a toxic pneumonitis). Today, when environmental beryllium levels are much lower and acute beryllium disease is of historic interest only, most patients have little cellular interstitial infiltrates and prominent granuloma formation. An important distinction between acute beryllium disease and chronic beryllium disease is that there is a dose response relationship in the former, but no dose response relationship in chronic beryllium disease. In addition in acute beryllium disease, symptoms begin within hours to days after exposure while in chronic beryllium disease, symptoms begin at least 6 months after the initial exposure. In addition to pulmonary disease, chronic beryllium disease may involve the skin and less frequently the liver, spleen and kidney. This condition is most frequently misdiagnosed as sarcoidosis when the history of beryllium exposure is not appreciated. Occu-

έξι μήνες μετά την αρχική έκθεση. Εκτός της πνευμονικής νόσου, η χρόνια βηρυλλίωση μπορεί να παρουσιάζει δερματικές εκδηλώσεις και πιο σπάνια εκδηλώσεις από το ήπαρ, το σπλήνα και το νεφρό. Αυτή η κατάσταση είναι συχνό φαινόμενο να διαγνωστεί λαθεμένα σαν σαρκοείδωση, όταν το ιστορικό της έκθεσης στο βηρύλλιο δεν έχει ληφθεί υπ' όψιν. Τα επαγγέλματα που παρουσιάζουν βηρυλλίωση είναι αυτά στα οποία εφαρμόζεται η βιομηχανική χρήση του βηρυλλίου στην οποία σκόνης, κονιορτός και οσμή βηρυλλίου μπορεί να αιωρηθούν στον αέρα και να εισπνευστούν στους πνεύμονες.

Η παθογένεση της χρόνιας βηρυλλίωσης πρέπει να βρίσκεται στη βάση αυτοάνοσων μηχανισμών λόγω της μεγάλης λανθάνουσας περιόδου, της μικρής επίπτωσης (μόνο το 5% των εκτεθειμένων εργαζόμενων παρουσιάζει εμφάνιση της νόσου) και ο έλεγχος του βηρυλλίου δείχνει ότι πρόκειται για μια ανοσογενή ουσία. Το 1960 ο Curtis παρατήρησε ότι το βηρύλλιο μπορεί να προκαλέσει μια επιβραδυνόμενου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας σε ασθενείς με χρόνια βηρυλλίωση και ότι το 50% ενός μικρού αριθμού εθελοντών μπόρεσαν να ευαισθητοποιηθούν στο βηρύλλιο. Οποσδήποτε, η εφαρμογή δερματικών δοκιμασιών (patch test) φαίνεται να προκαλεί μια έξαρση της νόσου και γι' αυτό το λόγο, το patch test του βηρυλλίου δεν συνιστάται για χρήση ρουτίνας. Το 1970 ανακαλύφθηκαν τα ανάλογα της δερματικής δοκιμασίας του βηρυλλίου *in vitro*. Η λεμφοκυτταρική μεταμόρφωση (τώρα καλείται υπερπλασία) είναι η φυσιολογική ανταπόκριση των λεμφοκυττάρων, όταν αυτά καλλιεργούνται *in vitro* με παρουσία αντιγόνου. Εάν τα λεμφοκύτταρα αναγνωρίσουν το αντιγόνο, αυτά μεγαλώνουν και πολλαπλασιάζονται. Αυτό πρώτα αναγνωρίζονταν με την εμφάνιση των βλαστικών κυττάρων, τώρα όμως μετρείται με τη χρήση ραδιενεργού δείκτη του DNA τριαδικής θυμιδίνης. Επιπλέον, η διέγερση των λεμφοκυττάρων θα έχει σαν αποτέλεσμα την έκκριση μιας σειράς ενδιάμεσων ουσιών (κυτοκίνες) οι οποίες θα στρατολογήσουν και θα διεγείρουν άλλα κύτταρα της φλεγμονής. Μια τέτοια κυτοκίνη που φάνηκε να παράγεται από τη διέγερση των αιματικών λεμφοκυττάρων με βηρύλλιο, ήταν ο MIF (ανασταλτικός παράγων των μακροφάγων). Ατυχώς, αυτές οι δερματικές δοκιμασίες της ευαισθητοποίησης του βηρυλλίου δεν είναι θετικές σε όλους τους ασθενείς με χρόνια βηρυλλίωση. Το 1980, αρχίσαμε να μελετάμε την ανταπόκριση των πνευμονικών λεμφοκυττάρων, που το επιτύχαμε χάρις στο βρογχοκυελιδικό έκπλυμα. Δεν φάνηκε μόνο μια αυξανόμενη ανταπόκριση των κυττάρων των ασθενών με χρόνια βηρυλλίωση στο βηρύλλιο αλλά η ανταπόκριση των πνευμονικών κυττάρων ήταν μεγαλύτερη από την ανταπόκριση των κυττάρων του αίματος, που παρουσιάζεται σαν συσσώρευση των κυττάρων στο

pations that are associated with beryllium disease involve the industrial use of beryllium in which dusts, mists or fumes of beryllium can be airborne and inhaled into the lung.

The pathogenesis of chronic beryllium disease was thought to be mediated by immune mechanisms because of the long latency period, the low attack rate (only 5% of exposed workers appear to ever develop the disease), and the observation beryllium appeared to be immunogenic. In the 1960s, Curtis observed that beryllium could elicit a delayed hypersensitivity reaction in patients with chronic beryllium disease and that 50% of a small number of volunteers could be sensitised to beryllium. However, in a few cases, placement of a beryllium patch test appeared to cause an exacerbation of the disease. Thus, patch testing to beryllium is no longer routinely used. In the 1970s, *in vitro* equivalents of the beryllium patch test were developed. Lymphocyte transformation (now called proliferation) is the normal response of lymphocytes when they are cultured *in vitro* in the presence of antigen. If the lymphocytes recognise the antigen, they grow and proliferate. This was first recognised by the appearance of blast cells, but is now measured by the uptake of a radioactive precursor of DNA (i.e. triated thymidine). In addition, stimulated lymphocytes will secrete a variety of substances (cytokines) that will recruit and stimulate other inflammatory cells. One such cytokine that was shown to be produced by beryllium stimulated blood lymphocytes was MIF or macrophage inhibition factor. Unfortunately, these tests of beryllium sensitisation were not positive in all patients with chronic beryllium disease.

In the 1980s, we began to study the response of lung lymphocytes obtained by bronchoalveolar lavage. Not only did the cells obtained from patients with chronic beryllium disease show a proliferative response to beryllium, but the response of the lungs cells was greater than the response of the blood cells demonstrating the accumulation of the beryllium cells at the site of disease activity. In addition, all 14 patients with chronic beryllium disease had positive tests while none of the normal volunteers or patients with sarcoidosis had positive tests. Based on these observations, we suggested that a gold standard for the diagnosis of chronic beryllium disease is the demonstration of a positive late proliferate response to beryllium and the presence of non-caseating granuloma.

We and others have since been attempting to understand the molecular basis for this beryllium response. Saltini et al have shown that beryllium sensitive cells can be cloned and respond only to beryllium. These beryllium responsive cells are CD4+T cells and the response to beryllium can be blocked by antibodies to the IL-2 receptor or to HLA Class II molecules. Thus, it

βηρύλλιο, ενδεικτικό δραστηριότητας της νόσου. Επιπλέον, 14 ασθενείς με χρόνια βηρυλλίωση είχαν θετικές δερματικές δοκιμασίες, ενώ κανένας από τους υγιείς μάρτυρες ή τους ασθενείς με σαρκοείδωση δεν παρουσίασε θετικές δοκιμασίες. Με βάση αυτά τα δεδομένα τα κύρια κριτήρια για τη διάγνωση της χρόνιας βηρυλλίωσης είναι η εμφάνιση της θετικής επιβραδυνόμενης αυξανόμενης ανταπόκρισης στο βηρύλλιο, αλλά και η παρουσία μη τυροειδοποιημένου κοκκώματος.

Εμείς και άλλοι έχουμε προσπαθήσει να κατανοήσουμε τη μοριακή βάση αυτής της ανταπόκρισης στο βηρύλλιο. Ο Saltini και οι συνεργάτες του έχουν δείξει ότι τα ευαίσθητα στο βηρύλλιο κύτταρα μπορούν να διαταραχθούν και να ανταποκριθούν μόνο στο βηρύλλιο. Αυτά τα δυνάμενα να ανταποκριθούν κύτταρα είναι τα CD4+T κύτταρα και αυτή η ανταπόκριση στο βηρύλλιο μπορεί να αναταχθεί από τα αντισώματα των υποδοχέων IL-2 ή των μορίων HLA σειράς II. Έτσι, είναι παραδεκτό ότι το βηρύλλιο δρα σαν ατελές αντιγόνο και συνδέεται με μια ή περισσότερες πρωτεΐνες τις οποίες και μετατρέπει σε αντιγόνα.

Στα εργαστηριά μας έχει επίσης αποδειχθεί ότι η ανταπόκριση των T-κυττάρων στο βηρύλλιο παρουσιάζεται ως ολιγοκλωνική ανταπόκριση. Το RNA από πρόσφατα απομονωμένα πνευμονικά κύτταρα, μετατράπηκε σε cDNA με τη χρήση της ανάστροφης τρανσκριπτινάσης και ειδικές γενεές των άλφα και βήτα αλυσίδων των υποδοχέων των T-κυττάρων αυξήθηκαν με τη χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης. Μόνο η V άλφα 2 αλυσίδα και η V βήτα 7 και 12 αλυσίδες διατηρήθηκαν αυξανόμενες. Όταν οι απομονωμένες αλυσίδες των T-κυττάρων διασπάστηκαν και τέθηκαν σε σειρά, καταγράφηκε μια ολιγοκλωνική ανταπόκριση.

Ενώ ο υποδοχέας του T-κυττάρου είναι η πρωτεΐνη της επιφανείας του T-κυττάρου που αναγνωρίζει τα ξένα αντιγόνα, η αναγνώριση απαιτεί το αντιγόνο να έχει τη μορφή αλληλουχίας αμινοξέων 10-20 η οποία παρουσιάζεται από το μόριο HLA στον υποδοχέα του T-κυττάρου. Τα μόρια HLA σειράς I παρουσιάζουν αντιγόνα έναντι των T-κυττάρων CD8+ και τα μόρια HLA σειράς II παρουσιάζουν αντιγόνα έναντι των T-κυττάρων CD4+. Επειδή μόνο τα CD4+ T-κύτταρα ανταποκρίνονται στο βηρύλλιο, η HLA σειράς II μορίων πρέπει να παρουσιάζει αντιγόνα κατά των υποδοχέων των T-κυττάρων. Για να ορίσουμε τα ειδικά της HLA σειράς II μόρια που μπορούν να συνδέσουν το βηρύλλιο με τους υποδοχείς των T-κυττάρων χωρίσαμε τους εξής μοριακούς τύπους σε τρεις ειδικές σειρές HLA μορίων, HLA-DR, HLA-DQ και HLA-DP χρησιμοποιώντας την ακολουθία των ει-

is believed that the beryllium acts as a hapten and binds to one or more self proteins and makes them antigenic.

In our laboratory we have also shown that beryllium responsive T cells appear to respond in an oligoclonal response to beryllium. RNA from freshly isolated lung cells was isolated, converted to cDNA using reverse transcriptase, and specific families of the alpha and beta chain of the T cell receptors was amplified using the polymerase chain reaction. Only the V alpha 2 chain and the V beta 7 and 12 chains were consistently amplified. When the individual T cell chains were cloned and sequenced, an oligoclonal response was observed.

While the T cell receptor is the protein on the surface of the T cell that recognizes foreign antigens, this recognition requires that the antigen must be in the form of a 10-20 aminoacid sequence that is presented to the T cell receptor by the HLA molecule. HLA Class I molecules present antigens to CD8+ T cells and HLA Class II molecules present antigens to CD4+ T cells. Since only CD4+ T cells respond to beryllium, HLA Class II molecules must be presenting antigens to the T cell receptors. To define the specific HLA Class II molecules that might be presenting beryllium to the T cell receptor, we gave molecularly typed the three specific classes of HLA molecules, HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP using the sequence specific oligonucleotide primers (SSOP). We confirmed previous findings that glutamate on position 469 of the beta chain of HLA-DP was associated with chronic beryllium disease. Eighty-five percent of patients with chronic beryllium disease express this amino acid while this amino acid is found in only 45% of controls. However, when we used an antibody to HLA-DP that should block the proliferate response if HLA-DP is presenting beryllium to the T cell receptor, no significant inhibition was observed, in contrast, an antibody to HLA-DR completely inhibited the T cell proliferate response to beryllium. We have only completed a preliminary examination of HLA-DR molecular types in patients with chronic beryllium disease, but only weak associations appear to be present.

In summary, chronic beryllium disease is a hypersensitivity lung disease that is mediated by beryllium acting as a hapten binding to unknown self peptides that are presented by HLA Class II molecules to CD4+T cells. Fortunately, clinically these reaction may be controlled with the use of corticosteroids and early detection and treatment should prevent the development of severe disease. While this is obviously important for patients with chronic beryllium disease, these studies may be more important if they further our understand-

δικών γραμμάτων των ολιγονουκλεοτιδίων (SSOP). Εμείς διαμορφώσαμε το προηγούμενο εύρημα, ότι δηλαδή η γλουταμάτη στη θέση 469 της βήτα αλυσίδας του HLA-DP συνδέεται με τη χρόνια βηρυλλίωση. Το 85% των ασθενών με χρόνια βηρυλλίωση παρουσιάζουν αυτό το αμινοξύ, ενώ αυτό βρέθηκε μόνο στο 45% των μαρτύρων. Οπωσδήποτε, χρησιμοποιήθηκε ένα αντίσωμα κατά του HLA-DP χωρίς να διευκρινιστεί εάν το HLA-DP βρίσκονταν με παρουσία βηρυλλίου κατά του υποδοχέα του T-κυττάρου, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να διακόψει την αυξητική ανταπόκριση. Αντίθετα, ένα αντίσωμα HLA-DR απόλυτα μειώνει την αυξητική ανταπόκριση των T-κυττάρων στο βηρύλλιο. Έχουμε μια μόνο πρόδρομη μελέτη των HLA-DR μοριακών τύπων σε ασθενείς με χρόνια βηρυλλίωση, αλλά η μεταξύ τους συσχέτιση δεν ήταν σημαντική.

Περιληπτικά, η χρόνια βηρυλλίωση είναι μια νόσος υπερευαισθησίας του πνεύμονα, όπου το βηρύλλιο δρα σαν ατελές αντιγόνο, το οποίο συνδέεται με άγνωστα πεπτίδια που βρίσκονται στα HLA II σειρά μορίων των CD4+ T-κυττάρων. Ευτυχώς, η κλινική αυτή αντίδραση μπορεί να ελεγχθεί με τη χρήση κορτικοειδών και η πρώιμη αποκάλυψη και θεραπεία μπορεί να προλάβει την ανάπτυξη σοβαρής εξέλιξης της νόσου. Ενώ αυτό είναι σημαντικό για τους ασθενείς με χρόνια βηρυλλίωση, αυτές οι μελέτες, εάν συμβάλουν στην περαιτέρω κατανόηση της σαρκοείδωσης και γενικότερα των κοκκιωματωδών νόσων αγνώστου αιτιολογίας, οι οποίες ιστολογικώς και κλινικώς είναι όμοιες με τη χρόνια βηρυλλίωση, δυνατόν να αποδειχθούν ακόμη χρησιμότερες.

ing of sarcoidosis, a much more common granulomatous disease of unknown etiology that is histologically and clinically similar to chronic beryllium disease.

Η πνευμονική κυκλοφορία στο γηράσκοντα πνεύμονα

A. ΔΑΜΙΑΝΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαδικασία της γήρανσης επιβαρύνει ήπια και ασυμπτωματικά το αρτηριακό σκέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας, με αύξηση της πίεσης και των αντιστάσεων. Προφανής αιτία είναι οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις, κυρίως των κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας, που καταλήγουν σε ίνωση του εσωτερικού χιτώνα των αγγείων και μείωση της συνολικής διαμέτρου της πνευμονικής αγγειακής κοίτης. Λιγότερο σημαντικοί και εν μέρει αμφιλεγόμενοι λόγοι είναι οι ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές, που συνοδεύουν το γηράσκοντα πνεύμονα, και η αυξημένη συχνότητα ασυμπτωματικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1994) 10-12

Το σύστημα της πνευμονικής κυκλοφορίας χαρακτηρίζεται από μια εντυπωσιακή επάρκεια. Είναι χαρακτηριστικό ότι ασθενείς που έχουν υποστεί πνευμονεκτομή και επομένως απολίνωση της μιας πνευμονικής αρτηρίας, δεν αναπτύσσουν αναγκαστικά πνευμονική υπέρταση. Οι καταστάσεις αυξημένου μυϊκού έργου, παράλληλα, που προκαλούν διπλασιασμό της αιματικής ροής στους πνεύμονες, αφήνουν πρακτικά ανεπηρέαστη την πίεση στην πνευμονική αρτηρία.

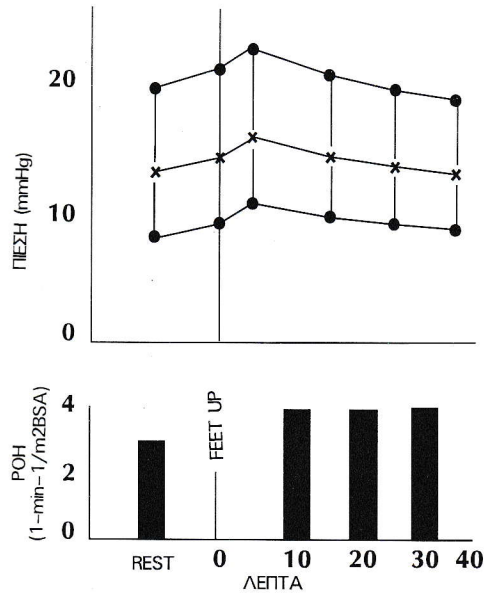
Το σχήμα 1 είναι ενδεικτικό της διακύμανσης των πιέσεων σε αντιστοιχία με τη διακύμανση της ροής στην πνευμονική κυκλοφορία, κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης. Μετρήσεις που έγιναν σε φυσιολογικά άτομα, ασκούμενα με στατικό ποδήλατο, έδειξαν αύξηση των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία, που άρχιζε ταυτόχρονα με την άσκηση. Όσο ο βαθμός της άσκησης παρέμενε σταθερός, οι πιέσεις συνέχιζαν να αυξάνουν για διάστημα περίπου 7 λεπτών, πέρα από το οποίο άρχιζαν να μειώνονται, επανερχόμενες σε τιμές μικρότερες από τις αρχικές μετά από 30 περίπου λεπτά. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ροές στην πνευμονική κυκλοφορία, στη διάρκεια αυτή, παρέμειναν σταθερά αυξημένες¹.

Η διαδικασία της γήρανσης φαίνεται πως τελικά επηρεάζει και την οικονομία και την επάρκεια της

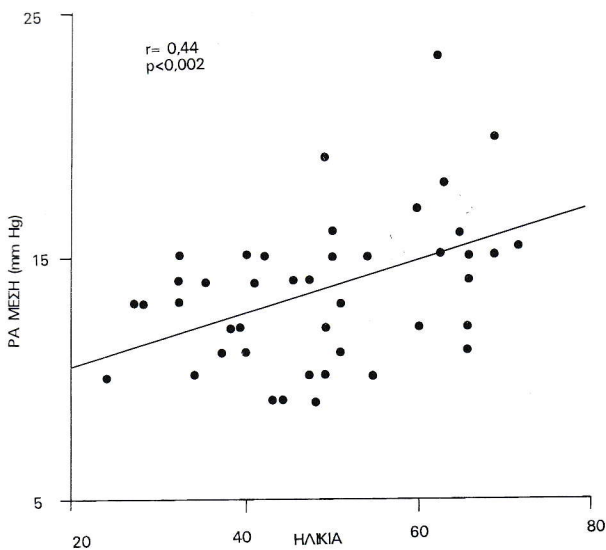
πνευμονικής κυκλοφορίας. Παλαιότερες αλλά και πρόσφατες μελέτες εξέτασαν την επίδραση του γήρατος στην αιμοδυναμική των πνευμόνων^{2,3}. Στην εργασία των Davidson και Fee³ ο συμβατικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας του δείγματος συμπληρώθηκε με στεφανιογραφία και καθετηριασμό των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, για να αποκλεισθεί η στεφανιαία νόσος. Είναι σαφές, από τα συμπεράσματα της μελέτης, η αύξηση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας με την πρόοδο της ηλικίας και μάλιστα με γραμμική σχέση (Σχ. 2). Γραμμική είναι επίσης η συσχέτιση της ηλικίας με την αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων αλλά και με μια ακόμα παράμετρο: τη σχέση των αντιστάσεων, της πνευμονικής προς τη συστηματική κυκλοφορία (Σχ. 3).

Αυτή η τελευταία σχέση δείχνει ότι οι επιπτώσεις του γήρατος είναι αναλογικά μεγαλύτερες στην πνευμονική από τη συστηματική κυκλοφορία. Το γεγονός ότι τα συμπτώματα της επιβάρυνσης αυτής είναι τις περισσότερες φορές ήπια ή ανύπαρκτα, οφείλεται στις χαμηλές πιέσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας, που κυμαίνονται ανάμεσα στο 1/6 και το 1/10 των αντίστοιχων τιμών της συστηματικής.

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις της πνευμονικής αρτηρίας, ως συνέπεια της γήρανσης, φαίνεται να είναι ο κύριος λόγος της μικρής αύξησης των πιέσεων και των αντιστάσεων στη μικρή κυκλοφορία, πιθανότατα όμως δεν είναι ο μόνος.

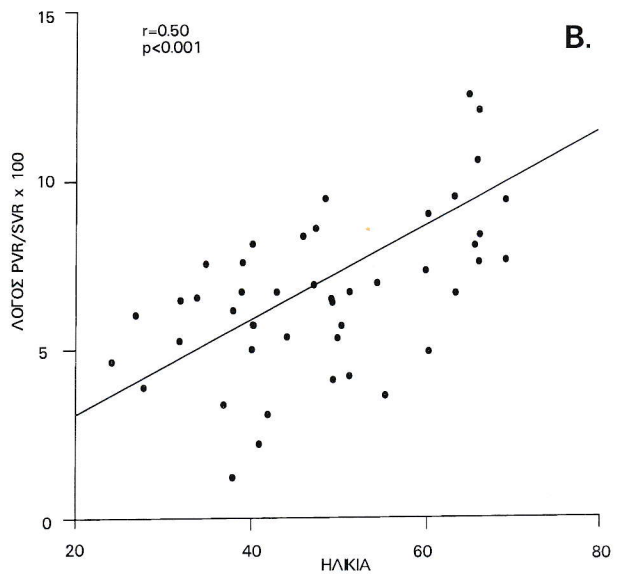
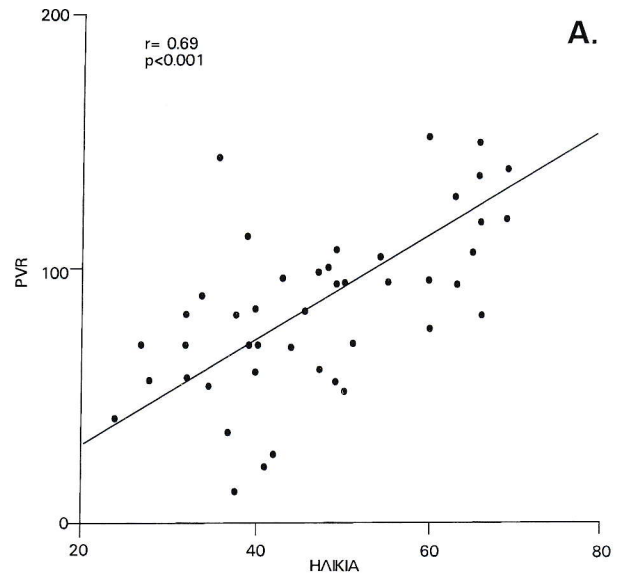


Σχήμα 1: Μέτρηση πίεσης και ροής στην πνευμονική κυκλοφορία, σε ασκούμενο υγιή ενήλικα. Η πίεση στην πνευμονική αρτηρία, μετά από πρόσκαιρη αύξηση, επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα, σε διάστημα περίπου 30 min. Η ροή, αντίστοιχα, παραμένει αυξημένη σε όλη τη διάρκεια της άσκησης¹.



Σχήμα 2: Συσχέτιση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας με την ηλικία σε δείγμα 47 υγιών ατόμων³.

Κλασσικές μελέτες έχουν δείξει ότι με την πάροδο του χρόνου, τα ανθρώπινα πνευμονικά αγγεία αναπτύσσονται ίνωση του εσωτερικού τους χιτώνα¹⁻³. Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν, όχι εξ ίσου, τις αρτηρίες και τις φλέβες της πνευμονικής κυκλοφορίας. Κοινό χαρακτηριστικό τους είναι η υπερπλασία. Στο αρτηρια-



Σχήμα 3: Α. Σχέση αντιστάσεων στην πνευμονική αρτηρία και ηλικίας, σε δείγμα 47 υγιών ατόμων Β. Σχέση του λόγου πνευμονικών προς τις συστηματικές αντιστάσεις στο ίδιο δείγμα³.

κό σκέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι εμφανής η κυτταρική διήθηση του εσωτερικού χιτώνα από κάποιο πολυδύναμο κύτταρο, που ορισμένοι συγγραφείς ονόμασαν μοϊνοβλάστη. Πιθανή προέλευσή του είναι τα μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα. Η μορφολογία του κυττάρου αυτού είναι κατά περίπτωση όμοια ή με αυτήν του ινοβλάστη ή κάποιου μυϊκού κυττάρου ή άλλων κυττάρων με χαρακτηριστικά και των δύο⁴.

Είναι εντυπωσιακό ότι οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις με το σύνθετο αυτό χαρακτήρα παρατηρούνται όχι μόνο στο ίδιο παρασκευάσμα, αλλά και στο ίδιο αγγείο του γερασμένου πνεύμονα⁵. Κάποια πιθανή, ίσως η πιθανότερη, ερμηνεία της διαφορετικής εμφάνισης του ίδιου κυττάρου είναι η ηλικία του: κύτταρα που μοιάζουν με μυϊκά είναι τα νεότερα, που μετασχηματίζονται σε ινοβλάστες με την πάροδο του χρόνου.

Τα κύτταρα αυτά, ανεξάρτητα από το εάν διατηρούν την ικανότητά τους να συστέλλονται, ευθύνονται σίγουρα για την παραγωγή κολλαγόνου και ελαστίνης με αποτέλεσμα τη μείωση της διατασιμότητας των αγγείων και τη μείωση της συνολικής διαμέτρου της πνευμονικής αγγειακής κοίτης⁵.

Οι αλλοιώσεις στο φλεβικό σκέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι αντίστοιχες, αλλά όχι ίδιες. Η παρουσία των κυττάρων που περιγράφηκαν είναι πολύ πιο περιορισμένη, η μορφολογία τους κάπως διαφορετική και η εκκριτική τους ικανότητα πολύ μικρότερη. Οι διαφορές αυτές έχουν σίγουρα μια λιγότερο δυσμενή παθοφυσιολογική συνέπεια, πράγμα που απεικονίζεται στην αμετάβλητη πίεση ενσφηνώσεως, αλλά και σε άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους, στους υπερήλικες³.

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που περιγράφηκαν, όπως έχει ήδη αναφερθεί, φαίνεται ότι αφορούν κυρίως το αρτηριακό σκέλος της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η μικρή αύξηση των πιέσεων και η αύξηση των αντιστάσεων στη μικρή κυκλοφορία σχετίζονται αιτιολογικά και κατά κύριο λόγο με τις αλλοιώσεις αυτές. Άλλοι λόγοι, σχετιζόμενοι με το γήρας, που θα συνέβαλλαν σε αυτό, παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία κατά τρόπο αμφιλεγόμενο⁶⁻⁹.

Συγκεκριμένα, η διαταραχή στη σχέση αερισμού αιμάτωσης στο γηράσκοντα πνεύμονα, οφειλόμενη σε ανατομικούς (γεροντικό εμφύσημα) και λειτουργικούς (μείωση της διαχυτικής ικανότητας του πνεύμονα) λόγους, με επακόλουθο την υποξυγοναιμία και ότι αυτή συνεπάγεται, θα μπορούσε να συμβάλει στην αύξηση της πίεσης και των αντιστάσεων στη μικρή κυκλοφορία⁹. Η παραδοχή όμως αυτή αμφισβητείται βιβλιογραφικά από συγκεκριμένες εργασίες, σύμφωνα με τις οποίες, η σχέση αερισμού-αιμάτωσης στο γηράσκοντα πνεύμονα μοιάζει περισσότερο με την αντίστοιχη νέων υγιών ατόμων παρά με αυτήν των αποφρακτικών ασθενών^{7,8}.

Η συνύπαρξη, τέλος, πολλαπλών ασυμπτωματικών εμβολών από φλεβικά στελέχη των κάτω άκρων και της πυέλου, πιθανότατα συμμετέχει στην εμφάνιση των αιμοδυναμικών μεταβολών που περιγράφηκαν. Οι μικροσκοπικές πνευμονικές θρομβοεμβολές είναι σύνηθες νεκροτομικό εύρημα σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών⁶ και φαίνεται να συνοδεύουν το γήρας ή άλλες σοβαρές νόσους σε ποσοστό πάνω από 60%¹⁰.

Η πνευμονική κυκλοφορία, συμπερασματικά, θα δεχθεί την επιβάρυνση της γήρανσης ηπιότερα, όμως από άλλους ιστούς ή όργανα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Harris P., Heath D.: Normal variations in pressure and flow. In *The Human Pulmonary Circulation*. 2nd edition, Churchill Livingstone Ed., 1977, 149-159.
- Emigri C., Sobol B.J., Campodonico S., Herbert W.H., Mechkati R.: Pulmonary circulation in the aged. *J. Appl. Physiol.*, 1967, 23:631-640.
- Davidson W.R., Fee E.C.: Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65:1454-1458.
- Harris P., Heath D.: The structure of the normal pulmonary blood vessels after infancy. In *The Human Pulmonary Circulation*, 2nd edition, Churchill Livingstone Ed., 1977, 30-47.
- Poole J.C.F., Cromwell S.B., Benditt E.P.: Behaviour of smooth muscle cells and formation of extracellular structures in the reaction of arterial walls to injury. *Am. J. Pathol.*, 1971, 62:391-408.
- Friedman S.A., Schub H.M., Smith E.H., Solomon N.A.: Perfusion defects in the aging lung. *Am. Heart J.*, 1970, 79:160-166.
- Kronenberg R.S., L'Heureux P., Ponto R.A., Drage C.W., Loken M.K.: The effect of aging on lung perfusion. *Ann. Int. Med.*, 1972, 76:413-421.
- Kronenberg R.S., Drage C.W., Ponto R.A., Williams L.E.: The effect of age on distribution of ventilation and perfusion in the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973, 108:576-586.
- Georges R., Saumon G., Loiseau A.: The relationship of age to pulmonary membrane conductance and capillary blood volume. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 117:1069-1078.
- Reichel J.: Pulmonary embolism, *Med. Clin. North Am.* 1977, 61:1817-1829.

Pulmonary Circulation in the Aging Lung

A. DAMIANOS

Summary

Pulmonary artery pressures and vascular resistance present a slight asymptomatic increase, obviously due to the vessel's intimal fibrotic changes. The anatomical and physiological changes developing with aging, and the occult thromboembolic episodes are less important and in part controversial.

PNEUMON (1994) 13-15

Pulmonary circulation is impressively sufficient. It is characteristic that patients who have undergone pneumonectomy do not necessarily develop pulmonary hypertension. Raised muscular effort causes doubling of pulmonary circulation but leaves pressure in pulmonary artery practically unaffected. Fig. 1 shows variations in pressure related to fluctuations in flow of pulmonary circulation during physical exercise. Measurements performed in normal individuals, on static exercise bicycles, showed an increase of pressure in pulmonary artery which began concurrently with the exercise. While exercise remained steady, pressures increased for approximately 7 minutes, after which they began to fall, returning to pressures lower than the initial ones, after approximately 30 minutes. It is characteristic that during this period flows in pulmonary circulation remained steadily raised¹.

The process of aging seems to affect both economy and sufficiency of pulmonary circulation. Former and recent studies have examined the effect of aging on pulmonary haemodynamics. In Davidson and Fee's paper³, conventional cardiac function checking, in the individuals studied, was made by cardiac catheterization and arteriography so as to exclude coronary disease. It is clear from the conclusions of the study that there is a linear increase of pulmonary artery mean pressure in aging (Fig. 2). The relationship between age and raised vascular resistance and the relationship between the resistance in pulmonary and systemic circ-

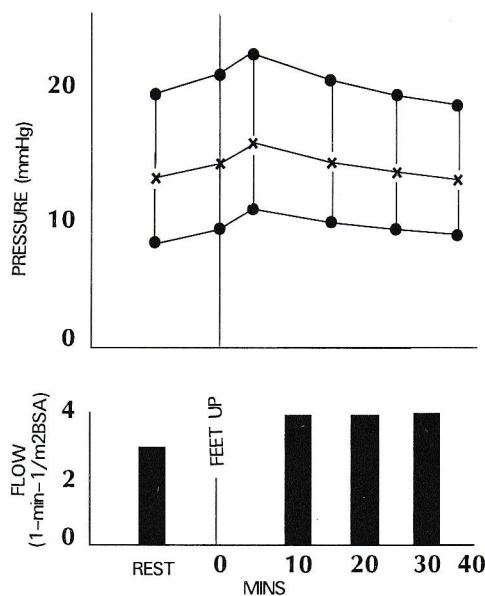


Figure 1. Pressure and flow measurement in pulmonary circulation, in an exercising, healthy adult. Pressure in the pulmonary artery, after a temporary rise, returns to normal levels within 30 min⁴.

lation were both linear (Fig. 3).

The last relationship shows that the consequence of aging is greater in pulmonary than in systemic circulation. The fact that symptoms from this consequence are mild or non-existent is due to low pulmonary circulation pressures, which vary between 1/6 and 1/10

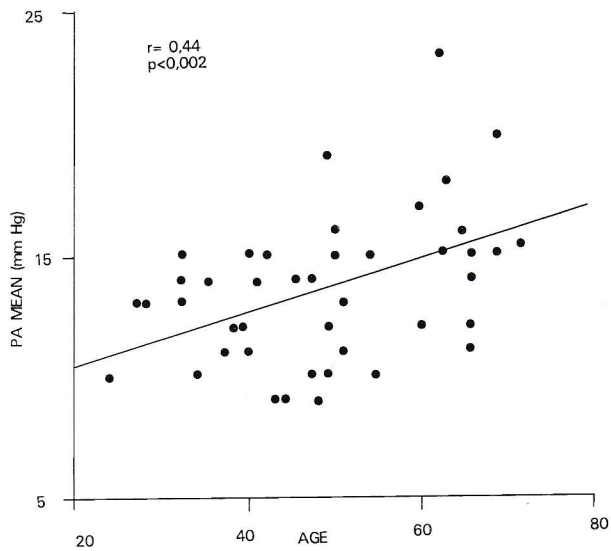


Figure 2. Relationship between pulmonary artery mean pressure and age in 47 healthy adults³.

of the respective pressures in systemic circulation. Histological changes in pulmonary artery as the result of aging seem to be the main reason for low increase in pressure and resistance in pulmonary circulation but probably it is not the sole reason.

Classical studies have shown that ultimately human pulmonary vessels develop fibrosis of the tunica interna¹⁻³. These changes affect the arteries and veins of the pulmonary circulation although not to the same degree. Hyperplasia is the common characteristic. In arterial pulmonary circulation cellular infiltration of the interior layer by a polydynamic cell, which some researchers have named myofibroblast, is obvious. Possible origin of this cell is the muscle cell of the tunica media. Its morphology is in each case similar to fibroblasts, the muscle cells or other cells with the characteristics of both of them⁴. It is impressive that histological changes of such complex character are observed not only on the same slide but also in the same vessel of the aging lung⁵. The most possible explanation of the different appearance of the same cell is its age: that is, cells which resemble muscle cells are younger and are gradually transformed into fibroblasts. These cells, whether they can retain their ability to contract or not, are definitely responsible for the production of collagen and elastin, resulting in reduced vessel distention and reduction in total pulmonary vessel diameter.

Changes in the venous compartment of pulmonary circulation are similar but not identical. The presence of the cells described above is very restricted, their morphology somewhat different and their secretory ability much smaller. These differences have less detrimental

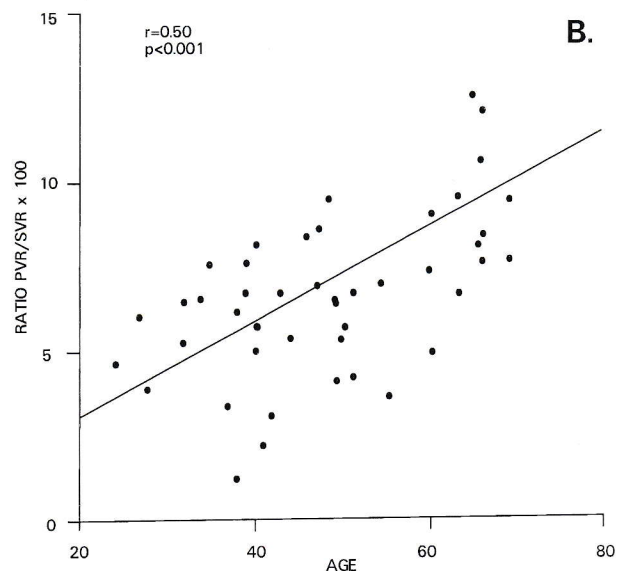
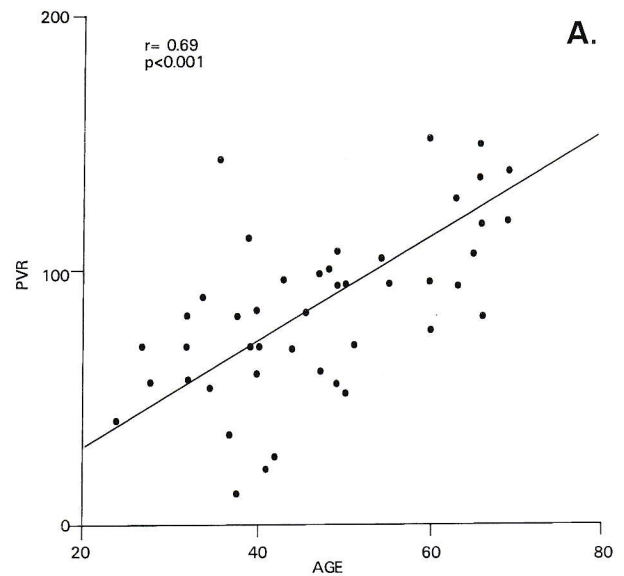


Figure 3: A. Relationship between resistance in pulmonary artery and age, in 47 healthy adults. B. Relationship of the ratio pulmonary: systemic resistance in the same group of individuals⁴.

pathophysiological consequences, a fact that is reflected in unaltered pulmonary haemodynamics in old people³

Histological changes which have been described seem to concern mainly the arterial part of pulmonary circulation and the small increase of pressure and vessel resistance in this circulation are related mainly to these

kinds of changes. Other reasons which could contribute to this and are related to old age are presented in the literature in a controversial way⁶⁻⁹. In detail, the disturbance in the relationship between ventilation/perfusion in the aging lung, which is due to anatomical (emphysema) and functional reasons (reduction of lung perfusion capability) could contribute to increased pressure and vessel resistance in pulmonary circulation⁹. However, others do not accept this theory and, according to them, the relationship between ventilation/perfusion in the aging lung more closely resembles that of young healthy individuals rather than patients with obstructive disease^{7,8}.

Finally, the existence of multiple asymptomatic emboli originating from venous plexuses of pelvis and lower extremities, is possibly part of the appearance of the haemodynamic changes described above. Microscopic pulmonary thromboembolism is a usual post-mortem finding in the above 60 age group⁶ and it seems to accompany old age or serious disease in a frequency greater than 60%¹⁰.

In conclusion, aging affects the pulmonary circulation in a milder form, compared to other tissues or organs.

REFERENCES

1. Harris P., Heath D.: Normal variations in pressure and flow: In: *The Human Pulmonary Circulation*. 2nd edition, Churchill Livingston Ed., 1977, 149–159.
2. Emigril C., Sobol B.J., Campodonico S., Herbert W.H., Mechkati R.: Pulmonary circulation in the aged. *J. Appl. Physiol.*, 1967, 23:631–640.
3. Davidson W.R., Fee E.C.: Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65:1454–1458.
4. Harris P., Heath D.: The structure of the normal pulmonary blood vessels after infancy. In: *The Human Pulmonary Circulation*, 2nd edition, Churchill Livingston Ed., 1977, 30–47.
5. Poole J.C.F., Cromwell S.B., Benditt E.P.: Behaviour of smooth muscle cells and formation of extracellular structures in the reaction of arterial walls to injury. *Am. J. Pathol.*, 1971, 62:391–408.
6. Friedman S.A., Schub H.M., Smith E.H., Solomon N.A.: Perfusion defects in the aging lung. *Am. Heart J.*, 1970, 79:160–166.
7. Kronenberg R.S., L'Heureux P., Ponto R.A., Drage C.W., Loken M.K.: The effect of aging on lung perfusion. *Ann. Int. Med.*, 1972, 76:413–421.
8. Kronenberg R.S., Drage C.W., Ponto R.A., Williams L.E.: The effect of age on distribution of ventilation and perfusion in the lung. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1973, 108:576–586.
9. Georges R., Saumon G., Loiseau A.: The relationship of age to pulmonary membrane conductance and capillary blood volume, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1978, 117:1069–1078.
10. Reichel J.: Pulmonary embolism, *Med. Clin. North Am.* 1977, 61:1817–1829.

Νεότερες απόψεις για τη βυσσίνωση

A. ΣΩΤΗΡΗ

Η βυσσίνωση, επαγγελματική νόσος των κλωστοϋφαντουργών, μελετήθηκε τα τελευταία 50 χρόνια, ιδιαίτερα από τον Schilling και τους συνεργάτες του, αλλά και από άλλους ερευνητές.

Για την Ελλάδα, όπου το 15% περίπου των βιομηχανικών εργατών απασχολείται στην κλωστοϋφαντουργία, έναν από τους σημαντικότερους κλάδους της ελληνικής οικονομίας, η βυσσίνωση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Ο κυρίως ορισμός που διατυπώθηκε από τον Schilling για τη βυσσίνωση, στο παρελθόν, έχει ταυτιστεί, κυρίως με το αίσθημα "σφιξίματος" στο θώρακα (chest tightness), που παρουσιάζουν οι εργάτες της βιομηχανίας βαμβακιού, τη Δευτέρα ή την πρώτη εργάσιμη ημέρα της εβδομάδας και αργότερα τις επόμενες ημέρες.

Νεότερες μελέτες έχουν περιλάβει μεγαλύτερους πληθυσμούς εργατών και αναλυτικότερα ερωτηματολόγια έδειξαν ότι, ο ορισμός αυτός δεν επαρκούσε για να καλύψει μια σειρά πρόσθετων καταστάσεων και συμπτωμάτων που μπορεί να προκληθούν από την έκθεση στη σκόνη του βαμβακιού. Τέτοιες καταστάσεις είναι: η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, ο βρογχόσπασμος κατά τη διάρκεια της βάρδιας, η βρογχίτιδα, ο ξηρός βήχας, η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και το επαγγελματικό άσθμα¹.

Ορισμένες εργασίες που έγιναν σε εργάτες με βυσσίνωση έδειξαν ότι αυτοί παρουσίαζαν αυξημένη υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Πειράματα, επίσης, σε ινδικά χοιρίδια, δείχνουν ότι μετά θωρη έκθεση σε συγκεντρώσεις βαμβακιού, ίδιες με εκείνες των εργοστασίων, η ανταπόκριση του βλεννογόνου της τραχείας στη μεταχολίνη είναι άμεσα αυξημένη, αλλά σαφώς μειωμένη 18 ώρες αργότερα².

Έτσι, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η βυσσίνωση αποτελεί μια μορφή επαγγελματικού άσθματος. Ωστόσο, από τους ίδιους επισημαίνεται ότι το εύρος των ερευνών αυτών είναι μικρό για να τεκμηριώσει ένα τέτοιο συμπέρασμα και ότι χρειάζονται μεγάλες μακροπρόθεσμες μελέτες που να περιλαμ-

βάνουν απαραίτητα και εκτίμηση των εργατών πριν από την πρόσληψή τους, ώστε να διευκρινισθεί αν η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών προϋπάρχει ή δημιουργείται λόγω της έκθεσης στην σκόνη του βαμβακιού³.

Σχετικά πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες για τη θνησιμότητα των εργατών της βρετανικής βιομηχανίας βαμβακιού, κατά τα έτη 1968-1984, συμπεραίνουν ότι, η έκθεση στην σκόνη του βαμβακιού αυξάνει σοβαρά τον κίνδυνο θανάτου από πνευμονική νόσο, ιδιαίτερα σε όσους παρουσίαζαν συμπτώματα βυσσίνωσης και στους καπνιστές, ενώ αντίθετα, μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα⁴.

Η αναζήτηση του αιτιολογικού παράγοντα

Σήμερα, το ενδιαφέρον των ερευνητών στρέφεται έντονα γύρω από την αναζήτηση του αιτιολογικού παράγοντα της βυσσίνωσης, που παραμένει άγνωστος.

Η μέχρι σήμερα πειραματική εμπειρία αποκαλύπτει ότι η σκόνη του βαμβακιού προκαλεί εισβολή ουδετεροφίλων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων στους αεραγωγούς και τον πνευμονικό ιστό καθώς και παραγωγή "μεσολαβητών" από τα κυψελιδικά μακροφάγα, όπως, προσταλανδινών, θρομβοξάνης, ιντερλευκίνης I, TNF, PAF, κ.λπ.^{5,6}.

Οι "μεσολαβητές" αυτοί δρουν αλυσιδωτά, καθώς επίσης και κατά μήκος πολλαπλών οδών αντιδράσεων, με τελικό αποτέλεσμα την πλήρως αναπτυγμένη φλεγμονώδη αντίδραση.

Ορισμένα συστατικά της σκόνης του βαμβακιού, όπως η ταννίνη, έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν *in vitro* τη φαγοκυτταρική λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων, κάτι που πιθανότατα επιτρέπει στα σωματίδια της σκόνης του βαμβακιού να παραμένουν για μεγαλύτερο διάστημα στους κατώτερους αεραγωγούς και στις κυψελίδες και να δρουν τοξικά⁷.

Τί είναι όμως αυτό που προκαλεί τη φλεγμονώδη αντίδραση;

Οι έρευνες για τους αιτιολογικούς παράγοντες της βυσσίνωσης ακολούθησαν δύο κατευθυντήριες γραμμές. Η μία επικεντρωνόταν σε συστατικά του φυτού και ιδιαίτερα των λεπτών εύθραυστων φύλλων που περιβάλλουν την κάψα του βαμβακιού (βράκτεια φύλλα).

Είναι γνωστό ήδη, από παλαιότερες μελέτες, ότι τα βράκτεια φύλλα του βαμβακιού αποτελούν "αποθήκη" πολλών βιολογικά ενεργών συστατικών, που προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων^{8,9}, έχουν χημειοτακτική δράση^{10,11}, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και σχετίζονται με την απελευθέρωση "μεσολαβητών"¹².

Οι παραπάνω μηχανισμοί χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένα, αλλά όχι ικανοποιητικά, για να εξηγήσουν τον αναστρέψιμο βρογχόσπασμο που χαρακτηρίζει τη βυσσίνωση. Εντούτοις, πολλά χαρακτηριστικά αυτής της απόφραξης παραμένουν αδιευκρίνιστα.

Πολλές μελέτες in vivo και in vitro έχουν γίνει με υδατοδιαλυτά εκχυλίσματα βρακτείων φύλλων βαμβακιού. Τελευταία πειράματα in vitro με τη χρησιμοποίηση εκχυλίσματος βρακτείων σε ανθρώπινους αεραγωγούς¹³ επιβεβαιώνουν ότι αυτά δρουν κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο, μέσω της απελευθέρωσης "μεσολαβητών" (ισταμίνης, λευκοτριενίων), πιθανόν από κύτταρα των αεραγωγών, όπως μαστοκύτταρα, μακροφάγα, και επιθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας, πέρα από το βρογχόσπασμο και αυξημένη έκκριση γλυκοπρωτεϊνών στη βλέννη των αεραγωγών. Αυτός ο τελευταίος μηχανισμός αποτελεί, ίσως, και μια ικανοποιητική υπόθεση για να εξηγηθεί η χρόνια βρογχίτιδα, που συχνά, είναι κλινικό, αλλά και παθολογολογικό εύρημα στους εργάτες βαμβακιού, ακόμα και στους μη καπνιστές.

Η άλλη γραμμή της έρευνας συγκεντρώθηκε στη μικροβιακή επιμόλυνση των ινών του βαμβακιού, κυρίως από αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια, και ιδιαίτερα, στις βακτηριακές ενδοτοξίνες. Νεότερα πειράματα σε εθελοντές με εισπνοή ενδοτοξίνης από *enterobacter agglomerans*, ένα βακτηριακό είδος, που κατ'εξοχήν επιμολύνει το βαμβάκι, έδειξαν ότι, τα μισά άτομα απ'όσα εκτέθηκαν παρουσίασαν πυρετό, ενώ το 1/3 είχε αίσθημα "σφιξίματος" στο θώρακα, ανάλογο με της βυσσίνωσης καθώς και πτώση του FEV₁¹⁴.

Από μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν πολύ πρόσφατα σε εργοστάσιο βαμβακιού της Κεντρικής Αμερικής αποδείχθηκε ότι η ενδοτοξίνη είναι παρούσα σε όλα τα τμήματα προετοιμασίας και ύφανσης του νήματος και ότι τα επίπεδα της κυμαίνονταν από 18 EU/m³ στο υφαντήριο, μέχρι 3138 EU/m³ στα τμήματα ανοίγματος¹⁵.

Εδώ και αρκετά χρόνια υποστηρίζεται ότι πιθανό-

τα, οι συγκεντρώσεις της ενδοτοξίνης στο περιβάλλον των κλωστούφαντουργείων συσχετίζονται καλύτερα με τη συμπτωματολογία των εργατών, απ'ότι οι συγκεντρώσεις των επιπέδων της σκόνης του βαμβακιού¹⁶.

Εντούτοις, άλλοι ερευνητές, υποστηρίζουν, ότι τα επίπεδα της σκόνης του βαμβακιού εξακολουθούν να αποτελούν ένα καλό δείκτη για την προστασία των εργατών. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σαγκάη και αφορούσε ταυτόχρονες μετρήσεις σκόνης βαμβακιού και ενδοτοξίνης σε 11 θέσεις εργασίας δύο εργοστασίων, έδειξε ότι, γενικά υπάρχει καλή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα σκόνης βαμβακιού και ενδοτοξίνης. Πιο συγκεκριμένα, η συσχέτιση ήταν φτωχή στα αρχικά προπαρασκευαστικά στάδια παραγωγής, αλλά βελτιωνόταν στα μετέπειτα προκαταρκτικά τμήματα¹⁷.

Πειράματα σε ινδικά χοιρίδια απέδειξαν ότι μετά από θωρη έκθεση σε εισπνεόμενες ενδοτοξίνες από αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια, συγκεκριμένα της *salmonella minnesota*, που έχουν τον ίδιο εμπειρικό τύπο με τις ενδοτοξίνες του *enterobacter agglomerans*¹⁸, τα πειραματόζωα εμφάνιζαν μείωση στον αναπνεόμενο όγκο αέρα, αύξηση στη συχνότητα των αναπνοών και διαταραχές στις καμπύλες ροής-όγκου. Παραπέρα προσπάθειες για τον εντοπισμό του δομικού μέρους της ενδοτοξίνης που προκαλεί αυτά τα φαινόμενα, έδειξαν, ότι αν ο λιποπολυσακχαρίτης που αποτελεί την ενδοτοξίνη χάσει, με κατάλληλη κατεργασία, την τελική του φωσφορική ομάδα και μετατραπεί σε μονοφωσφορυλιωμένο λιπίδιο A, τότε καταστρέφεται η ικανότητά του να προκαλεί διαταραχές στην αναπνευστική λειτουργία¹⁹.

Υπάρχει η προσδοκία, ότι τέτοιες μελέτες θα συμβάλλουν προς την κατεύθυνση των προσπαθειών για χημική αποτοξίνωση της ενδοτοξίνης από τις μπάλες του βαμβακιού.

Άλλες μελέτες μαρτυρούν, ότι στελέχη του *bacillus pumilus*²⁰, που απομονώθηκαν, μαζί με άλλα βακτηρίδια από τον αέρα 18 κλωστούφαντουργείων του Lancastershire, παράγουν ενδοτοξίνες, που σε in vitro καλλιέργειες κυττάρων προκαλούν αιμόλυση και έχουν πρωτεολυτική δράση. Αντισώματα έναντι αυτών των βακίλλων έχουν βρεθεί στον ορό εργατών εργοστασίων βαμβακιού²¹. Από in vitro μελέτη μονοκυττάρων του αίματος εργατών κλωστούφαντουργείων προκύπτει, ότι υπάρχει ιδιαίτερη ευαισθητοποίηση των κυττάρων αυτών έναντι των ενδοτοξινών της σκόνης του βαμβακιού²².

Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οι τοξίνες παράγονται στη θερμοκρασία του σώματος μετά την εισπνοή των βακίλλων. Σε αυτό το γεγονός μπορεί να οφείλονται τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της βάρδιας. Η εξαφάνιση των συμπτωμάτων μετά την απομάκρυνση από την εργασία μπορεί να εξηγηθεί με την αναπα-

ραγωγή του κατεστραμμένου ιστού, αμέσως μόλις τα εισπνευσθέντα βακτηρίδια αντιμετωπισθούν από τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Αυτή η υπόθεση, όμως, δεν μπορεί να εξηγήσει την εισβολή των συμπτωμάτων τη Δευτέρα ή την πρώτη ημέρα της εργασίμης εβδομάδος.

Έχει βρεθεί, τέλος, ότι οι λιποπολυσακχαρίτες οι παραγόμενοι από τα αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια συνδέονται με την επιφανειοδραστική ουσία (surfactant) του προβάτου και πιθανολογείται ανάλογη δράση και στον άνθρωπο²³.

Σε μελέτη που έγινε με την ανάμιξη surfactant ανθρώπου και 1,3, βήτα-D-γλυκάνης, που αποτελεί λιποπολυσακχαρίτη του enterobacter agglomerans, παρατηρήθηκε πρόκληση συγκόλλησης. Αυτό το σύμπλεγμα, πιθανά, παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεση της βυσσίνωσης μεταβάλλοντας τη φυσιολογία του πνεύμονα που διατηρείται από το surfactant²⁴.

Ίσως ο αιτιολογικός παράγοντας της βυσσίνωσης να μην είναι ένας, αλλά πολλοί. Η χημική όμως σύνθεση της σκόνης του βαμβακιού, που αποτελείται, βασικά, από μέρη του φυτού, σωματίδια από το έδαφος, μικροβιακές επιμολύνσεις και αγροτικά χημικά συστατικά, εμποδίζει την ταυτοποίησή τους²⁵.

Τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι, και άλλες οργανικές σκόνης και ιδιαίτερα των χοιροστασιών και των σιτηρών προκαλούν συμπτώματα ανάλογα με εκείνα της έκθεσης στη σκόνη του βαμβακιού, όπως π.χ. το κλασικό "σφιξιμο" στο θώρακα. Πιστεύεται, λοιπόν πλέον, ότι η σκόνη του βαμβακιού δεν προκαλεί μια ειδική νόσο, αλλά μάλλον, ένα γενικό τύπο φλεγμονώδους αντίδρασης, κοινό και για άλλες οργανικές σκόνης^{26,27}. Έτσι, η βυσσίνωση, ουσιαστικά, χάνει το μυστήριο που την περιβάλλει.

Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη βυσσίνωση

Είναι γνωστό, από παλαιότερες μελέτες, ότι στους εργάτες βαμβακιού δεν υπάρχουν ειδικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις, χαρακτηριστικές για τη βυσσίνωση, όπως, είναι π.χ. το πυριπιασικό οζίδιο για τους εργάτες που εκτίθενται στη σκόνη πυριτίου. Αυτός ήταν κι ένας από τους λόγους που, στο παρελθόν, η ύπαρξη της βυσσίνωσης σαν ιδιαίτερης νοσολογικής οντότητας, αμφισβητήθηκε²⁸.

Πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Durham²⁹ και αφορούσε 565 νεκροψίες, από τις οποίες οι 44 έγιναν σε εργάτες βαμβακιού (ποσοστό 8% επί του συνόλου, αναλογία που προσεγγίζει το ποσοστό των εργατών βαμβακιού στον πληθυσμό της Β. Καρολίνας) και οι 521 σε "μη εργάτες βαμβακιού", έδειξε ότι, όσον αφορά τον επιπολασμό (prevalence) του εμφυσήματος δεν παρατηρείται διαφορά ανάμεσα στους εργάτες βαμβακιού και στους εργάτες τους μη

εκτεθειμένους στο βαμβάκι. Με βάση αυτή την παρατήρηση, οι ερευνητές υποστηρίζουν, ότι η έκθεση στη σκόνη του βαμβακιού δεν προκαλεί εμφύσημα, ούτε επιδεινώνει τις εμφυσηματικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από το κάπνισμα. Ας σημειωθεί, ότι και παλαιότερη έρευνα που αφορούσε 288 εργάτες κλωστούφαντουργίας σε σύνολο 2895 νεκροψιών επιβεβαίωσε ότι δεν υπήρχε ανάμεσα σ' αυτούς υπερβολικός αριθμός εμφυσηματικών³⁰. Όσον αφορά τη νόσο των μικρών και μεγάλων αεραγωγών, τα παθολογοανατομικά ευρήματα δείχνουν, ότι ανάμεσα στους μη καπνιστές όλου του πληθυσμού των νεκροψιών, οι εργάτες βαμβακιού έχουν σημαντικά περισσότερο σοβαρή νόσο των μικρών και μεγάλων αεραγωγών απ' ό,τι οι εργάτες οι μη εκτεθειμένοι στο βαμβάκι.

Πειράματα που έγιναν σε χάμστερ με ενδοτραχειακή ενστάλλαξη αναπνεομένου κλάσματος σκόνης βαμβακιού (σωματίδια αεροδυναμικής διαμέτρου μικρότερης ή ίσης με 4,8 μm), δύο φορές την εβδομάδα, επί έξη εβδομάδες, έδειξαν ότι όταν τα χάμστερ θανατώθηκαν, οκτώ εβδομάδες μετά την τελευταία ενστάλλαξη, παρουσίαζαν μειωμένη σχέση επιφανείας-όγκου των πνευμόνων τους, σημαντικό αριθμό κοκκιωμάτων και ελαφρές αλλοιώσεις κεντρολοβιδώδους εμφυσήματος³¹.

Είναι φανερό, ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της παθολογοανατομικής φύσης των επιδράσεων της σκόνης του βαμβακιού στους πνεύμονες.

Επιδημιολογικές μελέτες σε εργοστάσια

Επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν και εξακολουθούν να γίνονται σε εργοστάσια βαμβακιού, δείχνουν ότι η βυσσίνωση, παρότι στις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου έχει μειωθεί, εξακολουθεί ωστόσο να αποτελεί πρόβλημα, ενώ ορισμένες χώρες του τρίτου κόσμου, λόγω προφανώς των πενιχρών μέσων εξαιρισμού, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα βυσσίνωσης.

Ενδεικτικά, αναφέρονται τα εξής πρόσφατα στοιχεία:

Επιδημιολογική μελέτη που έγινε σε 7 κλωστούφαντουργεία της Ανατολικής Γαλλίας σε πληθυσμό 774 εργατών, έδειξε ότι το 6,2% παρουσίαζε βυσσίνωση³².

Έρευνα σε 645 εργάτες εργοστασίου βαμβακιού στο Lancastershire έδειξε ότι ποσοστό 13,2% των εργατών παραπονιούνταν για ένα ή περισσότερα συμπτώματα από το αναπνευστικό. Από αυτούς 3,6% είχαν βυσσίνωση με την κλασική έννοια του όρου και οι υπόλοιποι συμπτώματα από το αναπνευστικό, όχι όμως σύμφωνα με τον ορισμό της βυσσίνωσης³³.

Άλλη μελέτη σε 772 εργάτες 27 εργοστασίων της Β. Αγγλίας απέδειξε, ότι χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Schilling για τη βυσσίνωση, η νόσος επικρα-

τούσε σε ποσοστό 9,8%, ενώ ποσοστό 5,4% είχε βυσσίνωση 2ου και 3ου βαθμού³⁴.

Στις χώρες του τρίτου κόσμου βρέθηκαν τα εξής:

Αιθιοπία: Μελέτη σε 595 εργάτες βαμβακιού έδειξε ποσοστό βυσσίνωσης 43,2% για τους εργαζόμενους στα σύρτια και 37,5% για τους εργαζόμενους στα χάρτζια³⁵ (σύρτια και χάρτζια είναι μηχανές στα προκαταρκτικά στάδια παραγωγής).

Ινδίες: Σε μελέτη επί 616 εργατών στο Kishangarh οι 149, ποσοστό 24,1% είχαν βυσσίνωση και από αυτούς το 24,7% 1/2 βαθμού, το 52,7% 1ου βαθμού, το 16,6% 2ου βαθμού και 6% 3ου βαθμού³⁶.

Η πρόληψη

Η προσπάθεια για μείωση της σκόνης του βαμβακιού στους εργοστασιακούς χώρους, μείωσε την επικράτηση της βυσσίνωσης, αλλά δεν εξασφάλισε την εξαφάνιση της νόσου.

Σήμερα γνωρίζουμε, ότι το βαμβάκι δεν αποκτά σκόνη στο εργοστάσιο, αλλά περιέχει ήδη σκόνη από το χωράφι, όπου γίνεται η καλλιέργεια και συγκομιδή του. Έτσι, η πρόληψη της νόσου αρχίζει ουσιαστικά από το χωράφι²⁵.

Καλλιέργεια

Καλλιεργητικές μέθοδοι, κλιματολογικές και καιρικές συνθήκες, χρησιμοποίηση χημικών ουσιών και εντομοκτόνων, καθώς και μέθοδοι συγκομιδής, μπορεί να επηρεάσουν το περιεχόμενο του βαμβακιού σε σκόνη.

Καθώς το φυτό ωριμάζει, σαπροφυτικά και παρασιτικά βακτήρια εποικίζουν την επιφάνεια του φυτού. Το επίπεδο του εποικισμού επηρεάζεται καθοριστικά από τις κλιματολογικές συνθήκες και το βαθμό νόσου του φυτού³⁷. Η ανάπτυξη του βαμβακιού σε περιοχές με μεγάλες βροχοπτώσεις συνεπάγεται κατά κανόνα βαρύτερες επιμολύνσεις με διάφορα βακτηρίδια, σε σχέση με το βαμβάκι που αναπτύσσεται σε ξηρές περιοχές. Υψηλότερη επιμόλυνση σημαίνει υψηλότερα επίπεδα σκόνης. Οι μικροβιακές επιμολύνσεις, επίσης, φαίνεται ότι προκαλούν ποιοτικές μεταβολές στη σκόνη. Υπό την επίδραση των μικροβίων, το φυτό παράγει ειδικές ουσίες, τις φυτοαλεξίνες³⁸, που ενδυναμώνουν την αντίστασή του απέναντι στη νόσο. Οι φυτοαλεξίνες, που ανευρίσκονται στη σκόνη του βαμβακιού, έχει βρεθεί ότι προκαλούν βιολογικές δραστηριότητες σε ορισμένα μοντέλα ζώων. Έτσι, η φυσιολογική ανταπόκριση που προκαλείται από σκόνη του βαμβακιού, μπορεί να οφείλεται, ανάμεσα στα άλλα, και σε φυτικά προϊόντα που επεξεργάζεται το φυτό, προκειμένου να αμυνθεί απέναντι στα μικρόβια.

Η συγκομιδή

Οι μέθοδοι της συγκομιδής επηρεάζουν το ποιοτι-

κό και ποσοτικό περιεχόμενο της σκόνης του βαμβακιού.

Στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες, χρησιμοποιούνται χημικές ουσίες, προκειμένου να πέσουν τα φύλλα του φυτού πριν από τη συγκομιδή. Η χρησιμοποίηση των ουσιών αυτών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς όσον αφορά την επίδρασή της στο επίπεδο της σκόνης. Έχει όμως βρεθεί, ότι όσο αυξάνει ο χρόνος που μεσολαβεί από τη χρησιμοποίηση των χημικών αυτών ουσιών ως τη συγκομιδή, τόσο περισσότερο αυξάνει η περιεχόμενη σκόνη.

Μια σύγκριση ανάμεσα στη συγκομιδή που γίνεται με το χέρι και τη συγκομιδή που πραγματοποιείται με μηχανήματα, δείχνει ότι η τελευταία μέθοδος συγκομιδής αυξάνει τη σκόνη που περιέχεται στο βαμβάκι. Ρόλο παίζει ακόμα και ο τύπος των μηχανημάτων που χρησιμοποιούνται. Για παράδειγμα, ο "συλλέκτης" (picker), που συλλέγει επιλεκτικά τις ίνες του βαμβακιού, δημιουργεί χαμηλότερα επίπεδα σκόνης απ' ό,τι ο "απογυμνωτής" (stripper), που βγάζει το βαμβάκι μαζί με τα φύλλα, πράγμα που συνεπάγεται την ανάμιξη περισσότερων σκουπιδιών κατά τη συλλογή.

Η αποθήκευση του βαμβακιού μεταξύ συγκομιδής και εκκοκιστηρίου είναι ένα άλλο κρίσιμο θέμα στην παραγωγή της σκόνης. Αν το βαμβάκι βραχεί, κατά την αποθήκευση, από βροχοπτώσεις ή αν η συγκομιδή έχει γίνει σε περιοχή με φυσική μεγάλη υγρασία, τότε αναπτύσσονται σε μεγάλο βαθμό διάφορα βακτηρίδια, μύκητες, ακτινομύκητες κ.λπ. Αυτή η μικροβιακή ανάπτυξη έχει ως αποτέλεσμα πολύ υψηλά επίπεδα σκόνης, αλλά και χαμηλότερης ποιότητας βαμβάκι.

Εκκοκιστήριο

Μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την απομάκρυνση της σκόνης του βαμβακιού στο εκκοκιστήριο είναι η χρησιμοποίηση ατμού. Ορισμένα πειράματα που έγιναν σε εκκοκιστήρια έδειξαν ότι το βαμβάκι που εκτίθεται σε ατμό απαλλάσσεται από τη σκόνη σε ποσοστό 25,9%. Εντούτοις, ένα μείζον οικονομικό πρόβλημα αποτελεί η παραγωγή του ατμού και η ενέργεια που απαιτείται για το απαραίτητο στέγνωμα του βαμβακιού. Αν το βαμβάκι δεν στεγνώσει εντελώς, τότε κινδυνεύει από την ανάπτυξη μικροβίων, που θα αλλοιώσουν την ποιότητά του και θα αυξήσουν εκ νέου τα επίπεδα της σκόνης.

Ο έλεγχος της σκόνης στο εργοστάσιο

ΠΛΥΣΙΜΟ ΤΟΥ ΒΑΜΒΑΚΙΟΥ

Εκτός από τη στρατηγική της χρησιμοποίησης σύγχρονων μέσων απομάκρυνσης της σκόνης και πρόληψης της απελευθέρωσής της στο περιβάλλον, η εκπαίδευση των εργατών και ο τακτικός έλεγχος του

αναπνευστικού τους συστήματος, εξακολουθούν να αποτελούν βασικές αρχές για την πρόληψη της βυσσίνωσης.

Στη σφαίρα της έρευνας κινείται η χρησιμοποίηση πλυμένου βαμβακιού³⁹, σε μια προσπάθεια απαλλαγής του από τις ουσίες που προκαλούν βυσσίνωση, όχι μόνο για λόγους πρόληψης, αλλά και για λόγους διερεύνησης των αιτιολογικών παραγόντων, μια που είναι γνωστό, ότι οι παράγοντες αυτοί είναι υδατοδιαλυτοί. Ο Merchant και οι συνεργάτες του το 1970 παρατήρησαν για πρώτη φορά ότι το βαμβάκι που πλένεται επί 30 λεπτά στους 100 βαθμούς Κελσίου και σε pH 12, χάνει την ικανότητά του να προκαλεί οξείες αντιδράσεις από το αναπνευστικό.

Η μέθοδος όμως του πλύσιματος έξω από ερευνητικά πλαίσια δεν φαίνεται να είναι εφαρμόσιμη κυρίως επειδή παρουσιάζει δύο βασικά προβλήματα. Αφενός δεν αποδεικνύεται ότι εξασφαλίζει τους εργάτες από μακροχρόνιες επιδράσεις της σκόνης του βαμβακιού και αφετέρου, η διαδικασία για το πλύσιμο και στέγνωμα του βαμβακιού είναι δαπανηρή και ασύμφορη επειδή καταστρέφει την ποιότητά του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ragnar Rylander: Health effects of cotton dust exposures. *Am. J. Ind. Med.* 1990, 17:39–45.
- Jeffrey A. Smith, David G. Frazer, Jeffrey S.: Fedan Alteration in the modulatory role of respiratory epithelium after exposure of guinea pigs to respirable cotton dust. *J. Pharmacol. Exper. Ther* 1993, 264(2) 683–688.
- David Fishwick, CAC Pickering: Byssinosis—a form of occupational asthma? (Editorials). *Thorax* 1992, 47:401–403.
- John Hodgson, Robert Jones: Mortality of workers in the British cotton industry in 1968–1984. *Scand J. Work Environ Health* 1990, 16:113–20.
- Ellissald M.H., Beier R.C.: Stimulation and release of prostaglandins and thromboxane from macrophages by cotton dust associated lipopolysaccharides. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1990, 51 (12):652–8
- Michael Rohrbach, Teresa Kreofsky, Rebecca Polstad, James Russel: Tanin mediated secretion of a neutrophil chemotactic factor from alveolar macrophages. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990, 139:39–45.
- Kreofsky T.J., Russel J.A., Rohrbach M.S.: Inhibition of alveolar macrophage spreading and phagocytosis by cotton bract tannin. A potential mechanism in the pathogenesis of byssinosis. *Am. J. Pathology* 1990, 137(2):263–74.
- Buck M.G., Bouhuys A.: Byssinosis: airway constriction response to cotton bract. *Lung* 1980, 158:25–32.
- Cooper J.A.D., Buck M.G. Gee J.B.L.: Vegetable dust and airway disease: Inflammatory mechanisms *Environ Res* 1986, 66:7–15.
- Merrill W.W., Buck M.G., Schachter E.N.: The relationship between bronchoalveolar neutrophil recruitment and bronchoconstriction induced by a soluble extract of cotton bracts. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1986, 134:975–82.
- Ainsworth S.R., Newmann R.E.: Chemotaxis in cotton mill dust: possible etiologic agent(s) in byssinosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1981, 124:280–4.
- Mundie T.G., Boackle R.J., Ainsworth S.R.: In vitro alternative and classical activation of complement by extracts of cotton mill dust: a possible mechanism in the pathogenesis of byssinosis. *Environ Res* 1983, 32:47–56.
- Zvi Marom M.D., E. Neil Schachter M.D., Satindra Goswami PhD, Theodore Witek J.R. DrPH, Marion Buck PhD. The effect of cotton bract extract on respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 84(5): 710–717.
- Ragnar Rylander, Bjorn Bake, Jannet Fischer, Ilkka Helander. Pulmonary function and symptoms after inhalation of endotoxin. *Am. Rev. Res. Dis.* 1989, 140:981–86.
- Christiani D.C., Velazquez A., Vilcox M., Olenchock S.A.: Airborne endotoxin concentrations in various work areas within a cotton mill in Central America. *Environ Res* 1993, Feb. 60(2) 187–92.
- Ragnar Rylander M.D.: Bacterial toxins and etiology of Byssinosis. *Chest* 79 4 April, 1981 Supplement.
- Christiani D.C., Wegman D.H., Eisen E.A., Ye T.T., Lu P.L., Olenchok S.A.: Cotton dust and gram negative bacterial endotoxin correlations in two cotton textile mills. *Am. J. Ind. Med.* 1993 23(2):333–42.
- Cole R.B., Domelsmith L.M., David C.M., Laine R.A., DeLucca A.J.: 252 Cf plasma desorption mass spectrometry of lipid A from Enterobacter Agglomerans Rapid Commun Mass Spectrom 1992 Oct. 6(10) 616–22.
- Lisa A.: Ryan and Heryl H. Karol: Acute Respiratory Response of guinea pigs to lipopolysaccharide, lipid A and Monophosphoryl lipid A from Salmonella Minnesota. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1989, 140:1429–1435.
- Hoult B., Tuxfold A.F.: Toxin production by *Bacillus pumilus*. *J. Clin. Pathol.* 1991, 44:455–458.
- Tuxford A.F., Hoult B., Sigsgaard T., Jacobs R.R., Wakelyn P.J.: Antibodies to *Bacillus* species in sera of Danish cotton workers. Proceedings of the 13th Cotton Dust Research Conference Nashville 1989. National Cotton Council 1989:147–8.
- Beizer L., Carvalho M., Holt P.G., Rylander R.: Increased blood monocyte procoagulant activity in cotton mill workers. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1990 Nov. 33 (3): 125–7.
- DeLucca A.J. 2d, Brogden K.A., Catalano E.A., Morris N.M. Biophysical alteration of lung surfactant by extracts of cotton dust. *Br. J. Ind. Med.* 1991, 48(1):41–7.
- DeLucca A.J. 2nd, Brogden K.A., French A.D.: Agglutination of lung surfactant with glucan. *Br. J. Ind. Med.* 1992 Nov 49 (11):755–60.
- Robert R. Jacobs: Strategies for prevention of Byssinosis. *Am. J. Ind. Med.* 1987, 17:717–28.
- Patrick G. Holt: Inflammation in organic dust induced lung disease: New approaches for research into underlying mechanisms. *Am. J. Ind. Med.* 1990, 17(1):47–56.
- Rylander R.: Diseases associated with exposure to plant dusts: focus on cotton dust *Tuber Lung Dis.* 1992, Febr

- 73(1):21–6.
28. Editorial. Byssinosis: a disease or a symptom? *Thorax* 1986 41:1–4.
 29. Phillip C. Pratt: A rationale for evaluation of byssinosis. *N.C.Med. J.* 1990 Sept. 51(9):447–53.
 30. Moran T.M.: Emphysema and other chronic lung disease in textile workers: an 18 year autopsy study. *Arch Environ Health* 1983, 3:267–76.
 31. Donald K. Milton, John J. Godleski, Henry A. Feldman, Ian A. Greaves: Toxicity of Intratracheally Instilled Cotton Dust, Cellulose and Endotoxin. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990 142:14–192.
 32. Nicole Massin, Jacques Moulin, Pascal Wild, Christian Meyer Bisch, Jean Marie Mur: A study of the prevalence of acute respiratory disorders among workers in the textile industry. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 1991 62 (8): 555–560.
 33. Dishwick D., Fletcher A.M., Pickering C.A., Niven A.M., Farager E.B.: Lung function, bronchial reactivity, atopic status and dust exposure in Lancastershire cotton mill operatives. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1992 May 145(5):1103–8.
 34. Docker A., Jones R.D., Thomas P.G., Benn T.: Byssinosis in the cotton waste industry. *J. Soc. Occup. Med.* 1991, Autumn 41(3):129–32.
 35. Woldeyohannes M., Bergevin Y., Mgeni Y., Theriault G.: Respiratory problems among cotton textile mill workers in Ethiopia. *Br. J. Ind. Med.* 1991, Feb. 48(2): 110–5.
 36. Barjatiya M.K., Mathur R.N., Swaroop A.: Byssinosis in cotton textile workers of Kishangarh. *Indian J. Chest Dis. Allied. Sci* 1990, Oct–Dec: 32(4):215–23.
 37. Morey P.R., Fischer J.J., Rylander R.: Gram negative bacteria on cotton with particular reference to climatic conditions. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1983 44:100–104.
 38. Bell A.A.: Phytoalexin production and veriticium wilt resistance in cotton. *Phytopathology* 1969 59:1119–1127.
 39. Wakelyn P.J., Jacobs R.R., Kirk I.W.: 196 Washed Cotton: Washing Techniques, Proceeding characteristics and Health Effects. U.S. Dept of Agriculture, Agricultural Research Service, Southern Regional Research Office, New Orleans L.A., October 1986.

Μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας και της ικανότητας κόπωσης μετά μεταμόσχευση πνευμόνων

Π. ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ, Δ. ΠΑΤΑΚΑΣ, Ι. ΦΕΣΣΑΤΙΔΗΣ, Γ. ΠΙΤΣΙΟΥ, Θ. ΚΟΝΤΑΚΙΩΤΗΣ, Π. ΣΠΥΡΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ασθενείς σε τελικά στάδια πνευμονικής και πνευμονικής αγγειακής νόσου μπορούν τώρα να θεραπευθούν επιτυχώς με μεταμόσχευση πνευμόνων.

Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να ερευνήσουμε τις μεταβολές της πνευμονικής λειτουργίας και την καρδιο-πνευμονική απάντηση κατά την άσκηση μετά από ετερόπλευρη και αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων ή μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων.

Εννέα ασθενείς ηλικίας $41,8 \pm 15$ ετών με υποκείμενη νόσο σε πέντε ΧΑΠ, δυο πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ένα βρογχεκτασίες και ένα πνευμονική ίνωση υποβλήθηκαν μεταξύ 1991-1995 σε ετερόπλευρη (5), αμφοτερόπλευρη (3) μεταμόσχευση πνευμόνων και (1) σε μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων.

Έγιναν εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας, ελέγχθηκαν αιμοδυναμικές παράμετροι της πνευμονικής και έγινε δοκιμασία άσκησης πριν και 3-4 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Μετά τη μεταμόσχευση οι δοκιμασίες της αναπνευστικής λειτουργίας βελτιώθηκαν σ' όλους τους ασθενείς, εκτός από δυο με υποκείμενη νόσο πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Η Pi_{max} ήταν ελαττωμένη προεγχειρητικά, βελτιώθηκε δε ελαφρά μετεγχειρητικά, αλλά παρέμεινε ακόμη ελαττωμένη. Οι τιμές της μερικής πίεσης των αερίων του αρτηριακού αίματος αυξήθηκαν σημαντικά. Η λειτουργία της δεξιάς καρδιάς βελτιώθηκε ($mPAP$ $36,8 \pm 10$ πριν και $18,3 \pm 3,4$ μετά την μεταμόσχευση).

Η ικανότητα άσκησης αυξήθηκε σημαντικά μετά την μεταμόσχευση, αλλά η $\dot{V}O_2 max$ παρέμεινε ακόμη ελαττωμένη σε σχέση προς τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές. Η $\dot{V}O_2 max$ εκυμαινέτο στο $27,8 \pm 6,3\%$ πριν και $48,3 \pm 10,4\%$ μετά την μεταμόσχευση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις περιορισμού της άσκησης λόγω του αναπνευστικού.

Υπάρχει μία βελτίωση στην λειτουργική ικανότητα, όπως αυτή μετρήθηκε από την απόσταση που περπάτησαν σε 6 λεπτά ($80,2 \pm 33$ πριν και $358 \pm 68m$ μετά) και από την αντίληψη της δύσπνοιας κατά τη διάρκεια μιας προοδευτικά αυξανόμενης δοκιμασίας άσκησης με αυτοαξιολόγηση της αντίληψης της δύσπνοιας με κλίμακα οπτικής διαβάθμισης Borg.

Συμπερασματικά, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση πνεύμονα έχουν σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανταλλαγής των αερίων και της ικανότητας άσκησης.

PNEUMON (1994)22-30

Η μεταμόσχευση πνευμόνων θεωρείται σήμερα μία αποδεκτή θεραπεία για ασθενείς σε τελευταίο στάδιο πνευμονικής νόσου ή πνευμονικής αγγειακής νόσου. Ένα μεγάλο πρακτικό πρόβλημα για όλους τους τύπους μεταμόσχευσης πνευμόνων είναι η έλλειψη δότη. Εάν τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης ενός πνεύμονα είναι εφάμιλλα με αυτά του διπλού ή της μεταμόσχευσης καρδιάς-πνευμόνων σε συγκεκριμένες παθήσεις, τότε αυτό επιτρέπει την καλύτερη χρήση των διαθέσιμων οργάνων.

Μετά από μεταμόσχευση μονού ή διπλού πνεύμονος τα αποτελέσματα των συνήθων εξετάσεων της αναπνευστικής λειτουργίας βελτιώνονται σημαντικά^{1,2}, ενώ στη δοκιμασία κόπωσης εμφανίζεται μία σταθερή ελάττωση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ($\dot{V}O_2 \text{ max}$)^{3,4} σε σχέση προς τις φυσιολογικές, προβλεπόμενες, τιμές.

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να εκτιμήσουμε τις μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργία και της ικανότητας κόπωσης και να αξιολογήσουμε την βελτίωση της απόδοσης και τη ποιότητας ζωής των μεταμοσχευθέντων ασθενών.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μεταξύ του Μαρτίου 1991 και Ιανουαρίου 1995 εννέα ασθενείς έκαναν μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων, μονού και διπλού πνεύμονα στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου μας.

Πέντε λήπτες έκαναν ετερόπλευρη (ULT) μεταμόσχευση πνεύμονος, τρεις αμφοτερόπλευρη (BLT) και ένας μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων.

Στην προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών περιλαμβάνονταν μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας, της ικανότητας κόπωσης και αιμοδυναμικές μετρήσεις της πνευμονικής⁵. Η ίδια αξιολόγηση επαναλαμβάνονταν 3-4 μήνες μετά την μεταμόσχευση για μία καλύτερη κλινική εκτίμηση. Κατά τη διάρκεια αυτής της εξέτασης οι ασθενείς ήταν σε σταθερή κλινική κατάσταση και δεν υπήρχαν ιστολογικά ευρήματα απόρριψης του πνεύμονα. Στη θεραπευτική τους αγωγή περιλαμβάνονταν κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη και πρεδνιζολόνη.

Εξετάσεις Αναπνευστικής Λειτουργίας

Οι στατικοί πνευμονικοί όγκοι αξιολογήθηκαν με την μέθοδο της αραίωσης του ηλίου.

Οι αναπνευστικές ροές μετρήθηκαν με πνευμοταχογράφο και οι καταγραφές ροής, με ηλεκτρονικό μετατροπέα, μετατράπηκαν σε όγκους. Ο δείκτης διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) καθορίστηκε με τη μέθοδο της μίας αναπνοής (Jaeger Tran-

sferscreen II). Οι πνευμονικοί όγκοι, οι εκπνευστικές ροές και ο δείκτης διάχυσης εκφράστηκαν ως επί τοις εκατό της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής⁶.

Η μερική πίεση των αερίων του αρτηριακού αίματος μετρήθηκε σε ύπτια θέση. Η μέγιστη εισπνευστική πίεση μετρήθηκε στο επίπεδο της FRC ($P_i \text{ max}$) και η μέγιστη εκπνευστική πίεση στην TLC ($P_e \text{ max}$). Η πίεση των αεραγωγών στο στόμα μετρήθηκε με έναν μετατροπέα πίεσης, όταν το άτομο ανέπνεε από μία βαλβίδα τριών κατευθύνσεων. Στο επίπεδο της FRC, η βαλβίδα τριών κατευθύνσεων γυρνούσε ώστε να αποφράσσονται οι αεραγωγοί και το άτομο παραινούνταν να κάνει επανειλημμένες έντονες μέγιστες εισπνευστικές προσπάθειες. Τα κύματα της πίεσης καταγράφονταν σε ένα καταγραφέα 2 καναλιών της Hewlett-Packard⁷.

Δοκιμασία κόπωσης

Για να εκτιμήσουμε την ικανότητα κόπωσης οι ασθενείς έκαναν τρεις συνεχόμενες δοκιμασίες κόπωσης με μεσοδιαστήματα ξεκούρασης μιας ώρας:

1. Δοκιμασία 6 λεπτών^{8,9}.
2. Δοκιμασία αντίληψης του βαθμού της δύσπνοιας σε ποδόμυλο. Οι ασθενείς βάδιζαν σε οριζόντιο επίπεδο, ενώ η ταχύτητα του ποδόμυλου αυξανόταν λογαριθμικά κάθε λεπτό μέχρι ο ασθενής να εξαντληθεί από κούραση (1,2, 1,8, 2,5, 3,3, 4,4, 5,9, 8,0 και 10,8 Km/h). Στο τέλος κάθε λεπτού οι ασθενείς ανέφεραν το βαθμό της δύσπνοιάς τους σε μία οπτική κλίμακα 10 cm του Borg¹⁰ (δύσπνοια 0: τίποτα απολύτως, 10: ανυπόφορη δύσπνοια). Ο βαθμός της δύσπνοιας καταγραφόταν απέναντι από την απόσταση που βάδιζε το άτομο και για κάθε εξεταζόμενο υπολογίζαμε την απόσταση που έπρεπε να βαδίσει για να έχει δύσπνοια με βαθμό 5 και έως ότου εξαντληθεί.
3. Δοκιμασία προοδευτικής άσκησης μέχρι εξαντλήσεως σε ποδήλατο-εργόμετρο (Lobe Groning). Κάθε λεπτό το φορτίο αυξανόταν κατά 10-15 Watt με σταθερή ταχύτητα ποδηλατήσεως έως ότου εξαντληθεί ο ασθενής. Ο αερισμός (πνευμοταχογράφος Fleisch No 4 με μετατροπέα πίεσης αέρος), η κατανάλωση οξυγόνου (Jaeger O_2 test) και η παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα (καπνογράφος MK II Gould Godart) υπολογιζόταν από το μίγμα των εκπνεόμενων αερίων. Μετρήσεις γινόταν σε κατάσταση ηρεμίας κατά την διάρκεια του 3ου λεπτού και κατά την διάρκεια κάθε λεπτού κατά τη διαδρομή της άσκησης έως την εξάντληση¹¹.

Αιμοδυναμικές μετρήσεις της πνευμονικής

Έγινε δεξιός καθετηριασμός με χρήση καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας (Swan-Ganz με αεροθάλαμο στην κορυφή του). Οι πιέσεις πληρώσεως και ο ΚΛΟΑ μετρήθηκαν με σταθερή τεχνική σε ύπτια θέση.

Έγινε αναγωγή του κατά λεπτόν όγκου αίματος, που μετρήθηκε με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης, σε καρδιακό δείκτη μετά από υπολογισμό της επιφάνειας σώματος.

Οι ασθενείς που έκαναν μεταμόσχευση πνευμόνων επαναλάμβαναν όλες αυτές τις λειτουργικές δοκιμασίες κάθε μήνα μετά την μεταμόσχευση για τους 3 πρώτους μήνες και μετά κάθε τρίτο μήνα.

Στατιστική

Όλες οι τιμές εμφανίζονται ως μέσοι όροι \pm SD. Δοκιμασία t-test κατά ζεύγη χρησιμοποιήθηκε για συγκρίσεις μεταξύ των τιμών, πριν και μετά την μεταμόσχευση, σε κάθε λήπτη. Στατιστικά σημαντικές διαφορές θεωρήθηκαν αυτές με $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ομάδας των ασθενών και ο τύπος της μεταμόσχευσης πνεύμονα φαίνονται στον πίνακα 1.

Τρεις από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή μεταμόσχευση πνεύμονα είχαν εμφύσημα, ένας ΒΟΟΡ και ένας πνευμονική ίνωση. Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διπλή μεταμόσχευση πνεύμονα, ένας έπασχε από πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ένας από βρογχεκτασίες και ένας από εμφύσημα. Ένας ασθενής με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων.

Ο μέσος όρος της ηλικίας των μεταμοσχευμένων ήταν $41,8 \pm 15$.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 11 ± 6 μήνες (3–18). Για τη σύγκριση χρησιμοποιήσαμε τα αποτελέσματα των μετρήσεων μετά 3–4 μήνες από την μεταμόσχευση.

Οι τιμές της πνευμονικής λειτουργίας και της μερικής πίεσης των αερίων του αρτηριακού αίματος πριν και μετά τη μεταμόσχευση φαίνονται στον πίνακα 2.

Μετά τη μεταμόσχευση οι τιμές της αναπνευστικής λειτουργίας βελτιώθηκαν σε όλους, εκτός από δύο (No 5 και 9) ασθενείς. Αυτοί εμφάνιζαν πριν την μεταμόσχευση φυσιολογικούς πνευμονικούς όγκους και ροές και μεταμοσχεύτηκαν λόγω πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης. Ήπια περιοριστικού τύπου διαταραχή εμφανίζεται κυρίως σ' αυτούς που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων.

Οι εμφυσηματικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη μεταμόσχευση πνεύμονα, βελτίωσαν τις ροές, αλλά εμφανίζουν μια επίμονη μέτρια αποφρακτικού τύπου διαταραχή.

Η μέση τιμή MMFR αυξήθηκε σημαντικά από $0,96 \pm 1,09$ σε $1,73 \pm 1,24$ ($22,1 \pm 23\%$ σε $44,6 \pm 24\%$ της προβλεπόμενης), DLCO από $7,3 \pm 4,4$ σε $14,5 \pm 5,9$ ($26,4 \pm 17\%$ σε $48,8 \pm 17,4\%$) η TLC ελαττώθηκε από $6,15 \pm 2,7$ σε $4,05 \pm 1,7$ ($97,5 \pm 26$ σε $64,1 \pm 17$) και RV από $2,5 \pm 1,1$ σε $1,6 \pm 0,6$ ($153 \pm 66\%$ σε $97 \pm 45\%$).

Η P_i max ήταν ελαφρά ελαττωμένη πριν τη μεταμόσχευση και εμφάνισε μια ελαφρά αύξηση κυρίως σε ασθενείς με ετερόπλευρη μεταμόσχευση πνεύμονα.

Όλοι οι ασθενείς βελτίωσαν την οξυγόνωσή τους μετά τη μεταμόσχευση. Η μέση τιμή της PO₂ αυξήθηκε σημαντικά από $42,7 \pm 2,3$ σε $73,6 \pm 6,1$ και η PCO₂ ελαττώθηκε από 56 ± 20 σε $42 \pm 2,7$.

Τα αποτελέσματα του καθετηριασμού πριν και μετά τη μεταμόσχευση φαίνονται στον πίνακα 3.

Η βελτίωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας παρατηρείται σε όλους τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, κυρίως όμως σ' αυτούς με πνευμονική υπέρταση. Η μέση συστολική και διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και η μέση πνευμονική πίεση σημαντικά ελαττώθηκαν, ενώ η πίεση εσφίγνωσης και η καρδιακή παροχή δεν διέφεραν στατιστικά.

Τα αποτελέσματα της καρδιαγγειακής λειτουργίας κατά την προοδευτική μέγιστη δοκιμασία κόπωσης πριν και μετά τη μεταμόσχευση φαίνονται στον πίνακα 4. Όλοι οι μεταμοσχευμένοι βελτίωσαν την ικανότητα άσκησης.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη μεταμόσχευση πνεύμονα εμφάνισαν μια μέτρια αύξη-

Πίνακας 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Διάγνωση*	Μόσχευμα**
1	A	38	IPF	(R) SLT
2	A	20	Εμφύσημα	(L) SLT
3	A	56	Εμφύσημα	(R) SLT
4	Γ	56	ΒΟΟΡ	(R) SLT
5	A	59	PPH	DLT
6	A	50	Εμφύσημα	(R) SLT
7	Γ	45	Βρογχεκτασίες	DLT
8	A	25	Εμφύσημα	DLT
9	A	28	PPH	HLT

- * IPF: Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- BOOP: Αποφρακτική βρογχιολίτιδα οργανωμένη πνευμονία
- PPH: Πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση
- ** SLT: Απλή μεταμόσχευση πνεύμονα
- DLT: Διπλή μεταμόσχευση πνεύμονα
- R: Δεξιά
- L: Αριστερά

Πίνακας 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΡΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ, ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Δεδομένα	Περίπτωση 1	Περίπτωση 2	Περίπτωση 3	Περίπτωση 4	Περίπτωση 5	Περίπτωση 6	Περίπτωση 7	Περίπτωση 8	Περίπτωση 9	Mean ± SEM
FVC, L										
πρό	1,74 (43)	2,94 (59)	1,34 (41)	0,56 (27)	3,5 (80)	1,92 (40)	1,38 (47)	3,31 (12)	7,64 (131)	2,7 ± 2 (58,9 ± 32)
μετά	2,35 (62)	3,31 (64)	1,85 (39)	0,93 (47)	2,61 (58)	2,10 (40)	1,84 (64)	1,57 (44)	4,92 (85)	2,37 ± 1,15 (55,6 ± 15)
FEV ₁ , L										
πρό	1,45 (42)	0,68 (16)	0,41 (12)	0,34 (21)	2,48 (72)	0,54 (16)	0,61 (25)	1,10 (31)	4,83 (100)	1,38 ± 1,4 (37 ± 30)
μετά	1,90 (60)	2,01 (46)	1,35 (40)	0,66 (41)	1,98 (58)	1,42 (38)	1,22 (49)	1,90 (48)	2,50 (52)	1,66 ± 0,54 (48 ± 7,7)
MVFR, L min ⁻¹										
πρό	1,85 (42)	0,32 (6)	0,15 (3)	0,23 (8)	1,82 (50)	0,34 (9)	0,26 (8)	0,44 (9)	3,27 (64)	0,96 ± 1,1 (22 ± 23)**
μετά	2,19 (56)	1,08 (40)	0,45 (18)	0,49 (18)	1,46 (41)	1,98 (49)	2,23 (67)	4,53 (90)	1,16 (23)	1,73 ± 1,24 (44,6 ± 24)**
TLC, L										
πρό	2,64 (46)	8,3 (133)	6,98 (110)	2,84 (76)	6,00 (83)	8,2 (115)	3,62 (79)	6,18 (108)	10,6 (127)	6,15 ± 2,7* (97 ± 28)*
μετά	3,41 (59)	6,03 (95)	4,43 (63)	2,11 (57)	4,11 (58)	3,33 (47)	2,31 (51)	3,36 (55)	7,40 (91)	4 ± 1,7* (64 ± 17)*
Rv, L										
πρό	0,76 (46)	3,50 (269)	4,11 (179)	2,28 (149)	2,06 (86)	3,37 (181)	2,24 (144)	1,49 (210)	3,42 (118)	2,58 ± 1* (153 ± 66)*
μετά	1,06 (57)	2,82 (200)	2,31 (120)	1,18 (76)	1,50 (62)	1,64 (75)	1,04 (67)	1,33 (89)	1,92 (129)	1,64 ± 0,6* (97 ± 45)*
DL _{CO} , mlmin ⁻¹ mm ⁻¹										
πρό	10 (49)	1,92 (5)	1,82 (5)	6,71 (36)	12,9 (44)	2,58 (8)	8,21 (35)	13,2 (35)	8,25 (21)	7,2 ± 4,4* (26,5 ± 17)*
μετά	14,2 (53)	16,8 (45)	13,4 (46)	6,98 (38)	23,5 (88)	12,7 (41)	6,67 (28)	13,1 (41)	23,1 (59)	14 ± 6* (49 ± 17)*
DL ₅₀ /VA, min ⁻¹ mm ⁻¹										
μετά	3,66 (61)	0,36 (1)	0,33 (1)	2,50 (44)	2,56 (48)	1,46 (26)	4,60 (75)	3,11 (40)	0,93 (15)	2,16 ± 1,4 (34 ± 26)*
μετά	5,12 (88)	3,60 (58)	1,92 (40)	3,56 (55)	5,70 (108)	5,10 (100)	3,63 (59)	4,08 (64)	3,86 (62)	4 ± 1,1 (70 ± 23)*
Pi max cmH ₂ O										
πρό	65	60	45	40	80	55	60	75	150	70 ± 32
μετά	80	80	60	38	80	60	40	80	80	69 ± 16
P _E max cmH ₂ O										
πρό	110	80	110	80	100	80	90	120	180	105 ± 31
μετά	115	90	115	85	110	75	80	110	150	103 ± 23
PO ₂ mmHg										
πρό	50	43	45	40	40	40	45	42	45	42,8 ± 2*
μετά	72	76	67	66	78	68	75	76	85	74 ± 6*
PCO ₂ mmHg ₂										
πρό	33	65	74	70	28	75	65	62	31	56 ± 20**
μετά	38	42	44	45	42	45	45	42	38	42 ± 3**

FVC: Ζωτική χωρητικότητα, FEV₁: Δυναμικός εκπνεόμενος όγκος σε 1 sec, MVFR: Μεγίστη μεσοεκπνευστική ροή, TLC: Ολική πνευμονική χωρητικότητα, *p < 0,01.
 RV: Υπολειπόμενος όγκος, DLCO: Δείκτης διάχυσης CO, Pi max: Μεγίστη εισπνεόμενη στοματική πίεση, Pe max: Μεγίστη εκπνεόμενη στοματική πίεση, **p < 0,05.

Πίνακας 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΕΞΙΟΥ ΚΑΘΗΤΗΡΙΑΣΜΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΩΝΩΝ

Δεδομένα	Περίπτωση 1	Περίπτωση 2	Περίπτωση 3	Περίπτωση 4	Περίπτωση 5	Περίπτωση 6	Περίπτωση 7	Περίπτωση 8	Περίπτωση 9	Mean ± SEM
sPAP mmHg										
πρό	45	38	40	80	68	44	65	60	80	58 ± 16*
μετά	28	30	30	40	42	24	35	32	30	32 ± 6*
dPAP mmHg										
πρό	20	20	25	40	30	12	28	35	30	26 ± 8*
μετά	12	10	10	10	12	5	15	10	15	11 ± 3*
mPAP mmHg										
πρό	28	26	31	53	42	23	40	43	46	37 ± 10*
μετά	17	16	17	21	23	12	22	17	20	18 ± 3,5*
PW mmHg										
πρό	8	7	9	15	9	9,5	12	11	8	9,8 ± 2
μετά	8	6	7	10	10	9	8	8	10	8,4 ± 1,4
CO Lmin ⁻¹										
πρό	4,5	5	6,8	4,55	2,80	3,90	6,10	5,50	4,9 ± 1,2	
μετά	5	5,3	6,2	4,50	3,60	4,50	5,00	5,30	7,00	5,1 ± 1

sPAP: Συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, dPAP: Διαστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, mPAP: Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, PW: Πίεση ενσφύωσης, CO: Καρδιακή παροχή. *p < 0,01

ση στον αερισμό, αυξάνοντας ταυτόχρονα την αναπνευστική συχνότητα και τον αναπνεύσιμο όγκο (V_T , V_{T30}).

Οι αναπνευστικές εφεδρείες (μέγιστος βουλητικός αερισμός $MVV - V_E$) ήταν επαρκείς για όλους τους ασθενείς εκτός από ένα (No 3) μετά την μεταμόσχευση και αυτό υποδηλώνει ότι δεν υπάρχουν αναπνευστικοί περιορισμοί. Επίσης, ο μέγιστος αναπνεύσιμος όγκος ($V_T \max$) εκφραζόμενος επί τοις εκατό της ζωτικής χωρητικότητας και ο λόγος του μέγιστου αερισμού κατά την κόπωση προς τον μέγιστο βουλητικό αερισμό ήταν σε φυσιολογικά όρια.

Η καρδιακή συχνότητα κατά την ηρεμία μετά την μεταμόσχευση ελαφρά ελαττώθηκε, ενώ κατά την διάρκεια της άσκησης αυξήθηκε σ' όλους του ασθενείς, χωρίς όμως να φθάνει την προβλεπόμενη μέγιστη καρδιακή συχνότητα για την ηλικία τους.

Η $VO_2 \max$ βελτιώθηκε σημαντικά μετά την μεταμόσχευση αλλά ήταν ελαττωμένη σε σχέση με τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές. Είναι ενδιαφέρον ότι στους περισσότερους ασθενείς η άσκηση διακόπηκε λόγω καμάτου στα πόδια παρά λόγω δύσπνοιας.

Η λειτουργική ικανότητα πριν και μετά την μεταμόσχευση φαίνεται στον πίνακα 5. Σημαντική βελτίωση φαίνεται στην απόσταση που διανύθηκε σε 6 λεπτά, μετά την μεταμόσχευση. Όλοι οι ασθενείς έκαναν την άσκηση των 6 λεπτών πριν την μεταμόσχευση χρησιμοποιώντας φορητό O_2 αλλά κανείς δεν χρειάστηκε μετεγχειρητικά.

Επίσης η αντίληψη της δύσπνοιας κατά την άσκηση ελαττώθηκε σημαντικά, όπως εκτιμάται από την απόσταση που βάδισαν μέχρι να εμφανίσουν βαθμό δύσπνοιας 5 και από την απόσταση που βάδισαν έως ότου να εξαντληθούν μετά από απλή, διπλή ή μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων.

Συζήτηση

Ένας σημαντικός αριθμός μεταμοσχεύσεων πνεύμονος γίνονται¹² τώρα ετήσια. Είναι σημαντικό να επιλέγονται ασθενείς που έχουν τις καλύτερες ευκαιρίες επιβίωσης και την καλύτερη αποκατάσταση και ποιότητα ζωής μετά την μεταμόσχευση.

Η επιλογή της μονής ή διπλής μεταμόσχευσης πνεύμονα είναι ιδιαίτερα ελκυστική και μας επιτρέπει να χρησιμοποιήσουμε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τον περιορισμένο αριθμό των διαθέσιμων οργάνων και δίνει την δυνατότητα στους μεταμοσχευμένους να έχουν μια σημαντική λειτουργική βελτίωση.

Από την εμπειρία μας από τους 9 ασθενείς, από τους οποίους οι 5 υποβλήθηκαν σε μονή μεταμόσχευση πνεύμονα, τρεις σε διπλή και ένας σε μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα, έχει καλά τεκμηριωθεί σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Πίνακας 4. ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΩΝ

Δεδομένα	Περίπτωση 1	Περίπτωση 2	Περίπτωση 3	Περίπτωση 4	Περίπτωση 5	Περίπτωση 6	Περίπτωση 7	Περίπτωση 8	Περίπτωση 9	Mean ± SEM
HHR b-min ⁻¹										
πρό	167	145	130	150	130	150	140	185	165	151 ± 18
μετά	150	135	115	150	157	140	130	150	120	138 ± 14
HHR % pred										
πρό	97	76	84	98	86	93	84	99	90	89,6 ± 7,8
μετά	87	71	74	97	103	87	78	80	65	82 ± 12,3
V _T max										
πρό	600	1350	650	290	1300	1100	720	1180	1900	585 ± 215
μετά	1300	1350	980	490	730	1150	610	1120	1500	535 ± 126
V _T /V _C %										
πρό	45	46	48	52	38	57	52	36	25	44,3 ± 9,8
μετά	55	42	52	52	28	55	33	55	30,5	44,7 ± 11,4
V _T 30 ml										
πρό	970	930	1100	900	1040	1150	1100	1140	1900	1025 ± 102
μετά	1320	1280	680	980	940	1150	1500	900	1100	984 ± 412
VE max Lmin ⁻¹										
πρό	40	20	12	10	38	37	15	35	36	27 ± 12
μετά	36	32	24	15	24	30	17	37	37	28 ± 8,4
MVV-VE max Lmin ⁻¹										
πρό	0,8	2	0,3	36,5	20	3	4	0,2	109	19,5 ± 35,7
μετά	21	28	1	45	35,3	12,6	19,5	20	38,2	20 ± 12,7
VE max/MVV %										
πρό	100	83	97	51	200	82	100	99	25	93 ± 12,7
μετά	63	53	96	77	40	70	47	65	49	62,2 ± 17,4
VO ₂ max mlmin										
πρό	1020	690	550	350	790	810	500	1020	830	721 ± 231*
μετά	1220	1590	930	760	1210	1250	1240	1240	1940	1264 ± 341*
VO ₂ max % pred										
πρό	39	20	23	22	34	32	25	30	25	28 ± 6*
μετά	40	45	38	48,5	48	50	69	37	59	48 ± 10*
VO ₂ max mlKg ⁻¹ , min ⁻¹										
πρό	16	10,3	6,6	6,48	11,5	10,2	8,6	16,5	8,5	10,4 ± 3,4*
μετά	16,4	24	11,6	14	17	16	21,3	21	23,4	18,3 ± 4,3*

HHR: Μέγιστη καρδιακή συχνότητα, V_T: Αναπνεόμενος όγκος, V_E: Μέγιστος αερισμός, MVV: Μέγιστος βουλητικός αερισμός, VO₂ max: Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου.

* p < 0,01

Πίνακας 5. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Δεδομένα	Περίπτωση 1	Περίπτωση 2	Περίπτωση 3	Περίπτωση 4	Περίπτωση 5	Περίπτωση 6	Περίπτωση 7	Περίπτωση 8	Περίπτωση 9	Mean ± SEM
Δοκιμασία βάρδους 6 min (m)										
πρό	40	60	72	124	40	60	110	96	80 ± 33*	
μετά	350	340	210	350	360	340	416	450	358 ± 68*	
Απόσταση Διανυθείσα εως την εμφάνιση βαθμού δύσπνοιας 5 (m)										
πρό	20	10	10	25	10	40	60	15	30 ± 25*	
μετά	220	200	240	270	210	150	310	220	230 ± 45*	
Απόσταση διανυθείσα εως την εξάντληση (m)										
πρό	50	50	45	100	30	90	147	51	79 ± 44*	
μετά	450	350	310	410	390	350	470	450	403 ± 56*	

* p < 0,001

Μία ήπια περιοριστικού τύπου διαταραχή παρατηρήθηκε μετά από αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση, ενώ μέτρια αποφρακτικού τύπου διαταραχή παρατηρήθηκε σε εμφυσηματικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μονή μεταμόσχευση πνεύμονα. Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με προηγούμενες μελέτες^{13,14}.

Η P_i max ήταν ελαττωμένη προεγχειρητικά, πιθανώς λόγω της χρόνιας κορτικοθεραπείας και λόγω της πνευμονικής υπερδιάτασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. Μετά τη μεταμόσχευση παρατηρήθηκε βελτίωση αλλά εξακολουθούσε να είναι ελαττωμένη, συγκρινόμενη με τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές. Στους ασθενείς με ΧΑΠ μέρος της βελτίωσης των στοματικών πιέσεων οφειλόταν στην ελάττωση της πνευμονικής υπερδιάτασης μετά την επέμβαση.

Στη μελέτη μας τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα βελτιώθηκαν, κυρίως η συστολική και διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και η μέση πνευμονική πίεση (mPAP).

Οι παρατηρήσεις μας είναι παρόμοιες με αυτές των Kramer και συν.¹⁵ και δεικνύουν ότι μετά τη βελτίωση του έργου της δεξιάς κοιλίας παρατηρείται μια σταθερή βελτίωση στην λειτουργία της.

Η ικανότητα άσκησης βελτιώθηκε μετά τη μεταμόσχευση σε όλους τους ασθενείς, ενώ η μέγιστη πρόσληψη O₂ ήταν ελαττωμένη σε σύγκριση με τις φυσιολογικές προβλεπόμενες τιμές. Ο μέγιστος αερισμός στο τέλος της άσκησης δεν έφθασε το μέγιστο βουλητικό αερισμό, μία απόδειξη της επάρκειας των αναπνευστικών εφεδρειών.

Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα στο τέλος της άσκησης ήταν ακόμη ελαττωμένη σε σχέση προς τις προβλεπόμενες τιμές. Αυτό δεικνύει ότι δεν υπάρχουν καρδιακοί περιορισμοί στην εκτέλεση της άσκησης.

Ποιοι παράγοντες περιορίζουν την V_{O₂} max μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα;

Αυτό μπορεί να αντανακλά ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα της προεγχειρητικής ακινησίας ή της μυϊκής απώλειας μετά τη χρήση κορτικοστεροειδών^{16,17}.

Η πνευμονική υπερδιάταση και ο περιορισμός οξυγόνωσης ελαττώνουν τη δύναμη των αναπνευστικών μυών.

Οι υπομήφιοι για μεταμόσχευση πνεύμονα μπορούν να βελτιώσουν την κατάσταση της υγείας τους εάν λάβουν μέρος σε ειδικά σχεδιασμένα προγράμματα βελτίωσης της ικανότητας άσκησης.

Ασθενείς σε πλήρες πρόγραμμα αποκατάστασης εμφανίζουν θετικές μεταβολές της ψυχολογικής τους κατάστασης, όπως αύξηση των κινήτρων και βελτίωση της ποιότητας ζωής¹⁸.

Έχει αποδειχθεί ότι η κυκλοσπορίνη αυξάνει την παραγωγή ενδοθηλίνης των ενδοθηλιακών κυττάρων στον άνθρωπο και ότι προκαλεί αγγειοσύσπαση και περιαγγειακή υπερπλασία των λείων μυών¹⁹. Μία έκπτωση της περιφερικής αγγειοδιασταλτικής ικανότη-

τας των ασκουμένων σκελετικών μυών συμμετέχει στο να υπάρχει ελαττωμένη αιμάτωση αυτών και ελάττωση της ουδού La^{20} .

Η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών για την προφύλαξη από την απόρριψη προκαλεί μυοπάθεια των προσαγωγών στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Οι Miyoshi και συν.³ έδειξαν σε ομάδες ασθενών μετά από απλή και διπλή μεταμόσχευση πνευμόνων μια ελάττωση στην $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max}$ $44,2 \pm 9,2$ και $48,5 \pm 5\%$ της προβλεπόμενης μέγιστης $\dot{V}\text{O}_2$ αντίστοιχα. Δεν είχαν ενδείξεις περιορισμού της άσκησης από το αναπνευστικό σε καμία ομάδα. Στους κυκλοφορικούς παράγοντες που περιορίζουν την άσκηση περιλαμβάνονται η αναιμία και η ελαττωμένη καρδιακή συχνότητα κατά την άσκηση³.

Οι Theodore και συν.¹, καθώς και οι Scirba και συν.²² έδειξαν επίμονο περιορισμό της ικανότητας άσκησης μετά μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων, παρόλο που η αναπνευστική λειτουργία έφθασε σε επίπεδο φυσιολογικές τιμές.

Οι Ross και συν.²³ στη μελέτη τους έδειξαν ότι οι μηχανισμοί για τον περιορισμό της $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max}$ στη μεταμόσχευση πνευμόνων είναι: 1) λειτουργική αδράνεια, 2) χρόνια αναιμία, 3) υπομέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά την άσκηση, 4) μυϊκή ατροφία, 5) περιορισμοί της αγγειακής πνευμονικής χωρητικότητας.

Στη μελέτη μας η αντίληψη της δύσπνοιας κατά την άσκηση ελαττώθηκε σημαντικά σε όλους. Οι ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση εμφάνισαν άμβλυση της αίσθησης των συμπτωμάτων τους και βελτίωση της απόδοσης κατά την άσκηση. Η αντίληψη της προσπάθειας των αναπνευστικών μυών φαίνεται να έχει ποσοτική συσχέτιση ως προς την ένταση της αίσθησης της δύσπνοιας. Η δύσπνοια αυξάνεται προοδευτικά με το επίπεδο του αερισμού κατά την άσκηση. Εφ' όσον η λειτουργία των αναπνευστικών μυών δεν έχει σημαντικά βελτιωθεί μετά την μεταμόσχευση, η βελτίωση της δύσπνοιας κατά την άσκηση οφείλεται πιθανώς στην ελάττωση του δυσπνοιϊκού δείκτη ($\dot{V}_E \text{ max}/\text{MVV} \times 100$).

Η βελτίωση του δυσπνοιϊκού δείκτη συνδέεται με την βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η πνευμονική λειτουργία μετά μεταμόσχευση πνευμόνων βελτιώνεται σημαντικά. Παρ' ότι η $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max}$ και η ικανότητα άσκησης βελτιώνονται, οι μηχανισμοί για την επίμονη ελάττωση της $\dot{V}\text{O}_2 \text{ max}$ σε σχέση προς τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές οφείλονται πιθανώς σε πολλούς παράγοντες. Η συνεχής άσκηση μπορεί πιθανώς να έχει μια πολύ σημαντική αξία μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Theodore J., Jamieson S.W., Burke C.M., Reitz R.A., Stinson E.B., Van Kessel A., et al: Physiologic aspects of human heart lung transplantation: pulmonary function status of the post-transplanted lung. *Chest* 1984, 86: 349-357.
2. Grossman R.F., Frost A., Zamel N., Patterson G.A., Gooper J.D., Myron P.R., et al: Results of single lung transplantation of bilateral pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322: 727-733.
3. Miyoshi S., Trulock E.P., Schaeffers H., Hsieh C., Patterson G.A., Cooper J.D.: Cardiopulmonary exercise testing after single and double lung transplantation. *Chest* 1990, 97: 1130-1136.
4. Gibbons W.S., Levine S.M., Bryan C.L., Segarra J., Calhoun J.H., Trinkle J.K., et al: Cardiopulmonary exercise responses after single lung transplantation for severe obstructive lung disease. *Chest* 1991, 100: 106-111.
5. Marsall S.E., Kramer M.R., Lewiston N.J., Starnes V.A., Theodore J.: Selection and evaluation of recipients for heart-lung and lung transplantation. *Chest* 1990, 98: 488-494.
6. Cotes J.E.: *Pulmonary function*. Blackwell 1976.
7. Leith D.E., Bradley M.: Ventilatory muscle strength and endurance training. *J. Appl. Physiol.* 1976, 410: 508-516.
8. Buthland R.J.A., Pang J.A., Gross E.R., Woodcock A.A., Geddes D.M.: Two-six and twelve minute walking test in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1982, 284: 607-608.
9. McGavin C.R., Artivini M., Naoe H., McHardy J.R.: Dyspnea, disability and distance walked: comparison of estimate of exercise performance in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1978, 2: 241-243.
10. Borg C.A.V.: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. and Scien. in Sports and Exercise* 1982, 14: 377-381.
11. Jones N.L., Cambell M.: *Clinical exercise testing*. Saunders Co 1975.
12. Hosenpud J.D., Novick R.J., Breen T.J., Daily O.P.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh Official Report 1994. *J. Heart Lung Transplant.* 1994, 13: 561-570.
13. Dawkins K.D., Jamieson S.W.: Pulmonary function of the transplanted human lung. *Ann. Rev. Med.* 1986, 37: 263-269.
14. Williams T.J., Grossman R.E., Maurer J.R.: Long term functional follow-up of lung transplant recipient. *Clin. Chest Med* Vol. 11, No 2 1990, 347-358.
15. Kramer M.R., Valantine H.A., Marshall S.E., Starnes V.A. and Theodore J.: Recovery of the right ventricle after single lung transplantation. In *Pulmonary Hypertention*. *The American Journal of Cardiology* 1994, 73: 494-500.
16. Schaeffers H.J., Wagner T.O.F., Demertzis S., Hann M., Wahlers Th., Gremer J., Haverich A.: Preoperative corticosteroids: A contraindication to lung transplantation? *Chest* 1992, 102: 1522-1525.

17. Gardevia S.C., McKenzie D.K., Neeting I.R.: Endurance properties of respiratory and limb muscle. *Respir. Physiol.* 1983, 53: 47–61.
18. Manzetti J.D., Leslie A., Hoffman A., Sereika S., Sciubra F.C., Griffith B.P.: Exercise, education and quality of life in lung transplant candidates. *J. Heart Lung Transplant* 1994, 13: 297–305.
19. Bunchman T., Brookshire G.: Smooth muscle cell proliferation by cyclosporine induced endothelin synthesis of human vascular endothelial cells. 13th International Congress of the Transplantation Society, San Francisco, August 19–24, 1990, 117.
20. Hainaut K., Duchateau J.: Muscle fatigue effects of training and disuse. *Muscle Nerve* 1989, 12: 660–669.
21. Theodore J., Morris A.J., Burk C.M., Glanville A.R., Van Kessel A., Baldwin J.C., et al: Cardiopulmonary function at maximum tolerable constant work rate exercise following human heart–lung transplantation. *Chest* 1987, 92: 433–439.
22. Scirba F.C., Owens G.R., Sanders M.H., Griffith B.P., Hardesty R.L., Paradis I.L., et al: Evidence of an altered pattern of breathing during exercise in recipients of heart–lung transplants. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319: 1186–1192.
23. Ross D.J., Waters P.E., Mohsenifar Z., Belman M.J., Kass R.M. and Koerner S.K.: Hemodynamic responses to exercise after lung transplantation. *Chest* 1993, 103: 46–53.
24. Shepherd R.J., Bouhlel E., Vanderwalle H.: Muscle mass as a factor limiting physical work. *J. Appl. Physiol.* 1988, 64: 1472–1479.
25. Astose M.D.: Dyspnea; In Simmons D.H. (ed.) *Current Pulmonary Medicine* Chicago, Year Book Med. Publisher, vol 7, 1986, pp. 199–226.

Changes in respiratory function and exercise capacity after lung transplantation

P. ARGYROPOULOU, D. PATAKAS, I. FESSATIDIS, G. PITSIU, TH. KONTAKIOTIS, P. SPYROU

SUMMARY

Patients with end-stage pulmonary and pulmonary vascular disease can now be successfully treated by transplantation. The purpose of this study was to investigate the changes in pulmonary function tests and the cardiopulmonary response to exercise after SL, DL or HLT.

Between 1991-1995, nine patients aged 41.8 ± 15 yrs, five with COPD, two with pulmonary hypertension, one with bronchiectasis and one with pulmonary fibrosis, received transplants (5SL, 3DL and 1HL).

Pulmonary function tests, pulmonary hemodynamics and exercise tolerance before- and 3-4 months after transplantation were performed.

After transplantation, pulmonary function tests were improved in all lung recipients except in two with underlying PPH. P_i max was reduced pretransplant, slightly improved after transplantation but remained still reduced. Arterial blood gas values were significantly increased. Right heart cardiac function was improved (mPAP 36.8 ± 10 before and 18.3 ± 9.4 after transplantation).

Exercise tolerance was markedly increased after transplantation but VO_2 max remained still reduced in comparison with predicted normal values. Maximal VO_2 averaged 27.8 ± 6.3 percent and 48.3 ± 10.4 percent of predicted max VO_2 before and after transplantation. There was no evidence of ventilatory limitation to exercise.

There was an improvement in functional ability as measured from a 6 min walking test (80.2 ± 33 m before and 358 ± 68 after) and from the sensation of dyspnea during an incremental treadmill walking test with self-assessment of dyspnea on Borg's scale.

In conclusion lung transplant recipients had a significant improvement in pulmonary function, gas exchange and exercise performance.

PNEUMON (1994)31-38

Lung transplantation is considered now as an acceptable treatment for patients with end-stage pulmonary and pulmonary vascular disease.

Donor availability is a major practical problem in all forms of lung transplantation. If the outcome of single

lung transplantation procedure is comparable with double lung or heart-lung transplantation in certain diseases, then it will allow optimal utilization of scarce donor organs.

Following both single and double lung transplantation, results of routine pulmonary function tests have improved markedly^{1,2}, but exercise testing consistently demonstrated a reduced maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_2$ max) in recipients of single and double lung transplants^{3,4}.

The purpose of this study was to assess the changes in respiratory function and exercise capacity in order to evaluate the improvement in fitness and quality of life after lung or heart-lung transplantation.

Patients and methods

Between March 1991 and January 1995 nine patients received heart-lung, single lung and double lung transplants in the Cardiac Surgery Dpt of our hospital.

Five recipients underwent unilateral (ULT), three bilateral (BLT) and one heart-lung (HLT) transplantation.

In the pretransplant evaluation of our patients were included measurements such as pulmonary function assessment, exercise capacity and pulmonary haemodynamics⁵. The same evaluation was undertaken 3–4 months after transplantation for a better clinical assessment. At the time of this examination patients were in a rather stable clinical condition; there was no histological evidence of lung rejection. Their medication included cyclosporine, azathioprine and prednisone.

Pulmonary Function Tests

Static lung volumes were assessed by the helium dilution method.

Expiratory flow rates were measured with pneumotachography and flow signal was integrated into volume. Diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) was determined by the single breath method (Jaeger Transferscreen II). Lung volumes, expiratory flow rates and DLCO were expressed as percent of normal predicted⁶. Arterial blood gas level was measured at supine position.

Maximal inspiratory pressure was measured at FRC (P_i max) and maximal expiratory pressure at TLC (P_E max). Airway pressure at the mouth was measured with a pressure transducer when the subject breathed through a 3-way valve. At FRC the 3-way valve was turned to obstruct the airway and the subjects were repeatedly and vigorously urged to make maximal respiratory effort. Pressure waves were recorded in Hewlett-Packard 2 channel recorder⁷.

Exercise Tests

For assessment of exercise tolerance the patients underwent three consecutive exercise tests with an

one hour resting interval in between.

1. 6 min walking test^{8,9}.
2. Perceived dyspnea treadmill exercise test⁹. Patients walked on a horizontal treadmill with logarithmic increase in speed each minute to exhaustion (1.2, 1.8, 2.5, 3.3, 4.4, 5.9, 8.0 and 10.8 Km/h). At the end of each minute patients scored breathlessness on a 10 cm visual Borg's scale (dyspnea 0: nothing at all, 10: intolerable)¹⁰. The breathlessness score was then plotted against the distance walked and for each patient the distance walked at breathlessness score 5 and to exhaustion was derived.
3. Progressive exercise test to exhaustion on a bicycle ergometer (Lobe Groning). Every minute the work load was increased by 10–15 watts at a constant pedalling speed until patient's exhaustion. Ventilation (Fleisch No 4 pneumotachograph with a gas pressure transducer), oxygen consumption (Jaeger O_2 test) and carbon dioxide production (cagnograph MK II Gould Godart) were computed from mixed expiratory gases. Measurements were made during the third minute after steady state at rest and during each complete minute of exercising up to exhaustion¹¹.

Pulmonary hemodynamic measurements

Right heart catheterization was performed using a Swan-Ganz balloon tipped thermodilution pulmonary catheter. Filling pressures and cardiac output were measured by standard techniques in the supine position. Cardiac output, normalised to a cardiac index (CI) after calculation of body surface area, was measured by thermodilution method.

Lung transplant recipients repeated all these functional tests every month after transplantation for the first 3 months and then every third month.

Statistics

All values are presented as mean \pm SD. A paired t test was used for comparison between pretransplant and postransplant values in each recipient. Differences were considered significant if the p value was less than 0.05.

Results

Clinical characteristics of the patients group and type of transplant procedure are shown in Table 1. Three of the SLT patients had emphysema, one BOOP and one pulmonary fibrosis. One of the DLT patient had pulmonary hypertension, one bronchiectasis and one

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Patient	Sex	Age	Diagnosis*	Transplant**
1	M	38	IPF	(R) SLT
2	M	20	Emphysema	(L) SLT
3	M	56	Emphysema	(R) SLT
4	F	56	BOOP	(R) SLT
5	M	59	PPH	DLT
6	M	50	Emphysema	(R) SLT
7	F	45	Bronchiectasis	DLT
8	M	25	Emphysema	DLT
9	M	28	PPH	HLT

- * IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis
- BOOP: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
- PPH: Primary pulmonary hypertension
- ** SLT: Single lung transplantation
- DLT: Double lung transplantation
- HLT: Heart-lung transplantation
- R: Right
- L: Left

emphysema. One patient with primary pulmonary hypertension received heart-lung transplant.

The mean age of lung transplant recipients was 41.8 ± 15 years.

Patients have been followed up for a mean of 11 ± 6 months (range 3-18). For comparison we use the results obtained after 3-4 months of transplantation.

Pulmonary function and arterial blood gas values before and after transplantation are shown in Table 2.

After transplantation pulmonary function was improved in all but two (No 5 and 9) patients. These two had pretransplant normal lung volumes and flows; they have been transplanted because of primary pulmonary hypertension. Mild restrictive ventilatory defect are shown mostly in bilateral lung transplanted patients.

The emphysematous patients who received single lung transplants had improved the flow rates but had a persistent moderate obstructive ventilatory defect.

Mean MMFR increase significantly from 0.96 ± 1.09 to 1.73 ± 1.24 (22.1 ± 23 percent to 44.6 ± 24 percent predicted), DLCO from 7.3 ± 4.4 to 14.5 ± 5.9 (26.4 ± 17 percent to 48.8 ± 17.4 percent predicted), TLC decrease from 6.15 ± 2.7 to 4.05 ± 1.7 (97.5 ± 28 percent to 64.1 ± 17 percent predicted) and RV from 2.5 ± 1.1 to 1.6 ± 0.6 (153 ± 66 percent to 97 ± 45 percent predicted).

Pi max values were slightly reduced before transplantation and demonstrated a slight increase especially in single lung transplant patients.

All patients improved oxygenation after transplantation. Mean PO_2 increased significantly from 42.7 ± 2.3 to 73.6 ± 6.1 and PCO_2 decreased from 56 ± 20 to 42 ± 2.7 . Catherization data before and after transplantation are shown in Table 3. Improvement in right ventricular function is observed in all lung trans-

plant recipients, especially in those with pulmonary hypertension. Mean sPAP, dPAP and mPAP significantly decreased while Pw and CO were not statistically different. Cardiovascular data from progressive maximum exercise testing before and after transplantation are shown in Table 4.

All lung transplant recipients improved exercise capacity. Single lung recipients achieved a moderate increase in minute ventilation by increasing both respiratory rate and tidal volume (V_T , V_{T30}).

Breathing reserve (maximum voluntary ventilation [MVV]- \dot{V}_E) was adequate for all patients except one (No 3) after transplantation and posed no ventilatory limitation. Also V_T max/VC % and V_E max/MVV values were in normal range.

The heart rate at rest after transplantation slightly decreased, while during exercise it increased in all patients but without reaching the predicted maximum heart rate. This posed no cardiac limitation in exercise performance.

$\dot{V}O_2$ was improved significantly posttransplant but was reduced compared with normal predicted values (48.3 ± 10.4).

It is interesting that in most patients exercise was terminated because of leg tiredness and fatigue than from breathlessness.

Functional ability before and after lung transplantation are shown in Table 5.

Marked improvement was seen in total distance walked in 6 minutes after transplantation in all patients. All patients performed the six minutes walking test preoperatively, requiring supplemental oxygen but none of them postoperatively.

Also the perception of dyspnea during exercise was markedly reduced as assessed by the increase in distance walked till dyspnea score 5 and in distance walked till exhaustion after single, double or heart-lung transplantation.

Discussion

A substantial number of lung transplant procedures are now feasible¹². It is important to select patients who have the best opportunity for survival and optimal rehabilitation and quality of life after transplantation.

Single and double lung transplantation procedures are very attractive as they allow optimal utilisation of scarce donor organs and permit the transplant survivors to have significant functional improvement.

From our experience of 9 patients, from whom the five underwent single lung transplantation, three bilateral and one heart-lung transplantation, marked improvement in lung function is well documented.

A mild restrictive ventilatory defect is observed after bilateral lung transplantation while a moderate

Table 2. PULMONARY FUNCTION DATA AND ARTERIAL GASES BEFORE AND AFTER LUNG TRANSPLANTATION

Data	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Mean ± SEM
FVC, L										
Before	1.74 (43)	2.94 (59)	1.34 (41)	0.56 (27)	3.5 (80)	1.92 (40)	1.38 (47)	3.31 (12)	7.64 (131)	2.7 ± 2 (58.9 ± 32)
After	2.35 (62)	3.31 (64)	1.85 (39)	0.93 (47)	2.61 (58)	2.10 (40)	1.84 (64)	1.57 (44)	4.92 (85)	2.37 ± 1.15 (55.6 ± 15)
FEV ₁ , L										
Before	1.45 (42)	0.68 (16)	0.41 (12)	0.34 (21)	2.48 (72)	0.54 (16)	0.61 (25)	1.10 (31)	4.83 (100)	1.38 ± 1.4 (37 ± 30)
After	1.90 (60)	2.01 (46)	1.35 (40)	0.66 (41)	1.98 (58)	1.42 (38)	1.22 (49)	1.90 (48)	2.50 (52)	1.66 ± 0.54 (48 ± 7.7)
MMFR, L min ⁻¹										
Before	1.85 (42)	0.32 (6)	0.15 (3)	0.23 (8)	1.82 (50)	0.34 (9)	0.26 (8)	0.44 (9)	3.27 (64)	0.96 ± 1.1 (22 ± 23)**
After	2.19 (56)	1.08 (40)	0.45 (18)	0.49 (18)	1.46 (41)	1.98 (49)	2.23 (67)	4.53 (90)	1.16 (23)	1.73 ± 1.24 (44.6 ± 24)**
TLC, L										
Before	2.64 (46)	8.3 (133)	6.98 (110)	2.84 (76)	6.00 (83)	8.2 (115)	3.62 (79)	6.18 (108)	10.6 (127)	6.15 ± 2.7* (97 ± 28)*
After	3.41 (59)	6.03 (95)	4.43 (63)	2.11 (57)	4.11 (58)	3.33 (47)	2.31 (51)	3.36 (55)	7.40 (91)	4 ± 1.7* (64 ± 17)*
RV ₁ , L										
Before	0.76 (46)	3.50 (269)	4.11 (179)	2.28 (149)	2.06 (86)	3.37 (181)	2.24 (144)	1.49 (210)	3.42 (118)	2.58 ± 1* (153 ± 66)*
After	1.06 (57)	2.82 (200)	2.31 (120)	1.18 (76)	1.50 (62)	1.64 (75)	1.04 (67)	1.33 (89)	1.92 (129)	1.64 ± 0.6* (97 ± 45)*
DL _{CO} , ml·min ⁻¹ ·mm ⁻¹										
Before	10 (49)	1.92 (5)	1.82 (5)	6.71 (36)	12.9 (44)	2.58 (8)	8.21 (35)	13.2 (35)	8.25 (21)	7.2 ± 4.4* (26.5 ± 17)*
After	14.2 (53)	16.8 (45)	13.4 (46)	6.98 (38)	23.5 (88)	12.7 (41)	6.67 (28)	13.1 (41)	23.1 (59)	14 ± 6* (49 ± 17)*
DL _{CO} /VA, min ⁻¹ ·mm ⁻¹										
Before	3.66 (61)	0.36 (1)	0.33 (1)	2.50 (44)	2.56 (48)	1.46 (26)	4.60 (75)	3.11 (40)	0.93 (15)	2.16 ± 1.4 (34 ± 26)*
After	5.12 (88)	3.60 (58)	1.92 (40)	3.56 (55)	5.70 (108)	5.10 (100)	3.63 (59)	4.08 (64)	3.86 (62)	4 ± 1.1 (70 ± 23)*
PI max cmH ₂ O										
Before	65	60	45	40	80	55	60	75	150	70 ± 32
After	90	80	60	38	80	60	40	80	80	69 ± 16
P _E max cmH ₂ O										
Before	110	80	110	80	100	80	90	120	180	105 ± 31
After	115	90	115	85	110	75	80	110	150	103 ± 23
PO ₂ mmHg										
Before	50	43	45	40	40	40	45	42	45	42.8 ± 2*
After	72	76	67	66	78	68	75	76	85	74 ± 6*
PCO ₂ mmHg _E										
Before	33	65	74	70	28	75	65	62	31	56 ± 20**
After	38	42	44	45	42	45	45	42	38	42 ± 3**

FVC: Forced vital capacity, FEV₁: Forced expiratory volume in one minute, MMFR: Maximal mid-expiratory forced rate, TLC: Total lung capacity, *p < 0.01.RV: Residual volume, DL_{CO}: Diffusing capacity for CO, PI max: Maximum inspiratory pressure, PE max: Maximum expiratory pressure, **p < 0.05.

Table 3. RIGHT HEART CATHETERIZATION DATA BEFORE AND AFTER TRANSPLANTATION

Data	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Mean ± SEM
sPAP mmHg										
Before	45	38	40	80	68	44	65	60	80	58 ± 16*
After	28	30	30	40	42	24	35	32	30	32 ± 6*
dPAP mmHg										
Before	20	20	25	40	30	12	28	35	30	26 ± 8*
After	12	10	10	10	12	5	15	10	15	11 ± 3*
mPAP mmHg										
Before	28	26	31	53	42	23	40	43	46	37 ± 10*
After	17	16	17	21	23	12	22	17	20	18 ± 3.5*
PW mmHg										
Before	8	7	9	15	9	9.5	12	11	8	9.8 ± 2
After	8	6	7	10	10	9	8	8	10	8.4 ± 1.4
CO Lmin ⁻¹										
Before	4.5	5	6.8	4.55	2.80	3.90	6.10	5.50	4.9 ± 1.2	
After	5	5.3	6.2	4.50	3.60	4.50	5.00	5.30	7.00	5.1 ± 1

sPAP: Systolic pulmonary arterial pressure, dPAP: Diastolic pulmonary arterial pressure, mPAP: Mean pulmonary arterial pressure, PW: Wedge pressure, CO: Cardiac output, *p < 0.01

obstructive ventilation defect is observed in emphysematous patients who received single lung transplants.

Our data are similar with previous studies¹³⁻¹⁴. Pi max was reduced preoperatively probably due to the long term corticosteroid administration and to lung hyperinflation in COPD patients. After lung transplantation, an improvement was observed, but was still reduced in comparison with normal predicted values. In COPD patients, the mouth pressures improvement was partly due to decrease of hyperinflation after operation.

In our study the hemodynamic data were improved, especially the pulmonary artery systolic pressure, the pulmonary artery diastolic pressure and mean PAP.

Our observations are similar with those of Kramer et al¹⁵ and indicate that after reduction of the right ventricular pressure overload, a sustained improvement in both right and left ventricular function occurs.

Exercise capacity was improved after transplantation in all recipients, while maximal oxygen uptake was reduced, compared with normal predicted values. Maximal minute ventilation at end exercise had not reached the estimated maximum voluntary ventilation, an evidence of adequate breathing reserve.

Maximal heart rates at end exercise were still reduced compared to their predicted values. This indicates that there were no cardiac limitations of exercise performance.

What factors could have limited VO₂ max after lung transplantation?

This may reflect a physiologic effect of the patients preoperative immobility or muscle wasting due to the use of corticosteroids¹⁶⁻¹⁷.

Pulmonary hyperinflation and oxygen deterioration reduced respiratory muscle strength.

Lung transplant candidates may maintain improved health status if they participate in programs designed to improve exercise tolerance.

Patients who complete rehabilitation programs typically have positive psychologic changes, including increased motivation and improved quality of life¹⁸.

Cyclosporine has been demonstrated to increase human endothelial cell production of endothelin and to cause vasoconstriction and perivascular smooth muscle proliferation¹⁹. An impairment in peripheral vasodilatory capacity in exercising skeletal muscles could contribute to hypoperfusion and a reduced LA threshold²⁰.

Long-term corticosteroid administered to prevent rejection could have produced a proximal myopathy in our lung transplant recipients.

In the single and double lung transplant groups, Miyoshi et al³ demonstrated a reduction in VO₂ max 44.2 ± 9.2 and 48.5 ± 5 percent of predicted maximum VO₂ respectively. No evidence of ventilatory limitation to exercise was found in either group.

Circulatory factors that may have limited exercise

Table 4. CARDIOPULMONARY PARAMETERS DURING EXERCISE BEFORE AND AFTER LUNG TRANSPLANTATION

Data	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Mean \pm SEM
HHR $b \cdot \text{min}^{-1}$										
Before	167	145	130	150	130	150	140	185	165	151 \pm 18
After	150	135	115	150	157	140	130	150	120	138 \pm 14
HHR % pred										
Before	97	76	84	98	86	93	84	99	90	89.6 \pm 7.8
After	87	71	74	97	103	87	78	80	65	82 \pm 12.3
V_T max										
Before	600	1350	650	290	1300	1100	720	1180	1900	585 \pm 215
After	1300	1350	980	490	730	1150	610	1120	1500	535 \pm 126
V_T/V_c %										
Before	45	46	48	52	38	57	52	36	25	44.3 \pm 9.8
After	55	42	52	52	28	55	33	55	30.5	44.7 \pm 11.4
V_T 30 ml										
Before	970	930	1100	900	1040	1150	1100	1140	1900	1025 \pm 102
After	1320	1280	680	980	940	1150	1500	900	1100	984 \pm 412
V_E max $L \cdot \text{min}^{-1}$										
Before	40	20	12	10	38	37	15	35	36	27 \pm 12
After	36	32	24	15	24	30	17	37	37	28 \pm 8.4
$MVV-V_E$ max $L \cdot \text{min}^{-1}$										
Before	0.8	2	0.3	36.5	20	3	4	0.2	109	19.5 \pm 35.7
After	21	28	1	45	35.3	12.6	19.5	20	38.2	20 \pm 12.7
V_E max/MVV %										
Before	100	83	97	51	200	82	100	99	25	93 \pm 12.7
After	63	53	96	77	40	70	47	65	49	62.2 \pm 17.4
$\dot{V}O_2$ max ml/min										
Before	1020	690	550	350	790	810	500	1020	830	721 \pm 231*
After	1220	1590	930	760	1210	1250	1240	1240	1940	1264 \pm 341*
$\dot{V}O_2$ max % pred										
Before	39	20	23	22	34	32	25	30	25	28 \pm 6*
After	40	45	38	48.5	48	50	69	37	59	48 \pm 10*
$\dot{V}O_2$ max $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$										
Before	16	10.3	6.6	6.48	11.5	10.2	8.6	16.5	8.5	10.4 \pm 3.4*
After	16.4	24	11.6	14	17	16	21.3	21	23.4	18.3 \pm 4.3*

HHR: Maximal heart rate, V_T max: Maximal tidal volume, V_E max: Maximal ventilation, MVV: Maximal voluntary ventilation, $\dot{V}O_2$ max: Maximal oxygen uptake.

* $p < 0.01$

Table 5. FUNCTIONAL ABILITY BEFORE AND AFTER LUNG TRANSPLANTATION

Data	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Mean ± SEM
6 min walk-test (m)										
Before	120	40	60	72	124	40	60	110	96	80 ± 33*
After	410	350	340	210	350	360	340	416	450	358 ± 68*
Distance walked to dyspnea score 5 (m)										
Before	80	20	10	10	25	10	40	60	15	30 ± 25*
After	250	220	200	240	270	210	150	310	220	230 ± 45*
Distance walked to exhaustion (m)										
Before	147	50	50	45	100	30	90	147	51	79 ± 44*
After	450	450	350	310	410	390	350	470	450	403 ± 56*

* p < 0.001

capacity included anemia and submaximal heart rate³.

Theodore and co²¹, as well as Scirba and co²² demonstrate a persistent limitation in maximal exercise performance after heart-lung transplantation although the pulmonary function tests have approached nearly normal values.

Ross and co in their study²³ demonstrate that the mechanisms for the reduced $\dot{V}O_2$ max and transition thresholds after transplantation include: (1) deconditioning (2) chronic anemia (3) submaximal cardiac rate response, (4) muscle atrophy, and (5) limitation of pulmonary vascular capacity.

In our study, the perception of dyspnea during exercise was markedly reduced in all patients. After transplantation, patients have experienced amelioration of their symptoms and improvement in their exercise tolerance. The perception of respiratory muscle effort appears to be quantitatively related to the intensity of the sensation of dyspnea²⁵.

Breathlessness increased progressively with the level of ventilation during exercise. Since the respiratory muscle function did not significantly improved after transplantation, the breathlessness improvement during exercise is probably due to the decrease in dyspnea index (\dot{V}_E max/MVVx 100). The dyspnea index improvement related to the improvement of lung mechanics.

In conclusion, these results suggest that pulmonary function tests after lung transplantation are significantly improved. Although $\dot{V}O_2$ max and exercise capacity are improved, the mechanisms for the persistent reduction in $\dot{V}O_2$ max in comparison with normal predicted values are perhaps multifactorial. Exercise training may therefore be of considerable value following lung transplantation.

REFERENCES

1. Theodore J., Jamieson S.W., Burke C.M., Reitz R.A., Stinson E.B., Van Kessel A., et al: Physiologic aspects of human heart lung transplantation: pulmonary function status of the post-transplanted lung. *Chest* 1984, 86: 349-357.
2. Grossman R.F., Frost A., Zamel N., Patterson G.A., Cooper J.D., Myron P.R., et al: Results of single lung transplantation of bilateral pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322: 727-733.
3. Miyoshi S., Trulock E.P., Schaefer H., Hsieh C., Patterson G.A., Cooper J.D.: Cardiopulmonary exercise testing after single and double lung transplantation. *Chest* 1990, 97: 1130-1136.
4. Gibbons W.S., Levine S.M., Bryan C.L., Segarra J., Calhoun J.H., Trinkle J.K., et al: Cardiopulmonary exercise responses after single lung transplantation for severe obstructive lung disease. *Chest* 1991, 100: 106-111.
5. Marsall S.E., Kramer M.R., Lewiston N.J., Starnes V.A., Theodore J.: Selection and evaluation of recipients for

- heart-lung and lung transplantation. *Chest* 1990, 98: 488-494.
6. Cotes J.E.: Pulmonary function. Blackwell 1976.
 7. Leith D.E., Bradley M.: Ventilatory muscle strength and endurance training. *J. Appl. Physiol.* 1976, 410: 508-516.
 8. Buthland R.J.A., Pang J.A., Gross E.R., Woodcock A.A., Geddes D.M.: Two-six and twelve minute walking test in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1982, 284: 607-608.
 9. McGavin C.R., Artvinli M., Naoe H., McHardy J.R.: Dyspnea, disability and distance walked: comparison of estimate of exercise performance in respiratory disease. *Br. Med. J.* 1978, 2: 241-243.
 10. Borg C.A.V.: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. and Scien. in Sports and Exercise* 1982, 14: 377-381.
 11. Jones N.L., Cambell M.: Clinical exercise testing. Saunders Co 1975.
 12. Hosenpud J.D., Novick R.J., Breen T.J., Daily O.P.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh Official Report 1994. *J. Heart Lung Transplant.* 1994, 13: 561-570.
 13. Dawkins K.D., Jamieson S.W.: Pulmonary function of the transplanted human lung. *Ann. Rev. Med.* 1986, 37: 263-269.
 14. Williams T.J., Grossman R.E., Maurer J.R.: Long term functional follow-up of lung transplant recipient. *Clin. Chest Med Vol. 11, No 2* 1990, 347-358.
 15. Kramer M.R., Valentine H.A., Marshall S.E., Starnes V.A. and Theodore J.: Recovery of the right ventricle after single lung transplantation. In *Pulmonary Hypertention. The American Journal of Cardiology* 1994, 73: 494-500.
 16. Schafers H.J., Wagner T.O.F., Demertzis S., Hann M., Wahlers Th., Gremer J., Haverich A.: Preoperative corticosteroids: A contraindication to lung transplantation? *Chest* 1992, 102: 1522-1525.
 17. Gardevia S.C., McKenzie D.K., Neeting I.R.: Endurance properties of respiratory and limb muscle. *Respir. Physiol.* 1983, 53: 47-61.
 18. Manzetti J.D., Leslie A., Hoffman A., Sereika S., Sciubra F.C., Griffith B.P.: Exercise, education and quality of life in lung transplant candidates. *J. Heart Lung Transplant* 1994, 13: 297-305.
 19. Bunchman T., Brookshire G.: Smooth muscle cell proliferation by cyclosporine induced endothelin synthesis of human vascular endothelial cells. 13th International Congress of the Transplantation Society, San Francisco, August 19-24, 1990, 117.
 20. Hainaut K., Duchateau J.: Muscle fatigue effects of training and disuse. *Muscle Nerve* 1989, 12: 660-669.
 21. Theodore J., Morris A.J., Burk C.M., Glanville A.R., Van Kessel A., Baldwin J.C., et al: Cardiopulmonary function at maximum tolerable constant work rate exercise following human heart-lung transplantation. *Chest* 1987, 92: 433-439.
 22. Scirba F.C., Owens G.R., Sanders M.H., Griffith B.P., Hardesty R.L., Paradis I.L., et al: Evidence of an altered pattern of breathing during exercise in recipients of heart-lung transplants. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319: 1186-1192.
 23. Ross D.J., Waters P.E., Mohsenifar Z., Belman M.J., Kass R.M. and Koerner S.K.: Hemodynamic responses to exercise after lung transplantation. *Chest* 1993, 103: 46-53.
 24. Shepherd R.J., Bouhler E., Vanderwalle H.: Muscle mass as a factor limiting physical work. *J. Appl. Physiol.* 1988, 64: 1472-1479.
 25. Astose M.D.: Dyspnea; In Simmons D.H. (ed.) *Current Pulmonary Medicine* Chicago, Year Book Med. Publisher, vol 7, 1986, pp. 199-226.

Περιορισμός της Εκπνευστικής Ροής - Μέρος Α' Η ερμηνεία των Fry-Hyatt και η θεωρία του "καταρράκτη"

ΑΝ. ΑΝΘΗ¹, Π.Κ. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής κατά την διάρκεια μιας έντονης εκπνευστικής προσπάθειας, είναι ένα φαινόμενο που έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών τις τελευταίες δεκαετίες. Πολλές μελέτες έχουν γίνει μέχρι σήμερα, για να ερμηνεύσουν τα φαινόμενα ροής που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας δυναμικής εκπνοής και έχουν διατυπωθεί αρκετές θεωρίες που με βάση πρωτότυπα πειραματικά δεδομένα, επιχειρούν να προσεγγίσουν τη φυσιολογία και παθοφυσιολογία του δυναμικού περιορισμού της εκπνευστικής ροής.

Τα πρώτα πειράματα έγιναν από τους D. Fry² και R. Hyatt⁵ το 1958 και η ερμηνεία των ευρημάτων στηρίχτηκε στην συμπίεση των αεροφόρων οδών κατά τη βίαιη εκπνοή.

Το 1967 εκφράστηκαν σχεδόν ταυτόχρονα δύο νέες θεωρίες: Ο "καταρράκτης" ή αντίσταση "τύπου Starling" από τους S. Permutt και συν.⁸ και τα "σημεία ίσων πιέσεων" (equal pressure points - E.P.P.) από τους P.T. Macklem και συν.¹⁶.

Αργότερα (1977) οι S. Dawson και W. Elliot²⁴ εφάρμοσαν τις σύγχρονες αρχές της υδραυλικής, που αναφέρονται στην ταχύτητα μετάδοσης κύματος, για να ερμηνεύσουν το φαινόμενο του περιορισμού της ροής κατά τη διάρκεια της δυναμικής εκπνοής.

Σκοπός αυτής της εργασίας που δημοσιεύεται σε δύο μέρη είναι να παρουσιάσει συνοπτικά όλες τις παραπάνω θεωρίες σε χρονική διαδοχή και να επισημάνει τα κοινά σημεία και τις διαφορές μεταξύ τους, καθώς και τη σημασία της φυσιολογικής τους εφαρμογής.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1994)39-46

Ι. Βασική έννοια του περιορισμού της εκπνευστικής ροής. Η πρώτη ερμηνεία από τους D. Fry και P. Hyatt

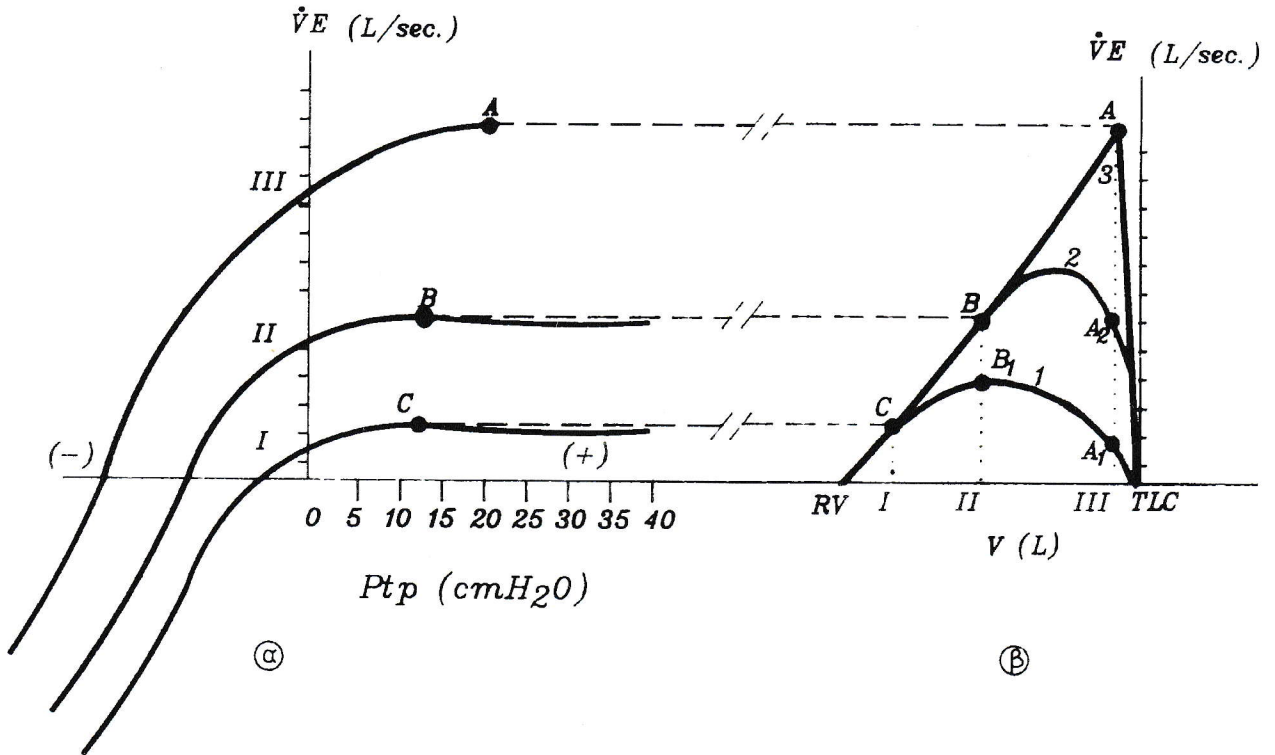
Οι Fry¹⁻⁴ και Hyatt^{3,5} ήταν οι πρώτοι που με πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους, απέδειξαν την σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην διαπνευμονική πίεση (P + p), την εκπνευστική ροή (\dot{V}_E) και τον πνευμονικό

όγκο (V), με ταυτόχρονη μέτρηση αυτών των μεγεθών. Από την καταγραφή της ροής (\dot{V}_E) έναντι του όγκου (V) με χρήση πνευμοταχογράφου και σπιρομέτρου αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια εκπνευστικών προσπαθειών από το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC) στο επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου (RV) και με διαφορετικού βαθμού προσπάθειες, ελήφθησαν οι κλασσικές καμπύλες ροής-όγκου που φαίνονται στο σχήμα 1β.

Στο σχήμα αυτό η καμπύλη 3 αντιστοιχεί στη μέγιστη δυνατή εκπνευστική προσπάθεια, η καμπύλη 2

¹Ωνάσσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο.

²Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών..



Σχήμα 1. (α) Καμπύλες διαπνευμονικής πίεσης ($P + p$) ροής (\dot{V}_E), ίσου όγκου, σε τρεις διαφορετικούς πνευμονικούς όγκους (I, II και III). (β) Καμπύλες όγκου (V) - ροής (\dot{V}_E) σε τρεις διαφορετικού βαθμού εκπνευστικές προσπάθειες (1, 2 και 3). (Από Fry², τροποποιημένο).

αντιστοιχεί σε μέτρια και η καμπύλη 1 σε σχετικά μικρή εκπνευστική προσπάθεια.

Η ταυτόχρονη καταγραφή και της διαπνευμονικής πίεσης ($P + p$) με την τεχνική του οισοφάγειου μπαλονιού, επέτρεψε τον σχηματισμό των καμπυλών πίεσης-ροής που αντιστοιχούν σε διαφορετικούς πνευμονικούς όγκους, τις ονομαζόμενες "καμπύλες πίεσης-ροής ίσου όγκου" (isovolume pressure - flow curves) που φαίνονται στο σχήμα 1α. Στο σχήμα αυτό η καμπύλη III αντιστοιχεί σε υψηλό πνευμονικό όγκο (περίπου TLC), η καμπύλη II σε μέτριο πνευμονικό όγκο (περίπου FRC) και η καμπύλη I σε χαμηλό πνευμονικό όγκο (περίπου RV). Κάθε καμπύλη του σχήματος 1α, προέρχεται από μεγάλο αριθμό μετρήσεων διαπνευμονικής πίεσης και ροής, που έγιναν σε φυσιολογικούς ανθρώπους και στον ίδιο πάντοτε όγκο, αλλά με διαφορετικού βαθμού εκπνευστικές προσπάθειες.

Δείκτης του βαθμού της εκπνευστικής προσπάθειας είναι η τιμή της $P + p$ που σε κάθε καμπύλη έχει μια σχετικά μεγάλη διακύμανση. Έτσι παρατηρούνται τα εξής στο σχήμα 1α:

1. Σε όγκους περίπου TLC (καμπύλη III) κάθε αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης κατά την εκπνοή ακο-

λουθείται πάντοτε από αύξηση της εκπνευστικής ροής. Όλα τα σημεία δηλαδή της καμπύλης III είναι ανοδικά και σταματούν στο σημείο A, πέραν του οποίου η αύξηση της $P + p$ είναι αδύνατη για τον συγκεκριμένο όγκο^{2,5}.

2. Οι καμπύλες II και I που αντιστοιχούν σε χαμηλότερους πνευμονικούς όγκους χαρακτηρίζονται από plateau. Αυτό σημαίνει ότι σε σχετικά χαμηλούς πνευμονικούς όγκους υπάρχει μια οριακή τιμή εκπνευστικής ροής ($\dot{V}_{E\max}$) που είναι αδύνατον να ξεπεραστεί παρά το γεγονός ότι η $P + p$ αυξάνει σημαντικά. Τα σημεία δηλαδή B και C αναφέρονται σε συγκεκριμένους όγκους και εκφράζουν μια οριακή τιμή ροής ($\dot{V}_{E\max}$) που καθορίζεται από μηχανισμούς ανεξάρτητους από την περαιτέρω αύξηση της $P + p$ ^{2,5}.

Και ενώ οι καμπύλες του σχήματος 1α μελετούν την σχέση της εκπνευστικής προσπάθειας προς την παραγόμενη ροή σε διαφορετικούς όγκους, οι καμπύλες του σχήματος 1β αναφέρονται σε τρεις καταγραφές ροής-όγκου, που αντιστοιχούν σε εκπνευστικές προσπάθειες διαφορετικής έντασης (καμπύλη 3: έντονη εκπνευστική προσπάθεια, καμπύλη 2: μέτρια, καμπύλη 1: ήπια εκπνοή). Στο ίδιο σχήμα (1β) είναι δυνατή η απεικόνιση και των τριών διαφορετι-

κών όγκων I, II και III που μελετήθηκαν στο διάγραμμα 1α και που εντοπίζονται στον οριζόντιο άξονα όγκου του διαγράμματος 1β. Το σχήμα 1β περιέχει επίσης τις πολύ σημαντικές παρατηρήσεις των Fry και Hyatt που συνοψίζονται στα εξής σημεία:

1. Σε σχετικά χαμηλούς όγκους για κάθε τιμή όγκου υπάρχει μια μέγιστη τιμή ροής που είναι αδύνατον να αυξηθεί περαιτέρω, με οποιαδήποτε αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας. Φαίνεται δηλαδή στο σχήμα 1β, ότι σε όγκο II η αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας (από την καμπύλη 1 στην καμπύλη 2 και 3) είναι δυνατόν να ακολουθείται από αύξηση της εκπνευστικής ροής αφού η ροή B₁ έχει περιθώρια αύξησης μέχρι το σημείο B, όχι όμως πέραν αυτού όσο και αν αυξηθεί η εκπνευστική προσπάθεια.

2. Το φαινόμενο αυτό του περιορισμού της εκπνευστικής ροής είναι εντονότερο σε χαμηλότερους όγκους όπου ένα κοινό σημείο C μέγιστης εκπνευστικής ροής αντιστοιχεί και στις τρεις διαφορετικές έντασης εκπνευστικές προσπάθειες. Τα κατιόντα δηλαδή σκέλη των καμπυλών ροής-όγκου, του διαγράμματος 1β γίνονται κοινά για χαμηλούς όγκους, όπου η εκπνευστική ροή παγιδεύεται και δεν είναι δυνατόν να αυξηθεί με περαιτέρω προσπάθεια.

3. Αντίθετα, σε υψηλούς όγκους κάθε αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας συνεπάγεται και αντίστοιχη αύξηση της εκπνευστικής ροής (όγκος III, σημεία A₁, A₂ και A). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η οριοθέτηση της ροής σε υψηλούς όγκους (σημείο A) γίνεται από αδυναμία περαιτέρω αύξησης της εκπνευστικής προσπάθειας.

Η ερμηνεία που έδωσε ο Fry² στις παραπάνω παρατηρήσεις, βασίζεται στη θεώρηση ότι οι αεροφόροι οδοί συμπεριφέρονται σαν συμπιέσιμοι ελαστικοί αγωγοί, που η διάμετρός τους μειώνεται με την μείωση της διατοχωματικής πίεσης. Ορίζεται ως διατοχωματική πίεση η διαφορά της ενδαυλικής από την περιβάλλουσα πίεση σύμφωνα με τον τύπο $\Delta P = P - P\Theta$ όπου ΔP : διατοχωματική πίεση, P: ενδαυλική πίεση και P Θ : περιβάλλουσα πίεση.

Η σχέση της ακτίνας R, ενός δεδομένου τμήματος αεραγωγού, με την διατοχωματική πίεση απεικονίζεται στο σχήμα 2.

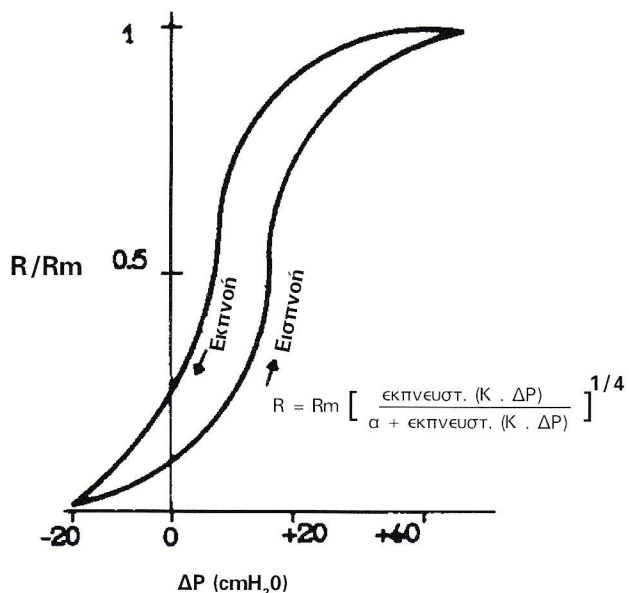
Στο σχήμα αυτό φαίνεται ότι η αύξηση της ΔP συνοδεύεται, από σιγμοειδούς σχήματος αύξηση της σχέσης R/Rm όπου R είναι η ακτίνα και Rm η μέγιστη ακτίνα του αεραγωγού. Μαθηματική έκφραση της σχέσης αυτής δίδεται από τον τύπο:

$$R = Rm \left[\frac{\text{εκπνευστ. (K} \cdot \Delta P)}{\alpha + \text{εκπνευστ. (K} \cdot \Delta P)} \right]^{1/4}$$

Όπου α: σταθερά που καθορίζει την κλίση της καμπύλης και

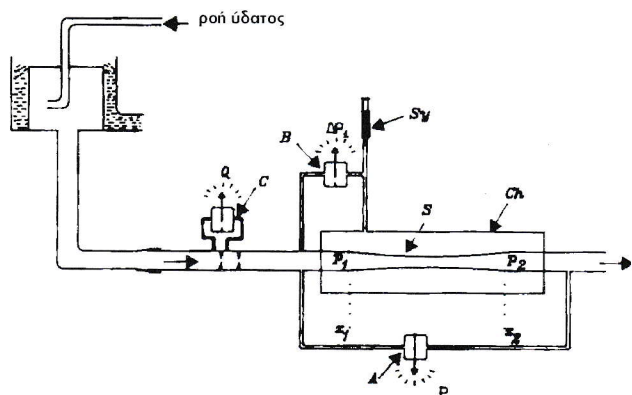
K: σταθερά που ορίζεται ως "βρογχιολική compliance".

Για πειραματικό έλεγχο των ανωτέρω, ο D. Fry²



Σχήμα 2. Καταγραφή της σχέσης R/Rm, όπου R είναι η ακτίνα και Rm η μέγιστη ακτίνα του αεραγωγού, έναντι της διατοχωματικής πίεσης ΔP . (Από Fry², τροποποιημένο).

χρησιμοποίησε την διάταξη οργάνων του σχήματος 3, που μελετά την ροή μέσω ελαστικού αγωγού και επιβεβαίωσε ότι η μείωση της διατοχωματικής πίεσης συνεπάγεται μείωση της ακτίνας του αγωγού συμβατή με τη σχέση του σχήματος 2.



Σχήμα 3. Διάταξη οργάνων για μελέτη της ροής μέσω ελαστικού αγωγού, S = ελαστικός συμπιέσιμος αγωγός, P₁ και P₂ ενδαυλικές πιέσεις στα σημεία X₁ και X₂ αντίστοιχα.

P = P₁ - P₂ = πτώση πίεσης κατά μήκος του αγωγού που μετράται από τον καταγραφέα A.

ΔP_1 = διατοχωματική πίεση στο σημείο X₁ που μετράται από τον καταγραφέα B.

Sy = σύριγγα που ρυθμίζει την ΔP_1 .

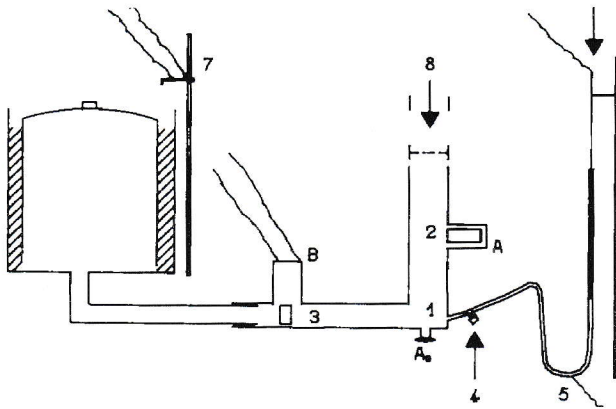
Q = ροή που μετράται από τον καταγραφέα C.

Ch = θάλαμος ρυθμιζόμενης πίεσης.

(Από Fry², τροποποιημένο).

II. Η θεωρία του "καταρράκτη" ή αντίστασης "τύπου Starling"

Η θεωρία αυτή διατυπώθηκε το 1967 από τους Pride και συν.⁸ οι οποίοι επιβεβαίωσαν τα ευρήματα των Fry και Hyatt^{6,7} και για την ερμηνεία τους διατύπωσαν την θεωρία του "καταρράκτη" ή αντίστασης "τύπου Starling". Οι Pride και συν.⁸ χρησιμοποίησαν την διάταξη οργάνων του σχήματος 4 για σύγχρονη καταγραφή της κυμειδικής πίεσης (Palv) και της εκπνευστικής ροής \dot{V}_E σε επακριβώς καθοριζόμενους διαφορετικούς πνευμονικούς όγκους.



Σχήμα 4. Διάγραμμα της πειραματικής συσκευής των Pride και συν.⁸.

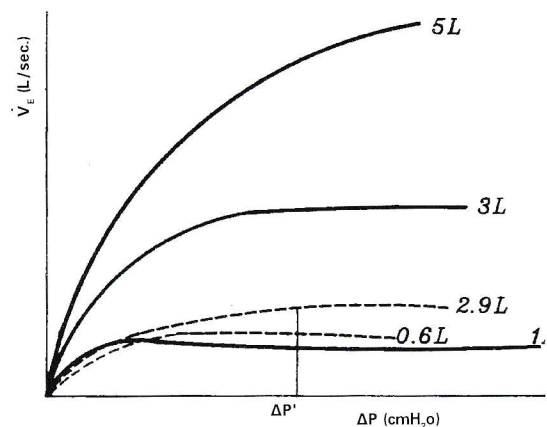
- (1) Θάλαμος συνδεδεμένος με επιστόμιο (A₀) μέσα από το οποίο αναπνέει ο εξεταζόμενος.
- (2) Δίοδος προς τον πνευμοταχογράφο, που ελέγχεται από τη βαλβίδα A.
- (3) Δίοδος προς το σπιρόμετρο που ελέγχεται από τη βαλβίδα B.
- (4) Μετρητής πίεσης.
- (5) Υδραυλικό μανόμετρο.
- (6) Ράβδος που ρυθμίζει την πίεση διάνοιξης της βαλβίδας A.
- (7) Διακόπτης που ελέγχει τον όγκο του σπιρομέτρου.
- (8) Πνευμοταχογράφος.

Κατά την εκτέλεση του πειράματος, ο εξεταζόμενος σε επαφή με το επιστόμιο, αρχικά αναπνέει μέσω του πνευμοταχογράφου, με ανοικτή την βαλβίδα A και κλειστή την βαλβίδα B. Στην συνέχεια εκτελεί βαθιά εισπνοή και πριν την έναρξη της εκπνοής, κλείνει η βαλβίδα A και ανοίγει η βαλβίδα B. Έτσι ο εκπνεόμενος όγκος οδηγείται προς το σπιρόμετρο, μέχρις ότου ο κώδωνας του σπιρομέτρου έλθει σε επαφή με το διακόπτη⁷. Μόλις συμβεί αυτό, κλείνει απότομα η βαλβίδα B και έτσι σε ένα συγκεκριμένο όγκο διακόπεται η εκπνευστική ροή, ενώ συνεχίζεται η εκπνευστική προσπάθεια απέναντι από κλειστές βαλβίδες.

Εφόσον δεν υπάρχει ροή, η πίεση στον θάλαμο

(1) είναι ίση με την Palv και μετράται από το μανόμετρο (5). Η αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας συνοδεύεται από αύξηση της Palv και όταν φθάσει σε μια ορισμένη τιμή που καθορίζεται από τη θέση της ράβδου (6) του μανόμετρου, επιτρέπει την διάνοιξη της βαλβίδας A. Έτσι το άτομο ολοκληρώνει πλέον την εκπνοή μέσω του πνευμονοταχογράφου. Η πίεση στον θάλαμο μόλις πριν την διάνοιξη της βαλβίδας, καταγράφεται έναντι της ροής αμέσως μετά την διάνοιξη της βαλβίδας. Μετακίνηση της θέσης του διακόπτη (7) του σπιρομέτρου συνεπάγεται και αντίστοιχη μεταβολή του όγκου στον οποίο γίνονται οι μετρήσεις πίεσης-ροής. Έτσι είναι δυνατή η καταγραφή καμπύλης $P - \dot{V}_E$ σε κάθε τιμή όγκου μεταξύ TLC και RV. Οι Pride και συν.⁸ μελέτησαν με την διάταξη αυτή τρεις διαφορετικές ομάδες ανθρώπων: φυσιολογικούς και παθολογικούς με αναστρέψιμη (άσθμα) ή μόνιμη (πνευμονικό εμφύσημα) απόφραξη των αεραγωγών.

Τα σχήματα 5 και 6 αναφέρονται σε καμπύλες πίεσης-ροής που προέκυψαν κατά τις μετρήσεις των συγγραφέων.

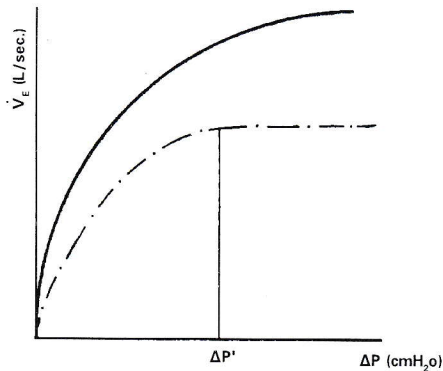


Σχήμα 5. Οι συνεχόμενες γραμμές αντιστοιχούν σε καμπύλες $P - \dot{V}_E$ σε φυσιολογικό άνθρωπο με VC 5,2L. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν σε καμπύλες $P - \dot{V}_E$ σε ασθενή με μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών. Όλοι οι όγκοι εκφράζονται σε λίτρα πάνω από τον P₁V. (Από Pride και συν.⁸, τροποποιημένο)

Τα γενικά συμπεράσματα των συγγραφέων συνοψίζονται ως εξής:

1. Η σχέση $P - \dot{V}_E$, πριν επιτευχθεί η $\dot{V}_{E\max}$ είναι πάντα καμπυλόγραμμη.

2. Σε φυσιολογικά άτομα και για χαμηλούς πνευμονικούς όγκους, υπάρχει μια μέγιστη ροή $\dot{V}_{E\max}$ που δεν μπορεί να ξεπεραστεί όσο κι αν αυξηθεί η οδηγός πίεση ΔP . Δεν συμβαίνει το ίδιο σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους, όπου αύξηση της οδηγού πίεσης οδηγεί



Σχήμα 6. Καμπύλες $P - \dot{V}_E$ σε ασθματικό ασθενή σε όγκο 0,2L κάτω από την TLC. Η συνεχόμενη γραμμή αντιστοιχεί σε μέτρηση πριν και η διακεκομμένη μετά από παροξυσμό, που προκλήθηκε με μεταχολίνη. (Από Pride και συν.⁸, τροποποιημένο)

σε αύξηση της εκπνευστικής ροής. Η οδηγός πίεση για την ροή του αέρα κατά την εκπνοή είναι η διαφορά ΔP μεταξύ κυψελιδικής P_{alv} και της πίεσης στο στόμα (P_m), δηλαδή $\Delta P = P_{alv} - P_m$.

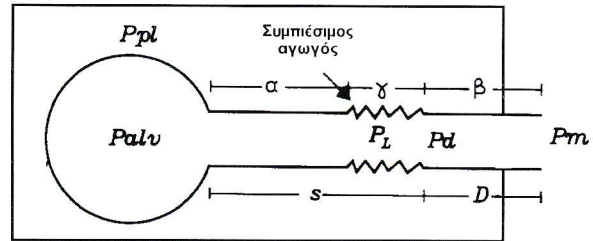
3. Ασθενείς με σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών παρουσιάζουν περιορισμό της εκπνευστικής ροής σε όλο το πλάτος της VC, ακόμα και σε πολύ υψηλούς πνευμονικούς όγκους.

4. Η πίεση στην οποία επιτυγχάνεται η $\dot{V}_{E,max}$, δηλαδή η $\Delta P'$ μειώνεται όσο πλησιάζουμε τον RV.

Οι συγγραφείς για να ερμηνεύσουν τις σχέσεις εκπνευστικής ροής, πίεσης και όγκου, χρησιμοποίησαν στους αεραγωγούς το μοντέλο της αντίστασης "τύπου Starling" (Σχ. 7)^{8,10} που ήδη είχε εφαρμοσθεί στην μελέτη της πνευμονικής κυκλοφορίας^{9,11}.

Στο σχήμα 7 το εξωτερικό πλαίσιο παριστά το θωρακικό τοίχωμα, η ελαστική σφαίρα τις κυψελίδες, ενώ οι αεραγωγοί αντιστοιχούν σε 2 άκαμπτους αγωγούς (α) και (β) που συνδέονται μεταξύ τους με ένα μικρό συμπίεσιμο αγωγό (γ). Επιπλέον οι αεραγωγοί χωρίζονται σε 2 τμήματα S και D. Το τμήμα S αρχίζει αμέσως μετά τις κυψελίδες και αποτελείται από τον ένα άκαμπτο αγωγό (α) και τον μικρό συμπίεσιμο αγωγό (γ), ενώ το τμήμα D αποτελείται από τον άλλο άκαμπτο αγωγό (β) και επικοινωνεί με τον ατμοσφαιρικό αέρα (P_m).

Ο μικρός συμπίεσιμος αγωγός (γ) θεωρείται ότι έχει λεπτά τοιχώματα και μπορεί να κλείσει όταν η περιβάλλουσα πίεση είναι μεγαλύτερη από την ενδαυλική, ενώ παραμένει ανοικτός όταν η ενδαυλική πίεση είναι μεγαλύτερη από την περιβάλλουσα. Η πίεση στο εσωτερικό του τετραγώνου πλαισίου αντιστοιχεί στην υπεζωκοτική (P_{pl}) που θεωρείται ότι περιβάλλει ομοιόμορφα όλο το σύστημα. Επίσης ομοιόμορφη κατανομή θεωρείται ότι έχει και η P_{alv} .



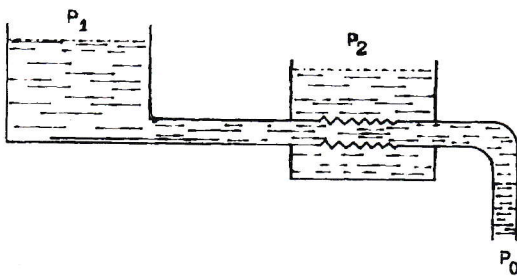
Σχήμα 7. Εφαρμογή της αντίστασης "τύπου Starling" στο αναπνευστικό σύστημα.

- P_{pl} : Υπεζωκοτική πίεση
 - P_{alv} : Κυψελιδική πίεση
 - P_L : Ενδαυλική πίεση στο συμπίεσιμο αγωγό.
 - P_d : Ενδαυλική πίεση στην αρχή του τμήματος D
 - P_m : Πίεση στο στόμα = ατμοσφαιρική πίεση
 - (α), (β): Άκαμπτοι αγωγοί
 - (γ): Μικρός συμπίεσιμος αγωγός
 - Τμήμα S: Αγωγός (α) + αγωγός (γ)
 - Τμήμα D: Αγωγός (β)
- (Από Pride και συν.⁸, τροποποιημένο)

Η P_{pl} είναι πάντα μικρότερη από την P_{alv} κατά μία τιμή ίση με την ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων P_{el} . Ισχύει δηλαδή η σχέση $P_{alv} - P_{pl} = P_{el}$. Γνωρίζουμε ότι σε κάθε σταθερό πνευμονικό όγκο αντιστοιχεί και μία σταθερή P_{el} . Επομένως κάθε αύξηση της P_{alv} κατά την διάρκεια της εκπνοής (σε σταθερό πάντα όγκο) συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της P_{pl} , εφόσον η μεταξύ τους διαφορά (P_{el}) είναι σταθερή. Η πίεση στο στόμα είναι ίση με την ατμοσφαιρική που θεωρείται ότι είναι μηδέν.

Όπως προαναφέρθηκε, η οδηγός πίεση ΔP για την εκπνευστική ροή είναι ίση με $P_{alv} - P_m$. Όταν $P_{alv} - P_m = 0$, η ροή είναι αδύνατη. Όταν η P_{alv} αυξηθεί πάνω από το μηδέν προκύπτει ροή που αυξάνει, όσο αυξάνει η P_{alv} . Στους αεραγωγούς κατά την διάρκεια της εκπνοής παρατηρείται πτώση της ενδαυλικής πίεσης από τις κυψελίδες προς το στόμα εξ' αιτίας των αντιστάσεων ροής. Έτσι η ενδαυλική πίεση (P_L) στον συμπίεσιμο αγωγό, είναι μικρότερη από την P_{alv} . Ακόμα μικρότερη είναι η ενδαυλική πίεση P_d , αμέσως μετά τον συμπίεσιμο αγωγό, στην αρχή του τμήματος D. Παρά την πτώση πίεσης, ο συμπίεσιμος αγωγός παραμένει ανοικτός, εφόσον η πίεση P_L είναι μεγαλύτερη από την περιβάλλουσα P_{pl} . Έτσι η οδηγός πίεση για το τμήμα S είναι ίση με $P_{alv} - P_d$ και η οδηγός πίεση για το τμήμα D ίση με $P_d - P_m$. Κάτω από αυτές τις συνθήκες (δηλ. μη σύγκλισης του αεραγωγού) η οδηγός πίεση ΔP όλου του συστήματος είναι $P_{alv} - P_m$, που είναι ίση με την P_{alv} εφ' όσον $P_m = P_{atmoσφαιρική} = \text{μηδέν}$. Η ροή \dot{V}_E εξαρτάται από τις ολικές αντιστάσεις σύμφωνα με την εξίσωση $\dot{V}_E = P_{alv} (R_s + R_d)$ όπου R_s και R_d οι αντιστάσεις ροής των τμημάτων S και D αντίστοιχα.

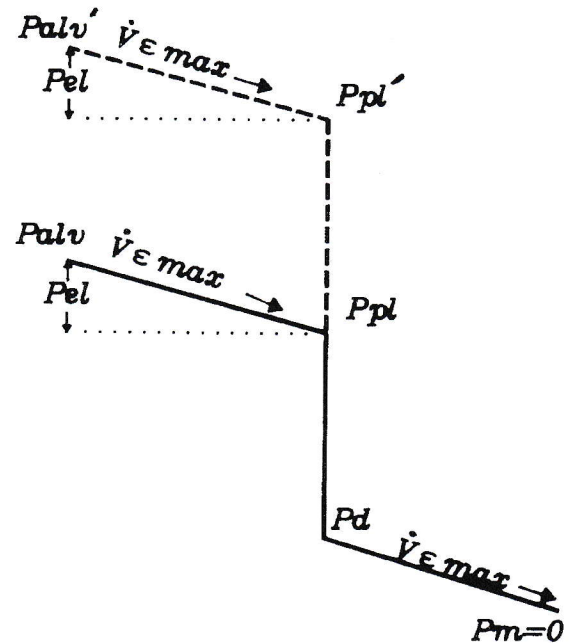
Αυξανόμενη κατά την διάρκεια της εκπνοής η οδηγός πίεση ΔP , φθάνει μια οριακή τιμή $\Delta P'$ για την οποία η ενδραυλική πίεση P_L στον συμπιέσιμο αγωγό γίνεται ίση με την περιβάλλουσα P_{pl} και η μεταξύ τους διαφορά δηλ. η διατοιχωματική πίεση μηδενίζεται. Από το σημείο αυτό και μετά, κάθε αύξηση της P_{pl} οδηγεί σε στένωση του αεραγωγού (όχι πλήρη σύγκλιση) με τον σχηματισμό μιας στενής διάδου, που αυτορυθμίζεται με τέτοιο τρόπο ώστε η ενδραυλική πίεση αμέσως πριν τον αγωγό (γ) να είναι ίση με την P_{pl} , ενώ αμέσως μετά να είναι ίση με την P_d . Τώρα πλέον η οδηγός πίεση για το τμήμα S είναι ίση με $P_{alv} - P_{pl}$. Εκατέρωθεν του αγωγού (γ) υπάρχει μια πτώση πίεσης ίση με $P_{pl} - P_d$. Κάτω από συνθήκες μερικής σύγκλισης του αεραγωγού, οδηγός πίεσης του συστήματος, δεν μπορεί να είναι πλέον η $P_{alv} - P_m$ αλλά η $P_{alv} - P_{pl}$ που είναι η οδηγός πίεση του τμήματος S. Είναι γνωστό ότι, η $P_{alv} - P_{pl}$ ισούται με την P_{el} που είναι σταθερή για δεδομένο πνευμονικό όγκο. Εφόσον η οδηγός πίεση ($P_{alv} - P_{pl}$) και οι αντιστάσεις R_s του τμήματος S είναι σταθερές για δεδομένο όγκο και η ροή που ισούται με $P_{alv} - P_{pl}/R_s$ είναι σταθερή και αντιστοιχεί με $\dot{V}_{E\max}$. Σύμφωνα δε με την αρχή της συνέχειας, η ροή στα τμήμα S και D είναι ταυτόσημη. Συμπερασματικά, σε συνθήκες σύγκλισης του αεραγωγού, όσο και αν αυξηθεί η $P_{alv} - P_m$ με την αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας, η $\dot{V}_{E\max}$ δεν μπορεί να αυξηθεί εφόσον η οδηγός πίεση δεν είναι πλέον η $P_{alv} - P_m$ που αυξάνεται αλλά η $P_{alv} - P_{pl}$ που είναι σταθερή για το συγκεκριμένο όγκο και ισούται με την P_{el} . Εν προκειμένω η αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας αυξάνει εκ παραλλήλου την P_{alv} και P_{pl} , διατηρώντας σταθερή την μεταξύ τους διαφορά ($P_{alv} - P_{pl}$). Μηχανικό ανάλογο αυτού του φαινομένου είναι η αντίσταση "τύπου Starling" (Σχ. 8).



Σχήμα 8. Αντίσταση "τύπου Starling". Εάν $P_1 > P_0 > P_2$ οδηγός πίεση του συστήματος είναι η διαφορά $P_1 - P_0$ και κάθε αύξηση της P_1 ή μείωση της P_0 προκαλεί αύξηση της ροής. Εάν $P_1 > P_2 > P_0$ οδηγός πίεση του συστήματος είναι η διαφορά $P_1 - P_2$ και η ροή:

- είναι ανεξάρτητη από την διαφορά $P_1 - P_0$
- δεν αυξάνει από οποιαδήποτε παράλληλη αύξηση της P_1 και P_2 .

Η αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας αυξάνει την πτώση πίεσης $P_{pl} - P_d$ εκατέρωθεν του αγωγού (γ) χωρίς αυτό βέβαια να επηρεάζει την ροή. Η $P_{pl} - P_d$ παρομοιάζεται με το ύψος του "καταρράκτη" του σχήματος 9.



Σχήμα 9. Διάγραμμα του "καταρράκτη" στους αεραγωγούς. Η οδηγός πίεση που προκαλεί την $\dot{V}_{E\max}$ είναι η $P_{alv} - P_{pl}$. Κάθε αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας αυξάνει εκ παραλλήλου την P_{alv} και P_{pl} ενώ δεν επηρεάζει την ροή. Αυξάνει μόνο το ύψος του "καταρράκτη" από $P_{pl} - P_d$ σε $P_{pl}' - P_d$.

Αναλυτικότερη προσέγγιση της περιοχής του μικρού συμπιέσιμου αγωγού (γ) οδηγεί στην παρατήρηση ότι η διατοιχωματική πίεση $P + m$ που ισούται με $P_L - P_{pl}$, παίρνει την οριακή τιμή $P + m'$ όταν εμφανίζεται το φαινόμενο της σύγκλισης του αεραγωγού. Οριακή συνθήκη για την σύγκλιση του αγωγού (γ) είναι η σχέση $P_L = P_{pl}$ δηλαδή $P + m' = 0$. Αυτό ισχύει όταν τα τοιχώματα του συμπιέσιμου αγωγού ούτε βοηθούν, ούτε αντιστέκονται στην σύγκλιση¹².

Όταν όμως οι φυσικές ιδιότητες των τοιχωμάτων υπεισέρχονται και αυτές στην διαμόρφωση της τοιχωματικής ισορροπίας, η $P + m'$ έχει διαφορετική τιμή από μηδέν και είναι θετική όταν τα τοιχώματα βοηθούν και αρνητική όταν τα τοιχώματα αντιστέκονται στην σύγκλιση. Επομένως η αυξημένη τιμή της $P + m'$ δείχνει αυξημένη τάση των αεραγωγών για σύγκλιση, ενώ η μειωμένη τιμή το αντίθετο.

Στην εφαρμογή της αντίστασης "τύπου Starling" στο αναπνευστικό σύστημα (Σχ. 7) μόνο μία μικρή περιοχή του αγωγού είναι συμπιέσιμη. Σε φυσικές συν-

θήκες όμως οι αεραγωγοί είναι συμπίεσιμοι σε μεγαλύτερη έκταση, οπότε το σημείο όπου η διατοιχωματική πίεση $P + m$ εξισώνεται με την οριακή $P + m'$ καθορίζει την περιοχή της σύγκλισης και διαιρεί τους αεραγωγούς σε τμήματα S και D. Σε αεραγωγούς φυσιολογικών ατόμων και για πνευμονικούς όγκους όχι πολύ χαμηλούς, καταρράκτης αναπτύσσεται μεταξύ τραχείας και τμηματικών βρόγχων¹³⁻¹⁵.

Η θεωρία του "καταρράκτη" ή αντίστασης "τύπου Starling" εκφράζεται από τις ακόλουθες μαθηματικές σχέσεις:

Η ροή στο τμήμα S δίδεται από την εξίσωση $\dot{V}_E = P_{alv} - P_L / R_S$ (1).

Ταυτόχρονη πρόσθεση και αφαίρεση της P_{pl} στον αριθμητή της εξίσωσης (1) οδηγεί σε:

$$\dot{V}_E = \frac{(P_{alv} - P_{pl}) - (P_L - P_{pl})}{R_S} = \frac{P_{el} - P + m}{R_S} \quad (2)$$

εφόσον όπως έχει ήδη αναφερθεί $P_{alv} - P_{pl} = P_{el}$ και $P_L - P_{pl} = P + m$.

Η ροή στο τμήμα D δίδεται από την εξίσωση $\dot{V}_E = P_d - P_m / R_D$ (3) και ισούται με τη ροή στο τμήμα S, δηλαδή:

$$\dot{V}_E = \frac{P_d - P_m}{R_D} = \frac{P_{el} - P + m}{R_S} \quad (4)$$

Αντίστοιχα η μέγιστη εκπνευστική ροή (\dot{V}_{Emax}) δίδεται από τη σχέση:

$$\dot{V}_{Emax} = \frac{P_d' - P_m}{R_D} = \frac{P_{el} - P + m'}{R_S} \quad (5)$$

όπου R_d' είναι η ενδαυλική πίεση στην αρχή του τμήματος D και $P + m'$ η διατοιχωματική πίεση του συμπίεσιμου αγωγού όταν δημιουργηθεί καταρράκτης. Η \dot{V}_{Emax} επιτυγχάνεται όταν η οδηγός πίεση $\Delta P = P_{alv} - P_m$ φθάσει την οριακή τιμή $\Delta P'$. Επομένως η μικρότερη οδηγός πίεση στην οποία αναπτύσσεται καταρράκτης είναι η $\Delta P'$.

Όταν η ΔP είναι ακριβώς ίση με την $\Delta P'$ η πτώση πίεσης κατά μήκος του τμήματος S είναι ίση με $P_{el} - P + m'$ και η πτώση πίεσης κατά μήκος του τμήματος D είναι ίση με $P_d' - P_m$. Αυτή ακριβώς την στιγμή στον καταρράκτη δεν υπάρχει πτώση πίεσης. Έτσι η ολική πτώση πίεσης στο σύστημα, δηλαδή η $\Delta P'$ είναι:

$$\Delta P' = (P_{el} - P + m') + (P_d' - P_m) \quad (6)$$

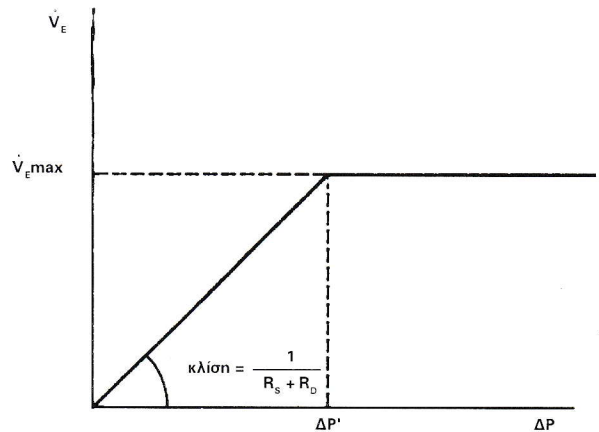
Από τις εξισώσεις (5) και (6) προκύπτει ότι:

$$\Delta P' = (P_{el} - P + m') (1 + R_D / R_S) \quad (7)$$

Η σημασία της εξίσωσης (7) είναι ότι εκφράζει την οριακή πίεση $\Delta P'$ σε σχέση με την ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων, τις αντιστάσεις ροής καθώς και τις φυσικές ιδιότητες των τοιχωμάτων των αεραγωγών.

Όταν η ΔP αυξηθεί πάνω από την οριακή $\Delta P'$ τότε η ολική πτώση πίεσης του συστήματος δεν είναι ίση με την τιμή που δίδεται από την εξίσωση (6), αλλά αυξάνει κατά μία τιμή ίση με την πτώση πίεσης στο

καταρράκτη ($P_L - P_d$). Επομένως η αύξηση της εκπνευστικής προσπάθειας μετά την επίτευξη της \dot{V}_{Emax} (δηλαδή αύξηση της ΔP πάνω από την $\Delta P'$) προκαλεί μόνο αύξηση της πτώσης πίεσης στον καταρράκτη ($P_L - P_d$), ενώ η ροή παραμένει σταθερή. Αυτή η σχέση φαίνεται γραφικά στο σχήμα 10.



Σχήμα 10. $\Delta P - \dot{V}_E$ σχέση, σε πνευμονικό μοντέλο συγκεκριμένου όγκου (σταθερή P_{el}). (Από Pride και συν.⁸, τροποποιημένο).

Από τις εξισώσεις (5) και (6) προκύπτει επίσης ότι:

$$\Delta P' = \dot{V}_{Emax} (R_S + R_D) \Rightarrow \dot{V}_{Emax} = \Delta P' \left(\frac{1}{R_S + R_D} \right) \quad (8)$$

Επομένως η σχέση $P - \dot{V}_E$ μέχρι να επιτευχθεί η \dot{V}_{Emax} είναι γραμμική και η κλίση της ευθείας είναι $1 / (R_S + R_D)$ όπως φαίνεται στο σχήμα 10.

Το μοντέλο του σχήματος 10 αποτελείται από έναν αγωγό. Εάν το μοντέλο είναι πολυτμηματικό, με διαφορετικές τιμές $P + m'$ σε κάθε τμήμα, η σχέση $\Delta P - \dot{V}_E$ δεν είναι γραμμική αλλά καμπυλόγραμμη (ακόμα και αν η σχέση κάθε τμήματος χωριστά είναι γραμμική). Αυτό οφείλεται στο ότι η αύξηση της ΔP ακολουθείται από μέγιστη ροή σε διάφορα τμήματα διαδοχικά, πριν ακόμα επιτευχθεί η συνολική \dot{V}_{Emax} ολοκλήρου του συστήματος. Αυτή επιτυγχάνεται όταν η ΔP αυξηθεί τόσο ώστε να προκαλέσει καταρράκτη και στο τμήμα με την χαμηλότερη $P + m'$. Με βάση τα παραπάνω, η πρόωρη εμφάνιση της \dot{V}_{Emax} που παρατηρείται στα αποφρακτικά σύνδρομα, δηλαδή η μειωμένη τιμή \dot{V}_{Emax} για ένα συγκεκριμένο όγκο, είναι προφανές από την εξίσωση (5) ότι μπορεί να οφείλεται:

- α. σε μείωση της P_{el} (και επομένως αύξηση της compliance)
- β. σε αύξηση της $P + m'$
- γ. σε αύξηση της R_S .

Σημαντική παρατήρηση εδώ είναι ότι οι αντιστάσεις του τμήματος D (R_D) δεν επηρεάζουν την \dot{V}_{Emax} .

Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι σε ασθενείς με απόφραξη των αεραγωγών ο κύριος παράγοντας περιορισμού της $\dot{V}_{E\max}$ είναι:

1. Για μεν την αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών (άσθμα) αύξηση της $P + m'$ που οφείλεται κυρίως στον αυξημένο τόνο των λείων μυικών ινών των βρόγχων, ενώ η αύξηση των RS δεν είναι σημαντική.

2. Για δε την μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών, (πνευμονικό εμφύσημα) η αύξηση των R_s και η μείωση της P_{el} χωρίς ιδιαίτερη αύξηση της $P + m'$.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fry D.L., Ebert R.V., Stead W.W., Brown C.C.: The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema. *Am. J. Med.* 1954, 16: 80–97.
2. Fry D.L.: Theoretical considerations of the bronchial pressure – flow – volume relationships with particular reference to the maximum expiratory flow – volume curves. *Phys. Med. Biol.* 1958, 3: 174–194.
3. Fry D.L., Hyatt R.E., McCall C.B., Mallos A.J.: *J. Appl. Physiol.* 1957, 10: 210.
4. Fry D.L., Stead W.W., Ebert R.V., Lubin R.I., Wells H.S.: *J. Lab. Clin. Med.* 1952, 40: 664.
5. Hyatt R.E., Schilder D.P., Fry D.L.: Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J. Appl. Physiol.* 1958, 13: 331–336.
6. Fry D.L., Hyatt R.E.: Pulmonary mechanics. A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lungs of the normal and diseased human subjects. *Am. J. Med.* 1960, 29: 672–689.
7. Hyatt R.E.: The interrelationships of pressure–flow and volume during various respiratory manoeuvres in normal and emphysematous subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961, 83: 676–683.
8. Pride N.B., Permutt S., Riley R.L., Bronberger–Barnea B.: Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J. Appl. Physiol.* 1967, 23: 646–662.
9. Permutt S., Bromberger–Barnea B., Bane H.N.: Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall. *Med. Thorac.* 1962, 19: 239–260.
10. Permutt S., Pride N.: The lung as a Starling resistor. *Federation Proc.* 1964, 23: 155.
11. Permutt S., Riley R.L.: Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J. Appl. Physiol.* 1963, 18: 924–932.
12. Macklem P.T., Fraser R.G., Bates D.V.: Bronchial pressure and dimensions in health and obstructive airway disease. *J. Appl. Physiol.* 1963, 18: 699–706.
13. Macklem P.T., Fraser R.G., Brown W.G.: Bronchial pressure measurements in emphysema and bronchitis. *J. Clin. Invest.* 1965, 44: 897–905.
14. Macklem P.T., Fraser R.G., Brown W.G.: The detection of the flow-limiting bronchitis and emphysema by airway pressure measurements. *Med. Thorac* 1965, 22: 220–230.
15. Macklem P.T., Wilson N.J.: Measurement of intrabronchial pressure in man. *J. Appl. Physiol.* 1965, 20: 653–663.

Limitation of the Expiratory Flow- Part 1

Fry-Hyatt's approach and the "waterfall" theory

A. ANTHI¹, P. BEHRAKIS²

SUMMARY

The limitation of the expiratory flow during a particularly forced expiratory effort is a phenomenon which has caught the attention of many researchers over the last decades. To date many studies have attempted to interpret the flow phenomena which are observed during forced expiration and many theories have been proposed based on original experimental data, involving the physiology and pathophysiology of serious limitation of the expiratory flow.

The first experiments were performed by D. Fry² and R. Hyatt⁵ in 1958 and the interpretation of their findings was based on the compression of the airways, during forced expiration.

In 1967 two new theories appeared simultaneously: The "waterfall" or "Starling type" resistance by S. Permutt et al⁸ and "equal pressure points" (E.P.P.) by P.T. Macklem et al¹⁶.

Later (1977) S. Dawson and W. Elliot used modern hydraulic principles based on wave frequency to interpret the phenomenon of limited flow during forced expiration.

The aim of the present study, which is published in two parts, is to briefly present all the above theories in chronological order, to discover differences and similarities between them and also to stress the importance of their physiological application.

PNEUMON (1994)47-53

I. Meaning of expiratory flow limitation. First approach by D. Fry and P. Hyatt

Fry¹⁻⁴ and Hyatt^{3,5} were the first to prove, in experimental studies in humans, the existence of a relationship between transpulmonary pressure ($P + p$), expiratory flow (\dot{V}_E) and pulmonary volume (V), using a pneumotachograph and spirometer during expiration from the level of total lung capacity (TLC) to the level of

residual volume (RV) and with various degrees of effort the classical curve was taken as shown in figure 1b. In this figure curve 3 represents maximum expiratory effort, curve 2 represents medium and curve 1 represents relatively mild expiratory effort.

The simultaneous recording of transpulmonary pressure ($P + p$) by oesophageal technique, permitted pressure-flow curves to be drawn which represent different lung volumes (isovolume pressure - flow curves), seen in Figure 1a. In this Figure curve III corresponds to high lung volume (approximately TLC), II medium lung volume (approximately FRC) and curve I low lung volume (approximately RV). Each curve in Figure 1a comes

¹Onassis Cardiosurgery Center

²Experimental Physiology Laboratory, Athens University.

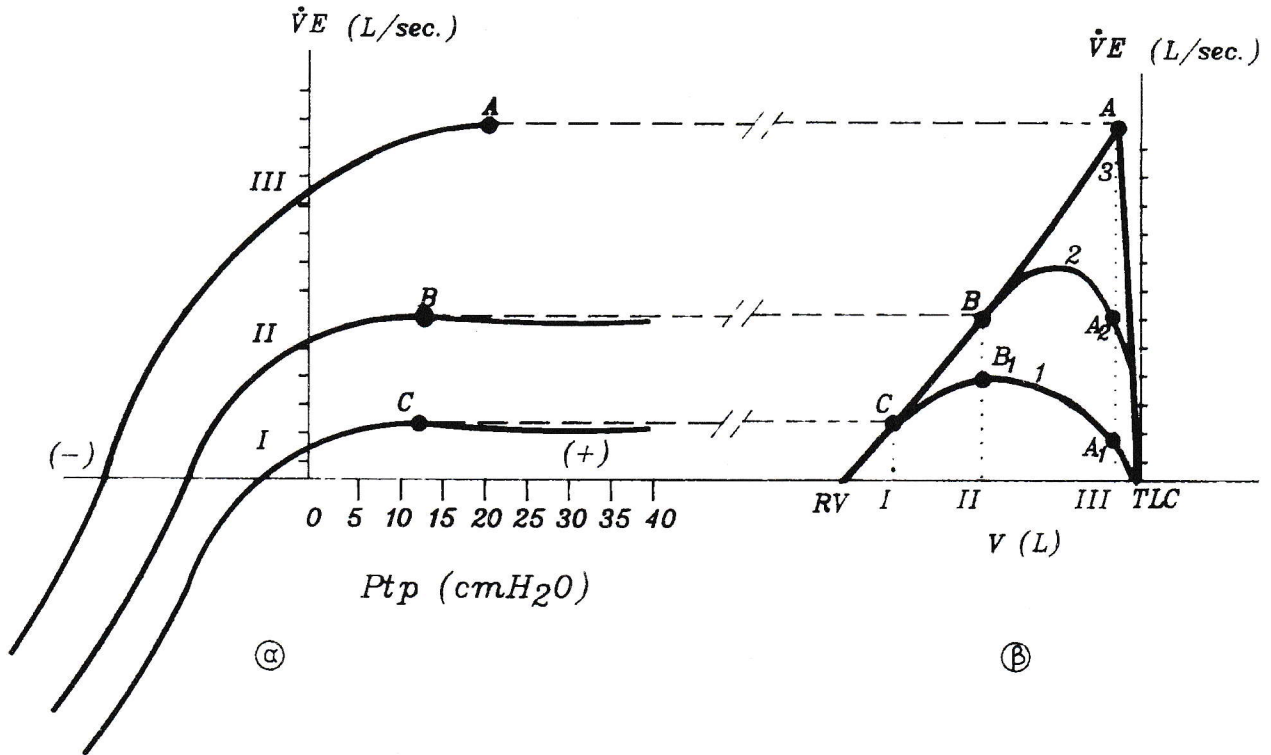


Figure 1. (a) Curves of intrapulmonary pressure (P + p) flow (\dot{V}_E), equal volume, in three different lung volumes (I, II and III). (b) Volume (V) - flow (\dot{V}_E) curves in three different levels of expiratory effort (1, 2 and 3). (From Fry², modified).

from a large number of measurements of P + p pressure and flow in normal humans, always in the same volume but at different degrees of expiratory effort.

The value for P + p is an index of the degree of expiratory effort which, in each curve has a relatively high degree of variation. Thus, in diagram 1a, the following are observed:

1. In TLC volume (curve III), each increase in P + p pressure during expiration is always followed by an increase in expiratory flow. That is, all points in curve III rise and stop at point A after which the increase of P + p is impossible for this particular volume^{2,5}.

2. Curves II and I which correspond to lower lung volumes are characterised by a plateau. This means that at relatively low lung volumes there are maximum expiratory flow values ($\dot{V}_{E\max}$) which are impossible to be overcome, despite the fact that P + p significantly increases. Points B and C refer to particular volumes and represent maximum flow values ($\dot{V}_{E\max}$) which are subject to mechanisms other than the rise in P + p^{2,5}.

Whereas the curves in figure 1a study the relationship between expiratory effort and the resultant flow at different volumes, the curves in figure 1b refer to 3 flow-volume recordings, which represent expiratory effort at different levels of effort (curve 3 forced ex-

piratory effort, curve 2 medium and curve 1 mild expiration). In the same figure (1b) 3 different volumes I, II and III are shown which we studied in figure 1a and which can be found in the horizontal volume axis of figure 1b. Figure 1b also includes the very important observations of Fry and Hyatt which can be summarised by the following points:

1. For each value in relatively low volumes there is a maximum flow value which cannot be increased by any expiratory effort. It can be seen therefore in figure 1b that the rise in expiratory effort in volume II (from curve 1 to curve 2 and 3) may be followed by a rise in expiratory flow since flow B₁ is limited by point B and cannot rise above this, whatever the intensity of the expiratory effort.

2. This phenomenon of limitation of the expiratory flow is more marked in lower volumes, where a common point C of greatest expiratory flow corresponds to three different levels of expiratory effort. The descending limb of the flow-volume curves in figure 1b are common in low volumes where the expiratory flow is trapped and is unable to rise with subsequent effort.

3. Respectively, in high volumes each increase in expiratory effort results in a subsequent rise in expiratory flow (volume III, points A₁, A₂ and A). As already

mentioned, the borderline of flow in high volumes (point A) is established by the inability of further expiratory effort.

The interpretation given by Fry² to the above observations, is based on the theory that the airways behave like collapsible elastic conductors, whose diameters are reduced by decrease in transmural pressure. Transmural pressure is defined as the difference between intraluminal and surrounding pressure according to the equation $TP = IP - SP$, where TP: transmural pressure, IP: intraluminal pressure and SP: surrounding pressure.

The relationship between radius R of a given section of airway and transmural pressure is shown in figure 2.

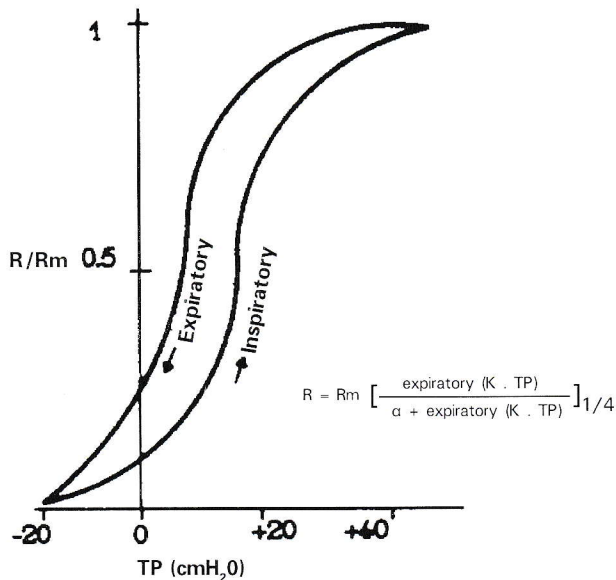


Figure 2. Recording of the relationship R/R_m where R is the radius and R_m the maximum radius of the airway against transmural pressure TP. (From Fry², modified).

In this figure the rise in TP is accompanied by a sigmoid shaped rise in the relationship between R/R_m where R is the radius and R_m the greatest airway radius. This relationship is expressed mathematically by the following equation:

$$R = R_m \left[\frac{\text{expiratory } (K \cdot TP)}{a + \text{expiratory } (K \cdot TP)} \right]^{1/4}$$

Where constant a defines the tilt of the curve and constant K defines "bronchiolar compliance".

As an experimental control of the above, D. Fry² used the arrangement of apparatus shown in figure 3, to study the flow through elastic conductors and confirmed that the fall in wall pressure results in reduction of the connector's radius according to the relationship shown in figure 2.

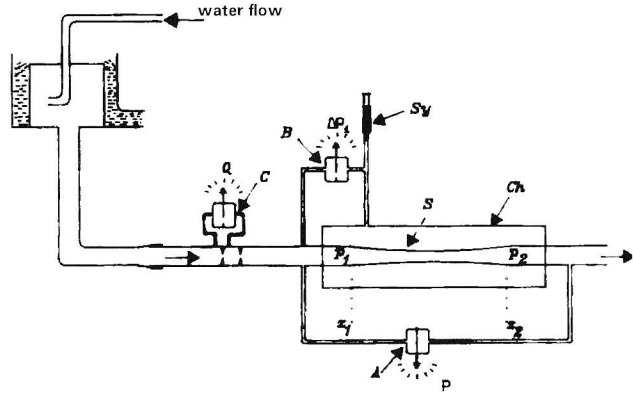


Figure 3. Arrangement of apparatus to study flow through elastic airways, S = Elastic collapsible conductor, P_1 and P_2 intraluminal pressure at points X_1 and X_2 respectively.

$P = P_1 - P_2 =$ pressure fall along the airway measured by indicator A.

$TP_1 =$ Transmural pressure at point X_1 , measured by indicator B.

Sy = Syringe regulating TP_1 .

Q = Flow recorded by indicator C.

Ch = Chamber of regulated pressure.

(From Fry², modified).

II. The "waterfall" theory or "Starling type resistance"

In 1967 Pride et al⁸ confirmed the findings of Fry and Hyatt^{6,7} and proposed the "waterfall" theory or Starling type resistance. Pride et al⁸ used the arrangement of apparatus in figure 4 as a contemporary recording of alveolar pressure (P_{alv}) and expiratory flow \dot{V}_E in various specifically established pulmonary volumes.

During the course of the experiment, the subject firstly breaths through a mouthpiece into a pneumotachograph with valve A open and valve B closed. Then a deep breath is taken and before expiration begins valve A is closed and valve B opened. Thus the next volume is led to the spirometer until the spirometer bell comes into contact with the switch (7). As soon as this occurs, valve B is closed abruptly and thus the expiratory effort continues with closed valves.

Since there is no flow, pressure in chamber (1) is equal to the P_{alv} and is measured by the manometer (5). The increase in expiratory effort is accompanied by increase in P_{alv} and when it reaches a certain level established by the position of the manometer's indicator (6), valve A is allowed to open. Thus, the subject completes expiration through the pneumotachograph. Pressure in the chamber, immediately before the valve opens, is recorded against flow immediately after the valve is opened. Change in the position of the spirometer switch (7) follows, which represents change of volume from which pressure/flow measurements are

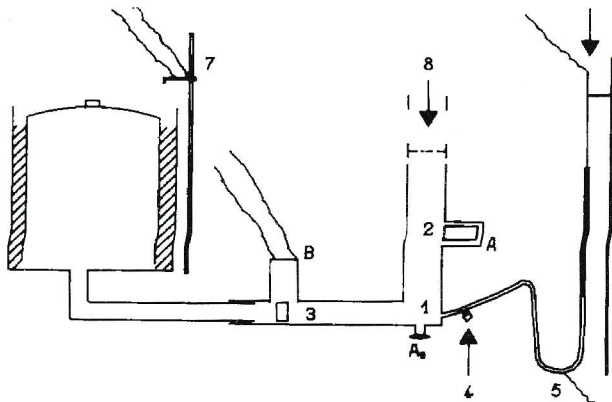


Figure 4. Diagram of experimental apparatus used by Pride et al⁸.

- (1) Chamber connected to mouthpiece (Ao) through which subject breaths.
- (2) Passage towards pneumotachograph controlled by valve A.
- (3) Passage towards spirometer controlled by valve B.
- (4) Pressure recorder.
- (5) Hydraulic manometer.
- (6) Rod controlling pressure of valve A.
- (7) Switch controlling volume of spirometer.
- (8) Pneumotachograph.

taken. In this way a $P - \dot{V}_E$ curve can be recorded for each volume value between TLC and RV. NB. Pride et al⁸ studied three different groups of subjects with this method: normal, pathological with reversible (asthma) or permanent (pulmonary emphysema) obstruction of the airways.

Figures 5 and 6 refer to pressure-flow curves recorded by the authors.

The authors' conclusions can be summarised as follows:

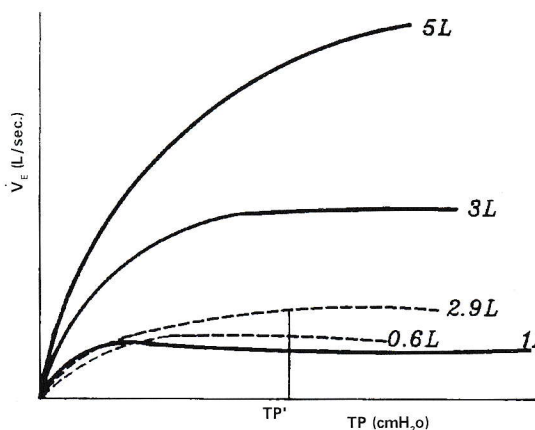


Figure 5. Solid lines represent curves $P - \dot{V}_E$ in a normal individual with VC 5,2L. Broken lines represent curves $P - \dot{V}_E$ in patients with permanent airway blockage. All volumes are expressed in litres above PV. (From Pride et al⁸, modified)

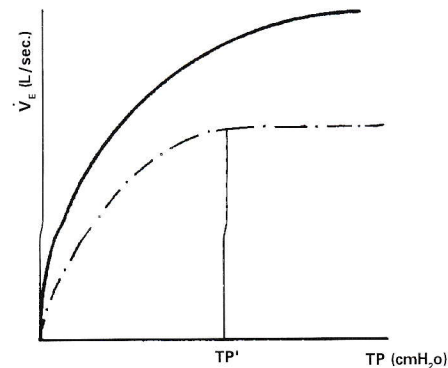


Figure 6. Curves $P - \dot{V}_E$ in asthmatic patients with volume 0,2L below TLC. The solid line represents before and broken line after spasm, induced by metacholine. (From Pride et al⁸, modified)

1. The relationship between $P - \dot{V}_E$ before \dot{V}_E max is reached, is always curvilinear.

2. In normal individuals, at low lung volumes, there is a maximum flow \dot{V}_E max which cannot be surpassed whatever the level of the TP pressure. This is not observed in higher lung volumes, where increase in driving pressure leads to increase in expiratory flow. The driving pressure for the flow of air during expiration is the difference TP between alveolar (P_{alv}) and pressure at the mouth (P_m), that is $TP = P_{alv} - P_m$.

3. Patients with serious airway obstruction have limited expiratory flow all along VC, even at very high lung volumes.

4. The pressure at which \dot{V}_E max is reached, i.e. TP' , decreases as RV is approached.

In order to interpret the relationship between expiratory flow, pressure and volume, the authors used the "Starling type resistance" model (Fig. 7)^{9,10} which had already been used in studies of pulmonary circulation^{9,11}.

In figure 7 the external frame represents the thoracic wall, the elastic sphere the alveoli and the airways are represented by two rigid conductors (a) and (b), which are interconnected with a small collapsible conductor (c). In addition, the airways are divided into sections S and D. Section S begins immediately after the alveoli and consists of a rigid conductor (a) and a small collapsible conductor (c), while section D consists of the other rigid conductor (b) and communicates with atmospheric air (P_m).

The small collapsible conductor (c) has thin walls and is able to close when the surrounding pressure is greater than the intraluminal and open when the intraluminal pressure is greater than the surrounding pressure. Pressure on the inside of the square frame repre-

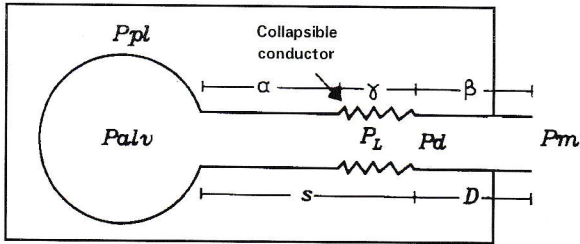


Figure 7. Application of "Starling type" resistance to respiratory system.

- Ppl: Pleural pressure
 - Palv: Alveolar pressure
 - P_L : Intraluminal pressure in collapsible conductor
 - Pd: Intraluminal pressure at the beginning of section D
 - Pm: Pressure at the mouth = atmospheric pressure
 - (α), (β): Rigid conductors
 - (γ): Small collapsible conductor
 - Section S: Conductor (α) + conductor (γ)
 - Section D: Conductor (β)
- (From Pride et al⁸, modified)

sents the pleural pressure (Ppl) which is believed to surround the whole system equally. Palv is also believed to be evenly distributed.

Ppl is always smaller than the Palv by one value equal to the elastic recoil pressure of the lung, Pel, i.e. $Palv - Ppl = Pel$. We know that each stable lung volume corresponds to a stable Pel. Thus, every increase in Palv during expiration (at a stable volume) is accompanied by a parallel rise in Ppl, provided that the difference (Pel) is stable. Pressure at the mouth is equal to atmospheric, which is given as zero.

As mentioned previously, the driving pressure WP for expiratory flow is equal to $Palv - Pm$. When $Palv - Pm = 0$ flow is impossible. When Palv rises above 0, flow increases at the same rate as Palv. A fall in intraluminal pressure is observed in airways during expiration from the alveoli towards the mouth due to flow resistance. Thus, intraluminal pressure (P_L) in the collapsible conductor, is lower than Palv. Furthermore, intraluminal pressure Pd is even lower just after the collapsible conductor, at the beginning of section D. Despite the fall in pressure the collapsible conductor remains open, since pressure, P_L is greater than surrounding pressure Ppl. Hence, the driving pressure for section S is equal to $Palv - Pd$ and the driving pressure for section D is equal to $Pd - Pm$. Under these conditions of unobstructed airway, the driving pressure (TP) of the entire system is $Palv - Pm$, which is equal to Palv provided $Pm = P$ atmospheric = 0. Flow \dot{V}_E depends upon total resistance according to the equation $\dot{V}_E = Palv / (R_S + R_D)$ where R_S and R_D represent flow resistance in sections S and D respectively.

Driving pressure TP increases during expiration and

reaches a limit value TP' at which intraluminal pressure P_L in the collapsible conductor becomes equal to the surrounding Ppl and the difference between them (i.e. transmural pressure) is zero. From this point onwards, any increase in Ppl leads to narrowing of the airways (not complete closure) and the formation of a narrow, self-regulating passage, where intraluminal pressure just before the conductor (c) is equal to the Ppl, and immediately after the conductor is equal to the Pd. At this point, the driving pressure for Section S is equal to $Palv - Ppl$. On either side of the conductor (c) there is a drop in pressure equal to $Ppl - Pd$. Under conditions of partial closure of the conductor, driving pressure can no longer be $Palv - Pm$ but $Palv - Ppl$, which is the driving pressure of section S. As known, $Palv - Ppl$ is equal to Pel which is stable for a given lung volume. If the driving pressure ($Palv - Ppl$) and the resistance R_S in section S is stable for a given volume, then the flow which is equivalent to $Palv - Ppl / R_S$ is also stable and corresponds to \dot{V}_{Emax} . According to the principle of continuity, flow in sections S and D is identical. In summary, under obstructive conditions, however $Palv - Pm$ may rise by the increase in expiratory effort, \dot{V}_{Emax} cannot rise since the driving pressure is no longer $Palv - Pm$ rising, but $Palv - Ppl$, which is stable for a given volume and is equivalent to Pel. The increase in expiratory effort rises in parallel to $Palv - Ppl$ keeping a steady difference between them ($Palv - Ppl$). A mechanical analogue of this phenomenon is the "Starling type resistance" (Fig. 8). The increase in expiratory effort increases the fall in pressure $Ppl - Pd$ on both sides of the conductor (c) without influencing the flow. $Ppl - Pd$ is likened to the height of the "waterfall" in figure 9.

More detailed examination of the small collapsible conductor (c) leads to the observation that the wall pressure $P + m$, equivalent to $P_L - Ppl$, reaches upper limit value $P + m'$ when the phenomenon of airway

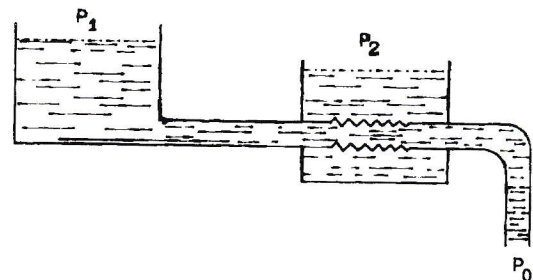


Figure 8. "Starling type" resistance. If $P_1 > P_0 > P_2$, system driving pressure is the difference between $P_1 - P_0$ and each rise in P_1 or fall P_0 induces a rise in flow. If $P_1 > P_2 > P_0$, the system driving P is the difference between $P_1 - P_2$ and flow, a) is independent from the difference between $P_1 - P_0$. b) does not rise from any parallel rise in P_1 and P_2 .

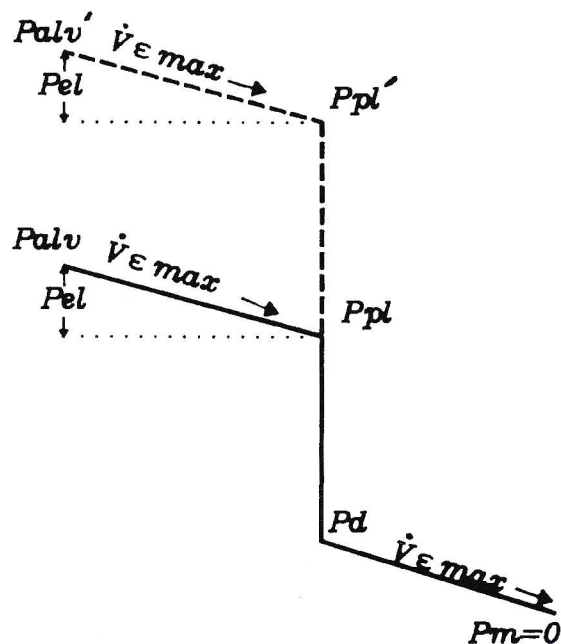


Figure 9. Diagram of "waterfall" in the airways. Driving pressure which induces $\dot{V}_{E\max}$ is $Palv - Ppl$. Each rise in expiratory effort raises $Palv$ and Ppl in parallel but does not affect flow. Only the height of the waterfall is raised from $Ppl - Pd$ to $Ppl' - Pd$.

closure occurs. Maximum conditions for the closure of the conductor (c) is the relationship $P_L = Ppl$, that is $P + m' = 0$. This applies when the walls of the collapsible conductor neither aid nor oppose the closure¹².

However, when the natural properties of the walls return to normal, $R + m'$ has a value other than 0 and is positive when the walls favour closure and negative when the walls oppose it. Thus, the increased value of $P + m'$ indicates an increasing tendency for constriction, whereas a reduced value indicates the opposite.

In the application of "Starling type" resistance in the airway system (Fig. 7) only a small area of the conductor is collapsible. Under normal conditions, the airways are collapsible to a greater extent, hence the point where wall pressure $P + m$ equals upper limit $P + m'$ establishes the area of constriction and divides the airways into sections S and D. In the airways of normal individuals and in not very low lung volumes, a waterfall develops between the trachea and bronchi¹³⁻¹⁵.

The "waterfall" theory or "Starling type" resistance can be expressed by the following mathematical equations:

Flow in section S is represented by the equation $\dot{V}_E = Palv - P_L/R_S$ (1). Simultaneous addition and subtraction of Ppl in the numerator in equation (1) leads to:

$$\dot{V}_E = \frac{(Palv - Ppl) - (P_L - Ppl)}{R_S} = \frac{Pel - P + m}{R_S} \quad (2)$$

provided, as already mentioned, $Palv - Ppl = Pel$ and $P_L - Ppl = P + m$. Flow in section D is represented by the equation $\dot{V}_E = Pd - Pm/R_D$ (3) and is equivalent to the flow in section S, that is:

$$\dot{V}_E = \frac{Pd - Pm}{R_D} = \frac{Pel - P + m}{R_S} \quad (4)$$

repectively, the greatest expiratory flow ($\dot{V}_{E\max}$) is represented by the equation:

$$\dot{V}_{E\max} = \frac{Pd' - Pm}{R_D} = \frac{Pel - P + m'}{R_S} \quad (5)$$

where Rd' is the intraluminal pressure at the beginning of section D and $P + m'$ is the transmural pressure of the collapsible conductor, when a waterfall is created. $\dot{V}_{E\max}$ is reached when the driving pressure $TP = Palv - Pm$ reaches the upper limit value TP' . Thus the lowest driving pressure at which a waterfall is formed, is TP' .

When TP is equal to the TP' , then the pressure loss along section S is equal to $Pel - P + m'$ and the fall in pressure along section D is equal to $Pd' - Pm$. At this particular moment, there is no fall in pressure in the waterfall. So, the total fall in pressure in the system, that is TP' , is:

$$TP' = (Pel - P + m') + (Pd' - Pm) \quad (6)$$

From equations (5) and (6) the following can be extracted:

$$TP' = (Pel - P + m') (1 + R_D/R_S) \quad (7)$$

The significance of equation (7) is in that it expresses the upper limit pressure TP' in relationship to elastic lung recoil pressure, flow resistance and natural properties of the walls of the airways.

When the TP rises above the upper limit TP' the total fall in system pressure is not equal to the value given by equation (6), but increases in value equivalent to the fall in waterfall pressure ($P_L - P_d$). Thus, the increase in expiratory effort after $\dot{V}_{E\max}$ is achieved (that is increase in TP above TP') causes only an increase in waterfall pressure reduction ($P_L - P_d$), while flow remains stable. This relationship is graphically illustrated in Fig. 10.

From equations (5) and (6) it can be seen that:

$$TP' = \dot{V}_{E\max} (R_S + R_D) = \dot{V}_{E\max} = DP' \left(\frac{1}{R_S + R_D} \right) \quad (8)$$

Thus the relationship $P - \dot{V}_E$, before $\dot{V}_{E\max}$ is achieved is linear and the tilt of the line is $1/R_S + R_D$, as seen is figure 10.

The model in figure 10 consists of a conductor. If the model is multisectional, with various values for $P + m'$ in each section, then the relationship $TP - \dot{V}_E$ is not linear but curvilinear (even if the relationship for each section is linear). This is due to the fact that the rise in TP is successively followed by maximum flow in various sections, even before the total system $\dot{V}_{E\max}$ is

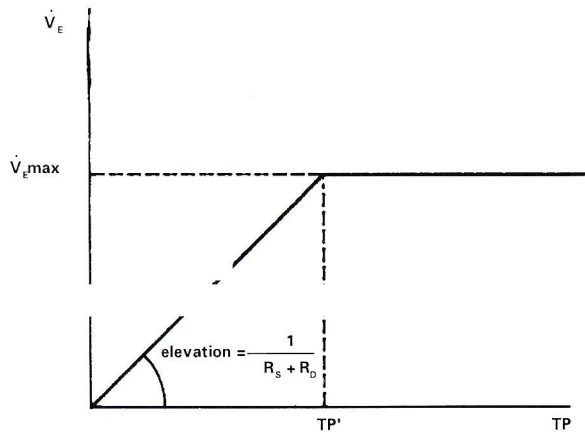


Figure 10. TP- \dot{V}_E relationship, in lung model of specific volume (stable P_{el}). (from Pride et al⁹, modified).

reached. This is reached when the TP rises so that a waterfall is created even in the section with the lowest $P + m'$. Bearing in mind the above, the early appearance of $\dot{V}_E\max$ seen in obstructive syndromes, that is low $\dot{V}_E\max$ for a particular volume, using equation (5) could be obviously due to the following:

- a. Fall in P_{el} (and thus a rise in compliance)
- b. Rise in $P + m'$
- c. Rise in R_s .

A significant observation is that the resistance from section D (R_D) does not affect $\dot{V}_E\max$.

The authors proposed that, in patients with obstruction of the airways:

1. In reversible obstruction of the airways (asthma), the main limiting factor for $\dot{V}_E\max$ is a rise in $P + m'$, which is chiefly due to increased tone of the smooth bronchial muscle fibres, whereas the rise in R_s is not significant.

2. In non-reversible obstruction of the airways (pulmonary emphysema) the main limiting factor for $\dot{V}_E\max$ is the rise in R_s and the fall in P_{el} , with no particular rise in $P + m'$.

REFERENCES

1. Fry D.L., Ebert R.V., Stead W.W., Brown C.C.: The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema. *Am. J. Med.* 1954, 16: 80-97.
2. Fry D.L.: Theoretical considerations of the bronchial pressure - flow - volume relationships with particular reference to the maximum expiratory flow - volume curves. *Phys. Med. Biol.* 1958, 3: 174-194.
3. Fry D.L., Hyatt R.E., McCall C.B., Mallos A.J.: *J. Appl. Physiol.* 1957, 10: 210.
4. Fry D.L., Stead W.W., Ebert R.V., Lubin R.I., Wells H.S.: *J. Lab. Clin. Med.* 1952, 40: 664.
5. Hyatt R.E., Schilder D.P., Fry D.L.: Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J. Appl. Physiol.* 1958, 13: 331-336.
6. Fry D.L., Hyatt R.E.: Pulmonary mechanics. A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gas flow in the lungs of the normal and diseased human subjects. *Am. J. Med.* 1960, 29: 672-689.
7. Hyatt R.E.: The interrelationships of pressure-flow and volume during various respiratory manoeuvres in normal and emphysematous subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961, 83: 676-683.
8. Pride N.B., Permutt S., Riley R.L., Bronberger-Barnea B.: Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J. Appl. Physiol.* 1967, 23: 646-662.
9. Permutt S., Bromberger-Barnea B., Bane H.N.: Alveolar pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall. *Med. Thorac.* 1962, 19: 239-260.
10. Permutt S., Pride N.: The lung as a Starling resistor. *Federation Proc.* 1964, 23: 155.
11. Permutt S., Riley R.L.: Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J. Appl. Physiol.* 1963, 18: 924-932.
12. Macklem P.T., Fraser R.G., Bates D.V.: Bronchial pressure and dimensions in health and obstructive airway disease. *J. Appl. Physiol.* 1963, 18: 699-706.
13. Macklem P.T., Fraser R.G., Brown W.G.: Bronchial pressure measurements in emphysema and bronchitis. *J. Clin. Invest.* 1965, 44: 897-905.
14. Macklem P.T., Fraser R.G., Brown W.G.: The detection of the flow-limiting bronchitis and emphysema by airway pressure measurements. *Med. Thorac* 1965, 22: 220-230.
15. Macklem P.T., Wilson N.J.: Measurement of intrabronchial pressure in man. *J. Appl. Physiol.* 1965, 20: 653-663.

Οστεολύσεις πλευρών δεξιού ημιθωρακίου και εμφυσηματικές κύστει άμφω

ΓΙΑΝΝΑΚΑΚΗ Α.¹, ΚΟΣΜΑΣ Ε.¹, ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ ΣΤ.¹, ΣΑΒΒΑ Σ.², ΚΟΚΚΑ Ε.², ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ Κ.³, ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΒΛ.¹

Ιστορικό

Άνδρας ηλικίας 42 ετών, καπνιστής 40 ΡΡΥ, επιπλοσιλβωτής, ύψους 1.58 m και βάρους 46 kg εισάγεται στην κλινική για διερεύνηση θωρακικού άλγους δεξιά. Το ατομικό αναμνηστικό του είναι ελεύθερο, από δε το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται ότι μία ανηψιά του (κόρη του αδελφού του) πάσχει από κυστική ίνωση.

Παρούσα νόσος

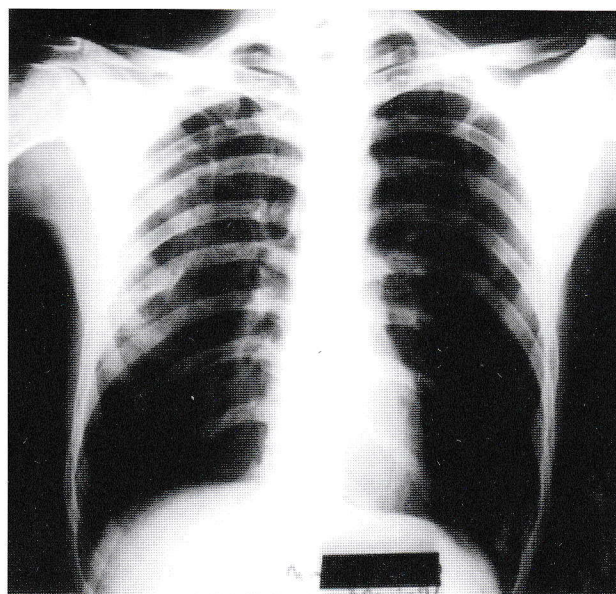
Το θωρακικό άλγος εντοπίζεται στο δεξιό ημιθώρακιο, έχει αρχίσει από διατίας (1991), είναι συνεχές, βύθιο, χωρίς πλευριτικό χαρακτήρα, επιδεινούμενο προοδευτικά και τον έχει αναγκάσει να προσλάβει ιδιαίτερη στάση σώματος (ανταλγική σκολίωση). Λαμβάνει αναλγητικά κατ' επίκλησιν με μέτρια ανακούφιση. Από διμήνου έχει επιπροστεθεί στη συμπτωματολογία και ελαφρά δύσπνοια στην κόπωση.

Υποβλήθηκε σε ακτινολογικό έλεγχο θώρακα το 1991 (Εικ. 1) και την άνοιξη του 1993, 3 μήνες πριν την εισαγωγή του (Εικ. 2), καθώς επίσης και σε αξονική τομογραφία θώρακα (Εικ. 3).

Δεν αναφέρει άλλη νόσο, εμπύρετα επεισόδια, βήχα, απόχρεμψη, αιμόπτυση, οιδήματα σφυρών, ανορεξία, απώλεια βάρους, αρθραλγίες, δυσουρικά ενόχληματα, κοιλιακά άλγη.

Κλινική εξέταση

Επισκόπηση: Άτομο ισχνό, καταβεβλημένο, με ανταλγική σκολίωση (κλίση σώματος προς τα δεξιά).



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακα το Δεκέμβριο 1991.

Πληκτροδακτυλία, μέτρια, διάχυτη, ομαλή και ανώδυνη διόγκωση δεξιού μαστού με λευκό οζίδιο στη σύστοιχη θηλή.

Επίκρουση: Υπερσαφής πνευμονικός ήχος διαχύτως.

Ψηλάφηση: Άλγος στην πίεση δεξιού πλαγίου θωρακικού τοιχώματος στη μέση και οπίσθια μασχαλαία γραμμή.

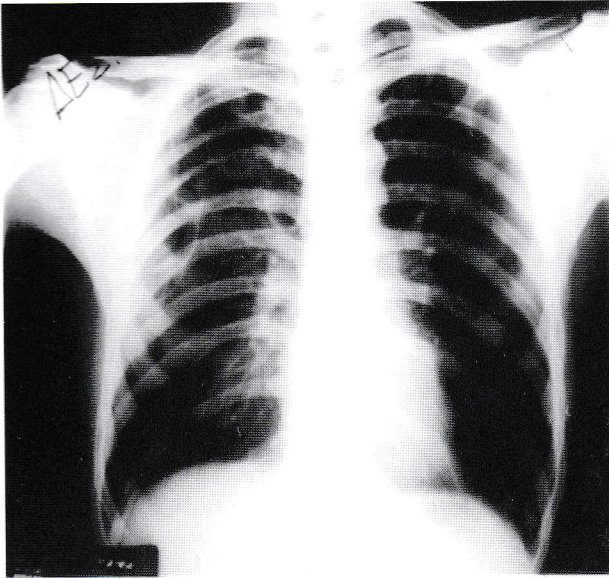
Ακρόαση: Μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα διαχύτως.

Ζωτικά σημεία: Α.Π. 125/70, Θ=36.7°C, Σφύξεις 85/min, Αναπνοές 20/min.

Εργαστηριακός έλεγχος

Ht 44%, Λευκά 7300 (Π=59%, Λ=28%, Μ=7.5%,

¹Πνευμονολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "Α. Φλέμινγκ", ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Νοσοκ. "Α. Φλέμινγκ", ³Θωρακοχειρουργικό Τμήμα Νοσοκ. "Παπαδημητρίου"



Εικόνα 2. Ακτινογραφία θώρακα 3 μήνες από πριν την εισαγωγή του ασθενούς.

H=2.5%), PLT 380.10^3 , TKE 31, Γενική ούρων κ.φ., Σάκχ. 87 mg%, Ουρία 30 mg%, Κρεατινίνη 1.3mg%, ουρικό οξύ 3.6 mg%, χολερυθρίνη 0.8 mg%, ALP 83 u/l, S-GOT 18 u/l, S-GPT 11 u/l, γGT 25 u/l, Λευκώματα 7.9 gr%, αλβουμίνες 4.3 gr%, CK 77 u/l, LDH 172 u/l, Na 142 mEq/l, K 5.2 mEq/l, ολικό Ca 9.2 mg%, P 3.9 mg%, χρ. Quick 13"/12", HbSAg (-), όξινη φωσφατάση 12 u/l, προστατικό κλάσμα 6 u/l. Αέρια αρτηριακού αίματος (σε ηρεμία, στον αέρα δωματίου): PO₂ 71 mmHg, PCO₂ 39 mmHg, pH 7.44, HCO₃ 26.3 mmol/l.

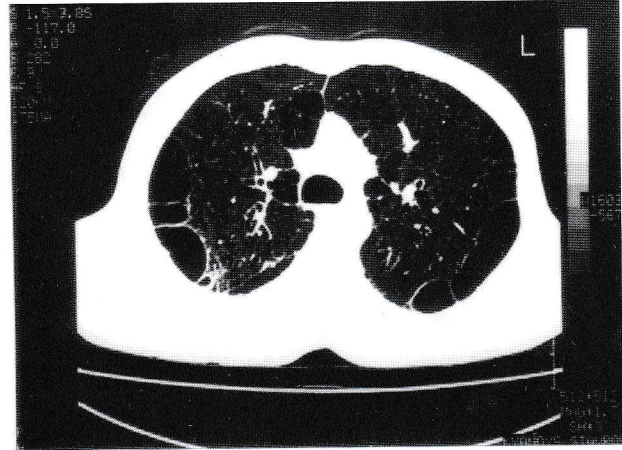
Λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού: FEV₁ 2.36 l (76% προβλ.), FVC 3.33 l (91%), FEV₁/FVC 71%, FEF_{25-75%} 1.57 l/s (51%), ITGV 3.76 l (125%), RV 2.26 l (128%), RV/TLC 39.5%, DLCO 32% προβλ., DLCO/VA 42% προβλ., Mantoux 8 mm., Κυτταρολογική εξέταση πτυέλων (-).

Ακτινογραφία θώρακα

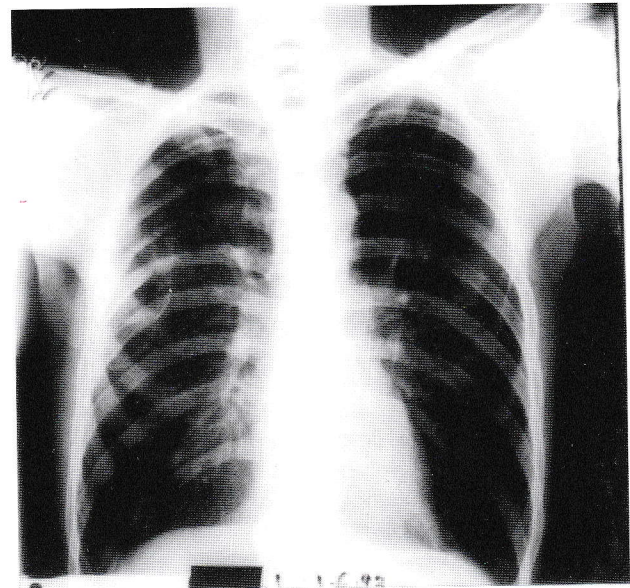
Οστεολυτικές αλλοιώσεις των οπισθίων τόξων της 4ης, 5ης, 6ης και 7ης πλευράς δεξιά. Λεπτοτοιχωματικοί κυστικοί σχηματισμοί (bullae) και στους 2 πνεύμονες αλλά κυρίως δεξιά. Σκολίωση θωρακικής μοίρας σπονδυλικής στήλης. Υπερδιάταση πνευμόνων (Εικ. 4).

Διαφορική διαγνωστική

1. Ηωσινόφιλο κοκκίωμα.
Υπέρ της διάγνωσης: οστική βλάβη, υπερδιάταση, λειτουργικό αποφρακτικό σύνδρομο.



Εικόνα 3. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα όπου είναι εμφανείς οι εμφυσματικές κύστες.



Εικόνα 4. Ακτινογραφία θώρακα εισόδου.

Κατά της διάγνωσης: η συμμετοχή περισσότερων της μιας πλευρών, η πληκτροδακτυλία.

2. Κυστική ίνωση.
Υπέρ της διάγνωσης: οικογενειακό ιστορικό, υπολειπόμενη σωματική ανάπτυξη, bullae, πληκτροδακτυλία, υπερδιάταση + αποφρακτικό σύνδρομο. Κατά της διάγνωσης: οστεολύσεις, απουσία ιστορικού λοιμώξεων, ηλικία.
3. Bullous εμφύσημα από έλλειψη α1-αντιθρυψίνης.
Υπέρ της διάγνωσης: υπερδιάταση, αποφρακτικό σύνδρομο, μειωμένη διαχυτική ικανότητα, ηλικία. Κατά της διάγνωσης: οστεολύσεις.

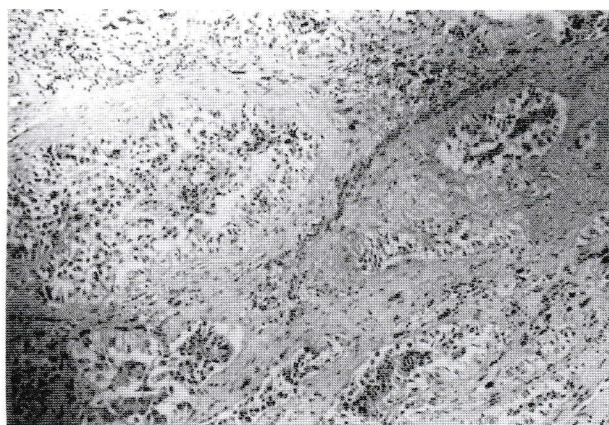
4. Πολλαπλούν μύελωμα.
Υπέρ της διάγνωσης: οστική συμμετοχή.
Κατά της διάγνωσης: ηλικία, υπερδιάταση, αποφρακτικό σύνδρομο, μειωμένη διαχυτική κανόντητα, bullae, ΤΚΕ.
5. Βρογχογενής καρκίνος με οστικές μεταστάσεις.
Υπέρ της διάγνωσης: κάπνισμα, οστεολύσεις.
Κατά της διάγνωσης: έλλειψη απεικόνισης μάζας σε α/α και CT θώρακα, διετής πορεία.
6. Σάρκωμα πλευρών (οστεοσάρκωμα).
Υπέρ της διάγνωσης: ηλικία, οστική συμμετοχή.
Κατά της διάγνωσης: διετής πορεία, φυσιολογική αλκ. φωσφατάση και ασβέστιο, πιο συχνές οι οστεοβλαστικές βλάβες, ασυνήθης εντόπιση οι πλευρές, υπερδιάταση, αποφρακτικό σύνδρομο, μείωση διάχυσης.
7. Μετάσταση σε πλευρές από άλλη πρωτοπαθή εστία εκτός του πνεύμονα.
Υπέρ της διάγνωσης: α/α θώρακα.
Κατά της διάγνωσης: απουσία συμπτωματολογίας από πεπτικό, ουροποιητικό, γεννητικό σύστημα, διετής πορεία, υπερδιάταση, αποφρακτικό σύνδρομο.
8. Μεσοθηλίωμα.
Υπέρ της διάγνωσης: τοπική συμμετοχή υπεζωκότα.
Κατά της διάγνωσης: απουσία πλευριτικής συλλογής, έλλειψη έκθεσης σε αμίαντο, βραδεία εξέλιξη.

Προτεινόμενη διαγνωστική μεθοδολογία

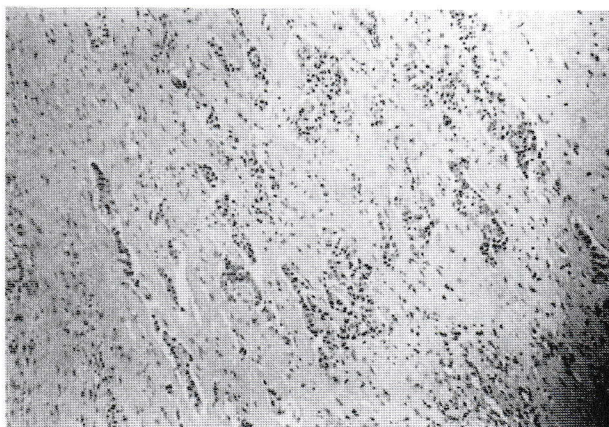
1. CT θώρακα: Πολλαπλές μεγάλες εμφυσηματικές κύστες άμφω, ιδίως στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία. Μεσοθωράκιο ελεύθερο. Υπεζωκοτικές κοιλότητες ελεύθερες (Εικ. 3).
2. Σπινθηρογράφημα σκελετού με γ-camera: αυξημένη φόρτιση στα οπίσθια τόξα των πλευρών 4,5,6 και 7.
3. CT άνω-κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου: χωρίς ευρήματα.
4. Βρογχοσκόπηση: χωρίς ενδοσκοπικά ευρήματα.
5. Κυτταρολογική εξέταση βρογχικών εκκρίσεων (-).
6. Ούρα για λεύκωμα Bence-Jones (-).
7. Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: έλλειψη μονοκλωνικής αύξησης. Ήπια αύξηση των α_2 και γ -σφαιρινών.
8. Επίστρωση σε πλακάκι περιφερικού αίματος: κ.φ.
9. Μυελόγραμμα: μυελός κυτταροβριθής, σειρές κ.φ., κατά τόπους παρατηρούνται οστεοκλάστες που συνήθως απαντούνται σε νεοπλασίες.
10. $\alpha 1$ -αντιθρυπίνη ορού: 221 mg/dl (κ.φ.).
11. Διαγνωστική θωρακοτομή με εκτομή τμημάτων πλευρών, υπεζωκότα και πνευμονικού παρεγχύματος. Η ιστολογική εξέταση έδειξε διήθηση υπο-

πεζωκοτικής μοίρας πνευμονικού παρεγχύματος (Εικ. 5), υπεζωκότα (Εικ. 6), πλευρών και προσκειμένων μαλακών μοριών (Εικ. 7) από κακήθες νεόπλασμα με επιθηλιόμορφους χαρακτήρες. Με βάση τα μορφολογικά και ιστοχημικά δεδομένα, υφίσταται πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα (πρωτοπαθούς ή μεταστατικού) και επιθηλιακού τύπου μεσοθηλίωματος. Η άποψη διαγνωστικού panel μεσοθηλίωματος συνηγορούσε υπέρ του αδενοκαρκινώματος.

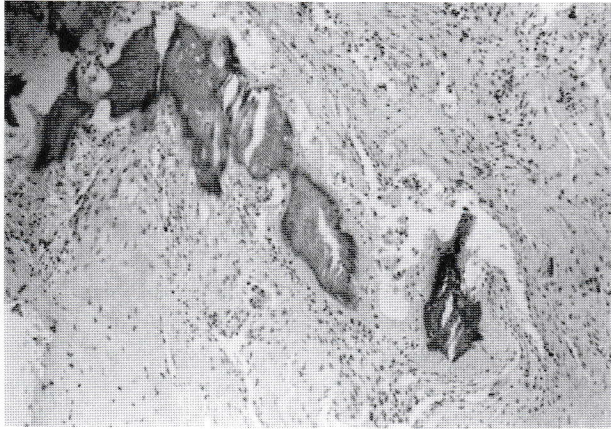
12. Ουρολογική εξέταση: (-)
13. PSA (Prostate Specific Antigen): 1.35 ng/ml (κ.φ. τιμές έως 4)
14. Μαστογραφία (άμφω): (-)
15. Βιοψία σκληρίας δεξιού μαστού: (-)
16. Γαστροσκόπηση: (-)



Εικόνα 5. Σωληνοδοθηλώδεις καρκινωματώδεις βλάβες σε πνευμονικό παρέγχυμα και προσκείμενο περισπλάγγνιο πέταλο υπεζωκότα (HEx100).



Εικόνα 6. Περίτονο πέταλο υπεζωκότα: διακρίνεται η δοκιδώδης διάταξη καρκινωματώδων κυττάρων (HEx40).



Εικόνα 7. Καρκινωματώδης διήθηση τεμαχίου πλευράς και συνοδός ινώδης αντίδραση.

- 17. Κολονοσκόπηση: (-)
- 18. ΩΡΛ εξέταση (για σιελογόνους αδένες): (-)
- 19. Κλινική εξέταση για σπίλο ή μελάνωμα: (-)

Τελική διάγνωση

Από την παθολογοανατομική εξέταση διαπιστώνεται ότι πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα καλής και μέσης διαφοροποίησης με διήθηση πλευρών, υπεζωκότα και πνευμονικού παρεγχύματος. Οι μορφολογικοί και ιστοχημικοί χαρακτήρες του καρκινώματος όπως και ο ενδεδειγμένος κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος δεν προσδιορίζουν την πρωτοπαθή εστία. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα η νόσος κατατάσσεται στην κατηγορία των καρκίνων από άγνωστη πρωτοπαθή εστία. Η παρουσία των εμφυσηματικών κύστεων δεν απέδωθε στη νόσο αυτή καθώς μάλλον πρόκειται για συνύπαρξη καρκίνου και ιδιοπαθούς bullous πνευμονικής νόσου.

Συζήτηση

Ο καρκίνος από άγνωστη πρωτοπαθή εστία (Cancer of Unknown Primary Site, CUPS) θεωρείται σήμερα σαν ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα με σαφή όμως και αναμενόμενη ανομοιογένεια¹. Οι ασθενείς με CUPS αντιπροσωπεύουν το 5–10% στο σύνολο των καρκινοπαθών. Μέσα σε αυτήν την ετερογενή ομάδα ασθενών έχουν αναφερθεί διάφορες συμπτωματολογίες και ιστολογικοί τύποι.

Ένας ασθενής κατατάσσεται στην οντότητα CUPS όταν αναπτύσσει τυπικά συμπτωματολογία ή/και σημειολογία από μία ή περισσότερες μεταστατικές εστίες και η διάγνωση τίθεται από βιοψία της μεταστατικής

βλάβης. Ο συμβατικός τρόπος προσέγγισης (ιστορικό, κλινική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος, α/α θώρακα, ολόσωμος αξονικός έλεγχος) αποτυγχάνει να εντοπίσει την πρωτοπαθή εστία².

Η παθολογοανατομική μελέτη αναμένεται να μειώσει αυτήν την κατηγορία στο μέλλον. Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, η ανοσοϊστοχημεία, η μοριακή γενετική, τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα πολλαπλά stains των παρασκευασμάτων με ανοσοϋπεροξειδάσες που μπορεί να είναι ένζυμα (όξινη φωσφατάση, νευρωνική ενολάση), φυσιολογικά ιστικά συστατικά (κερατίνη, δεσμίνη, βιμεντίνη), ορμόνες (μελανίνη, χοριοϊνική γοναδοτροπίνη), ογκο-αντιγόνα (α-φетоπρωτεΐνη, καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο) και άλλες ουσίες (S-100 πρωτεΐνη, χρωμογραννίνη κ.λπ.) βοηθούν και αναμένεται να βοηθήσουν ακόμα περισσότερο τη διαγνωστική προσέγγιση^{1,3,4}. Το Κέντρο Αναφοράς των CUPS στις ΗΠΑ είναι το Πανεπιστήμιο Vanderbilt όπου γίνονται όλες αυτές οι εξειδικευμένες εξετάσεις των ιστικών παρασκευασμάτων και παρακολουθούνται οι περισσότεροι ασθενείς.

Έχουν περιγραφεί 4 μεγάλες κατηγορίες CUPS με βάση την παθολογοανατομική εξέταση¹:

1. ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (5% ΤΩΝ CUPS)

Ο παθολογοανατόμος είναι βέβαιος ότι πρόκειται για νεόπλασμα, όμως δεν μπορεί να καθορίσει εάν είναι καρκίνωμα, λέμφωμα, μελάνωμα ή σάρκωμα. Τα 35–65% αυτών των όγκων αποδεικνύεται τελικά ότι είναι λεμφώματα με κυριότερο αντιπρόσωπο το non-Hodgkin λέμφωμα. Από τις υπόλοιπες περιπτώσεις το 20–50% είναι καρκινώματα (νευροενδοκρινείς όγκοι, όγκοι εκβλαστικών κυττάρων, προστάτης, μαστός). Η ακριβέστερη παθολογοανατομική διάγνωση τίθεται με staining με ανοσοϋπεροξειδάση, ηλεκτρονική μικροσκόπηση και γενετική ανάλυση. Η θετική χρώση του ιστικού παρασκευάσματος με κερατίνη ή EMA (επιθηλιακό αντιγόνο μεμβράνης) υποδεικνύει καρκίνωμα, με CLA (κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο) λέμφωμα, με S-100 και βιμεντίνη μελάνωμα, με βιμεντίνη και δεσμίνη σάρκωμα, με NSE και χρωμογραννίνη νευροενδοκρινή όγκο, με χοριοϊνική γοναδοτροπίνη και α-φетоπρωτεΐνη όγκο εκβλαστικών κυττάρων, με PSA όγκο προστάτη και με οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς όγκο μαστού. Ανάλογα κατευθύνεται η θεραπευτική προσπάθεια. Αδιαφοροποίητα νεοπλασμάτα που θεωρήθηκαν λεμφώματα στη βάση θετικού staining με CLA απαντούν ικανοποιητικά σε χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται για non-Hodgkin λέμφωμα⁵.

2. ΚΑΛΗΣ ΚΑΙ ΜΕΣΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ (60% ΤΩΝ CUPS)

Τυπικά οι ασθενείς είναι μεγάλης ηλικίας και έχουν μεταστάσεις σε πολλαπλές θέσεις (συνήθως ήπαρ, πνεύμονα, οστά). Η πρωτοπαθής εστία ανευρίσκεται μόνο στο 15–20% των ασθενών αυτών όταν είναι εν ζωή. Το ποσοστό αυτό αυξάνει στο 70–80% με τη νεκροτομή. Οι χρώσεις με ανοσοϋπεροξειδάσες και το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο είναι πολύ περιορισμένης αξίας στον καθορισμό της πρωτοπαθούς εστίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών, με εξαίρεση τη χρώση για PSA (ειδική για καρκίνο προστάτη) και για οιστρογονικούς υποδοχείς (καρκίνος μαστού).

Οι πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες είναι ο πνεύμονας (40%) και το πάγκρεας καθώς και άλλα τμήματα του πεπτικού συστήματος, όπως ο στόμαχος, το παχύ έντερο και το ήπαρ. Έχουν αναγνωρισθεί όμως κάποιες υποομάδες μέσα στην ομάδα των καλά διαφοροποιημένων αδενοκαρκινωμάτων⁶ όπως οι γυναίκες με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, που συνήθως οφείλεται σε καρκίνο ωοθηκών, οι γυναίκες με μεταστάσεις σε μασχαλιαίους λεμφαδένες, όπου πρέπει να υποψιασθούμε καρκίνο μαστού και οι άνδρες με σκελετικές μεταστάσεις, όπου πρέπει να γίνει PSA staining για καρκίνο προστάτη.

Η πρόγνωση είναι κακή και η πιο συχνά χορηγούμενη θεραπεία είναι το χημειοθεραπευτικό σχήμα FAM (5-φθοριουρακίλη, δοξορουμπισίνη, μιτομυκίνη-C) με ανταπόκριση 39% και μέση επιβίωση 4–11 μήνες. Πιστεύουμε με βάση τα όσα αναφέρθηκαν ότι ο ασθενής μας ανήκει σε αυτή την κατηγορία των CUPS.

3. ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ (30% ΤΩΝ CUPS)^{1,7}

Τα 2/3 αυτών έχουν καρκίνωμα και το 1/3 αδενοκαρκίνωμα. Πρέπει να διαφοροποιούνται από την προηγούμενη ομάδα γιατί αρκετοί από αυτούς με χαμηλή διαφοροποίηση έχουν χημειοευαίσθητους όγκους κυρίως στο cisplatin. Οι ασθενείς αυτοί είναι νεότεροι από την προηγούμενη ομάδα, έχουν γρήγορη ανάπτυξη του όγκου και δίνουν ιστορικό ταχείας εξέλιξης των συμπτωμάτων (συνήκως < 30 ημερών). Παρουσιάζουν ασυνήθιστα συχνά υψηλά επίπεδα α-φетоπρωτεΐνης (AFP) και χοριονικής γοναδοτροπίνης (HCG) ορού, που συνήθως ανευρίσκονται σε εξωγοναδικούς όγκους εκ βλαστικών κυττάρων. Οι πιο συχνές θέσεις των μεταστάσεων είναι περιφερικοί λεμφαδένες, μεσοθωράκιο και οπισθοπεριτόναιο. Η συμμετοχή του πνεύμονα είναι επίσης συχνή (15%, πολλαπλές μάζες ή όζοι και αρνητικοί βρογχοσκόπηση). Μία άλλη εκδήλωση από το θώρακα είναι πλευριτική συλλογή με θετική κυτταρολογική (αδενοκαρκίνωμα). Εδώ, οι πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες θεωρούνται ο πνεύμο-

νας, ο υπεζωκός (μεσοθηλίωμα), ο μαστός και οι ωοθήκες. Αρκετά σπάνιο είναι να ανευρεθεί μετάσταση σε λεμφαδένα που να διαγνωσθεί σαν μικροκυτταρικό Ca χωρίς να φαίνεται πουθενά η πρωτοπαθής εστία. Με μεγάλη ακρίβεια εδώ μπορεί να υποθεθεί ότι η πρωτοπαθής εστία είναι μία "κρυμμένη" (occult) βλάβη στο βρογχικό δένδρο. Συνολικά όμως μόνο σε 12–15% των ασθενών αυτής της ομάδας θα διαγνωσθεί η πρωτοπαθής εστία και το ποσοστό εξακολουθεί να παραμένει χαμηλό (< 35%) ακόμα και μετά νεκροτομή.

Εδώ η εφαρμογή των ανοσοϋπεροξειδάσων είναι μέγιστης σημασίας. Σε μία αναδρομική μελέτη του 1989³, όπου έκαναν τέτοιες χρώσεις σε 87 ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί μεταξύ 1979–1983 και είχαν καταταγεί σε αυτήν την ομάδα, σε 49 ασθενείς (56%) επιβεβαιώθηκε η διάγνωση ενώ σε 14 ασθενείς (16%) ανευρέθη η πρωτοπαθής εστία (μελάνωμα, λέμφωμα, προστάτης). Οι ανοσοϋπεροξειδάσες μαζί με καρκινικούς δείκτες (CEA, CA 125, CA 19–9, CA 15–3) και χρωμοσωμική ανάλυση μπορούν, με χαμηλή ευαισθησία όμως ακόμη (34%), να βοηθήσουν στο να ξεχωρίσουν τους χημειοευαίσθητους σε σχήματα βασισμένα στο cisplatin από τους χημειοανθεκτικούς όγκους.

4. ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (5% των CUPS)

Οι ασθενείς είναι καπνιστές και άνω των 60 ετών. Συνήθεις θέσεις μεταστάσεων είναι οι τραχηλικοί και υπερκλείδιοι λεμφαδένες. Πρέπει να γίνεται καλή κλινική εξέταση για πρωτοπαθή εστία σε κεφαλή, τράχηλο, στοματοφάρυγγα, υποφάρυγγα, ρινοφάρυγγα, λάρυγγα, οισοφάγο καθώς και βρογχοσκόπηση ακόμα και με αρνητική ακτινογραφία θώρακα. Ένα μεγάλο ποσοστό (20–40%) πρωτοπαθών εστιών αποκαλύπτεται με καλή κλινική εξέταση. Σε αυτήν την ομάδα οι ανοσοϋπεροξειδάσες δεν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα, αφ' ενός γιατί ένα μεγάλο ποσοστό αποκαλύπτεται με καλή κλινική εξέταση και αφ' ετέρου γιατί οι ασθενείς απαντούν πολύ καλά (ακόμα και εάν δεν διαγνωσθεί η πρωτοπαθής εστία) σε τοπική θεραπεία όπως χειρουργική εξαίρεση των λεμφαδένων, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία με cisplatin και 5-φθοριουρακίλη. Η πρόγνωση είναι χειρότερη όταν αποδειχθεί ότι πρωτοπαθής εστία είναι ο πνεύμονας.

Σύμφωνα με την παθολογοανατομική εξέταση, ο ασθενής μας ανήκει στην κατηγορία των αδενοκαρκινωμάτων καλής-μέσης διαφοροποίησης. Οι πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες που έχουν ανευρεθεί σε αυτούς τους ασθενείς, τις πιο πολλές φορές νεκροτομικά, είναι ο πνεύμονας (40%), το πάγκρεας, ο στόμαχος, το παχύ έντερο και ο προστάτης. Πέραν από τον έλεγχο που υποβλήθηκε ο ασθενής και ο οποίος δεν ανέδειξε εμφανή πρωτοπαθή εστία στο πεπτικό

ή στον προστάτη, πρέπει να λεχθεί, ότι η βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου του στομάχου, του παγκρέατος, του παχέος εντέρου ή του προστάτη θα ήταν πολύ διαφορετική από το να δώσει μία εστία μετάστασης, η οποία εξελίσσεται αυστηρά τοπικά επί διαιτία χωρίς άλλες εντοπίσεις. Το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα που θα μπορούσε να εξελίσσεται βραδέως και τοπικά, χωρίς αιματογενή ή λεμφογενή διασπορά, με ύπουλη συμπτωματολογία και χωρίς επιένεση μεσοθωρακίου και υπεζωκοτικής κοιλότητας, είναι το βρογχιολοκυψελιδικό^{8,9}. Πιστεύουμε λοιπόν, ότι ο ασθενής έχει αυξημένες πιθανότητες να πάσχει από μονήρες, μη βλεννοπαραγωγό, βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα. Ο συγκεκριμένος τύπος αναφέρεται ότι παρουσιάζει αρκετά καλή πρόγνωση. Η χειρουργική εξαίρεση ανεβάζει το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης στο 60–65%¹⁰. Εάν για διάφορους λόγους η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή, η τοπική ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία με βάση το cisplatin έχουν θέση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greco F.A., Hainsworth J.D.: Cancer of unknown primary site. In: Cancer. Principles and Practice of Oncology. DeVita V.T., Hellman S.Jr., Ross S.A. (eds) 4th edition. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993, 2072–2092.
2. Nystrom J.S., Weiner J.M., et al: Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin. Oncol.* 1977;4, 53–58.
3. Hainsworth J.D., Wright E., Davis B., Johnson D., Greco F.A.: Immunoperoxidase staining in the evaluation of poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1989 (abstract): 8,11.
4. Motzer R.J., Rodriguez E., Reuter V.E. Genetic analysis as an aid in diagnosis for patients with carcinomas of uncertain histologies. *INCI* 1991;83, 341–346.
5. Warnke R.A., Gatter K.C., Falini B.: Diagnosis of human lymphoma with monoclonal antileukocyte antibodies. *N. Engl. J. Med.* 1983;209, 1275–1281.
6. Strnad C.M., Gosh W.W., Baxter J. Well-identified subgroups of well-differentiated adenocarcinomas. *Ann. Intern. Med.* 1989;111, 213–217.
7. Hainsworth J.D., Greco F.A.: Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. In: Poorly differentiated neoplasms and tumors of unknown origin. Fer M.F., Greco F.A., Oldham R.S. (eds), Grune & Stratton, Orlando, 1986, 189–202.
8. Lamb D. Tumours, classification and pathology. In: Respiratory Medicine. Brewis R.A.L., Gibson G.J., Geddes D.M. (eds), Bailliere-Tindall, London, 1990, 790–818.
9. Fraser R.G., Pare J.A.P.: Neoplastic Disease of the Lung. In: Diagnosis of Diseases of the Chest. Fraser R.G., Pare J.A.P., Pare P.D., Fraser R.S., Genereux G.P. (eds), W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1989, 1327–1623.
10. Daly R.C., Trastek V.F., Pairolero P.C.: Bronchoalveolar Carcinoma: Factors affecting survival. *Ann. Thorac. Surg.* 1991; 51, 368–377.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΤΙΤΛΩΝ ΞΕΝΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

Acta Anaesthesiol Scand	Am J Obstet Gynecol	Appl Neurophysiol
Acta Chir Scand	Am J Occup Ther	Appl Pathol
Acta Med Scand	Am J Ophthalmol	Appl Res Ment Retard
Acta Neurol Scand	Am J Otol	Arch Anat Cytol Pathol
Acta Obstet Gynecol Scand	Am J Otolaryngol	Arch Androl
Acta Orthop Scand	Am J Pathol	Arch Biochem Biophys
Acta Paediatr Scand	Am J Pediatr Hematol Oncol	Arch Dermatol
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand	Am J Perinatol	Arch Dermatol Res
Acta Physiol Scand	Am J Phys Med	Arch Dis Child
Adolesc Psychiatry	Am J Physiol	Arch Emerg Med
Adv Anat Embryol Cell Biol	Am J Psychiatry	Arch Environ Health
Adv Biochem Psychopharmacol	Am J Psychoanal	Arch Farmacol Toxicol
Adv Biophys	Am J Psychother	Arch Gen Psychiatry
Adv Cancer Res	Am J Public Health	Arch Gerontol Geriatr
Adv Cardiol	Am J Sports Med	Arch Geschwulstforsch
Adv Child Dev Behav	Am J Surg	Arch Gynecol
Adv Clin Chem	Am J Surg Pathol	Arch Int Pharmacodyn Ther
Adv Contracept	Am J Trop Med Hyg	Arch Int Physiol Biochim
Adv Exp Med Biol	Am Rev Respir Dis	Arch Intern Med
Adv Hum Genet	Am Surg	Arch Mal Coeur
Adv Immunol	Anaesth Intensive Care	Arch Monaldi
Adv Intern Med	Anaesthesia	Arch Pathol
Adv Microb Physiol	Anaesthesiol Reanim	Arch Neurol
Adv Nephrol	Anaesthesist	Arch Ophthalmol
Adv Neurol	Anal Biochem	Arch Oral Biol
Adv Nutr Res	Anal Quant Cytol Histol	Arch Orthop Trauma Surg
Adv Otorhinolaryngol	Andrologia	Arch Otolaryngol Head Neck Surg
Adv Pediatr	Anesth Analg	Arch Otolaryngol
Adv Pharmacol Chemother	Anesth Prog	Arch Pathol Lab Med
Adv Psychosom Med	Anesthesiology	Arch Phys Med Rehabil
Adv Surg	Angiologia	Arch Sex Behav
Adv Tuberc Res	Angiology	Arch Surg
Adv Virus Res	Angle Orthod	Arch Toxicol
Aesthetic Plast Surg	Ann Allergy	Arch Virol
Afr J Med Med Sci	Ann Biomed Eng	Arteriosclerosis
AJR	Ann Chir	Artery
Alcohol	Ann Chir Gynaecol	Arthritis Rheum
Allergy	Ann Clin Biochem	Arthroscopy
Am Ann Deaf	Ann Clin Lab Sci	Arzneimittelforschung
Am Heart J	Ann Clin Res	Atherosclerosis
Am J Anat	Ann Dermatol Venereol	Audiology
Am J Cardiol	Ann Emerg Med	Aust J Exp Biol Med Sci
Am J Clin Med	Ann Hum Biol	Basic Appl Histochem
Am J Clin Nutr	Ann Hum Genet	Basic Res Cardiol
Am J Clin Oncol	Ann Inst Pasteur Immunol	Behav Brain Res
Am J Clin Pathol	Ann Inst Pasteur Microbiol	Behav Genet
Am J Dermatopathol	Ann Intern Med	Behav Neural Biol
Am J Dis Child	Ann Med Interne	Behav Res Ther
Am J Drug Alcohol Abuse	Ann Neurol	Behring Inst Mitt
Am J Emerg Med	Ann Nutr Metab	Beitr Gerichtl Med
Am J Epidemiol	Ann Ophthalmol	Beitr Hyg Epidemiol
Am J Gastroenterol	Ann Otol Rhinol Laryngol	Beitr Infusionther Klin Ernähr
Am J Hematol	Ann Pathol	Beitr Klin Neurol Psychiatr
Am J Hosp Pharm	Ann Physiol Anthropol	Beitr Orthop Traumatol
Am J Hum Genet	Ann Plast Surg	Beitr Rheumatol
Am J Ind Med	Ann R Coll Surg Engl	Biochem Genet
Am J Infect Control	Ann Rheum Dis	Biochem J
Am J Kidney Dis	Ann Surg	Biochem Med Metab Biol
Am J Med	Ann Thorac Surg	Biochem Pharmacol
Am J Med Genet	Ann Trop Med Parasitol	Biochem Soc Symp
Am J Med Sci	Antibiot Chemother	Biochem Soc Trans
Am J Nephrol	Anticancer Res	Biofeedback Self Regul
Am J Nurs	Antimicrob Agents Chemother	Birth
	Antiviral Res	Birth Defects

Blood	Can J Ophthalmol	Clin Exp Immunol
Blood Cells	Can J Physiol Pharmacol	Clin Exp Metastasis
Blood Purif	Can J Psychiatr Nurs	Clin Exp Neurol
Blood Vessels	Can J Psychiatry	Clin Exp Obstet Gynecol
Blut	Can J Public Health	Clin Exp Pharmacol Physiol
Bone	Can J Surg	Clin Exp Rheumatol
Br Dent J	Can Med Assoc J	Clin Gastroenterol
Br Dent Surg Assist	Cancer	Clin Genet
Br Heart J	Cancer Biochem Biophys	Clin Geriatr Med
Br J Addict	Cancer Chemother Pharmacol	Clin Haematol
Br J Anaesth	Cancer Detect Prev	Clin Immunol Immunopathol
Br J Audiol	Cancer Drug Deliv	Clin Immunol Rev
Br J Cancer	Cancer Genet Cytogenet	Clin Invest Med
Br J Clin Pharmacol	Cancer Immunol Immunother	Clin Lab Haematol
Br J Clin Pract	Cancer Invest	Clin Lab Med
Br J Dermatol	Cancer Metastasis Rev	Clin Nephrol
Br J Dis Chest	Cancer Nurs	Clin Neurol Neurosurg
Br J Disord Commun	Cancer Res	Clin Neuropathol
Br J Exp Pathol	Cancer Surv	Clin Neuropharmacol
Br J Fam Plann	Cancer Treat Rep	Clin Neurosurg
Br J Haematol	Cancer Treat Rev	Clin Nucl Med
Br J Hosp Med	Carcinogenesis	Clin Obstet Gynaecol
Br J Ind Med	Cardiology	Clin Obstet Gynecol
Br J Med Psychol	Cardiovasc Clin	Clin Orthop
Br J Nutr	Cardiovasc Intervent Radiol	Clin Otolaryngol
Br J Obstet Gynaecol	Cardiovasc Nurs	Clin Perinatal
Br J Ophthalmol	Cardiovasc Res	Clin Pharm
Br J Oral Maxillofac Surg	Caries Res	Clin Pharmacokinetic
Br J Orthod	Cell	Clin Pharmacol Ther
Br J Pharmacol	Cell Biophys	Clin Phys Physiol Meas
Br J Plast Surg	Cell Calcium	Clin Physiol
Br J Psychiatry	Cell Differ	Clin Physiol Biochem
Br J Radiol	Cell Immunol	Clin Plast Surg
Br J Rheumatol	Cell Mol Biol	Clin Prevent Dent
Br J Sports Med	Cell Mol Neurobiol	Clin Radiol
Br J Surg	Cell Tissue Kinet	Clin Reprod Fertil
Br J Urol	Cephalalgia	Clin Res
Br Med Bull	Chemotherapy	Clin Rev Allergy
Br Med J	Chest	Clin Rheum Dis
Brain	Child Abuse Negl	Clin Rheumatol
Brain Behav Evol	Child Care Health Dev	Clin Sci
Brain Develop	Child Psychiatry Hum Dev	Clin Sports Med
Brain Res Bull	Child Trop	Clin Symp
Breast Cancer Res Treat	Childs Nerv Syst	Clin Ter
Bull Acad Chir Dent (Paris)	Chir Maxillofac Plast	Clin Ther
Bull Acad Natl Med (Paris)	Chir Pediatr	Complement
Bull Physiopathol Respir	Chirurg	Compr Psychiatry
Bull Clin Neurosci	Chirurgie	Compr Ther
Bull Eur Physiopathol Respir	Chronicle	Comput Biol Med
Bull Hist Dent	Chronobiologia	Comput Biomed Res
Bull Hist Med	Ciba Found Symp	Comput Healthc
Bull Int Union Tuberc	Circ Res	Comput Methods Programs Biomed
Bull NY Acad Med	Circ Shock	Comput Radiol
Bull Rheum Dis	Circulation	Concern
Bull Schweiz Akad Med Wiss	Cleft Palate J	Connect Tissue Res
Bull WHO	Clin Allergy	Contact Dermatitis
CA	Clin Biochem	Contraception
Calcif Tissue Int	Clin Cardiol	Contrib Gynecl Obstet
Can Anaesth Soc J	Clin Chem	Contrib Microbiol Immunol
Can Dent Assoc J	Clin Chest Med	Contrib Nephrol
Can Dent Hyg	Clin Chim Acta	Crit Care Med
Can Forces Dent Serv Bull	Clin Dermatol	Crit Care Nurse
Can J Anaesth	Clin Electroencephalogr	Crit Rev Biomed Eng
Can J Appl Sport Sci	Clin Endocrinol (Oxf)	Curr Alcohol
Can J Cardiol	Clin Endocrinol Metab	Curr Concept Nutr
Can J Neurol Sci	Clin Exp Dermatol	Curr Eye Res

Curr Med Res Opin	Eur J Immunol	Helv Paediatr Acta
Curr Probl Cancer	Eur J Nucl Med	Hematol Oncol
Curr Probl Cardiol	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	Hemoglobin
Curr Probl Clin Biochem	Eur J Orthod	Hepatogastroenterology
Curr Probl Dermatol	Eur J Pediatr	Hepatology
Curr Probl Diagn Radiol	Eur J Pharmacol	Herz
Curr Probl Pediatr	Eur J Popul	Hip
Curr Probl Surg	Eur J Radiol	Histochem J
Curr Psychiatr Ther	Eur J Respir Dis	Histochemistry
Curr Stud Hematol Blood Transfus	Eur J Rheumatol Inflamm	Histopathology
Curr Surg	Eur J Surg Oncol	Horm Behav
Dentist	Eur Neurol	Horm Metab Res
Dentistry	Eur Surg Res	Horm Res
Dentomaxillofac Radiol	Eur Urol	Hosp Admin Curr
Dermatol Clin	Exp Biol	Hosp Community Psychiatry
Diabete Metab	Exp Brain Res	Hum Biol
Diabetes	Exp Cell Biol	Hum Genet
Diabetes Care	Exp Cell Res	Hum Hered
Diabetes Educ	Exp Clin Endocrinol	Hum Immunol
Diabetes Metab Rev	Exp Eye Res	Hum Neurobiol
Diabetes Res	Exp Gerontol	Hum Nutr Appl Nutr
Diabetes Res Clin Pract	Exp Hematol	Hum Nutr Clin Nutr
Diabetologia	Exp Lung Res	Hum Pathol
Diagn Cytopathol	Exp Mol Pathol	Hum Physiol
Diagn Imag Clin Med	Exp Neurol	Hum Toxicol
Diagn Immunol	Exp Parasitol	Hypertension
Diagn Microbiol Infect Dis	Exp Pathol	Image J Nurs Sch
Digestion	FDA Drug Bull	Immun Infekt
Drug Alcohol Depend	Fed Proc	Immunobiology
Drug Chem Toxicol	Fertil Steril	Immunogenetics
Drug Intell Clin Pharm	Folia Histochem Cytobiol	Immunol Invest
Drug Metab Dispos	Food Chem Toxicol	Immunol Res
Drug Metab Rev	Foot Ankle	Immunol Rev
Drug Nutr Interact	Forstschr Kieferorthop	Immunology
Drug Ther Bull	Fortschr Kiefer Gesichtschir	Immunopharmacology
Drugs	Fortschr Med	Inf Dent
Drugs Exp Clin Res	Fortschr Neurol Psychiatr	Infect Control
Dtsch Med Wochenschr	Fortschr Ophthalmol	Infect Immun
Ear Hear	Gastroenterol Clin Biol	Infection
Ear Nose Throat J	Gastroenterology	Inflammation
Early Hum Dev	Gastrointest Endosc	Injury
East Afr Med J	Gastrointest Radiol	Int Anesthesiol Clin
Emerg Med Clin North Am	Geburtshilfe Frauenheilkd	Int Angiol
Endocr Res	Gen Comp Endocrinol	Int Arch Allergy Appl Immunol
Endocr Rev	Gen Hosp Psychiatry	Int Demogr
Endocrinologie	Gen Pharmacol	Int Dent J
Endocrinology	Gen Physiol Biophys	Int Dev Rev
Endoscopy	Gene	Int Endod J
Environ Health Perspect	Genet Epidemiol	Int Fam Plann Perspect
Environ Res	Genitourin Med	Int J Addict
Enzyme	Genus	Int J Adult Orthodon Orthognath Surg
Epilepsia	Geriatrics	Int J Aging Hum Dev
Ergeb Inn Med Kinderheilkd	Gerontion	Int J Androl
Essays Biochem	Gerontologist	Int J Artif Organs
Eur Arch Psychiatry Neurol Sci	Gerontology	Int J Biomed Comput
Eur Heart J	Growth	Int J Cancer
Eur J Anaesthesiol	Gut	Int J Cardiol
Eur J Appl Physiol	Gynecol Obstet Invest	Int J Clin Pharmacol Res
Eur J Biochem	Gynecol Oncol	Int J Dermatol
Eur J Cancer Clin Oncol	Haemostasis	Int J Epidemiol
Eur J Clin Invest	Hamatol Bluttransfus	Int J Fertil
Eur J Clin Microbiol	Hautarzt	Int J Group Psychother
Eur J Clin Pharmacol	Headache	Int J Gynaecol Obstet
Eur J Drug Metab Pharmacokinet	Health	Int J Gynecol Pathol
Eur J Epidemiol	Heart Lung	Int J Health Plann Manage
Eur J Gynaecol Oncol	Helv Chir Acta	Int J Health Serv

- Int J Hyperthermia
 Int J Immunopharmacol
 Int J Microcirc Clin Exp
 Int J Neurol
 Int J Neurosci
 Int J Obes
 Int J Orthod
 Int J Pediatr Nephrol
 Int J Pediatr Otorhinolaryngol
 Int J Psychiatry Med
 Int J Psychoanal
 Int J Psychophysiol
 Int J Soc Psychiatry
 Int J Sports Med
 Int Ophthalmol
 Int Ophthalmol Clin
 Int Orthop
 Int Rehabil Med
 Int Rev Exp Pathol
 Int Rev Neurobiol
 Int Surg
 Int Urol Nephrol
 Intensive Care Med
 Intensive Care Nurs
 Invest Radiol
 Ir J Med Sci
 Ir Med J
 J Adolesc
 J Allergy Clin Immunol
 J Allied Health
 J Am Acad Dermatol
 J Am Coll Cardiol
 J Am Coll Health
 J Am Osteopath Assoc
 J Ambulatory Care Manage
 J Anal Toxicol
 J Anat
 J Androl
 J Antimicrob Chemother
 J Appl Physiol
 J Appl Toxicol
 J Assoc Pediatr Oncol Nurses
 J Asthma
 J Aud Res
 J Audiov Media Med
 J Bacteriol
 J Behav Med
 J Biol Chem
 J Bone Joint Surg [Am]
 J Bone Joint Surg [Br]
 J Can Assoc Radiol
 J Cancer Res Clin Oncol
 J Cardiovasc Ultrasonography
 J Clin Chem Clin Biochem
 J Clin Endocrinol Metab
 J Clin Gastroenterol
 J Clin Hosp Pharm
 J Clin Hypertens
 J Clin Immunol
 J Clin Invest
 J Clin Lab Immunol
 J Clin Microbiol
 J Clin Neuro Ophthalmol
 J Clin Neurophysiol
 J Clin Oncol
 J Clin Pathol
 J Clin Pharmacol
 J Clin Psychiatry
 J Clin Psychopharmacol
 J Drug Educ
 J Electrocardiol
 J Endocrinol
 J Endocrinol Invest
 J Exp Med
 J Exp Pathol
 J Genet Hum
 J Hand Surg [Am]
 J Hand Surg [Br]
 J Health Soc Behav
 J Hepatol
 J Hypertens
 J Immunoassay
 J Immunogenet
 J Immunol
 J Immunopharmacol
 J Infect
 J Infect Dis
 J Inherited Metab Dis
 J Invest Dermatol
 J Lab Clin Med
 J Laryngol Otol
 J Maxillofac Surg
 J Med
 J Med Chem
 J Med Educ
 J Med Microbiol
 J Med Syst
 J Mol Biol
 J Mol Cell Cardiol
 J Natl Med Assoc
 J Nerv Ment Dis
 J Neurobiol
 J Neurochem
 J Neurogenet
 J Neuroimmunol
 J Neurol
 J Nucl Med
 J Nucl Med Allied Sci
 J Nutr
 J Obstet Gynecol Neonatal Nurs
 J Occup Med
 J Orthop Res
 J Otolaryngol
 J Pathol
 J Pediatr
 J Physiol
 J Postgrad Med
 J Psychiatr Res
 J R Soc Med
 J Radiol
 J Rheumatol
 J Soc Occup Med
 J Sports Sci
 J Steroid Biochem
 J Surg Oncol
 J Surg Res
 J Thorac Cardiovasc Surg
 J Toxicol Environ Health
 J Trauma
 J Trop Med Hyg
 J Trop Pediatr
 J Urol
 J Vasc Surg
 JAMA
 John Hopkins Med J
 Klin Wochenschr
 Lab Invest
 Lancet
 Laryngoscope
 Lasers Surg Med
 Life Sci
 Liver
 Lung
 Mayo Clin Proc
 Med Assoc J
 Med Biol
 Med Care
 Med Clin North Am
 Med J Aust
 Med Lab Sci
 Med Pediatr Oncol
 Medicine
 Metabolism
 Microbiol Immunol
 Microbiol Rev
 Microsurgery
 Minerva Anesthesiol
 Minerva Cardioangiolog
 Minerva Chir
 Minerva Dietol Gastroenterol
 Minerva Endocrinol
 Minerva Ginecol
 Minerva Med
 Minerva Pediatr
 Minerva Psychiatr
 Minerva Stomatol
 Minerva Urol Nefrol
 Muscle Nerve
 N Engl J Med
 Neoplasma
 Nephrologie
 Nephron
 Neurol Res
 Neurology
 NJ Med
 Nouv Rev Fr Hematol
 Nutr Health
 Nutr Rev
 NY J Dent
 NY State J Med
 Obstet Gynecol
 Oncology
 Ophthalmic Surg
 Ophthalmology
 Orthop Clin North Am
 Orthopedics
 Otolaryngol Clin North Am
 Otolaryngol Head Neck Surg
 Pathol Biol (Paris)
 Pathol Immunopathol Res
 Pathol Res Pract
 Pathologie
 Pathology
 Pavlov J Biol Sci
 Pediatrician
 Pediatrics
 Pharmacol Toxicol
 Pharmacology

Pharmacotherapy	Radiologe	Sleep
Postgrad Med	Radiology	South Med J
Postgrad Med J	Radiother Oncol	Spine
Practitioner	Recent Prog Horm Res	Sports Med
Prax Klin Pneumol	Reconstr Surg Traumatol	Steroids
Prep Biochem	Rehabilitation	Surg Clin North Am
Presse Med	Res Exp Med	Surg Radiol Anat
Prev Med	Respir Physiol	Surgery
Proc Soc Exp Biol Med	Respiration	Teratology
Prog Allergy	Rev Environ Health	Therapie
Prog Biochem Pharmacol	Rev Epidemiol Sante Publique	Thorac Cardiovasc Surg
Prog Biophys Mol Biol	Rev Fr Gynecol Obstet	Thorax
Prog Brain Res	Rev Fr Transfus Immunohematol	Thromb Haemost
Prog Cardiovasc Dis	Rev Infect Dis	Tissue Antigens
Prog Clin Biol Res	Rev Invest Clin	Toxicol Appl Pharmacol
Prog Clin Pathol	Rev Mal Respir	Toxicology
Prog Drug Res	Rev Med Interne	Trans Am Ophthalmol Soc
Prog Exp Tumor Res	Rev Pneumol Clin	Trans Assoc Am Physicians
Prog Food Nutr Sci	Röntgenblätter	Trans Med Soc Lond
Prog Hematol	Röntgenpraxis	Trans R Soc Trop Med Hyg
Prog Hemost Thromb	S Afr J Surg	Transfusion
Prog Histochem Cytochem	S Afr Med J	Transplant Proc
Prog Lipid Res	Scand J Clin Lab Invest	Transplantation
Prog Liver Dis	Scand J Gastroenterol	Tubercle
Prog Med Chem	Scand J Haematol	Uremia Invest
Prog Med Genet	Scand J Immunol	Urol Clin North Am
Prog Med Virol	Scand J Infect Dis	Urology
Prog Neurobiol	Scand J Plast Reconstr Surg	Verh Dtsch Ges Herz Kreislaufforsch
Prog Nucl Med	Scand J Prim Health Care	Verh Dtsch Ges Inn Med
Prog Nuclei Acid Res Mol Biol	Scand J Rehabil Med	Verh Dtsch Ges Pathol
Prostaglandins	Scand J Rheumatol	Verh Dtsch Ges Rheumatol
Prostaglandins Leukotrienes Med	Scand J Soc Med	Virchows Arch
Prostate	Scand J Thorac Cardiovasc Surg	West Indian Med J
Psychiatr Clin North Am	Scand J Urol Nephrol	West J Med
Psychiatr Dev	Scand J Work Environ Health	West J Nurs Res
Psychiatry	Schweiz Med Wochenschr	WHO Chron
Psychopathology	Schweiz Rundsch Med Prax	World J Surg
Public Health	Semin Arthritis Rheum	Yale J Biol Med
Public Health Rev	Semin Hematol	Z Erkr Atmungsorgane
Pulse	Semin Liver Dis	Z Gesamt Hyg
Quart J Med	Semin Nucl Med	Z Gesamt Inn Med
Q J Exp Physiol	Semin Oncol	Z Rheumatol
Q J Med	Semin Oncol Nurs	Zahn Mund Kieferheilkd
Q Med Rev	Semin Perinatol	Zahnarzt
Q Rev Biophys	Semin Psychiatry	Zentralbl Allg Pathol
Qld Nurs	Semin Roentgenol	Zentralbl Chir
Radiography	Semin Surg Oncol	Zentralbl Gynäkol
Radiol Clin North Am	Semin Thromb Hemost	Zentralbl Neurochir
Radiol Technol	Semin Urol	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΟΞΥΣΜΩΝ



 **Flixotide**[®]
φλουτικαζόνη
INHALER

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΒΙΒΑΣΜΟΥΣ



ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ
ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ

ΑΝΤΕΔΕΙΞΕΙΣ: Το Flixotide Inhaler αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται μονιλίαση στο στόμα και στο λάρυγγα ή βραχνάδα που υποχωρούν με ξεπλύμα του στόματος μετά την εισπνοή. Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος θα πρέπει να χορηγηθεί β₂-διεγέρτης ταχείας δράσης σε εισπνοές. **ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ - ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Ασθενείς που μεταφερόθηκαν από εισπνοές άλλων στεροειδών ή τους εγχρησιμοποιούν στεροειδή από το στόμα παραμένουν με τον κίνδυνο μειωμένης επινεφροειδικής επάρκειας για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα μετήν 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 εσώκλειόμενη 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.

ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

Aerolin[®]
Σαλβουταμόλη

Flixotide[®]
Φλουτικαζόνη

Serevent[®]
Σαλιμετερόλη



GENESIS

Ελεγχος του άσθματος με φάρμακα που υπερέχουν και δυνατότητα επιλογής της κατάλληλης συσκευής



ΠΡΩΤΟΠΟΡΙΑ *Με* ΕΠΙΛΟΓΗ

GlaxoWellcome
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ